

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et obstétrique**

—
**tome XXIX
publié le 30.11.2005**



*VINGT-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2005*

Intérêt du pet-scan en cancérologie gynécologique

A. DEVILLERS, E. GARIN, F. PRIGENT-LE JEUNE*
(Rennes)

1. INTRODUCTION

La tomographie d'émission de positons (TEP) connaît actuellement un essor considérable en pathologie cancéreuse. Sa place est bien établie dans la prise en charge du cancer du poumon et du lymphome, mais ses indications sont moins bien connues dans le cadre de l'oncologie gynécologique.

Les progrès de l'imagerie par TEP reposent sur l'évolution rapide du matériel en termes de qualité de détection, avec une nette diminution de la résolution spatiale de l'ordre de 6 mm à 8 mm, mais aussi par le couplage des caméras TEP avec des tomodensitomètres (TDM) spiralés multibarrettes. Ces machines hybrides ou morpho-TEP permettent de mieux localiser les foyers d'hyperfixation visibles en TEP par la fusion des images TDM et TEP, et offrent des perspectives d'avenir pour mieux délimiter les champs de radiothérapie.

* Centre Eugène Marquis – Service de médecine nucléaire
Rue de la Bataille Flandres Dunkerque – CS 44229 – 35042 RENNES CEDEX.

2. RAPPELS

La TEP repose sur la détection de photons gamma émis après l'annihilation de positons avec la matière. Le traceur marqué avec un émetteur de positons le plus connu est un analogue du glucose, le [18F]-fluorodésoxy-glucose (18F-FDG). L'isotope est le fluor-18 (18F), émetteur de positons d'une période de 109 minutes. On rappellera que la période se définit comme le temps au bout duquel l'activité initiale a diminué de moitié. Le [18F]-FDG est un médicament de radiopharmacie produit par un industriel. Un cyclotron permet de produire le fluor-18. Un automate de synthèse incorpore le fluor-18 dans le FDG. Après fabrication, le traceur est distribué le plus rapidement possible dans les services de médecine nucléaire à partir du site de production. L'activité administrée par patient est comprise entre 185 et 370 MBq (5 à 10 mCi) et dépend du type de caméra. Un examen TEP délivre une exposition du corps entier de l'ordre de 0,5 mSv par mCi injecté, soit un total de 3 à 5 mSv à comparer avec une tomодensitométrie qui peut atteindre 10 mSv (1).

L'augmentation de la glycolyse est l'une des caractéristiques des cellules cancéreuses (2) associée à une surexpression des transporteurs transmembranaires du glucose, en particulier le GLUT-1. Injecté par voie intraveineuse, le [18F]-fluoro-désoxy-glucose est transporté dans la cellule, où il est rapidement transformé en [18F]-FDG-6-phosphate, où il reste piégé car ce n'est pas un substrat de la glucose-6-phosphate isomérase. Le [18F]-FDG-6-phosphate s'accumule dans les cellules cancéreuses mais aussi dans les cellules inflammatoires activées qui surexpriment les transporteurs GLUT-1 et GLUT-3 (3). Les foyers d'hyperfixation en cas de pathologie infectieuse ou inflammatoire peuvent être à l'origine d'erreurs d'interprétation.

3. TEP-FDG ET CANCER DU SEIN

3.1 TEP-FDG et diagnostic initial

Le tissu mammaire peut fixer le FDG de façon physiologique, cette fixation est essentiellement liée à la densité du tissu mammaire et dépend aussi du statut hormonal. Ces hyperfixations modérées ne gênent pas la visualisation des lésions pathologiques (4). L'intense cap-

tation du FDG, typique de la majorité des tumeurs malignes du sein, devrait théoriquement permettre de différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes.

Les études récentes (5, 6) concernant la caractérisation des lésions cancéreuses mammaires par la TEP – FDG ont montré une sensibilité (Se) globale de 80 à 93 % et une spécificité (Sp) de 75 % à 76 %. Cette sensibilité semble dépendante de la taille des lésions étudiées et du type histologique. Dans l'étude d'Avril (6), aucun cancer de taille de moins de 5 mm (pT1a) n'était détecté, contre 12,5 % pour des cancers entre 5 et 10 mm (pT1b), 62,5 % entre 10 et 20 mm (pT1c), 92 % entre 20 mm et 50 mm (pT2) et 100 % au-delà de 50 mm (pT3). L'histologie tumorale peut également influencer la fixation du FDG. Le taux de faux négatifs serait plus élevé dans les tumeurs lobulaires que dans les tumeurs canalaire (6, 7). Certaines lésions bénignes fixant le FDG, ont été rapportées, telles que des fibroadénomes ou des dysplasies fibreuses (8).

La place de la TEP-FDG paraît limitée dans la stratégie diagnostique du cancer primitif. En revanche, dans certains cas où les performances de la mammographie sont limitées comme les seins denses, les prothèses mammaires, les antécédents de chirurgie mammaire, la TEP-FDG pourrait apporter des informations complémentaires.

3.2 TEP-FDG et stadification lymphatique

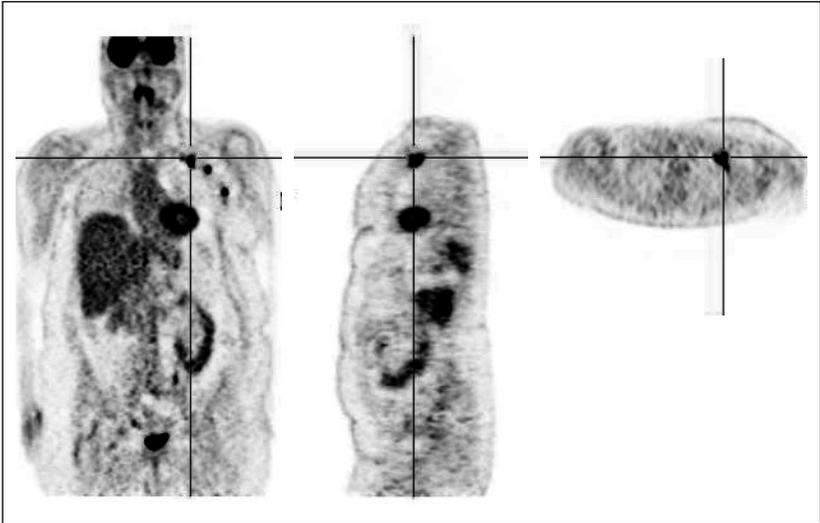
Le statut ganglionnaire axillaire est un élément pronostique majeur dans le cancer du sein opérable. Sa connaissance reposait initialement sur le curage axillaire. La technique du ganglion sentinelle proposée à des patientes à un stade précoce de cancer permet de limiter la morbidité du curage. La TEP a été proposée pour sélectionner les patientes nécessitant un curage. Les performances de la TEP sont décevantes comparées à la technique du ganglion sentinelle ou du curage axillaire avec une sensibilité allant de 20 % (9, 10) à 40 % (11). *La précision de la TEP-FDG n'est pas suffisante pour remplacer l'exploration chirurgicale du creux axillaire.*

Dans les cancers localement plus évolués, la TEP-FDG serait plus performante que l'imagerie conventionnelle classique pour le diagnostic des métastases ganglionnaires extra-axillaires, osseuses ou viscérales (13). En ce qui concerne la détection des métastases osseuses, la sensibilité de la TEP semble inférieure à celle de la scintigraphie osseuse, en particulier dans le cas de métastases ostéoblastiques (14). Des études prospectives évaluant la TEP-FDG comme méthode

unique de stadification chez les patientes à risque, en explorant une grande partie du corps en un seul examen, sont en cours.

3.3 TEP-FDG et récidives du cancer du sein

L'apport de la TEP dans la détection de la récidive tumorale est reconnu dans deux circonstances, l'une lors de suspicion de récidive clinique ou d'imagerie, l'autre chez des patientes présentant une augmentation isolée des marqueurs tumoraux après traitement initial (15, 16, 17). Dans Figure 1. Bilan avant chirurgie d'une récidive axillaire gauche a priori localisée, chez une patiente aux antécédents de cancer du sein droit opéré. Présence de multiples foyers hypermétaboliques en regard du creux axillaire, se prolongeant en sous-claviculaire gauche



une récente méta-analyse (18) portant sur 16 études dans le diagnostic de la récidive, la sensibilité moyenne de la TEP est de 92,7 %, et la spécificité moyenne de 81,6 %. Figure 1.

3.4 TEP-FDG et prédiction de la réponse à la chimiothérapie

Il s'agit de savoir si la TEP-FDG pourrait être utile pour repérer de façon précoce les mauvais répondeurs à une chimiothérapie afin de modifier le traitement avant d'attendre les résultats des examens classiques d'évaluation. Deux groupes de patientes sont concernés, celles qui sont porteuses de cancer localement évolué a priori sans métastase, qui vont bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante, et celles métastatiques chez qui l'on souhaite voir rapidement l'efficacité de la chimiothérapie sur la tumeur et les métastases.

L'efficacité du traitement se traduit par une chute rapide du métabolisme du glucose repérée par la TEP-FDG dès la première cure de chimiothérapie (19-23). Se pose le problème de la valeur seuil dans la baisse de fixation du FDG au sein du tissu tumoral après une cure de chimiothérapie, permettant de sélectionner les bons et les mauvais répondeurs. À titre d'exemple, cette valeur seuil peut passer de 20 % selon Smith (20) à 55 % pour Schelling (19). La TEP-FDG ne permet pas de distinguer une réponse histologique complète d'une lésion résiduelle microscopique (19, 20, 23). Ainsi, dans l'étude de Bassa (21), seulement 42 % des métastases ganglionnaires et 75 % des tumeurs primitives présentant encore une maladie résiduelle en fin de chimiothérapie étaient correctement détectées par la TEP.

Des études sont toujours en cours dans cette indication.

4. TEP-FDG ET CANCER DE L'OVAIRE

4.1 TEP-FDG et diagnostic initial

Il existe une fixation ovarienne physiologique, celle-ci augmente en période ovulatoire ou en cas d'oligoménorrhée (24). Dans le cas de tumeurs épithéliales, une étroite corrélation a été observée entre la fixation du FDG et la prolifération cellulaire, le grade histologique et l'expression du GLUT-1 (25, 26). Plusieurs auteurs ont évalué la capacité de la TEP-FDG pour distinguer les tumeurs annexielles avec des sensibilités très variables, allant de 58 à 94 % en fonction de la prévalence des tumeurs malignes, et une spécificité de 54 à 80 % (26, 27). Certaines lésions bénignes comme les kystes du corps jaune, les lésions inflammatoires, sont responsables de faux positifs, ce qui explique un manque de spécificité de cet examen. Certaines tumeurs

moins agressives telles les tumeurs borderline, de type adénocarcinome séreux ou mucineux sont connues pour être causes de faux négatifs (27).

La TEP a peu de place dans le diagnostic différentiel tumeur bénigne ou maligne de l'ovaire.

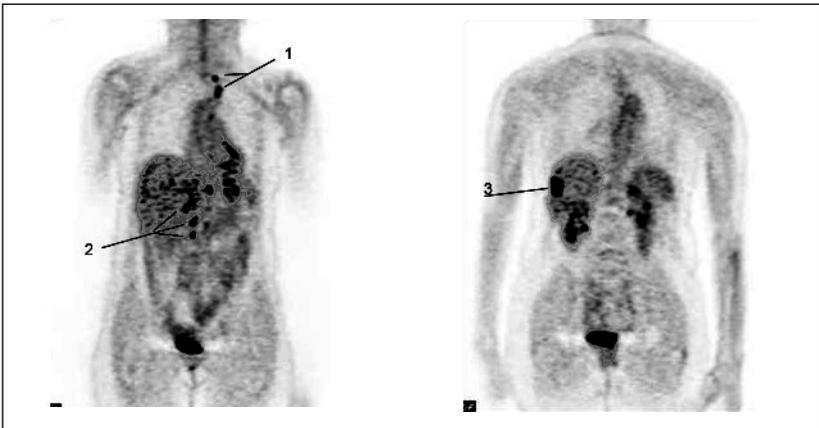
4.2 TEP-FDG et bilan d'extension

L'association TDM et TEP-FDG augmente les performances de détection des lésions abdomino-pelviennes (28), mais la chirurgie demeure le meilleur moyen d'effectuer le bilan loco-régional. *L'intérêt de la TEP repose sur la recherche de métastases à distance.*

4.3 TEP-FDG et récurrence

La TEP-FDG est un examen complémentaire efficace pour confirmer une récurrence suspectée sur un examen clinique, un scanner anormal ou une élévation du CA 125. Dans une méta-analyse récente (29), la sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG dans cette indication se situent respective-

Figure 2. Patientte traitée en avril 2003 d'un carcinome ovarien (stade III) par chirurgie puis chimiothérapie. Suivi régulier sans particularité jusqu'en 12/03. Augmentation régulière du Ca 125, bilan morphologique normal. Confirmation d'une récurrence avec présence d'adénopathies latérotrachéales gauches (1), lombo-aortiques (2), métastase hépatique (3)



ment à 90 % (extrêmes 82-95 %) et 86 % (extrêmes 67-96 %) comparé au bilan conventionnel, 68 % (extrêmes 49 -83 %) et 58 % (33-80 %).

La TEP permet de détecter la récurrence souvent suspectée par une élévation isolée du CA 125 avec une sensibilité de 96 % (extrêmes 88-99) et 80 % (extrêmes 44-97) (29). Les lésions détectées sont en général supra-centimétriques, et les lésions péritonéales de petite taille restent souvent méconnues. Figure 2.

La TEP peut donc orienter le geste chirurgical mais ne permet pas d'évaluer la maladie résiduelle microscopique comme en témoignent les résultats décevants des études prospectives comparant les résultats de la TEP-FDG avec ceux de la chirurgie de « second look » chez des patientes en rémission complète clinique, biologique et radiologique (30, 31). La sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG dans la recherche de récurrences occultes notamment avant chirurgie de second look sont en moyenne de 54 % (extrêmes 39-69 %) et 73 % (extrêmes 56-87) (29). Il ne paraît pas licite pour les partisans de l'opération de second look de remplacer cette intervention par une TEP-FDG, mais à suivre...

Dans une étude prospective de Kim (32) incluant 55 patientes pour des cancers localement avancés (stade III et stade IV), la survie sans progression n'était pas significativement différente ($p < 0,29$) entre le groupe de patientes évaluées par TEP après chirurgie et chimiothérapie première et le groupe de patientes évaluées par chirurgie de second look. L'auteur souligne l'absence de différence significative ($p < 0,12$) en termes de survie sans récurrence chez les patientes TEP négatives ou laparotomie négatives, ce qui pourrait indiquer que dans ces stades évolués un geste chirurgical pourrait être remplacé par la TEP.

5 TEP-FDG ET CANCER DU COL

5.1 TEP-FDG et diagnostic initial

Les cancers du col présentent une surexpression du transporteur de glucose GLUT-1 (33) par rapport au col sain ou présentant des lésions bénignes (34). Sauf pour les tumeurs micro-invasives, la sensibilité de la TEP-FDG pour détecter la tumeur varie de 91 à 100 % (35-37). La stadification des cancers du col repose sur l'extension de la tumeur. La classification la plus largement utilisée est celle de la FIGO, admise comme un facteur pronostique déterminant des cancers du col utérin. L'étude d'autres facteurs pronostiques tels que la taille

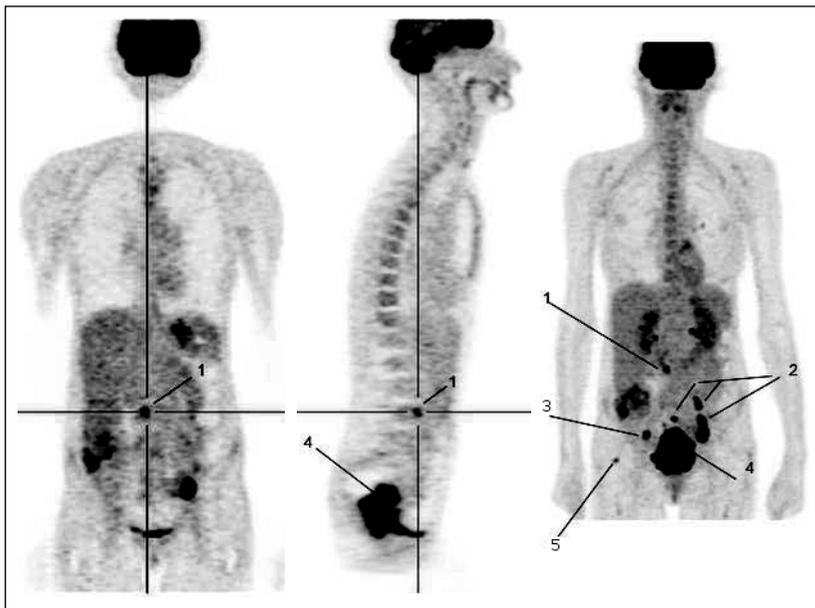
de la tumeur et l'extension ganglionnaire, non pris en compte par la classification de la FIGO, permet de déterminer, au sein des cancers du col, des sous-groupes à pronostic plus grave pour lesquels les traitements devront être plus agressifs.

L'examen clinique et surtout l'IRM sont plus performants que la TEP-FDG pour évaluer la taille et l'extension de la tumeur aux structures adjacentes (paramètres, vagin, corps utérin) (38). La TEP-FDG apporte des informations sur le comportement fonctionnel de la tumeur, et pourrait être utile pour préciser le volume cible en radiothérapie (39).

5 2. TEP-FDG et bilan d'extension

La manière la plus fiable de connaître le statut ganglionnaire est la réalisation d'une lymphadénectomie avec examen anatomopathologique des ganglions prélevés mais elle est grevée d'une morbidité non négligeable. Au niveau pelvien, plusieurs études ont montré la supériorité de la TEP-FDG sur les techniques d'imagerie habituelles (29, 40). Reinhard (41) a comparé la TEP-FDG et l'IRM en confrontant les résultats des deux techniques aux données histologiques après lymphadénectomie pelvienne. La sensibilité de la TEP-FDG et sa spécificité ont été évaluées à 81 et 99 % versus 67 % et 97 % pour l'IRM. Cette sensibilité de la TEP-FDG s'effondre pour le dépistage des métastases pelviennes infracliniques et microscopiques (40-43) ce qui justifie la lymphadénectomie pelvienne. L'indication de la lymphadénectomie para-aortique en vue de la stadification n'est pas réalisée de façon systématique. À partir des résultats de quatre études prospectives (36, 40-42), la sensibilité poolée de la TEP-FDG dans la détection des ganglions para-aortiques est de 84 % et la spécificité de 95 %. Dans trois de ces études (40-42), le TDM ou l'IRM étaient normales. Grisby (43) a montré par analyse multivariée, lors d'une étude rétrospective concernant 101 patientes, que l'absence d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique en TEP-FDG est le facteur pronostique le plus puissant de survie sans récurrence. Singh (44) a évalué chez 47 patientes avec un cancer de stade IIIB la survie à 3 ans en fonction des résultats de la TEP-FDG corps entier. La survie à trois ans était de 73 % chez les patientes sans métastase lymphatique, de 58 % chez celles ayant des métastases pelviennes, de 29 % pour les patientes ayant à la fois des métastases para-aortiques et pelviennes et de 0 % chez les patientes ayant des métastases sus-claviculaires.

Figure 3. Bilan d'extension d'une volumineuse tumeur du col. Présence de plusieurs foyers hypermétaboliques anormaux correspondant à des adénopathies lombo-aortiques (1), d'adénopathies pelviennes et iliaques droites et gauches (2, 3), à la tumeur du col (4), et à un foyer osseux fémoral (5)



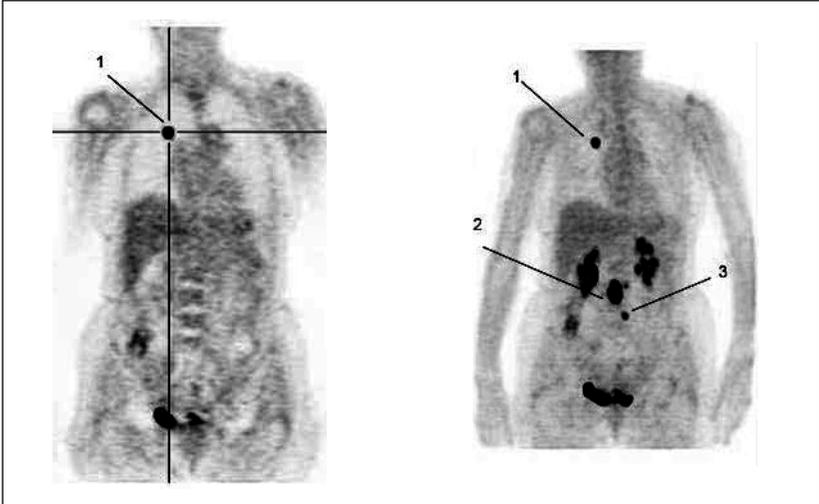
L'examen TEP-FDG est utile pour prédire le statut ganglionnaire pelvien, lombo-aortique. Elle peut aussi détecter des métastases à distance non connues, en particulier osseuses et pulmonaires (45). Figure 3.

La TEP-FDG pourrait être utilisée pour améliorer les champs d'irradiation, permettant une meilleure application des doses sur les volumes tumoraux (39, 46, 47). Des études sont menées dans ce sens avec le développement des nouvelles machines hybrides TEP/TDM (48).

5.3 TEP-FDG et réponse ou récurrence après traitement

La détection précoce de la récurrence du cancer du col a un impact direct en termes d'amélioration de la survie car certaines patientes pourront bénéficier d'une thérapie de sauvetage par radiothérapie

Figure 4. Forte suspicion de récurrence d'un carcinome du col utérin traité, devant la découverte d'un nodule pulmonaire lobaire supérieur D et d'un doute sur des adénopathies rétropéritonéales à la TDM. Confirmation des lésions avec présence d'un foyer hypermétabolique intense pulmonaire (1) d'adénopathies cœliaques (2) et lombo-aortiques (3)



et/ou chirurgie. La détection de la récurrence par TDM ou IRM est souvent difficile dans des territoires remaniés par les traitements antérieurs. À la lecture des premières études (49-56), la TEP-FDG semble être utile dans le diagnostic de la récurrence, en cas d'augmentation isolée des marqueurs tumoraux et imagerie normale ou douteuse ou en cas de récurrence prouvée dans le bilan d'extension. Si la sensibilité de l'examen est bonne, sa spécificité est moindre et il convient d'être prudent dans l'interprétation. Figure 4

La TEP semble capable d'améliorer la détection de la récurrence avec deux bénéfices potentiels : améliorer la survie et réduire la morbidité.

Dans une étude récente (57) 76 patientes ont bénéficié d'une TEP-FDG avant et après traitement par radio-chimiothérapie. La persistance d'un examen TEP-FDG anormal en suivi thérapeutique a été observée dans 18 % des cas (14 sur 76) au niveau cervical, dans 16 % des cas au niveau des ganglions pelviens (9 sur 55), dans 45 % des cas au niveau des ganglions para-aortiques (5 sur 11) et dans 75 % des cas au niveau sus-claviculaire (3 sur 4). Onze patientes ont présenté une anomalie sur un nouveau site en dehors des champs de radiothérapie.

La survie sans récurrence à deux ans a été de 86 % chez les patientes avec un TEP-FDG normal et de 40 % en cas d'anomalie. Aucune patiente ayant présenté un nouveau site de fixation n'a survécu à deux ans. Une analyse multivariée a montré que la persistance ou la survenue d'une anomalie à la TEP-FDG après traitement est le facteur pronostique défavorable le plus puissant ($p < 0,0001$).

L'impact thérapeutique de l'utilisation de la TEP dans la prise en charge des récurrences des cancers du col a été étudié (51, 58, 59) et modifie le schéma thérapeutique initial dans plus de 50 % des cas. Pour Lai (51), la TEP a conduit à des modifications thérapeutiques chez 55 % des patientes (22/40). Un traitement curatif est devenu palliatif dans 2/3 des cas.

Il faut mentionner une étude (56) portant sur les performances de la TEP-FDG pour détecter les récurrences précoces, incluant 249 patientes traitées pour un cancer du col non suspectes de récurrence. Toutes les lésions suspectes en TEP-FDG ont été évaluées par scanner, IRM et biopsies. La sensibilité et la spécificité de la TEP-FDG pour détecter précocement les récurrences sont respectivement de 90,3 et de 76,1 % (59). Il reste à mener des enquêtes de coût efficacité.

Résumé

Il s'agit d'une mise au point sur l'intérêt de la tomographie par émission de positons au [18F]-fluorodésoxy-glucose (18F-FDG) dans la prise en charge des cancers gynécologiques du sein, de l'ovaire, du col. Pour chaque localisation, nous avons tenté de préciser aux cliniciens l'apport de cette technique, d'en préciser les limites et les indications, pour lesquelles des études prospectives sont encore à mener.

Bibliographie

1. Le Bars D. L'environnement d'une caméra TEP. *Revue de l'ACOMEN* 1999; 5: 165-8.
2. Warburg O, Posener K, Negelein E. The metabolism of cancer cells. *Biochem Zschr* 1924; 152: 129-69.
3. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, Kanegae K, Zhao S, Hikosaka K et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med* 2001; 42: 1551-5.
4. Vranjesevic D, Schiepers C, Silverman D, Quon A, Villalpando J, Dahlbom M et al. Relationship between 18F-FDG uptake and breast density in women with normal breast tissue. *J Nucl Med* 2003; 44: 1238-424.
5. Schirrmeister H, Kuhn T, Guhlmann A et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 351-8.
6. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3495-502.
7. Avril N, Menzel M, Dose J et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001; 42: 9-16.
8. Avril N, Bense S, Ziegler S, Dose J, Weber W, Laubenbacher C et al. Breast imaging fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med* 1997; 38: 1186-97.
9. Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003 Jul; 10(6): 622-7.
10. Fehr MK, Hornung R, Varga Z, Burger D, Hess T, Haller U, Fink D, von Schulthess GK, Steinert HC. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 2004 Mar-Apr; 10(2): 83-4.
11. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Law C, Levine MN, Sanders K, Tandan VR. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004 Sep; 11(9): 846-53.
12. Van Der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 619-24.
13. Van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EF, Boom RP, van Geldere D et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1253-9.
14. Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, Aramaki T, Morimoto N, Endo M, Furukawa H, Uchida Y, Watanabe J. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005 Apr; 184(4): 1266-73.
15. Liu CS, Shen YY, Lin CC, Yen RF, Kao CH. Clinical impact of [(18)F]FDG-PET in patients with suspected recurrent breast cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 2002 Jul; 32(7): 244-7.
16. Suarez M, Perez-Castejon MJ, Jimenez A, Domper M, Ruiz G, Montz R, Carreras. Early diagnosis of recurrent breast cancer with FDG-PET in patients with progressive elevation of serum tumor markers. *Q J Nucl Med* 2002 Jun; 46(2): 113-21.
17. Grahek D, Montravers F, Kerrou K, Aide N, Lotz J, Talbot J. [18F]FDG in recurrent breast cancer: diagnostic performances, clinical impact and relevance of induced changes in management. *Eur J Nucl Med* 2004; 31: 179-88.
18. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005 Mar; 90(2): 105-12.
19. Schelling M, Avril N, Nahrig J et al. Positron emission tomography using [18F]-fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1689-95.
20. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW et

- al. Positron emission tomography using [18F]-fluorodeoxyglucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1676-88.
21. Bassa P, Kim EE, Inoue T. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 931-8.
22. Krak NC, Van Der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Twisk JW, Van Der Wall E, Lammertsma AA. Measuring [18F]-FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 15: 15.
23. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer* 2002; 38: 375-9.
24. Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 266-71.
25. Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y et al. Expression of Glut-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [F-18]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of ovary. *Int J Cancer* 2004; 109: 926-32.
26. Romer W, Avril N, Dose J et al. Metabolic characterization of ovarian tumors with positron emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1997; 166: 62-8.
26. Schroder W, Zimny M, Rudlowski C, Bull U, Rath W. The role of [18F]-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography ([18F]-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 117-22.
27. Schroder W, Wolters S, Cremerius U, Rath W, Bull U. ([18F]-fluorodeoxyglucose PET in ovarian carcinoma: methodology and preliminary results). *Nuklearmedizin* 1997; 36: 228-33.
28. Yoshida Y, Kurokawa T, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Kotsuji F. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004 Jan; 182(1): 227-33.
29. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 Apr; 97(1): 183-91.
30. Rose PG, Faulhaber P, Miraldi F, Abdul-Karim FW. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 17-21.
31. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C et al. Whole-body positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 175-81.
32. Kim S, Chung JK, Kang SB, Kim MH, Jeong JM, Lee DS, Lee MC. [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Feb; 31(2): 196-201.
33. Yen TC, See LC, Lai CH, Yah-Huei CW, Ng KK, Ma SY, Lin WJ, Chen JT, Chen WJ, Lai CR, Hsueh S. 18F-FDG uptake in squamous cell carcinoma of the cervix is correlated with glucose transporter 1 expression. *J Nucl Med* 2004 Jan; 45(1): 22-9.
34. Mendez LE, Mancini N, Cantuaria G et al. Expression of glucose transporter-1 in cervical cancer and its precursors. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 138-43.
35. Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, Bernshaw D, McKenzie AF. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged locoregionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 263-71.
36. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgical-pathologic study. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 41-5.
37. Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wahl RL. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 1999; 40: 1125-31.
38. Belhocine T, De Barse C, Hustinx R, Willems-Foidart J. Usefulness of [18F]-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1132-9.

39. Malyapa RS, Mutic S, Low DA et al. Physiologic FDG-PET three-dimensional brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1140-6.
40. Yeh LS, Hung YC, Shen YY et al. Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings. *Oncol Rep* 2002; 9(6): 1289-92.
41. Reinhardt MJ, Ehrhrit-Braun C, Vogelgesang D et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001; 218(3): 776-82.
42. Lin WC, Hung YC, Yeh LS et al. Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings. *Gynecol Oncol* 2003; 89(1): 73-6.
43. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3745-9.
44. Singh AK, Grigsby PW, Dehdashti F, Herzog TJ, Siegel BA. FDG-PET lymph node staging and survival of patients with FIGO stage IIb cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 489-93.
45. Kerr IG, Manji MF, Powe J, Bakheet S, Al Suhaibani H, Subhi J. Positron emission tomography for the evaluation of metastases in patients with carcinoma of the cervix: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 477-80.
46. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW et al. PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes-a dose-escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 28-35.
47. Miller TR, Grigsby PW. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 353-9.
48. Esthappan J, Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, Zoberi I, Dehdashti F, Miller TR, Bosch WR, Low DA. Treatment planning guidelines regarding the use of CT/PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Mar 15; 58(4): 1289-97.
49. Unger JB, Ivy JJ, Connor P, Charrier A, Ramaswamy MR, Ampil FL, Monsour RP. Detection of recurrent cervical cancer by whole-body FDG PET scan in asymptomatic and symptomatic women. *Gynecol Oncol* 2004 Jul; 94(1): 212-6.
50. Chang TC, Law KS, Hong JH, Lai CH, Ng KK, Hsueh S, See LC, Chang YC et al. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. *Cancer* 2004 Jul 1; 101(1): 164-71.
51. Lai CH, Huang KG, See LC, Yen TC, Tsai CS, Chang TC, Chou HH, Ng KK et al. Restaging of recurrent cervical carcinoma with dual-phase [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Cancer* 2004 Feb 1; 100(3): 544-52.
52. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003 Jul; 90(1): 186-90.
53. Park DH, Kim KH, Park SY, Lee BH, Choi CW, Chinn SY. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: computed tomography versus positron emission tomography. *Korean J Radiol* 2000 Jan-Mar; 1(1): 51-5.
54. Sun SS, Chen TC, Yen RF, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Value of whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer. *Anticancer Res* 2001 Jul-Aug; 21(4B): 2957-61.
55. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 186-90.
56. Ryu SY, Kim MH, Choi SC, Choi CW, Lee KH. Detection of early recurrence with [18F]-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 347-52.
57. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Mutch DG. Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Mar 15; 55(4): 907-13.
58. Yen TC, See LC, Chang TC, Huang KG, Ng KK, Tang SG, Chang YC et al. Defining the priority of using 18F-FDG PET for recurrent cervical cancer. *J Nucl Med* 2004 Oct; 45(10): 1632-9.
59. Belhocine T, Thille A, Fridman G, Albert A, Seidel L, Nickers P, Kridelka F, Rigo P. Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002 Oct; 87(1): 90-7.