

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Actualités et perspectives en tomographie par émission de positons : évolutions technologiques et nouveaux traceurs

G. BONARDEL, E. GONTIER, C. DECHAUD, M. SORET,
H. FOEHRENBACH *
(Paris)

Résumé

Depuis son introduction dans la pratique clinique dans les années 1990, la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (18F-FDG) est devenue un examen incontournable pour la prise en charge d'un grand nombre d'affections néoplasiques. En raison de ses performances supérieures à la tomodensitométrie seule (TDM) et de son impact majeur sur la prise en charge thérapeutique en carcinologie gynécologique, son emploi est devenu un standard pour le bilan d'extension des cancers avancés du col de l'utérus lors de leur prise en charge initiale ou de leurs récives, et également pour la détection de la récive du cancer de l'ovaire ou du sein en cas d'augmentation des marqueurs sériques, et pour effectuer le bilan d'extension de cette récive lorsqu'une chirurgie optimale peut être envisagée. La dimension métabolique de la technique lui permet de fournir des informations pronostiques complémentaires. Le développement d'appareillages hybrides, forme aboutie

* Hôpital d'instruction des armées du Val de Grâce - Service de médecine nucléaire -
74 boulevard du Port Royal - 75230 Paris cedex 05

Correspondance : gerald.bonardel@free.fr

de la technique désormais disponible partout en France, associant TEP et TDM de dernière génération, permet d'envisager un bilan complet, métabolique et anatomique de la maladie en une seule procédure d'imagerie médicale. De nouveaux appareillages hybrides associant TEP et IRM sont en cours d'installation un peu partout en Europe et, comme pour les TEP-TDM, le problème de la place de la TEP en tant qu'examen substitutif et non plus additionnel va se poser de plus en plus dans les années à venir. D'un point de vue métabolique, afin de dépasser les limites du 18F-FDG, de nouveaux traceurs sont d'ores et déjà disponibles en pratique clinique dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché et d'autres sont appelés à étendre la palette du médecin nucléaire pour améliorer encore les performances de la TEP et ainsi optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients. Au-delà de ces indications désormais admises, ces nouveaux équipements dynamisent d'autres applications telles que l'optimisation des champs de radiothérapie, et surtout l'évaluation de l'efficacité thérapeutique qui devrait, dans les années à venir, devenir la principale indication de cette technique d'imagerie morpho-métabolique au potentiel immense pour ce qui est de la prédiction de l'efficacité des traitements.

Mots clés : tomographie par émission de positons (TEP), fluorodésoxyglucose (FDG), cancer, col de l'utérus, ovaire, sein, bilan d'extension, récidive, évaluation thérapeutique, pronostic

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Gérald Bonardel, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

La tomographie par émission de positons (TEP) produit des images dans les trois plans de l'espace de la distribution *in vivo* d'un traceur radioactif préalablement injecté à un patient après un délai d'attente dépendant de la physiologie du traceur. Cette technique de médecine nucléaire est devenue incontournable dans de nombreuses situations cliniques en oncologie [1-3]. Introduite dans la pratique clinique dans de nombreux pays au début des années 90, elle ne s'est développée que lentement en France depuis le début des années 2000. Si le parc d'appareillages est désormais bien développé sur le territoire, il n'en est pas de même pour le maillage des unités de synthèse ou cyclotrons, garants du développement de nouveaux traceurs représentant eux-mêmes la puissance et l'avenir de la technique. Au-delà de

ces aspects techniques, le frein représenté par la composante humaine et son inertie concernant ses difficultés à changer ses pratiques et à intégrer pleinement cette technique révolutionnaire dans l'arsenal diagnostique des affections cancéreuses constitue le principal écueil de son développement. Aussi, ce qui est considéré d'actualité en TEP outre-Atlantique ou chez certains de nos voisins européens peut faire figure de science-fiction pour bon nombre d'équipes françaises eu égard à ce retard plus culturel que technique ou logistique. Cet article se propose de faire brièvement le point concernant trois domaines majeurs de la technique, à savoir les radiotraceurs, les appareillages et leur utilisation en pratique clinique à chaque fois selon deux aspects : ce qui est d'actualité sur le territoire fin 2010 et quelles seront les perspectives dans les années à venir pour ces trois points.

1. APPAREILLAGES

1.1. Actualités

Les premières applications de l'imagerie à positons ont été rapportées il y a plus de 50 ans en 1951 par Sweet *et al.* [4]. À l'époque, il s'agissait d'une simple sonde de détection utilisée en coïncidence pour tenter de localiser les tumeurs cérébrales. Les premières images de TEP [5] utilisant un anneau tomographique et des reconstructions par rétroprojection filtrée furent publiées en 1976. Elles concernaient l'imagerie du métabolisme oxydatif par l'oxygène 15 et déjà du métabolisme du glucose avec une molécule marquée par le carbone 11 ainsi que celui du squelette avec le fluor 18. Les premières images de TEP-FDG furent publiées en 1979 par Phelps *et al.* [6]. Dès lors les industriels n'ont eu de cesse d'augmenter les performances des appareillages de TEP en termes de sensibilité de détection et de gain en résolution spatiale au travers d'une recherche soutenue concernant les scintillateurs, l'électronique de détection et les algorithmes de reconstruction. Une étape majeure dans ce processus date de 2001 avec la commercialisation des appareillages hybrides, forme aboutie de la technique, associant TEP et TDM dans la même machine. Cette association permet de réaliser deux types d'images métaboliques et anatomiques presque simultanément avec un patient dans la même position. Outre le fait qu'un tel dispositif permet de réduire considérablement le temps d'examen, il permet d'envisager un bilan

complet, métabolique et anatomique, de la maladie en une seule procédure d'imagerie médicale. Le terme de TEP, utilisé par défaut, sous-entend dorénavant un appareil hybride (TEP-TDM ou TEP-scanner). Plus récemment, l'utilisation de la technologie du temps de vol en tomographie par émission de positons constitue l'évolution la plus marquante dans le domaine avec un gain important en résolution spatiale. La présence de scanners multicoupes de dernière génération au sein des appareillages de TEP pose actuellement la problématique de l'utilisation de l'information scannographique sous-jacente et deux courants s'opposent sur ce sujet. S'il est acquis que les TDM embarqués constituent avant tout des dispositifs de correction d'atténuation sans laquelle l'information TEP ne serait pas exploitable, certaines équipes dégradent volontairement la qualité du TDM sous couvert de radioprotection pour le limiter à un simple repérage anatomique (justifiant par là même la réalisation de la TEP de manière additionnelle par rapport aux examens radiologiques), alors que d'autres entendent proposer une optimisation de la qualité diagnostique du TDM, incluant l'injection de produit de contraste vasculaire quand la question clinique l'impose, proposant ainsi une double interprétation à la fois morphologique et métabolique (la TEP devenant ainsi un examen totalement substitutif à l'imagerie morphoradiologique seule). Sans vouloir opposer ces deux écoles de manière dichotomique et systématique, sachant que les jeunes générations de médecins nucléaires sont de plus en plus formées au concept d'imagerie oncologique, on devrait voir une adaptation raisonnée des pratiques au cas par cas. En effet, lors du bilan d'extension initial d'une pathologie néoplasique, l'imagerie radiologique dédiée précède souvent la réalisation de la TEP pour laquelle l'information métabolique prédomine ; dans ce cas la TDM sous sa forme « low dose » peut être envisagée. En revanche, dans les indications de suspicion de récurrence ou d'évaluation de l'efficacité thérapeutique, la TEP est de plus en plus réalisée en première intention et dans ce cas, compte tenu de sa capacité à fournir la double information morphologique et métabolique avec de meilleures performances diagnostiques que l'imagerie morphologique seule, pour des raisons d'économie de santé, de radioprotection et d'efficacité, elle devrait constituer non seulement l'examen de référence mais également le seul examen pratiqué. D'un point de vue quantitatif, si la France est longtemps restée en retard quant au développement de la technique, nous sommes à l'heure actuelle avec une densité d'1 TEP-TDM pour 800 000 habitants (soit près de 80 appareils en fonctionnement dans des centres de médecine

nucléaire publics et privés) à même de répondre à la demande d'examens.

1.2. Perspectives

Se basant sur le constat désormais parfaitement établi dans la littérature de la supériorité diagnostique des appareillages hybrides TEP-TDM par rapport au TDM seul et même par rapport à la réalisation additionnelle d'une TEP seule et d'une TDM seule, les industriels développent depuis peu des machines hybrides de TEP-IRM dont les premiers appareils ont été installés en Amérique du Nord et en Europe en début d'année 2010. Comme pour la TEP-TDM, la plus-value de cette technique hybride par rapport aux appareillages seuls est à démontrer mais en onco-gynécologie, compte tenu de l'importance de l'imagerie IRM pour les néoplasies mammaires, ovariennes et utérines, les travaux de ces équipes seront à surveiller de près. Là encore, avec ce type d'appareils vont se poser les questions de la place de cette technique et de la formation des médecins imageurs, sachant que la double compétence de tels médecins qui deviendraient, de fait, des « onco-imageurs » semble préférable au long court à une éventuelle double signature.

2. RADIOTRACEURS

2.1. Actualités

Comme toutes les modalités de médecine nucléaire, l'appareillage, aussi perfectionné soit-il, ne constitue que le récepteur du signal fourni par le radiopharmaceutique, véritable porteur de la dimension métabolique et des performances cliniques de la technique. Ainsi, parallèlement à leurs caractéristiques anatomiques, les tumeurs malignes ont un certain nombre de caractéristiques physiologiques et métaboliques. Les radiopharmaceutiques marqués avec des émetteurs de positons exploitent ces différentes caractéristiques. Parmi ceux-ci, le 18F-FDG, marqueur du métabolisme glucidique, constitue le radiotracer le plus utilisé et celui qui a fait la preuve, depuis plus de 20 ans au travers de très nombreuses études, de son impact majeur dans la prise en charge des affections néoplasiques, en particulier

gynécologiques. Cependant, la technique est très évolutive tant du point de vue des appareillages que des traceurs. Désormais, le 18F-FDG n'est plus le seul traceur disponible en pratique clinique. Fin 2010, trois autres médicaments radiopharmaceutiques également marqués au F18 ont obtenu une AMM. Le 18F-FNa ou fluorure de sodium permet l'imagerie du métabolisme osseux et fournit le même type d'information que la scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au Technétium99m, mais avec une sensibilité et une précision de détection accrues. Cependant, si la résolution spatiale de la TEP est bien supérieure à celle de la TEMP (Tomographie d'Émission Mono-Photonique fournie par une gamma-caméra lors d'une scintigraphie), son coût l'est également de manière très significative. Par ailleurs, en l'absence d'étude comparative prospective entre TEP au 18F-FNa et TEMP aux diphosphonates technétiés, sachant que comme en TEP, les dernières générations de gamma-caméra sont désormais couplées à la TDM, la place de la TEP-FNa n'est actuellement pas parfaitement définie. En supposant qu'il existe une réelle supériorité diagnostique de la TEP par rapport à la TEMP, quelle est sa place par rapport à la TEMP ? Doit-on la réserver à des situations cliniques précises comme une élévation modérée des marqueurs ? Quelle est la place de la TEP-FNa par rapport à la TEP-FDG eu égard au prix de ces différents examens ? Deux autres traceurs sont également disponibles : la 18F-FDOPA, analogue d'acide aminé aromatique, est utilisé comme traceur du métabolisme de la dopamine pour le bilan des tumeurs endocrines et les tumeurs cérébrales primitives ; et la 18F-FCholine, analogue de la choline (précurseur de la biosynthèse des phospholipides membranaires), est utilisé pour le cancer de la prostate et l'hépatocarcinome, mais ces deux derniers radiopharmaceutiques sont moins susceptibles d'être prescrits en onco-gynécologie.

2.2. Perspectives

Aussi intéressant que soit le 18F-FDG en termes de performances diagnostiques par rapport à l'imagerie morphologique seule, ses limites sont connues puisque certaines cellules cancéreuses ne présentent pas d'hypermétabolisme glucidique alors qu'à l'inverse, les cellules inflammatoires sont hyperactives et sont pourvoyeuses de résultats faussement positifs. Ainsi, parmi les traceurs fluorés traçant d'autres voies métaboliques, la 18F-Fluoro-L-Thymidine (18F-FLT) analogue de la thymidine (base de l'ADN), s'accumulant moins que le FDG dans les foyers inflammatoires, pourrait permettre de suivre de façon plus

spécifique la réponse thérapeutique en tant que marqueur de la prolifération cellulaire. Les résultats préliminaires de ce radiopharmaceutique testé dans le cancer du sein, les lymphomes non hodgkiniens agressifs ou encore les gliomes sont encourageants [8]. En marge du 18F-FDG, l'imagerie de l'hypoxie présente également un grand intérêt en radiothérapie et de nouveaux traceurs TEP tentent de trouver leur place dans ce domaine dans le cadre de protocoles de recherche. Le 18F-FMISO est le traceur de l'hypoxie cellulaire le mieux documenté, avec de nombreuses études et corrélations *in vivo* et *in vitro*. Cependant, son emploi en routine se heurte à plusieurs limites comme sa lente fixation par les cellules hypoxiques, un faible rapport signal cible sur bruit de fond et des métabolites radioactifs parasites. De nouveaux traceurs de l'hypoxie sont en cours de développement (64Cu-ATSM et 18F-AZA) et s'ils confirment leurs bonnes performances dans les évaluations cliniques, ils permettront d'identifier les tumeurs ou les régions tumorales hypoxiques. Il sera alors possible d'envisager des thérapies personnalisées plus performantes en cas de lésions hypoxiques. L'analyse globale ou régionale de l'hypoxie tumorale par la TEP trouve ainsi un intérêt accru avec les progrès de la radiothérapie et des traitements anti-angiogéniques [9]. De manière encore plus innovante, les possibilités de marquage offertes par les émetteurs de positons ont permis de remonter plus en amont encore en marquant des substances thérapeutiques et en les transformant ainsi en traceurs radioactifs. Dès lors, la localisation du traceur et son intensité de fixation montrées par la TEP deviennent en soi prédictives de l'efficacité thérapeutique, avant même la première administration de cette substance non marquée à dose thérapeutique. Il est effectivement intuitif de se dire qu'une molécule thérapeutique ne s'accumulant pas dans une lésion donnée n'a aucune chance d'être efficace. Cette hypothèse commence à recevoir des confirmations expérimentales à la fois chez le petit animal et en recherche clinique humaine comme par exemple pour le paclitaxel marqué au fluor 18 [10] ou pour l'imagerie de l'expression de l'intégrine alphaVbêta3 dans le cadre de l'évaluation des traitements anti-angiogéniques [11]. Une variante de ce concept est représentée par l'oestradiol marqué au F18 permettant à l'avance de prédire pour l'ensemble des cibles l'efficacité ou non de l'hormonothérapie [12, 13]. De façon plus moderne, des travaux radiochimiques permettent de préparer des formes marquées d'inhibiteurs de tyrosine kinase, préfigurant l'existence de traceurs permettant d'évaluer la sensibilité cellulaire à certaines thérapies ciblées [14, 15].

3. PRATIQUE CLINIQUE

3.1. Actualités

Limagerie TEP au 18F-FDG apporte à l'heure actuelle un grand nombre de réponses aux questions posées en oncologie gynécologique. Elle est à l'origine d'une littérature très riche, faisant l'objet de travaux de synthèse et de conférences de consensus. L'évolution des données de la littérature est telle qu'une veille bibliographique a été instaurée pour maintenir à jour les standards, options et recommandations sur l'utilisation de la TEP au 18F-FDG [2]. Plus récemment, sous l'égide de la Haute Autorité de santé, la réactualisation du guide du bon usage des examens d'imagerie permet de situer la place de la technique au sein de l'arsenal diagnostique eu égard à ses performances diagnostiques organe par organe. Ainsi en 2010, un examen de TEP-FDG devrait être systématiquement réalisé dans les cas de figures suivants :

- bilan d'extension des cancers du col de stade avancé lors de leur prise en charge initiale ou de leurs récides, notamment pour le bilan d'opérabilité avant exentération pelvienne ;
- détection de la récide du cancer de l'ovaire en cas d'augmentation des marqueurs sériques et pour effectuer le bilan d'extension de cette récide lorsqu'une chirurgie optimale peut être envisagée ;
- détection de la récide du cancer du sein en cas d'augmentation inexplicquée du taux de CA15.3.

L'utilisation des données de la TEP-FDG pour optimiser les champs de radiothérapie se situe à la frontière entre actualités et perspectives. Pour le cancer du col de l'utérus, compte tenu des meilleures performances de la technique pour le diagnostic de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique, de plus en plus d'équipes utilisent les résultats de cet examen pour étendre les champs de radiothérapie aux chaînes ganglionnaires lombo-aortiques en cas de fixation du FDG à ce niveau. En revanche, pour ce qui est du volume cible de la lésion primitive intégrant les données métaboliques (Biological Target Volume), des problèmes physiques de segmentation des images de TEP-FDG non encore résolus de manière consensuelle doivent réserver cette application au domaine de la recherche clinique et ce, quel que soit l'organe [16].

3.2. Perspectives

Limiter la TEP-FDG aux seules indications relatives au diagnostic du cancer, à savoir la caractérisation métabolique et le bilan d'extension, est une attitude que l'on peut qualifier d'historique. En effet, deux autres applications présentent un intérêt clinique majeur : l'utilisation de la TEP pour les informations pronostiques qu'elle apporte sur l'activité des lésions, l'intensité de fixation étant corrélée à l'agressivité des lésions d'une part et d'autre part l'évaluation (+/- précoce) de l'efficacité des traitements, l'intensité de fixation étant corrélée à la viabilité tumorale. Ainsi, Hillner *et al.* [17], en exploitant les données du registre national oncologique dédié à la TEP aux États-Unis dans le cadre bien précis de l'utilisation de la TEP dans l'évaluation des traitements à partir de 10 497 examens réalisés dans 946 centres (dont 90 % de TEP-TDM), notent les éléments suivants : l'utilisation de la TEP-TDM dans cette indication épargne la réalisation d'autres procédures d'imagerie (notamment la TDM seule) ou des gestes diagnostiques invasifs dans 90 % des cas. L'impact en termes de modification de l'attitude thérapeutique est majeur puisque son utilisation entraîne un changement radical du traitement dans 26 à 28 % des cas et induit une modification du traitement initialement entrepris, en termes de dose ou de durée, dans 16 à 19 % des cas ; soit un impact thérapeutique dans 42 à 47 % des cas.

Afin de pouvoir prendre des décisions thérapeutiques précoces, tout en restant dans un contexte de pratique clinique, l'imagerie fonctionnelle TEP, de par les modifications métaboliques cellulaires qu'elle peut mettre en évidence, peut être d'une grande utilité. En effet, il est établi que les critères de réponse basés sur la taille des lésions en imagerie anatomique selon les recommandations RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) sont parfois insuffisants, surtout lorsque le volume tumoral n'est pas modifié par le traitement lors d'une évaluation très précoce. De plus, les thérapies ciblées agissent sur la physiologie tumorale et peuvent ne s'accompagner d'aucune régression de la masse tumorale en dépit d'une efficacité biologique réelle. La TEP-TDM permettant le double suivi des lésions cibles à la fois d'un point de vue morphologique et métabolique, elle devient l'outil de choix dès lors que l'on souhaite apprécier au mieux l'efficacité d'un traitement [18]. Cependant, un important travail d'harmonisation des pratiques dans la réalisation des examens doit être réalisé et des critères de réponse communs doivent être définis, connus et utilisés, comme par exemple les critères PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) définis par Wahl *et al.* [19].

À l'échelon français, la Société française de médecine nucléaire a établi un groupe de travail intitulé SFMN-net, dédié à cette problématique. Ses objectifs principaux sont de dynamiser les protocoles de recherche et d'études cliniques grâce à une plateforme facilitant les études multicentriques en garantissant une reproductibilité optimale de réalisation et d'interprétation des examens de médecine nucléaire, dont les TEP, et ainsi de renforcer la crédibilité des expertises rendues. Véritable force confraternelle d'appui, SFMN-net permet :

- la centralisation et la visibilité au niveau national des différents projets de recherche clinique ;
- la mise en place d'une procédure d'assurance qualité débutant avec l'analyse de la faisabilité des projets et des procédures ;
- l'harmonisation des pratiques en termes techniques mais également logistiques pour le contrôle de qualité des appareillages, la réalisation technique et l'exploitation des examens et des données de recherche ou de pratique clinique ;
- la mise en réseau des centres de médecine nucléaire et notamment des centres TEP pour l'échange des examens effectués dans le cadre des lectures et relectures d'experts ;
- une expertise de chaque instant pour mener à bien chaque protocole de recherche, industriel ou institutionnel, utilisant un examen de médecine nucléaire.

CONCLUSION

La TEP-FDG représente une véritable avancée dans la prise en charge des patientes en cancérologie gynécologique. Elle réalise un meilleur bilan de l'extension régionale et à distance des cancers du col localement avancés et permet un diagnostic plus précoce des récives en cas d'élévation inexplicquée des marqueurs sériques pour les cancers du col, du sein et de l'ovaire. Elle offre une prise en charge thérapeutique mieux adaptée, avec la possibilité d'optimiser les champs de radiothérapie et d'évaluer précocement la réponse aux traitements, permettant de remplacer rapidement un traitement inefficace, avec pour corollaire un bénéfice en termes de coût de prise en charge (coût financier en évitant de prolonger un traitement coûteux et inefficace ; coût clinique en augmentant la probabilité d'utilisation précoce d'une

molécule efficace et en évitant les effets secondaires d'un traitement inefficace).

Aujourd'hui, cette technique progresse et son évolutivité est incontestablement plus rapide que les habitudes et les pratiques cliniques. Sur le plan des appareillages, la TEP est désormais systématiquement couplée avec la TDM et probablement bientôt avec l'IRM. L'avènement de ces appareillages hybrides pose le problème de sa place exacte, dans certaines conditions, non pas en supplément de la TDM mais bien en remplacement de cette dernière afin d'éviter une redondance néfaste en termes de radioprotection et d'économie de santé.

Par ailleurs, il est désormais obsolète de considérer la TEP uniquement par le biais du FDG. D'autres traceurs émetteurs de positons sont d'ores et déjà disponibles, d'autres encore sont en cours de mise au point. Les potentialités de la technique en termes de nouveaux traceurs sont immenses. La TEP porte ainsi le germe d'une évolution majeure de l'imagerie médicale, en associant en une seule procédure d'acquisition la caractérisation tissulaire et la résolution anatomique, dont la finalité est représentée par le concept d'imagerie oncologique, associant l'ensemble des paramètres fondamentaux de la prise en charge des patients cancéreux.

Bibliographie

- [1] Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology* 2004;231:305-32.
- [2] Bourguet P, Groupes de travail SOR. Standards, Options et Recommandations 2002. Utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie. *Bull Cancer* 2003;90 Spec.
- [3] Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH *et al.* Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med* 2008;49:480-508.
- [4] Sweet WH. The use of nuclear disintegration in diagnosis and treatment of brain tumors. *N Engl J Med* 1951;245:875-8.
- [5] Hoffmann EJ, Phelps ME, Mullani NA, Higgins CS, Ter-Pogossian MM. Design and performance characteristics of a whole-body transaxialtomograph. *J Nucl Med* 1976;17:493-503.
- [6] Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 1979;6:371-88.
- [7] Antoch G, Bockisch A. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(1):S113-20.

- [8] Bading JR, Shields AF. Imaging of cell proliferation: status and prospects. *J Nucl Med* 2008;49(2):64S-80S.
- [9] Baillet G, Groheux D, Barré E, Toubert ME, Dechaud C, Teyton P *et al.* Nouveaux traceurs en tomographie par émission de positons : un second souffle pour le ciblage de l'hypoxie tumorale ? *Médecine Nucléaire* 2008;32:607-13.
- [10] Kurdziel KA, Kalen JD, Hirsch JI, Wilson JD, Agarwal R, Barrett D *et al.* Imaging multidrug resistance with 4-[18F] fluoro-paclitaxel. *Nucl Med Biol* 2007;34:823-31.
- [11] Beer AJ, Niemeyer M, Carlsen J, Sarbia M, Nährig J, Watzlowik P *et al.* Patterns of alphavbeta3 expression in primary and metastatic human breast cancer as shown by 18F-Galacto-RGD PET. *J Nucl Med* 2008;49:255-9.
- [12] Sundararajan L, Linden HM, Link JM, Krohn KA, Mankoff DA. 18F-Fluoroestradiol. *Semin Nucl Med* 2007;37:470-6.
- [13] Peterson LM, Mankoff DA, Lawton T, Yagle K, Schubert EK, Stekhova S *et al.* Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with PET and 18F-fluoroestradiol. *J Nucl Med* 2008;49:367-74.
- [14] Veach DR, Namavari M, Pillarsetty N, Santos EB, Beresten-Kochetkov T, Lambek C *et al.* Synthesis and biological evaluation of a fluorine-18 derivative of dasatinib. *J Med Chem* 2007;50:5853-7.
- [15] Wang JQ, Miller KD, Sledge GW, Zheng QH. Synthesis of [18F]SU11248, a new potential PET tracer for imaging cancer tyrosine kinase. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:4380-4.
- [16] Bonardel G, Chargari C, Gontier E, Bauduceau O, Soret M, Dechaud C *et al.* Positron emission tomography in the management of cervix cancer patients. *Cancer Radiother* 2009;13:490-8.
- [17] Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, Liu D, Gareen IF, Hanna L *et al.* The impact of positron emission tomography (PET) on expected management during cancer treatment: findings of the National Oncologic PET Registry. *Cancer* 2009;15:410-8.
- [18] Bonardel G, Vedrine L, Aupee O, Gontier E, Garlantezec PL, Soret M *et al.* Evaluation of therapies in oncology by positron emission tomography: towards therapeutical personalization. *Bull Cancer* 2009;96:213-26.
- [19] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med* 2009;50:122S-50S.