

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ PET ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Δημήτρης Μαϊντάς

Ινστιτούτο Ισοτοπικών Μελετών, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

Η PET με το ευρύ φάσμα ραδιοφαρμάκων που είναι διαθέσιμα και που είναι ειδικά για κάθε ιστό, παρέχει την δυνατότητα της ποσοτικής εκτίμησης βιολογικών παραμέτρων. Έτσι είναι δυνατή αξιοποίηση της διαταραχής μεταβολικών παραμέτρων που σχετίζονται με τα κακοήθη νοσήματα, την φλεγμονή που ενδέχεται να συνυπάρχει ή τις φλεγμονώδεις εξεργασίες που σε συχνά δημιουργούν πρόβλημα διαφορικής διαγνωστικής με τους καρκινικούς ιστούς(1,2).

Για πολλά χρόνια η PET αποτέλεσε ένα ακαδημαϊκό εργαλείο, που έδωσε την δυνατότητα σύνθεσης σειράς ραδιοφαρμάκων, με τα οποία κατέστησαν δυνατές οι IN VIVO μελέτες μεταβολικών και φυσιολογικών διαδικασιών του εγκεφάλου.

Δεδομένου ότι χρησιμοποιούνται μόνο ίχνη ουσιών δεν υπάρχουν φαρμακολογικές δράσεις και δεν διαταράσσονται η προς μελέτη βιοχημικές διαδικασίες(1).

Ενώ οι μεταβολικές και λειτουργικές μελέτες του εγκεφάλου και του μυοκαρδίου με την PET έδωσαν άμεσες απαντήσεις σε φυσιολογικά και παθοφυσιολογικά φαινόμενα, οι κλινικές εφαρμογές στα δύο αυτά όργανα έμειναν περιορισμένες παρά την ύπαρξη εκτεταμένης βάσης για κλινικές εφαρμογές.

Οι κύριες εφαρμογές της PET σήμερα αφορούν την ογκολογία και βασίζονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης, την μεταφορά των αμινοξέων και τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών.

Κατά την διαδικασία μετασχηματισμού των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά, τα κύτταρα παρουσιάζουν γενετικές διαταραχές, οι οποίες τροποποιούν δραστικά τον μεταβολισμό τους. Αυτές οι διαταραχές αποτελούν τον μεταβολικό φαινότυπο της κακοήθειας(3). Είναι γενικά γνωστό ότι οι κακοήθεις όγκοι τείνουν να έχουν υψηλότερες μεταβολικές απαιτήσεις από τους φυσιολογικούς ιστούς(4). Είναι επίσης γενικά γνωστό ότι οι όγκοι παρουσιάζουν αυξημένη σύνθεση DNA, αυξημένη χρήση αμινοξέων και αυξημένη γλυκόλυση, φαινόμενα τα οποία θεωρήθηκε ότι θα ήταν δυνατόν να αποτελέσουν την βάση για την απεικόνιση και κλινική μελέτη τους.

Είναι γνωστό από παλαιά ότι οι κακοήθεις όγκοι έχουν αυξημένο ρυθμό γλυκόλυσης. Ο Warburg ήδη το 1930 και 1931 ανακάλυψε, ότι τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν υψηλό ρυθμό αναεροβίου γλυκόλυσης με αποδόμηση της γλυκόζης σε γαλακτικό οξύ(5,6).

Τόσο η γλυκόζη όσο και η δεσοξυγλυκόζη μετά από ενδοφλέβιο χορήγηση κατανέμονται στο διαμέρισμα του αίματος και στην συνέχεια διαπερνούν την φωσφολιπιδική και υδρόφοβο κυτταρική μεμβράνη με ένα μηχανισμό που βασίζεται στους μεταφορείς της γλυκόζης (glucose transporters : Glut).

Οι μεταφορείς γλυκόζης είναι κωδικοποιημένοι από διάφορα γονίδια και πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης(7).

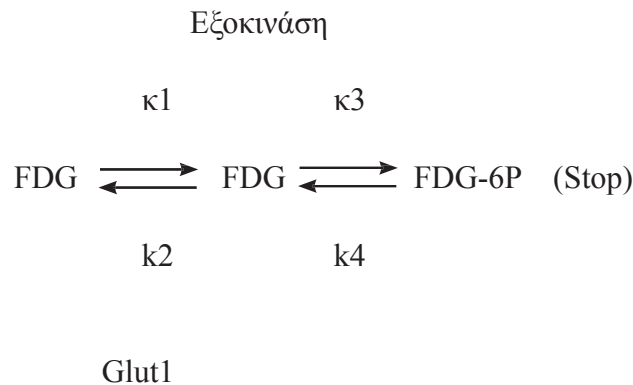
Η καθήλωση της γλυκόζης στην εξωκυττάριο πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί μεταβολή της στερεοσκοπικής δομής της πρωτεΐνης, πράγμα που προκαλεί την διόδο της γλυκόζης στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης όπου και απελευθερώνεται(8).

Οι μεταφορείς της γλυκόζης εκφράζονται ανάλογα με τους τύπους των κυττάρων και διακρίνονται μεταξύ τους από τον συντελεστή μεταφοράς της γλυκόζης και προεχόντως φαίνεται να ενέχεται

στην καθήλωση της FDG στους κακοήθεις όγκους οι μεταφορείς Glut1 που απαντώνται κυρίως στα ερυθρά αιμοσφαίρια(9)

Η γλυκόζη όπως και η δεσοξυγλυκόζη στο κυτταρόπλασμα φωσφορυλιώνονται με τη δράση της εξοκινάσης και της γλυκοκινάσης με δαπάνη ενεργείας που προέρχεται από την υδρόλυση του ATP σε ADP. Στην συνέχεια η μεν φωσφορυλιωμένη γλυκόζη (G-6-P) μετατρέπεται σε φωσφορυλιωμένη φρουκτόζη (F-6- P) ενώ η φωσφορυλιωμένη δεσοξυγλυκόζη (FDG-6-P) δεν μεταβολίζεται περαιτέρω και αθροίζεται στα κύτταρα(10,11). Σχήμα 1.

Σχήμα 1

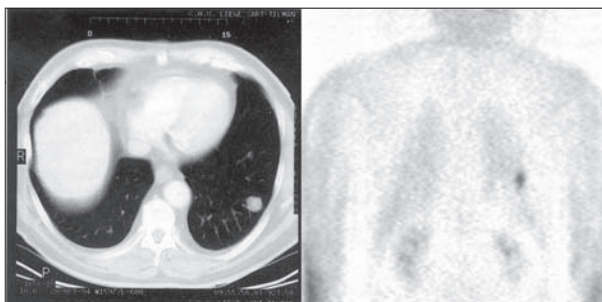


Είναι λογικά αναμενόμενο ότι η καθήλωση της F-18-DG να μην εξαρτάται μόνο από το ποσό έκφρασης του Glut 1 αλλά και από την εξοκινάση 1 και ιδιαίτερα την εξοκινάση 2 που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης στα κύτταρα. Μεταβολές της μεταφοράς γλυκόζης σε καρκινικά κύτταρα έχουν σαφώς αποδειχτεί και σχετίζονται σε αυξημένο μεταβολισμό και σε αυξημένο αριθμό μεταφορέων γλυκόζης(7).

Οι εφαρμογές της PET ογκολογία αφορούν τόσο στην διαγνώση του πρωτοπαθούς καρκίνου, την σταδιοποίηση , την ανταπόκριση στη θεραπεία και την απανασταδιοποίηση.

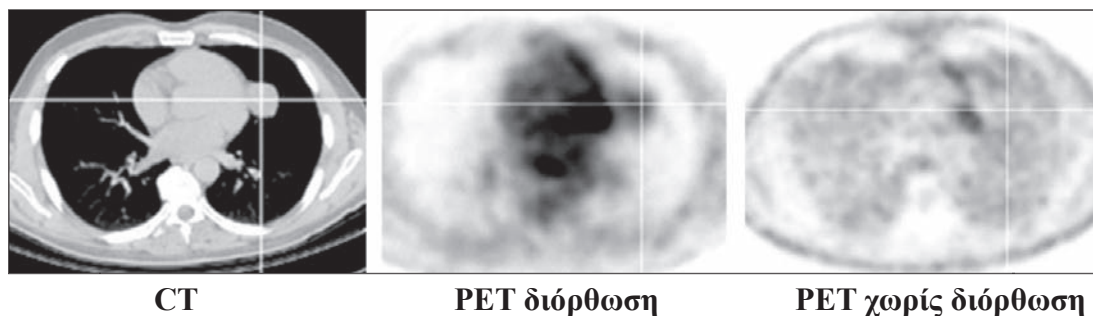
Στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με την PET είναι δυνατή η ταυτοποίηση της κακοήθειας ενός πνευμονικού όζου με ευαισθησία της τάξης του 95% και άνω(12,13). Επομένως όταν σε ένα πνευμονικό όζο η εξέταση PET είναι αρνητική ουσιαστικά αποκλείεται η κακοήθεια και ο ασθενής τίθεται υπο κλινική παρακολούθηση και αναζητάται άλλη παθολογία του όζου. Όταν η εξέταση PET είναι θετική η κακοήθης φύση του όζου, εφ όσον αποκλείεται η φλεγμονή, είναι αδιαμφισβήτητη και αναζητούνται στοιχεία επεκτάσεως της νόσου ίδια στο μεσοθωράκιο. Όταν διαπιστωθεί η μη ύπαρξη προσβεβλημένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο ή απομακρυσμένων μεταστάσεων, ο ασθενής ασφαλώς μπορεί να υποβληθεί σε πνευμονεκτομή. Όταν έχουν ανιχνευθεί στο μεσοθωράκιο λεμφαδένες με αυξημένη καθήλωση FDG η νόσος έχει επεκταθεί και δεν ενδείκνυται χειρουργική θεραπεία αλλά άλλη θεραπεία. Ο ρόλος όμως της PET δεν περιορίζεται εδώ. Με την ίδια εξέταση ολοκλήρου του σώματος αναδεικνύονται με υψηλή ευαισθησία μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα και παρέχεται η δυνατότητα πλήρους σταδιοποιήσεως της νόσου. Επίσης η PET είναι ένα πολύ αποτελεσματικό μέσο για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία(14).

Είναι σημαντικό να λεχθεί, ότι ο συνδυασμός της PET με τον αξονικό τομογράφο (PET/CT) έδωσε μια νέα διασταση στην PET επιτρεποντας την καλύτερη εντόπιση των βλαβών που ανιχνεύονται με την PET(15).



Εικόνα 1. CT μονήρης όζος αριστερού πνεύμονα. PET αυξημένη καθήλωση της FDG αντίστοιχα προς την βλάβη. Μετά από την εγχείριση διαπιστώθηκε αδενοκαρκίνωμα.

Είναι όμως εξίσου σημαντικό να λεχθεί ότι το συνδυασμένο σύστημα PET/CT ιδιαίτερα στον πνεύμονα δημιουργεί artifacts τα οποία σχετίζονται με τις αναπνευστικές κινήσεις και την πυκνότητα και τον μέσο ατομικό αριθμό των στοιχείων των παθολογικών βλαβών στα πνευμονικά πεδία. Αυτό προϋποθέτει εμπειρία και ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των δεδομένων της PET/CT καθώς βεβαίως και βελτίωση των συστημάτων, τόσο προς την κατεύθυνση του συγχρονισμού της καταγραφής των δεδομένων PET και ιδιαίτερα της CT με την αναπνοή όσο και της ορθής χρήσης των δεδομένων της CT για την διόρθωση της εξασθένησης της ακτινοβολίας της PET(15,16).



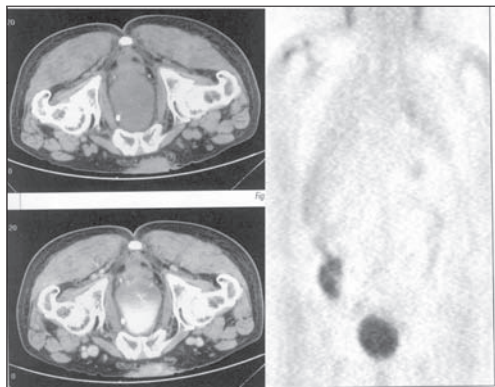
CT

PET διόρθωση

PET χωρίς διόρθωση

Εικόνα2. Ψευδώς θετική καθήλωση τη 18-FDG σε καλοήγη μάζα του αριστ. πνεύμονα στην εικόνα PET/CT με διόρθωση της εξασθένησης με βάση τα δεδομένα της CT.

Στον καρκίνο του παχέως εντέρου καιίτοι ο ρόλος της PET στην προεγχειρητική διάγνωση και σταδιοποίηση είναι συζητήσιμος, μετεγχειρητικά αποτελεί την πλέον ευαίσθητη και ακριβή μέθοδο για την ανίχνευση της τοπικής υποτροπής (ευαισθησία 97 % , ειδικότητα 76 %), την σταδιοποίηση της νόσου και την ανταπόκριση στην θεραπεία(17,18). Σε ένα ποσοστό της τάξης του 29 % η PET τροποποίησε την διαχείριση των αρρώστων(17). Η ακρίβεια της PET στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων είναι πολύ υψηλή της τάξης του 98 % ενώ υπολείπονται σημαντικά η CT και η υπερηχογραφία(19).



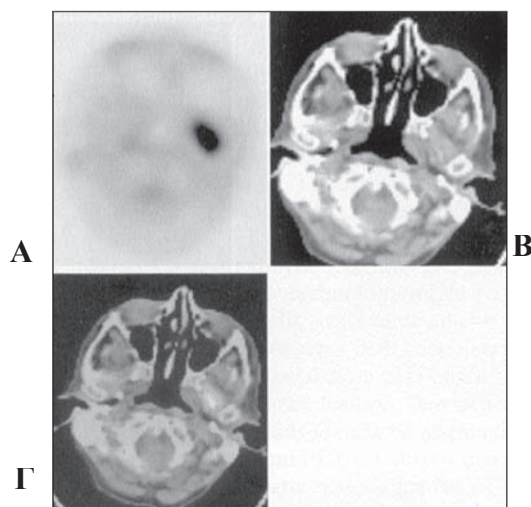
Εικόνα 2. Ασθενής χειρουργηθείς με καρκίνο του ορθού. Η CT θέτει την υπόνοια τοπικής υποτροπής. Η PET είναι αρνητική για τοπική υποτροπή αλλά αναδεικνύει μια μεγάλη καθήλωση στην περιοχή του τυφλού που όμως δεν έχει παθολογική σημασία.

Στα λεμφώματα Hodgkin και non Hodgkin ο ρόλος της PET είναι σήμερα πολύ σημαντικός και γενικά αποδεκτός. Οι περιορισμοί των απεικονιστικών μεθόδων της ανατομίας είναι γνωστοί. Η PET αποτελεί την καλύτερη διαθέσιμη σήμερα μέθοδο για τη αρχική σταδιοποίηση της νόσου με ευαισθησία της τάξης του 95%(20). Επι πλέον η PET προσφέρεται στην ανίχνευση μεταστάσεων στον σπλήνα και στο γαντρεντερικό σωλήνα με ευαισθησία της τάξης του 75 % καθώς και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ εγκεφαλικής εντόπισης του λεμφώματος και της τοξοπλάσμωση(21). Είναι φυσική συνέπεια κατόπιν των ανωτέρω να αποτελεί η PET και ιδιαίτερα η PET /CT το αποτελεσματικότερο μέσο σταδιοποίησης των λεμφωμάτων(22) Προσφέρεται επίσης για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπεία(23).



Εικόνα 3. Η PET εμφανίζει παθολογική καθήλωση στο ανώτερο μεσοθωράκιο. Μετά δύο σχήματα χημειοθεραπείας η PET είναι φυσιολογική.

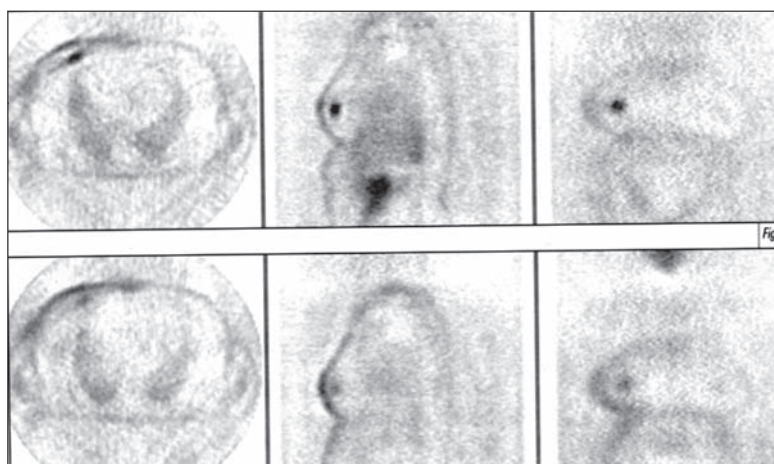
Στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου η αρχική διάγνωση είναι θέμα κλινικής εξέτασης καθώς η πλειονότητα των όγκων είναι προσιτή στην επισκόπηση και την ψηλάφηση και επι πλέον προσφέρονται και οι δομικές απεικονιστικές μέθοδοι CT και MRI. Όμως η PET παρουσιάζει ορισμένα προτερήματα στην ανίχνευση της επιφανειακής και υποβλενογόνιας διήθησης από τους πρωτοπαθείς όγκους που δεν προκαλούν ανατομικές ανωμαλίες και δεν ανιχνεύονται με τις απεικονιστικές μεθόδους της δομής. Επίσης η PET μπορεί να αναδείξει την διήθηση λεμφαδένων οι οποίοι έχουν φυσιολογικό μέγεθος και περνούν απαρατήρητοι στην CT και στην MRI(24,25,26). Ο ρόλος της PET εν προκειμένω είναι αδιαφιλονίκητος. Η PET φαίνεται να αποτελεί την ιδεατή μέθοδο στον προσδιορισμό του υπολλειματικού ιστού ή της υποτροπής μετά από ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση γιατί η διάκριση ανάμεσα στις μετεγχειρητικές συμφύσεις, την μετακτινική ίνωση και τις φυσιολογικές δομές δεν είναι εύκολη με δομικές απεικονιστικές μεθόδους. Η παθολογική καθήλωση FDG λύνει το πρόβλημα ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με μίξη της εικόνας με τις εικόνες CT ή MRI(27,28). Πρέπει όμως να λεχθεί, ότι κάθε εστία αυξημένης συγκέντρωσης της FDG δεν σημαίνει κακοήθεια και υπάρχουν πολλές παραλλαγές αυξημένης καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου αυτού στις φυσιολογικές δομές.



Εικόνα 4. A: PET B: CT Γ: PET/CT

Η σύντηξη εικόνων PET και CT επιτρέπει την καλύτερη εντόπιση της βλάβης: Νεοπλασία παρά την δεξιά κάτω γνάθο.

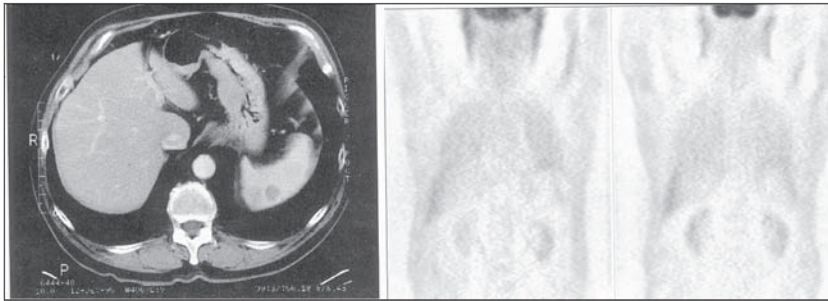
Στον καρκίνο του μαστού η PET μπορεί να προσφέρει στη διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας (29), στη σταδιοποίηση (30,31,32,33) και στην ανταπόκριση στη θεραπεία(34). Στη διάγνωση η PET έχει να προσφέρει σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπου οι κλασικές μέθοδοι ανεπαρκούν (πυκνοί μαστοί, μετά απο χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία). Προς την κατεύθυνση αυτή είναι σε φάση ανάπτυξης ειδικά συστήματα microPET ή συστήματα ποζιτρονικής μαστογραφίας (PEM) τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία ενώ μπορεί αφ' ενός να ελαττωθεί η χορηγούμενη ποσότητα ραδιοφαρμάκου και αφ' ετέρου να αυξηθεί η ανιχνευτική ικανότητα της πρωτοπαθούς εστίας του καρκίνου του μαστού(35). Οι συμβατικές PET camera ολοκλήρου του σώματος προσφέρονται κυρίως για την σταδιοποίηση της νόσου και την απάντηση στη θεραπεία.



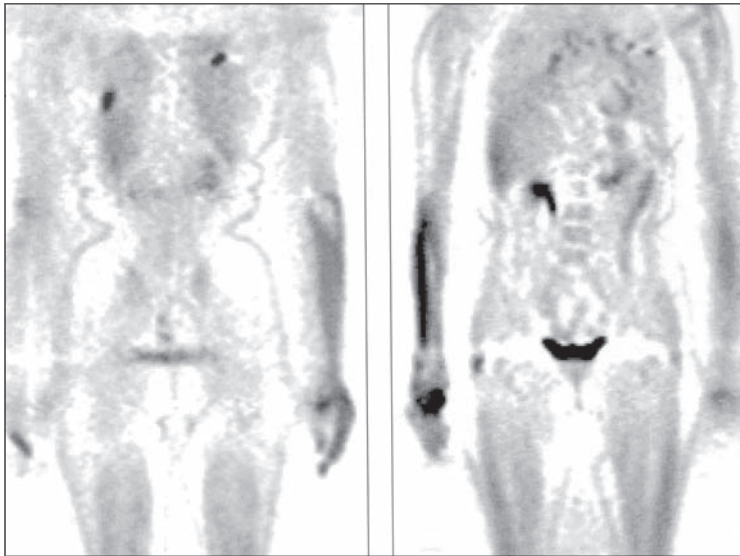
Εικόνα 5. Πρωτοπαθής εστία του καρκίνου του μαστού με αυξημένη καθήλωση FDG. Μετά την εφαρμογή δύο θεραπευτικών σχημάτων χημειοθεραπείας η καθήλωση της FDG έχει ελαττωθεί σημαντικά.

Στο μελάνωμα η PET ενδείκνυται στην αρχική σταδιοποίηση την νόσου(37). Είναι χρήσιμη στην ανίχνευση μεταστάσεων στους λεμφαδένες (38), στα εσωτερικά όργανα και στο δέρμα, αλλά μικρές μεταστάσεις στο δέρμα είναι δυνατόν να μην ανιχνευθούν (39). Η PET είναι πλέον ευαίσθητη της CT και της MRI στην ανίχνευση μεταστάσεων και σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλών μελετών, σε ένα ποσοστό της τάξης του 36 % η PET άλλαξε την αντιμετώπιση των αρρώστων και οδήγησε

στην αποφυγή χειρουργικών επεμβάσεων στους ασθενείς αυτούς. Είναι ενδεχόμενο η PET να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (39-40).



Εικόνα 6. Σε ασθενή με μελάνωμα αριστερού ωτός η MRI έδειξε μεταστατικές εστίες στον σπλήνα. Η PET ήταν αρνητική. Μετά επέμβαση διαπιστώθηκε απουσία μεταστατικής νόσου στον σπλήνα.



Εικόνα 7. Περίπτωση μελανώματος με πνευμονικές μεταστάσεις στην εξέταση PET.

Πέραν των ανωτέρω τύπων καρκίνου όπου η εφαρμογές της PET έγιναν πρώιμα αποδεκτές, σήμερα οι εφαρμογές της διευρύνονται και σε άλλες μορφές καρκίνου όπως ο καρκίνος του θυρεοειδούς (41), οι όγκοι του μυοσκελετικού συστήματος (42), οι νευροενδοκρινείς όγκοι κλπ. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι καίτοι όχι τόσο συνήθεις, παρουσιάζουν διαγνωστικά προβλήματα. Παρ'οτι η 18-FDG χρησιμοποιείται ευρέως και επιτυχώς στην ογκολογία, δεν έχει αποδειχθεί η χρησιμότητά της στους καλώς διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους. Αντιθέτως, άλλοι ιχνηθέτες που εκπέμπουν ποζιτρόνια, όπως η 5-ύδροξυ-τρυπτοφάνη επισημασμένη με 11-C, έδειξαν αξιόλογη καθήλωση στο καρκινοειδές. Η L-DOPA επισημασμένη με 11-C φαίνεται να είναι χρήσιμη στην ανίχνευση νευροενδοκρινών όγκων του παγκρέατος (43).

Με την έλευση των υβριδικών συστημάτων PRT/C που συνδυάζουν την PET με την CT αυξάνονται οι δυνατότητες καλύτερης εντόπισης των παθολογικών εστιών στα σταθερά όργανα και ιστούς, ενώ παράλληλα περιορίζεται ο χρόνος εκτέλεσης των εξετάσεων. Ομως στα όργανα που επηρεάζονται ή συμμετέχουν στις αναπνευστικές κινήσεις, ο συνδυασμός PET/ CT θέτει ορισμένα προβλήματα που πρέπει να επιλυθούν για την αποφυγή artifacts, τα οποία σχετίζονται τόσο με την δυνατότητα σύντηξης των εικόνων, όσο κυρίως με την διόρθωση της εξασθένισης της ακτινοβολίας κατά την διαδρομή της μέσα στις δομές του σώματος (44,45).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wagner HNJr. Clinical PET: Its time has come. *J.Nucl. Med* 1991; 32:561-564
2. Weber J. Enzymology of cancer cells. *NEJM* 1976;296(1):541-551
3. Warburg O. On the origins of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314
4. Mathupala SP, Rempel A, Peddersen PL. Aberrant glycolytic metabolism of cancer cell: a remarkable coordination of genetic, transcriptional, post-translational and mutational events that lead to a critical role for type II hexokinase. *J Bioenerg Biomembr* 1997; 29: 339-343
5. Hanakata M. Transport of sugar in tumor cell membranes. *Bioch Biophysics Acta* 1974; 355:77-104
6. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C. et al. The C-14 deoxy glucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28:897 – 916
7. Aloj L., Caraco C., Jakoda E., Eckelman WC., Newmann RD, Glut1 and hexokinase expression : relation with 2-fluoro-2- deoxy-glucose uptake in A431 and T47D cells in culture. *Cancer Res* 1999; 59: 4709-4714
8. Phelps ME, Mazziotta J, Schelbrg HR. Positron emission tomography and autoradiography. Raven Press, New York ,1986
9. Reivich M, Alavi A, Wolf A et al. Glucose metabolic rate kinetic model parameter determination in humans: the lumped constants and rate constants for (18F) fluorodeoxyglucose or (11C) Deoxy-glucose. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 179-192
10. Band P. Hectetsweiler. *Circuits en Biochimie Humaine Elsevier* 2nd ed. 2000 p.13
11. Mathupala SP, Rempel A, Peddersen PL. Aberrant glycolytic metabolism of cancer cell: a remarkable coordination of genetic, transcriptional, post-translational and mutational events that lead to a critical role for type II hexokinase. *J Bioenerg Biomembr* 1997; 29: 339-343
12. Brown RS, Leurg JY, Paul LK, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999; 40:556-565
13. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Rigo P. Radermecher Mevaluation of the solidary pulmonary nodule by positron emission tomographyu imaging. *Eur Resp* 1996;9:410-414
14. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Hustinx T, Rademecher M, Rigo P. Staging of non small cell lung cancer by 18-FDG PET *Eur. J. Nucl Med* 1996;23:204-206
15. Kinaham PE, Hasegave BH, Beyer TH. X-ray based attenuation correction for positron emission tomography. *Sem Nucl Med* 2003;23:166-179.
16. Maintas D. Attenuation correction or fusion: Practice opposed to theory. *Nucl Instr and Meth* 2006.
17. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med.* 2000;41:1177-1189.
18. Filmont JE, Vranjesevic D, Meta J, et al. Restaging of colorectal cancer patients: impact of FDG-PET on clinical stage by conventional imaging. Program and abstracts of the Society of Nuclear Medicine 48th Annual Meeting; June 23-27, 2001; Toronto, Ontario, Canada. *J Nucl Med.* 2001;42(suppl):123P. Abstract 461
19. Pruvot Fr., Truart S., Huylo D., et al. Apport de la tomographie à emission de positons(TEP) dans la prise en charge de métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Memoires de l' Academie Nationale de Chirurgie.*2004 ; 3(4) :14-17.
20. Depas G; De Barys C; Jerusalem G; Hoyoux C; Dresse MF; Fassotte MF; Paquet N; Foidart J; Rigo, P.,Hustinx R.18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 ;32(1) :31-8
21. Rebecca Elstrom, Liang Guan, Gary Baker, Khozaim Nakhoda, Jo-Anne Vergilio, Hongming

- Zhuang, Stephanie Pitsilos, Adam Bagg, Lisa Downs, Amit Mehrotra, Scott Kim, Abass Alavi, and Stephen J. Schuster Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood*, 15 May 2003, Vol. 101, No. 10, pp. 3875-3876
22. Klose T ; Leidl R ; Buchmann I ; Brambs HJ ; Reske SN Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27(10):1457-64
 23. Rakesh Kumar, MD, Yan Xiu, MD, Scott Potenta, BA, Ayse Mavi, MD, Hongming Zhuang, MD, PhD, Jian Q. Yu, MD, Thiruvekatasamy Dhurairaj, MD, Simin Dadparvar, MD and Abass Alavi, MD F-FDG PET for Evaluation of the Treatment Response in Patients with Gastrointestinal Tract Lymphomas. *Journal of Nuclear Medicine* Vol. 45 No. 11 1796-1803
 24. Laubenbacher c et el 1995 Comparison of fluorine-18-FDG PET , MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 36:1747-1757
 25. Brink I , Klenzner T, Krause T et al 2002 Lymph node staging in extracranial head and neck cancer with FDG PET- appropriate uptake method and size dependence of the results. *Nuklearmedizin* 41:108-113
 26. Kresnik E Mikosch P, Gallowitsch H J et al 2000 Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG-PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 28:816-821.
 27. Lowe V J, Boyd J H, Dunphy FR et al 2000 Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol* 18:651-658
 28. Greven K M, Willaiams 3rd DW, McGuirt W F et al 2001 Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 23:942-946.
 29. Avril N, Rose CA, Schelling M et al Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose :use and limitations. *J Clin Oncol* 2000 ;1518 :3495-3502.
 30. Avril N, Dose J, Janicke F et al Assesment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1204-1209.
 31. Eubank WB, Mankoff DA, Takasugi J et al 18- fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3516-3523.
 32. Cook GJ, Fogelman I Skeletal metastases from breast cancer: imaging with nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 1999;29:69-79.
 34. Rostom AY, Powe J, Kandil A et al Positron emission tomography in breast cancer: a clinicopathological correlation of results. *Br J Radiol* 1999;72:1064-1068.
 35. Raylman RR, Majewski S, Wojcik R et al The potential role of positron emission mammography for the detection of breast cancer: a phantom study. *Med Phys* 2000;27:1943-1954.
 36. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW et al Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:1676-1688.
 37. Rinne D, Baum R P, Hor G, Kaufmann R 1998 Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Results of a prospective trial of 100 patients. *Cancer* 82:1664-1671.
 38. Crippa F, Leutner M, Belli F et al 2000 Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. *J Nucl Med* 41:1491-1494.
 39. Holder W D, White R I, Zuger J H, Easton E J, Greene F L 1998 Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. *Ann Surg* 227:764-771.
 40. Valk P E, Pounds T R, Tesar R D, Hopkins D M, Haseman N K 1996 Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. *Nucl Med Biol* 23(6):737-743.
 41. Grunwald F, Kalicke T, Feine U et al Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomog-

- raphy in thyroid cancer: results of a multicentre study. Eur J Nucl Med 1999;26:1547-1552.
42. Franzius C, Schulte M, Hillman A et al Clinical value of positron emission tomography in the diagnosis of bone and soft tissue tumors. 3rd Interdisciplinary Consensus Conference “PET in Oncology” : results of the bone and soft tissue study group. Chirurg 2001;72:1071-1077.
 43. E Bombardieri E, Maccauro M, De Deckere E, Savelli G, Chiti A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumors. Ann of Oncology 2001;12 suppl 2:S51-61.
 44. Townsend DW. Physical Principles and technology of clinical PET imaging. . Ann Acad Med Singapore 2004;33: 133-145.
 45. Maintas D, Houzard Cl, Galy G, Maintas C, Slosman D, Cachin F, Itti R. Influence of tumor density on CT attenuation correction PET: Phantom studies. Euromedim Conference 2006 Marseille.

