

QU'EN EST-IL DE LA TEP EN PATHOLOGIE ABDOMINALE ?

Françoise MONTRAVERS, Dany GRAHEK,

Khaldoun KERROU, Fabrice GUTMAN, Jean-Noël TALBOT

TABLE DES MATIERES

Introduction

Technique de détection

Distribution normale du (F-18)-FDG et de la (F-18) – FDOPA

Réalisation pratique

Précautions et contre-indications

Rôle de la TEP au FDG en cancérologie digestive

Cancer colorectal

Cancer de l'œsophage

Cancer de l'estomac

Tumeurs du foie et des voies biliaires

Cancers du pancréas

Rôle de l'association de la TEP F-DOPA et de la TEP FDG pour l'exploration des tumeurs endocrines digestives

Conclusion

RÉFÉRENCES

Introduction

La TEP au (F-18)-fluoro-2-désoxyglucose (FDG) a montré son utilité dans de nombreux domaines de la cancérologie et en particulier en cancérologie digestive.

Le principe de cette détection est le suivant : la plupart des cellules tumorales malignes présentent un fonctionnement exagéré de la glycolyse résultant d'une augmentation des capacités de transport membranaire du glucose et d'une augmentation de l'activité des principales enzymes contrôlant la glycolyse (1). Le FDG, analogue du glucose, une fois transporté dans la cellule maligne après liaison aux protéines de transport membranaires, subit l'action de l'hexokinase, première enzyme de la glycolyse pour donner du FDG-6-phosphate. L'enzyme suivante ne peut pas agir sur le FDG-6-phosphate qui reste bloqué dans la cellule [1] et peut être repéré grâce au fluor-18 qui le marque.

Le FDG est le radiopharmaceutique le plus largement utilisé à l'heure actuelle en cancérologie mais nous évoquerons néanmoins l'apport d'un autre radiopharmaceutique, également marqué par le fluor-18, la (F-18) – fluoroDOPA (dihydroxyphénylalanine), spécifiquement adapté à la détection des tumeurs endocrines digestives bien différenciées et complémentaire du FDG. La DOPA est en effet captée, décarboxylée, puis concentrée dans les granules de sécrétion des lésions endocrines bien différenciées.

Technique de détection

Le fluor-18 est un radionucléide de période 110 minutes, émetteur de positons et produit dans un cyclotron.

Après un parcours très court dans la matière (de l'ordre du millimètre), le positon se dématérialise avec un électron ce qui conduit à l'émission simultanée de deux photons d'énergie 511 keV chacun, émis à 180° l'un de l'autre (photons d'annihilation). Ces photons énergétiques et émis "en coïncidence" sont détectés par des caméras TEP comportant un anneau complet de détecteurs. Les caméras TEP dernière génération sont équipées de nouveaux cristaux détecteurs permettant une amélioration de la résolution et leur association à un tube à rayons X permet de préciser la localisation anatomique des foyers détectés (caméras TEP-TDM)

Distribution normale du (F-18)-FDG [2] et de la (F-18) – fluoroDOPA [3]

Le cerveau fixe intensément le FDG puisque le glucose constitue son substrat énergétique essentiel. Le système urinaire (reins et vessie, uretère en cas de stase ou d'ectasie) est également visualisé car le FDG, contrairement au glucose, n'est pas totalement réabsorbé au niveau du tubule rénal. Les muscles peuvent être visualisés en cas de contracture ou lorsqu'une activité musculaire intense précède l'examen. Le myocarde est en principe peu ou non visible lorsque le patient est à jeun (les acides gras libres constituant alors son substrat énergétique) mais fixe parfois franchement le FDG même lorsque le

jeûne est respecté. Enfin, la cavité buccale, le pharynx, l'estomac et le côlon peuvent fixer le FDG de façon diffuse et modérée.

La distribution physiologique de la F-DOPA est très différente de celle du FDG. Au niveau cérébral, seuls les noyaux gris centraux sont visibles. Au niveau thoracique, aucune activité physiologique n'est visible (en particulier au niveau du myocarde). Au niveau abdominopelvien, l'interprétation peut être gênée par la visualisation de l'activité urinaire et surtout bilio digestive. Le pancréas lui même peut également fixer la F-DOPA de façon diffuse ou localisée.

Réalisation pratique

Même si la plupart des services de médecine nucléaire ne disposent pas d'un cyclotron, la demi-vie du fluor-18 (110 minutes) permet la livraison du radiopharmaceutique (F-18) - FDG ou (F-18) -F-DOPA depuis son lieu de production et son utilisation immédiate dans le service.

Après mesure de la glycémie au bout du doigt, une activité de 5 MBq/kg de (F-18) - FDG est injectée par voie intraveineuse directe par la tubulure d'une perfusion de sérum physiologique chez le patient à jeun depuis au moins 6 h, allongé, au repos musculaire. Le patient reste allongé pendant 1 h après l'injection puis la perfusion est retirée, le patient est invité à vider sa vessie puis l'examen TEP est réalisé, analysant l'ensemble de la tête et du tronc en 30 minutes à une heure.

L'examen TEP F-DOPA est réalisé selon le même principe, l'activité injectée étant du même ordre (5 MBq/kg). La mesure de la glycémie n'est dans ce cas pas nécessaire.

Précautions et contre-indications

La seule contre-indication est la grossesse comme pour tous les examens comportant des radiations ionisantes. Si la patiente allaite, l'allaitement ne peut être repris que plusieurs heures après l'examen.

Les autres précautions concernent l'examen TEP FDG et visent à réunir les meilleures conditions d'examen permettant d'éviter à la fois résultats faussement négatifs et faussement positifs.

Le respect d'un jeûne de 6 heures permet ainsi d'éviter ou de limiter la fixation myocardique (qui peut gêner l'interprétation de la fixation pulmonaire et médiastinale proche du cœur) et limite la compétition entre le glucose endogène et l'analogue marqué du glucose, l'existence d'une hyperglycémie pouvant être source de résultats faussement négatifs (4). Ainsi, le diabète sucré constitue une contre-indication relative de l'examen, dont il risque de diminuer la sensibilité, celui-ci pouvant toutefois être réalisé après obtention d'un équilibre glycémique le plus parfait possible. Chez tous les patients, la mesure de la glycémie au bout du doigt est réalisée de façon systématique avant injection du FDG et l'examen est interprété sous toutes réserves dès que la glycémie est supérieure à 7 mmol/L.

Certaines pathologies ou certains antécédents peuvent conduire à des résultats faussement positifs de la TEP FDG et sont à rechercher lors de la prise du rendez-vous. Ainsi, une chirurgie récente (moins d'un mois), une radiothérapie pratiquée dans les semaines ou mois précédant l'examen, tout épisode infectieux récent ou toute pathologie granulomateuse de type sarcoïdose, peuvent, en raison des

phénomènes inflammatoires, conduire à des résultats faussement positifs. La mauvaise interprétation de fixations physiologiques du FDG ou de la F-DOPA peut également être source de résultats faussement positifs : fixation du FDG par des muscles contractés après injection ou par la graisse brune, élimination digestive et urinaire du FDG et de la F-DOPA. Il est à noter que ces aspects sont actuellement plus faciles à identifier grâce à l'information anatomique fournie grâce aux nouvelles caméras TEP-TDM.

A l'inverse, on peut observer des résultats faussement négatifs de la TEP FDG en cas de tumeurs à faible activité métabolique (chimiothérapie datant de moins de 2 semaines, type endocrine bien différencié), peu cellulaires (tumeurs mucineuses) ou correspondant à des hépatocarcinomes (voir infra). La petite taille des lésions (en pratique infracentimétrique) et/ou la présence de nécrose sont également des facteurs de résultats faussement négatifs aussi bien avec le FDG qu'avec la F-DOPA.

Rôle de la TEP au FDG en cancérologie digestive

En cancérologie digestive, l'indication la plus fréquente dans notre expérience et la plus rapportée dans la littérature est la recherche de récurrence des cancers colorectaux. Nous discuterons également les autres indications que sont l'évaluation des tumeurs du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac, des voies biliaires et du foie.

Pour chacun de ces cancers, il existe plusieurs indications possibles de la TEP au FDG : caractérisation d'une masse tumorale suspecte de néoplasie, évaluation du stade d'une néoplasie primitive avant décision thérapeutique, recherche de récurrence qu'elle soit systématique ou motivée par des signes cliniques, des images douteuses sur les examens d'imagerie conventionnelle et/ou par l'élévation de la concentration d'un marqueur tumoral, évaluation précoce de l'efficacité de la chimiothérapie, recherche de tissu tumoral viable au sein de masses résiduelles ...

Nous aborderons enfin le cas particulier des tumeurs endocrines digestives pour lesquelles peuvent être pratiqués de façon complémentaire examens TEP au FDG et à la F-DOPA.

Cancer colorectal

Malgré les améliorations récentes des techniques chirurgicales et la mise en oeuvre de radiothérapie adjuvante en cas de cancer du rectum, plus d'un tiers des patients récidivent localement ou sous forme de métastases dans les deux premières années après chirurgie curative de la tumeur primitive colique ou rectale (5). La TEP FDG doit donc intervenir dans un contexte de détection précoce, afin de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical à visée curative de la récurrence locale ou métastatique. Il s'agit d'un objectif d'autant plus important que le bénéfice en terme de survie de la résection des métastases hépatiques a été démontré (6). Le rôle de la TEP FDG est ainsi de permettre la réalisation des interventions curatives en évitant les chirurgies inutiles, coûteuses en terme économique et de confort pour le patient et associées à une mortalité de 2 à 7 % (7).

L'apport de la TEP FDG dans cette indication est largement reconnu dans la littérature, en terme d'efficacité de détection des récurrences (8) et d'impact sur la prise en charge des patients, avec un taux de modification de l'attitude thérapeutique rapporté entre 25 % et plus de 60 % selon les études (9) (10), les méthodes utilisant des enquêtes par questionnaire montrant les taux de modifications les plus élevés. La TEP FDG est une indication reconnue comme un « standard » (11) en cas de suspicion de récurrence occulte, pour caractériser des anomalies morphologiques douteuses (en particulier pour différencier les fibroses postopératoires des récurrences après amputation abdomino périnéale) et en préopératoire de récurrence(s) locale(s) et/ou métastatique(s) considérées comme *a priori* opérable(s). Il faut cependant rappeler l'importance de connaître l'histologie précise de la tumeur primitive en raison des résultats faussement négatifs possibles s'il existe des contingents colloïdes muqueux au sein de l'adénocarcinome lieberkhünien (12).

En ce qui concerne la caractérisation d'images équivoques en imagerie conventionnelle, la TEP FDG se révèle efficace en particulier dans deux circonstances fréquentes : la caractérisation de lésions hépatiques dont l'origine angiomateuse ou secondaire ne peut parfois être déterminée sur les données de la TDM ou même de l'IRM et la caractérisation de masses résiduelles pour lesquelles il est impossible, sur les données de l'imagerie conventionnelle, de faire la part entre tissu cicatriciel et récurrence. En effet, aucune fixation significative du FDG n'est visualisée en cas d'angiome hépatique (13) et aucune fixation pathologique n'est détectable en cas de cicatrice fibreuse (14).

L'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques n'est pas une indication actuellement reconnue comme un « standard » (11) mais la technique a certainement une place potentiellement importante à condition de respecter les délais rapportés plus haut par rapport à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Elle permet également d'apprécier l'efficacité des traitements par radiofréquence.

Cancer de l'œsophage

La TEP FDG est indiquée à titre de « standard » (11) en complément de la TDM et de l'échoendoscopie pour l'évaluation préthérapeutique des cancers de l'œsophage. Il est important de noter que les adénocarcinomes aussi bien que les carcinomes épidermoïdes œsophagiens fixent intensément le FDG, seules certaines tumeurs T1 (infracentimétriques ou superficielles) n'étant pas visualisées par la TEP FDG. Pour l'évaluation de l'extension locale, l'association TDM-échoendoscopie apparaît plus performante que la TEP FDG (exactitude : 48 % pour la TEP FDG et 69 % pour la TDM associée à l'échoendoscopie (15)) mais l'échoendoscopie n'est pas toujours réalisable, en particulier en cas de tumeur primitive très sténosante, empêchant le passage de l'endoscope. Pour la détection de l'atteinte métastatique à distance, la TEP FDG se révèle supérieure aux autres modalités d'imagerie (16). Elle permet, en particulier, de détecter les atteintes ganglionnaires classées métastatiques lorsqu'elles sont sus-claviculaires ou coeliaques, de façon plus performante que la TDM (17). La TEP FDG permet ainsi d'éviter une chirurgie lourde aux patients ayant une atteinte non résecable de façon curative en raison d'une atteinte à distance méconnue par les techniques conventionnelles (18). Lors du suivi, la TEP-FDG est également performante pour évaluer la réponse au traitement (19) et pour détecter les récurrences (20). Il

faut signaler que le diagnostic étiologique des sténoses anastomotiques peut être difficile si des dilatations sont nécessaires, les phénomènes inflammatoires pouvant être source de résultats faussement positifs de la TEP FDG.

Cancer de l'estomac

La chirurgie du cancer de l'estomac est potentiellement curative mais l'évaluation du stade préopératoire est difficile par les techniques classiques, un tiers des patients considérés comme atteints d'une maladie résecable ayant des métastases occultes découvertes au moment de la chirurgie (21). La TEP FDG a dans ce contexte un rôle pour l'évaluation de l'atteinte néoplasique métastatique mais son intérêt est plus limité pour l'évaluation du stade locorégional (22). Il faut cependant signaler l'importance de connaître le type histologique précis de la tumeur : en effet, le risque de résultat faussement négatif est important si la tumeur est à forte composante en mucine (tumeurs à cellules indépendantes ou en bague à chaton) ou consiste en un lymphome de bas grade de type MALT (23). A l'inverse, les tumeurs stromales (GIST) fixent habituellement intensément le FDG [24] et la TEP FDG est indiquée à la fois lors du bilan d'extension et lors du suivi sous traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase (25).

Lorsqu'un examen TEP FDG de référence, réalisé lors du bilan initial, montre que la tumeur primitive fixe significativement le FDG, l'examen peut être réalisé pour la recherche des récidives (26) tout en sachant que les métastases de ces cancers sont peu accessibles aux traitements.

Tumeurs du foie et des voies biliaires

La TEP FDG est indiquée pour établir le diagnostic différentiel entre lésion(s) bénigne(s) et maligne(s) en cas de lésion(s) hépatique(s) isolée(s). Si la ou les lésion(s) hépatique(s) sont supracentimétriques, une absence de fixation du FDG est évocatrice de tumeur bénigne (angiome, hyperplasie nodulaire focale) chez les patients pour lesquels la probabilité d'hépatocarcinome est faible. En cas de facteurs de risque d'hépatocarcinome (cirrhose, élévation de la concentration circulante d'alpha foeto protéine), une absence de fixation du FDG ne permet pas de différencier un nodule de régénération hépatique chez le cirrhotique d'un nodule d'hépatocarcinome. En effet, les hépatocarcinomes, surtout lorsqu'ils sont bien différenciés et de bas grade, comportent une concentration cellulaire importante de phosphatase, permettant la déphosphorylation du FDG-6-phosphate et la rediffusion du FDG hors de la cellule néoplasique (27). La sensibilité de la TEP FDG est dans ce contexte rapportée à 55 % pour la détection de la tumeur primitive et des métastases (28).

En cas de fixation du FDG par la ou les lésion(s) hépatiques suspectes, une lésion néoplasique doit être évoquée pouvant correspondre au diagnostic de métastase(s), cholangiocarcinome ou hépatocarcinome. Un intérêt potentiel de la TEP-FDG pourrait également être la surveillance des patients atteints de cholangite sclérosante, lésion à risque de transformation maligne (29).

Cancers du pancréas

Les cancers du pancréas non endocrines présentent les caractéristiques tumorales nécessaires pour pouvoir être efficacement détectés en TEP FDG : augmentation des transporteurs membranaires du glucose et augmentation de l'activité enzymatique glycolytique intracellulaire (30) (31) (32). Néanmoins, la capacité de détection de la tumeur primitive par la TEP FDG apparaît moins bonne que dans d'autres pathologies tumorales et des résultats faussement négatifs ou faussement positifs peuvent être observés. Plusieurs éléments peuvent expliquer les résultats faussement négatifs : la situation profonde du pancréas dans l'abdomen (des faux négatifs ont été décrits lorsque la caméra TEP ne dispose pas d'un dispositif de correction de l'atténuation du rayonnement par les tissus mous environnant la tumeur), la fréquence des hyperglycémies (le glucose endogène entrant alors en compétition avec l'analogue radioactif du glucose), la parfois faible cellularité tumorale (tumeurs mucineuses, squirrheuses ou kystiques (33), (34)). A l'inverse, des résultats faussement positifs sont décrits : les lésions inflammatoires bénignes, métaboliquement actives, captent en effet significativement le FDG. On peut ainsi observer des hyperfixations pancréatiques franches, diffuses ou focalisées en cas de poussée inflammatoire d'une pancréatite chronique (35) (36), alors même que les signes cliniques ou biologiques de poussée inflammatoire peuvent être absents (37), ou dans certains cas de pancréatite auto-immune (38) ou infectieuse (39).

La caractérisation des tumeurs pancréatiques est maintenant reconnue comme une indication difficile de la TEP-FDG avec des valeurs de sensibilité et de spécificité très variables selon les études (sensibilité rapportée entre 71 et 96 % et spécificité entre 61 et 88 %) (34) (35). La TDM diagnostique (33) et l'IRM, grâce à leurs progrès récents, permettent actuellement de caractériser efficacement la majorité des tumeurs pancréatiques (40). La différenciation entre cancer et pancréatite chronique pseudo tumorale, la caractérisation des petites tumeurs et la recherche d'un composant tumoral au sein des TIPMP (tumeurs intra canalaire papillaires et mucineuses) restent néanmoins des indications difficiles pour la TDM et l'IRM. La TEP trouverait dans ces contextes sa meilleure indication en caractérisation tumorale (41), en deuxième intention, lorsque les examens morphologiques ne permettent pas de conclure. Dans les cas où la TDM et/ou l'IRM ne mettent en évidence que des signes indirects de tumeur (sténose canalaire avec dilatation en amont sans masse visible), la TEP-TDM peut également être utile au diagnostic (42). La méthode de référence pour le diagnostic reste l'échoendoscopie avec biopsie, réalisée en cas de petite tumeur et lorsque l'échographie et la TDM ne montrent pas de signes évidents de non-résécabilité (43).

Le bilan d'extension est l'indication principale de la TEP FDG chez les patients atteints d'adénocarcinome pancréatique (44). La TEP FDG n'est pas plus performante que la TDM pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire péripancréatique (exactitude de la TDM rapportée à 63 % et de la TEP FDG à 56 % (33)) mais se révèle plus performante que la TDM pour la détection des métastases à distance, en particulier hépatiques. Dans l'étude d'Higashi (33), la sensibilité, la spécificité et l'exactitude de la TEP FDG étaient respectivement de 85 %, 97 % et 94 % pour la détection des métastases hépatiques

contre respectivement 67 %, 100 % et 90 % pour la TDM. Ainsi, il est rapporté la découverte de métastases à distance ou de lésions inattendues chez environ 40 % des patients grâce à la TEP FDG [33] lors du bilan d'extension initial, permettant une modification de l'attitude thérapeutique et en particulier d'éviter des interventions lourdes inutiles.

Peu de données sont disponibles dans le contexte de détection des récidives, compte tenu du mauvais pronostic de ces cancers et d'une courte période de suivi. Néanmoins, la TEP FDG se révèle efficace pour la détection de la ou des récidive(s) en cas d'élévation inexplicée de la concentration circulante du CA 19-9 ou pour caractériser des anomalies morphologiques douteuses, pouvant être difficiles à interpréter en raison des traitements réalisés (chirurgie et/ou radiothérapie) (33).

Rôle de l'association de la TEP F-DOPA et de la TEP FDG pour l'exploration des tumeurs endocrines digestives

Les tumeurs endocrines entéropancréatiques bien différenciées ont une avidité faible pour le FDG, en raison d'une faible activité proliférative démontrée par la faible expression de l'antigène Ki-67 sur les prélèvements de tissus tumoraux (45). Au contraire, ces tumeurs bien différenciées expriment des récepteurs de la somatostatine permettant de les détecter grâce à la scintigraphie au pentétréotide, analogue radiomarké de la somatostatine et ont la capacité de capter la dihydroxyphénylalanine (DOPA), de la décarboxyler et de la stocker dans des granules de sécrétion spécifiques permettant de les détecter par examen TEP utilisant la [¹⁸F]- fluoroDOPA. Les deux examens TEP utilisant le FDG et la F-DOPA se révèlent donc complémentaires pour la détection des lésions endocrines digestives, permettant en théorie de détecter l'ensemble des contingents tumoraux, à la fois bien et peu différenciés, l'association des deux contingents étant possibles chez un même patient, compte tenu de l'hétérogénéité de ces tumeurs.

La positivité de l'examen TEP FDG lors du bilan d'une tumeur endocrine digestive fait évoquer l'agressivité tumorale (parfois de certains contingents seulement) (46). Certains résultats discordants, entre TEP F-DOPA et scintigraphie au pentétréotide, montrent la complémentarité potentielle de ces deux techniques, en cas de tumeur endocrine digestive bien différenciée : certaines lésions peuvent ne pas exprimer de récepteurs de la somatostatine mais capter, décarboxyler et stocker la DOPA ou à l'inverse, comporter des récepteurs de la somatostatine mais ne pas fixer la F-DOPA.

Conclusion

En conclusion, la TEP au FDG est un examen extrêmement performant dans le suivi des cancers colorectaux à la fois pour la recherche de récidives occultes et pour la recherche d'autres localisations en cas de récidive(s) authentifiée(s) susceptible(s), si elle(s) est (sont) isolée(s) de bénéficier d'un traitement curatif. En ce qui concerne les autres cancers digestifs, la technique est utile pour évaluer l'extension à

distance des cancers de l'œsophage, de l'estomac, des voies biliaires et des adénocarcinomes du pancréas, avant chirurgie et pour rechercher des récidives. Il est néanmoins très important de connaître les limites de la technique, en particulier liées au type histologique des lésions (risque de résultat faussement négatif en cas d'adénocarcinome mucineux). La technique a une place limitée pour l'évaluation des hépatocarcinomes, compte tenu de la fréquence des résultats faussement négatifs dans les tumeurs de bas grade. En ce qui concerne les tumeurs gastroentéropancréatiques endocrines, l'association de la scintigraphie au pentétréotide, de la TEP F-DOPA et de la TEP FDG est très prometteuse, permettant la mise en évidence aussi bien des contingents tumoraux les plus différenciés (fixant la F-DOPA et/ou le pentétréotide) que des contingents non ou peu différenciés (qui fixent le FDG).

RÉFÉRENCES

1. Kubota K, Kubota R, Yamada S. FDG accumulation in tumor tissue. *J Nucl Med* 1993;34:419-21.
2. Cook GJR, Fogelman I, Maisey MN. Normal physiological and benign pathological variants of 18-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med* 1996;26:308-14.
3. Hoegerle S, Althofer C, Ghanem N, et al. Whole-body 18F DOPA PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology* 2001;220:373-80.
4. Crippa F, Gavazzi C, Bozzetti F, Chiesa C, Pascali C, Bogni A et al. The influence of blood glucose levels on [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) uptake in cancer: a PET study in liver metastases from colorectal carcinomas. *Tumori* 1997;83:748-52.
5. Simo M, Lomena F, Setoain J, Perez G, Castellucci P, Costansa JM et al. FDG-PET improves the management of patients with suspected recurrence of colorectal cancer. *Nucl Med Commun* 2002;23:975-82.
6. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001;233:293-9.
7. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* 1999;40:591-603.
8. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177-89.
9. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000;43:759-67; discussion 67-70.
10. Staib L, Schirrmester H, Reske SN, Beger HG. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Am J Surg* 2000;180:1-5.

11. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with 2-[18F] fluoro-2 deoxy-D-glucose (FDG-PET scanning) in oncology. *Br J Cancer* 2003;89:S84-91.
12. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET Evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR* 2000;174:1005-8.
13. Iwata Y, Shiomi S, Sasaki N, Jomura H, Nishiguchi S, Seki S et al. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann Nucl Med* 2000;14:121-6.
14. Ito K, Kato T, Ohta T, Tadokoro M, Yamada T, Ikeda M et al. Fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in recurrent rectal cancer: relation to tumour size and cellularity. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1372-7.
15. Lerut T, Flamen P, Ectors N, Van Cutsem E, Peeters M, Hiele M et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg* 2000;232:743-52.
16. Flanagan FL, Dehdashti F, Siegel BA, Trask DD, Sundaresan SR, Patterson GA et al. Staging of esophageal cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:417-24.
17. Skehan SJ, Brown AL, Thompson M, Young JE, Coates G, Nahmias C. Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG PET. *Radiographics* 2000;20:713-23.
18. Choi JY, Jang HJ, Shim YM, Kim K, Lee KS, Lee KH et al. 18F-FDG PET in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing curative surgery: prognostic implications. *J Nucl Med* 2004;45:1843-50.
19. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J Nucl Med* 2004;45:56-68.
20. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, Cambier JP, Maes A, De Wever W et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:1085-92.
21. Yeung HWD, Macapinlac H, Karpeh M, Finn RD, Larson SM. Accuracy of FDG-PET in gastric cancer: preliminary experience. *Clin Positron Imaging* 1998;1:213-21.
22. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K. Evaluation of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg* 2004;28:247-53.
23. Stahl A, Ott K, Weber WA, Becker K, Link T, Siewert JR et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med* 2003;30:288-95.
24. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.

25. Antoch G, Kanja J, Bauer S, Kuehl H, Renzing-Koehler K, Schuette J et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004;45:357-65.
26. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, Penninckx F, Filez L, Bormans G et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med* 2002;29:525-9.
27. Enomoto K, Fukunaga T, Okazumi S, Asano T, Kikuchi T, Yamamoto H et al. [Can fluorodeoxyglucose-positron emission tomography evaluate the functional differentiation of hepatocellular carcinoma]. *Kaku Igaku* 1991;28:1353-6.
28. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32:792-7.
29. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998;28:700-6.
30. Higashi T, Tamaki N, Honda T, Torizuka T, Kimura T, Inokuma T et al. Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study. *J Nucl Med* 1997;38:1337-44.
31. Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F et al. Overexpression of glucose transporter 1 and increased FDG uptake in pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:1344-8.
32. Schek N, Hall BL, Finn OJ. Increased glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene expression in human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 1988;48:6354-9.
33. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET): usefulness and limitations in "clinical reality". *Ann Nucl Med* 2003;17:261-79.
34. Delbeke D, Pinson CW. Pancreatic tumors: role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:4-10.
35. Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 1997;24:678-82.
36. Buck AC, Schirrmester HH, Guhlmann CA, Diederichs CG, Shen C, Buchmann I et al. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? *J Nucl Med* 2001;42:721-5.
37. Shreve PD. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med* 1998;25:259-64.
38. Nakamoto Y, Sakahara H, Higashi T, Saga T, Sato N, Okazaki K et al. Autoimmune pancreatitis with F-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose PET findings. *Clin Nucl Med* 1999;24:778-80.
39. Sanabe N, Ikematsu Y, Nishiwaki Y, Kida H, Murohisa G, Ozawa T et al. Pancreatic tuberculosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:515-8.

40. Saisho H, Yamaguchi T. Diagnostic imaging for pancreatic cancer: Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Positron Emission Tomography. *Pancreas* 2004;28:273-8.
41. Yoshioka M, Sato T, Furuya T, Shibata S, Andoh H, Asanuma Y et al. Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[(18)F] fluoro-d-glucose for diagnosis of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas with parenchymal invasion. *J Gastroenterol* 2003;38:1189-93.
42. Malesci A, Balzarini L, Chiti A, Lucignani G. Pancreatic cancer or chronic pancreatitis ? An answer from PET/MRI fusion. *Eur J Nucl Med* 2004;31:1352.
43. Kahl S, Glasbrenner B, Zimmermann S, Malfeintheiner P. Endoscopic ultrasound in pancreatic diseases. *Dig Dis* 2002;20:120-6.
44. Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, Pinson CW, Wright JK, Beauchamp RD et al. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1999;40:1784-91.
45. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm Dräger PM, Usadel KH, Hôr G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.
46. Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F et al. Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? *World J Surg* 1998;22:588-92.