

PET ȘI PET-CT: PRINCIPIU FIZIC ȘI APLICAȚII MEDICALE

V.Rusu, Cipriana Ștefănescu

Departamentul de Biofizică, Fizică medicală - Medicină Nucleară
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași, Facultatea de Medicină

PET AND PET-CT: PHYSICAL PRINCIPLE AND MEDICAL APPLICATIONS (Abstract): Positron emission tomography (PET) is a noninvasive imaging method that can “see” the metabolisms inside the living cells. It involves the acquisition of functional images based on the detection of radiation coming from the positron emission of a radiotracer administered to the patient. This radiotracer can be a metabolic analog, like is the case of glucose analog 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG), the most commonly used PET radiotracer. PET images of the human body are used to evaluate a variety of diseases, most often to detect cancer and to examine the effects of cancer therapy by characterizing cell viability and biochemical changes in the cell. It is potentially useful in cancer imaging because the increased metabolism of tumor cells leads to increased uptake of glucose, and, therefore, uptake of ^{18}F FDG, also. PET-CT is the fusion of functional and anatomic information acquired almost simultaneously, that lets us see both the structural anatomy and the functional data on the same image. They complete each other: if PET scan is powerful in evaluating the functional characteristics of the tissues, CT is a powerful structural resolution imaging method. The highly sensitive PET scan detects the metabolic signal of actively growing cancer cells in the body and the CT scan provides a detailed picture of the internal anatomy that reveals sites, size and shape of cancer tissue. Alone, each imaging test has particular benefits and limitations but when the results of PET and CT scans are “fused” together, the combined image provides complete information on cancer location and metabolism.*

KEY WORDS: PET, PET-CT, ONCOLOGY

INTRODUCERE

Descoperirea unei metode imagistice *in vivo* care să permită „vizualizarea” metabolismelor din organism a reprezentat o revoluție atât în medicina nucleară cât și în imagistica moleculară. Aceasta în condițiile în care cele patru elemente fundamentale ale materiei vii (C, H, O, N) nu posedă izotopi radioactivi ale căror proprietăți fizice să fie adaptate detecției scintigrafice convenționale. În cazul a trei dintre aceste elemente există, însă, radioizotopi care emit pozitroni (^{11}C , ^{15}O și ^{13}N) [1]. Radioelementele menționate au un timp de înjumătățire foarte scurt (20 minute, 123 secunde și, respectiv, 10 minute) și se obțin cu ajutorul ciclotronului. Un alt element emițător de pozitroni, ^{18}F (timp de înjumătățire 120 minute), deși nu există în organism, poate marca molecula de glucoză, al cărei metabolism îl poate face, astfel, „vizibil”, detectabil cu ajutorul gamma camerei [2]. Acestea sunt, de altfel, și principalele elemente radioactive utilizate de tomografia prin emisie de pozitroni (Positron emission tomography - PET).

PET – PRINCIPIU FIZIC

PET permite detecția distribuției în organism a unor radiofarmaceutice care includ radioizotopi emițători de pozitroni.

Cei patru radioizotopi menționați anterior sunt folosiți la marcarea unei varietăți de molecule obținându-se, astfel, radiotrasori utilizabili în investigarea atât a diferitelor tipuri de metabolism cât și a altor procese biologice.

Pozitronul, anti-particulă a electronului de aceeași masă și cu sarcină electrică egală dar pozitivă, are un parcurs scurt (circa 1 mm) și o durată de viață limitată în țesuturile organismului, deoarece interacționează cu electronii existenți în țesuturi, ceea ce conduce la

* received date: 1.02.2007
accepted date: 15.03.2007

anihilarea sau dematerializarea celor două particule (Fig. 1). Această anihilare se însoțește de apariția cvasisimultană a doi fotoni gamma, fiecare cu o energie de 511 keV, emiși la 180° unul de altul, care vor traversa țesuturile, părăsind organismul și fiind detectați cu ajutorul gamma camerei [3]. Acest fenomen fizic face posibilă detecția distribuției izotopului emițător de pozitroni din radiofarmaceuticul administrat intravenos pacientului.

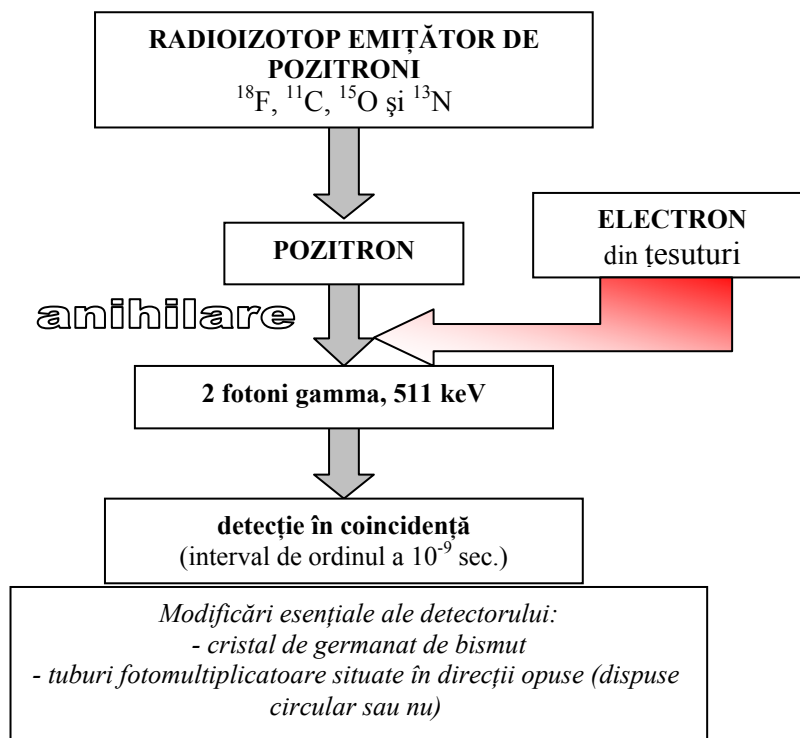


Fig.1. Principiul tomografiei prin emisie de pozitroni

GAMMA CAMERA PET

Deși PET se bazează, în esență, pe același principiu fizic de detecție a scintilațiilor ca și gamma camera „convențională” sistemele de detecție PET prezintă două modificări esențiale: tuburile fotomultiplicatoare trebuie astfel plasate încât să permită detecția în coincidență, de jur împrejurul organismului a fotonilor gamma rezultați, iar cristalul de scintilație trebuie să fie dintr-un material care să permită conversia fotonilor gamma cu energie mai mare decât în cazul scintigrafiei convenționale (511 keV, în cazul PET, față de intervalul 100 - 400 keV, în scintigrafia convențională) în fotoni în domeniul vizibil [4].

Ca urmare, camera PET este formată din fotomultiplicatoare dispuse circular, în mai multe coroane de blocuri detectoare (între 2 și 8), iar cristalul de scintilație este de germanat de bismut (BGO), cel mai frecvent, sau fluorură de bariu (BaF_2) spre deosebire de gamma-camera „convențională” al cărei cristal este alcătuit din iodură de sodiu (NaI).

În ultimii ani a fost propusă detecția în coincidență utilizând gamma camere adaptate, cu dublu cap (două detectoare), acestea rămânând totodată utile pentru realizarea scintigrafiilor „tradiționale”. Cele două capuri detectoare sunt plasate de o parte și de alta a pacientului. Diferența față de gamma-camera „tradițională” apare la nivelul cristalului de scintilație: acesta este înlocuit cu unul de dimensiuni duble (19 mm în loc de 9,5 mm) [11]. Spre deosebire de PET unde doza injectată este în jur de 500 MBq, utilizând o gamma-camera cu sistem de detecție în coincidență doza optimă este de 100-200 MBq (pentru eliminarea artefactelor). Imaginea tomoscintigrafică se obține prin rotirea extrem de lentă a celor 2 detectoare în jurul pacientului. Secțiunile pot fi apoi reconstruite în 3D. Se încearcă chiar

construcția unei gamma-camere cu 3 detectoare, crescând astfel sensibilitatea detecției și, deci, calitatea imaginii [6].

RADIOFARMACEUTICE PET

18F- Fluorodeoxiglucoza

Utilizarea ^{18}F FDG (Fig. 2) pentru vizualizarea țesuturilor mari consumatoare de glucoză a transformat, neîndoielnic, oncologia nucleară în cea mai importantă metodă pentru depistarea și evaluarea evolutivă a țesutului tumoral.

(FDG) este un analog al glucozei, și, deci, pătrunde în celulă în același mod ca și glucoza. Odată ajunsă în celulă, FDG este fosforilată și se acumulează intracelular, nefiind catabolizată. Absența grupării OH în poziția 2 determina o blocare enzimatică cu acumulare de ^{18}F FDG intracelular (sub forma de FDG-6- PO_4), în platou (proporțional cu intensitatea glicolizei) - fenomen cunoscut sub numele de *trapping* [7]. Regiunile în care există o captare crescută a radiofarmaceuticului corespund, deci, zonelor cu metabolism glucidic ridicat.

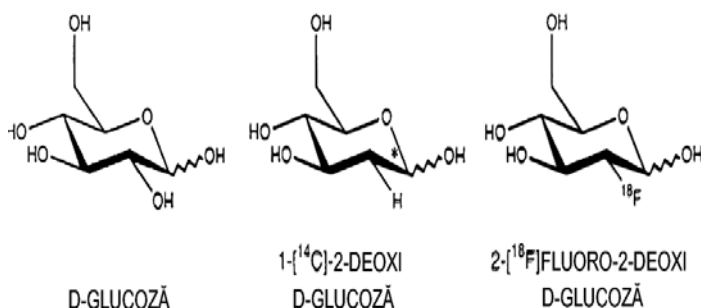


Fig. 2. Structura ^{18}F -FDG, în comparație cu D-glucoza și 2-deoxi-D-glucoza

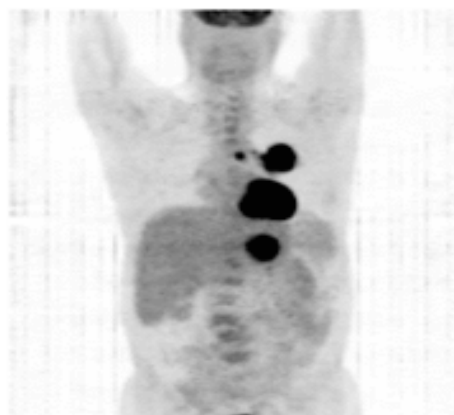


Fig. 3. Imagine PET cu ^{18}F FDG: neoplasm pulmonar primar (lob superior stâng) cu metastaze (paratraheal și în lobul hepatic stâng)

Celulele canceroase au un metabolism crescut și particular al glucozei [8] prin: creșterea glicolizei anaerobe, creșterea activității hexokinazei (HK) și piruvatkinazei (PK), alterarea numărului, formei și funcției mitocondriilor, creșterea transportului membranal al glucozei (prin creșterea numărului transportorilor, în special GLUT-1 și GLUT-3). Prin urmare, aceste celule vor acumula ^{18}F FDG în cantitate mare.

Factorii care au impus utilizarea ^{18}F -FDG ca radiotrasor PET principal (alți radiotrasori PET sunt utilizați în procent de 10% din frecvența de utilizare a FDG) sunt:

- captarea ^{18}F -FDG de către celulele tumorale cu activitate glicolitică crescută; majoritatea tumorilor maligne (pulmonare, mamare, de colon, limfoame, melanoame) pot fi detectate cu ^{18}F -FDG (9);
- timpul relativ lung de înjumătățire al radionuclidului (^{18}F) - 110 min;
- obținerea ^{18}F în cantități suficiente în ciclotrone de mici dimensiuni.

Trasori PET pentru imagistica tumorală, alții decât ^{18}F FDG

Alături de evaluarea metabolismului glucidic, PET permite evaluarea și a altor tipuri de metabolism, folosindu-se alți radiotrasori (Tabelul I).

^{11}C -metionina și analogii marcați de aminoacizi

Utilizarea ^{11}C -L-metioninei în imagistica tumorală se bazează pe observarea transportului și utilizării crescute a aminoacizilor în cancere, a activității crescute a căilor de transmetilare în unele cancere [10]. În mod normal există o captare substanțială a acestui

trasor în pancreas, glande salivare, ficat și rinichi. Ca aminoacid natural, există un anumit grad de metabolizare a L-metioninei în sânge. Trasorul a fost folosit în imagistica tumorilor cerebrale, a cancerelor de cap și gât, a limfoamelor și cancerelor pulmonare. S-a demonstrat stereospecificitatea captării tumorale, cu o captare a L-metioninei mult mai mare decât cea a D-metioninei în tumori cerebrale cu bariera hemato-encefalică intactă.

Tabelul I
Radiotrasori uzuali în PET

Radiotrasor	Analog biologic	Activitate investigată
¹⁸ F-FDG	glucoză	metabolismul glucozei fosforilarea prin hexokinază
¹⁸ F-fluoro-DOPA	dopamină	metabolismul aminoacizilor
¹⁸ F-fluoro-metiltirozină	tirozină	metabolismul aminoacizilor
¹⁸ F-fluoro-2-deoxiuridină	fluorodeoxiuridină	metabolismul acizilor nucleici
¹⁸ F-fluoro-aciclovir	aciclovir	fosforilarea prin timidinkinază
¹¹ C-acetat	acetat	metabolismul acizilor grași
¹³ N-amoniac	---	perfuzia tisulară
¹⁵ O-apă	apă	perfuzia tisulară

Alți aminoacizi utilizați în PET sunt L-tirozina și aminoacizi artificiali care nu sunt metabolizați semnificativ *in vivo* și reprezintă, astfel, o alternativă bună de examinare a transportului aminoacizilor în tumori.

¹¹C-timidina și alți precursori ADN

Rate crescute ale sintezei de ADN caracterizează multe tumori cu creștere rapidă și țesuturi care proliferază rapid în mod normal. Din acest motiv, unele tumori pot fi investigate cu ¹¹C-timidină și analogi structurali ai acesteia, deoarece timidina se fixează numai în țesuturi cu sinteză ADN în curs de desfășurare [11]. Însă, utilizarea sa este complicată de faptul că este rapid metabolizată în sânge, ceea ce înseamnă că doar o mică fracțiune din materialul marcat din sânge este ¹¹C-timidină. Localizarea markerului radioactiv este importantă în utilizarea ¹¹C-timidinei. De exemplu, dacă este marcat pe inel în partea opusă poziției C-1, vor apărea mai mulți metaboliți, cuantificarea devenind mai dificilă.

Alți compuși, ca ¹⁸F-fluoro-deoxiuridina, reprezintă de asemenea potențiali agenți imagistici. Analogi structurali ai timidinei marcați cu ¹⁸F sunt în curs de investigare *in vivo*, pe pacienți [12].

Agenți chemoterapeutici radiomarcați

O serie de agenți chemoterapeutici marcați pentru PET au fost sintetizați și aplicați deja într-o măsură restrânsă la pacienți, pentru a urmări livrarea și acumularea agentului terapeutic în cancer. De exemplu, ¹⁸F-fluoro-deoxiuridina a fost folosită în terapia cancerelor colorectale și a altor tipuri, iar studiile preliminare au arătat că are potențial de predicție a răspunsului la terapie, pe baza unei investigații PET inițiale.

Radiotrasori pentru studiul fluxului sanguin tumoral

Prin PET pot fi investigați și o serie de alți parametri tumorali. Fluxul sanguin tumoral poate fi măsurat cu ajutorul ¹⁵O-H₂O sau prin inhalarea de ¹⁵O-CO₂ urmate de cuantificarea imaginilor. Volumul de distribuție al tumorii (porțiunea din tumoră care comunică liber cu sângele) poate fi studiat folosind ¹⁵O-H₂O [13]. Acești parametri pot fi determinați cantitativ folosind tehnici de modelare matematică.

Radiotrasori pentru studiul statusului receptorilor tumorali

Tumorile pot exprima o varietate de markeri pe suprafața lor, inclusiv receptori sau antigeni asociați cu tumora, cum ar fi receptorii la estrogen sau progesteron. Au fost sintetizați liganzi specifici pentru acești receptori, dintre care cel mai cunoscut este ^{18}F -17 β -estradiol (FES), utilizat în imagistica cancerelor de sân [14].

Oligonucleotide radiomarcate

Reprezintă o clasă de radiofarmaceutice încă în studiu, domeniu care s-a dezvoltat prin disponibilitatea oligonucleotidelor sintetice. Se deosebesc două categorii: oligonucleotide antisens și oligonucleotide aptamer.

Oligonucleotidele antisens sunt oligonucleotide cu lanț scurt, de câteva nucleotide, a căror secvență este complementară și permite legarea la ARN țintă (mARN sau ARNviral) inhibând translarea, și, în final, sinteza unor proteine.

Oligonucleotidele aptamer sunt fragmente de ARN sintetizate *in vitro*, asemănătoare oligonucleotidelor antisens, de care se deosebesc esențial deoarece se pot lega și la alte molecule mici, proteice, din organism (molecule celulare de suprafață etc.), nu doar la acizii nucleici. Au afinitate și specificitate mai mare decât anticorpilor.

Principiul imagisticii cu oligonucleotide radiomarcate este următorul: oligonucleotidele radiomarcate (doze mici) administrate i.v. pacientului difuzează în organism fără a fi degradate, pătrund în anumite celule, se hibridează specific cu o secvență complementară (țintă) de ARNm (în celulele care exprimă acest ARN); se pot observa, scintigrafic, focare de acumulare de radioactivitate, corespunzând supraexpresiei unei anumite gene (care codează o anumite disfuncție), în regiuni bine delimitate din organism [15].

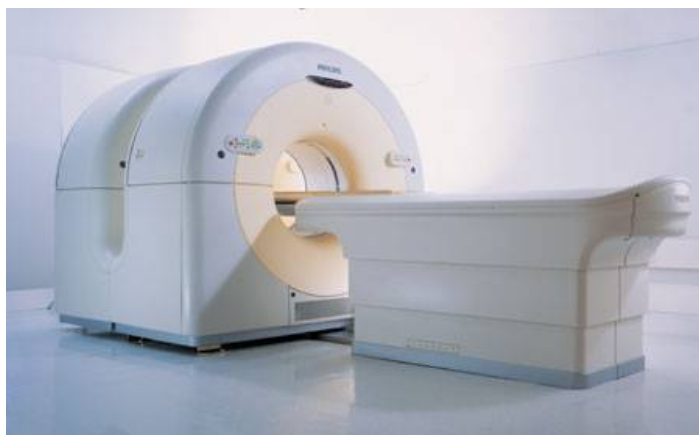


Fig. 4. Dispozitiv PET-CT

Utilizând diferitele radiofarmaceutice PET menționate, dar îndeosebi ^{18}F FDG, până în prezent, principalele aplicații ale PET sunt în oncologie și anume: tumori cerebrale (glioame), cancer pulmonar, cancer colo-rectal, hepatic, pancreatic, cancer mamar, cancer de ovar, limfom Hodgkin și non-Hodgkin, melanoame și sarcoame, cancere din sfera ORL, cancer de prostată.

PET-CT: PRINCIPIU FIZIC ȘI UTILITATE

Principala limită a metodei PET constă în rezoluția mică în comparație cu CT și RMN, ceea ce determină imposibilitatea localizării precise a detaliilor anatomice și, implicit, a leziunilor în întregime sau a regiunilor metabolic active în ansamblul unor leziuni de constituție eterogenă, necesar a fi biopsiate, de exemplu [6,16].

Pe de altă parte, CT este o metodă imagistică care poate pune în evidență detalii anatomice, structurale, cu o rezoluție foarte bună dar nu și diferențe în fiziologia țesutului respectiv, pe care PET le poate vizualiza. Ani de zile pentru a localiza cu precizie modificările funcționale observate prin PET s-au propus două variante: fuziunea imaginilor PET și CT folosind repere anatomice pentru a achiziționa imagini din regiuni identice și după realinierea seturilor de imagini obținute prin cele două metode, folosind soft-uri specializate în acest sens. Dar acest lucru era dificil din mai multe puncte de vedere, cum ar fi: diferențe legate de respirație, de distanța la care se găsește detectorul în timpul achiziției, de poziționarea pacientului etc. Aceste inconveniente au fost rezolvate prin așezarea celor două detectoare pe același suport (Fig. 4), prin metoda PET-CT, inițiată de D. Townsend în anul 2000 [4].

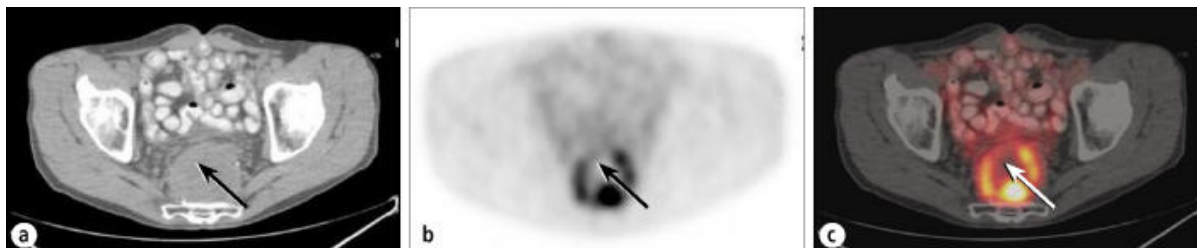


Fig. 5. Carcinom rectal – recidivă:

a) CT: formațiune presacrată de dimensiuni mari, omogenă; săgeata indică direcția acului de biopsie, rezultatul biopsiei fiind negativ; b) Imagine PET (^{18}F FDG), cu fixare eterogenă, demonstrând o zonă tumorală activă, periferică; c) imaginea fuzionată PET-CT demonstrează prezența unui inel tumoral discontinuu care înconjoară un centru necrotic; repetarea biopsiei în zona funcțională a tumorii demonstrează recidiva tumorală [17].

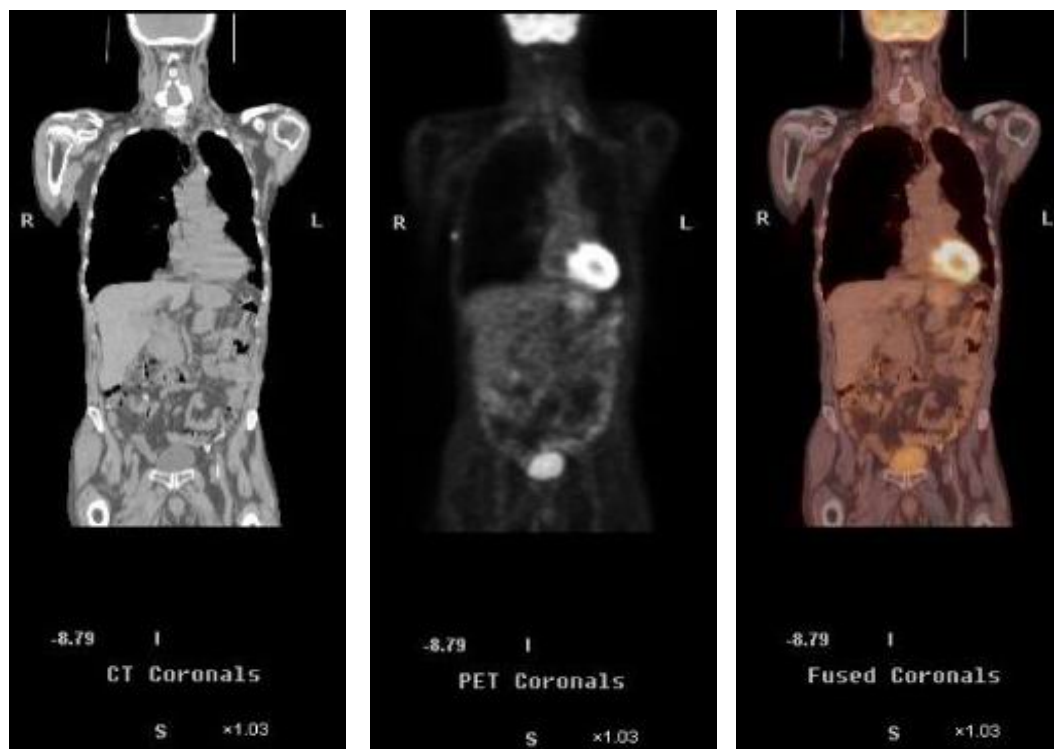


Fig. 6. Imagini CT, PET (^{18}F FDG), și PET-CT normale (secțiuni coronale) [18]

Rezultă că PET și CT prezintă avantaje complementare, iar combinarea acestora crește potențialul de localizare a leziunilor și reduce dificultățile de interpretare a imaginilor obținute prin PET.

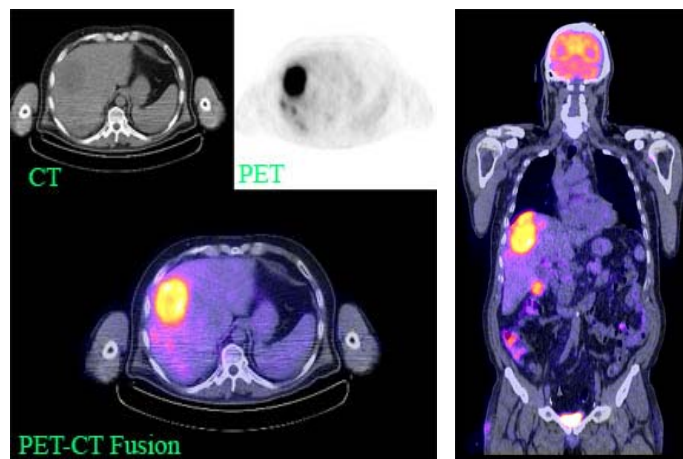


Fig. 7. Metastaze intrahepatice: imagini PET (^{18}F FDG), CT și PET-CT. secțiuni transversale (stânga) și secțiuni coronale (dreapta) [18]



Fig. 8. Cancer de colon

Imagini fuzionate PET-angiografie CT, 3D reconstruite. Zona colorată în albastru corespunde unei formațiuni tumorale. Vizualizarea metabolică și vasculară face posibilă o planificare chirurgicală. Imaginea mărită (dreapta) permite o analiză a vascularizației tumorale anterior intervenției chirurgicale [18].

Indicațiile clinice ale PET-CT sunt, de fapt, identice cu acelea ale PET, referindu-se îndeosebi la domeniul oncologiei nucleare: diagnostic tumoral (Fig. 5, 7, 8,) stadializare (Fig. 10, 11) și evaluare evolutivă (Fig. 9), pre- și post- terapie [19-22]. Evident, metoda PET-CT prezintă o serie de avantaje față de fiecare dintre cele două metode utilizate separat: a) se pot obține imagini metabolice și anatomice într-un timp redus față de utilizarea separată a celor două metode (Fig.6); b) o singură explorare imagistică permite atât diagnosticul tumorii primare cât și al metastazelor, dând și posibilitatea stadializării tumorale; c) țesutul tumoral este diagnosticat imagistic cu mare sensibilitate și specificitate (prin PET) dar și localizat anatomic cu mare precizie și rezoluție (prin CT); d) faptul că pacientul nu se deplasează între achiziția celor două tipuri de imagini face ca fuziunea imaginilor să fie aproape perfectă (doar mișcările respiratorii mai pot interveni); e) regiuni dificil de evaluat imagistic (cum ar fi regiunea cervicală, capul, mediastinul, abdomenul postchirurgical) pot fi examinate cu mare acuratețe; f) imaginile fuzionate PET-CT pot fi folosite atât pentru stabilirea cu precizie a regiunilor pentru radioterapie cât și pentru evaluarea post tratament chirurgical, chimioterapie sau/și radioterapie.

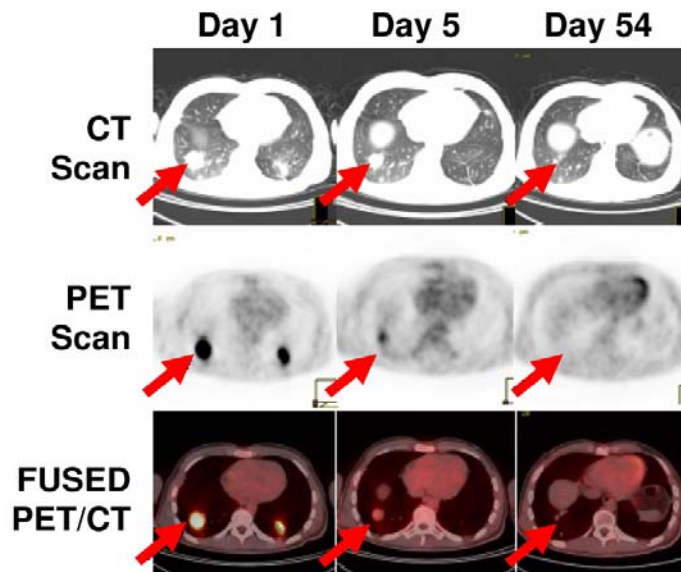


Fig. 9. Urmărire evolutivă a unui sarcom aflat sub tratament țintit, intratumoral, (ziua 5 și 54) comparativ cu imagini anterior tratamentului (ziua 1).

Imaginile CT nu demonstrează o reducere semnificativă a dimensiunilor tumorale, comparativ cu imaginile PET (^{18}F FDG), care arată o reducere evidentă a metabolismului glucidic tumoral, demonstrând eficiența terapiei [23].

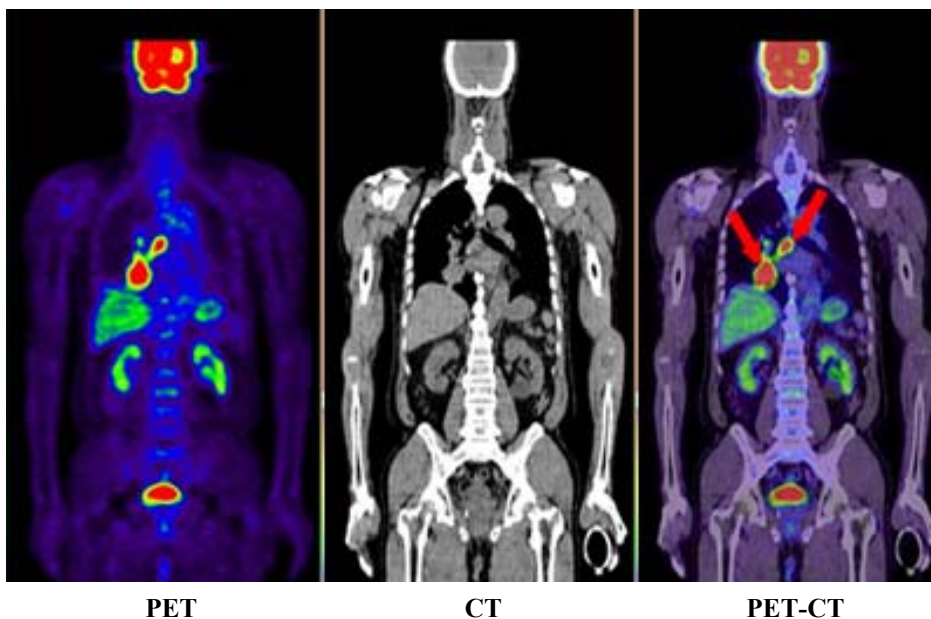


Fig. 10. Neoplasm pulmonar drept cu metastază ganglionară (săgețile roșii) [24]

În prezent, aplicațiile clinice ale PET cu ^{18}F FDG-CT în oncologie includ diagnosticul diferențial între țesutul benign și malign, stadializarea cancerului înainte de terapie, evaluarea rezultatului terapiei neoplaziilor, depistarea recurențelor tumorale post terapeutice în numeroase tipuri de neoplazii, incluzând: cancerul pulmonar, gastrointestinal, mamar, limfomul malign [10].

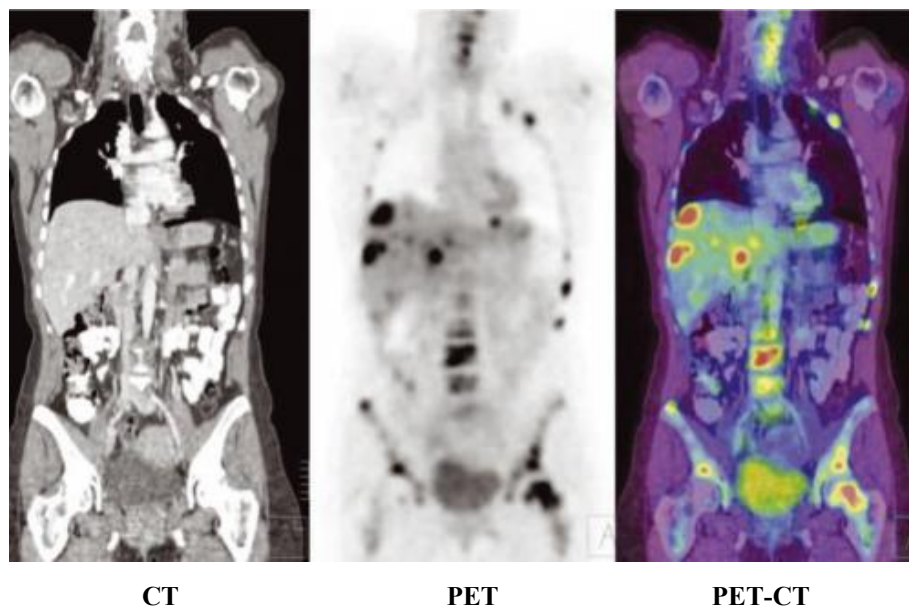


Fig. 11. Metastaze diseminate la nivel osos (coaste, coloană vertebrală, cap femural) și hepatic, foarte evidente pe imaginile PET (^{18}F FDG) și PET-CT, comparativ cu imaginile CT [25].

În viitorul apropiat MN va deschide posibilitatea obținerii unor imagini moleculare, în acord cu evoluția medicinei moleculare, îndeosebi prin tehnici PET și PET-CT [26]. Aceasta ca o consecință a cercetărilor de genomică și proteomică. Rămâne un imperativ ca aceste progrese să devină accesibile și la noi în țară.

BIBLIOGRAFIE

- Green MA, Welch MJ. Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography (PET). In: Early PJ, Sodee DB, editors. *Principles and Practice of Nuclear Medicine*. St. Louis, Baltimore: Mosby; 1995. p. 739-751.
- Phelps M.E. The Merging of Biology and Imaging into Molecular Imaging. *J Nucl Med* 2000; 41(4): 1851-1858.
- Elgazzar A. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. Abdelhamid H. Elgazzar editors. Springer-Verlag; 2001. p. 179-188.
- Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *J Nucl Med*, 2000, 41(3): 1369-1379.
- Delbeke D, Sandler MP. The role of Hybrid Cameras in Oncology. *Semin Nucl Med*. 2000; 30(4): 268-280.
- Stoot JHMB, Ribeiro MJS, McCready VR, van Santen WHC, Bourguignon M, Mazière B, Pauwels EKJ. ^{18}F -FDG et physiopathologie tumorale. *Médecine Nucléaire*. 1999; 23(4): 239-247.
- Gjedde A. Glucose Metabolism. In: Wagner HN, Szabo Z, Buchanan JW editors. *Principles of Nuclear Medicine*. Philadelphia, London: W.B. Saunders Comp.; 1995. p. 54-71.
- Brunet-Desruet MD, Morin C, Ghezzi C, Comet M, Fagret D. Quantification *in vivo* des transporteurs du glucose: intérêt du développement d'un radioligand en médecine nucléaire. *Médecine Nucléaire*. 1998; 22(2): 67-82.
- Maublant J, Lagrange JL. Applications du fluor-18-fluoro-2-désoxyglucose en cancérologie. *Médecine Nucléaire*. 1995; 19: 64-72.
- Schiepers C (editor). *Diagnostic Nuclear Medicine*. 2nd Revised Edition. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag. 2006.
- Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. PET Imaging in Oncology. *Semin Nucl Med*. 2000; 30(3): 150-185.
- Okarvi SM. Recent progress in fluorine-18 labelled peptide radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28(7): 930-938.
- Vuillez JP. Métabolisme glucidique des cellules tumorales: conséquences pour l'utilisation de radiopharmaceutiques analogues du glucose. *Médecine Nucléaire*. 1998; 22(1): 9-26.

14. Stöcklin G. Fluorine-18 Compounds. In: Wagner HN, Szabo Z, Buchanan JW. *Principles of Nuclear Medicine*. Philadelphia, London: W.B. Saunders Comp.; 1995. p. 178-194.
15. Sharp PF, Gemmell HG, Murray AD (editors). *Practical Nuclear Medicine*. Third Edition; London: Springer-Verlag Ltd. 2005.
16. Rubinstein M, Laurent E, Stegen M. *Médecine Nucléaire. Manuel pratique*. Bruxelles: DeBoeck Université. 2000.
17. Griffeth LK. Use of PET-CT scanning in cancer patients: technical and practical considerations. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005; 18(4): 321–330.
18. available from: www.medicalimagingmag.com.
19. Reske SN. Indications for PET-imaging in oncology: results of the second german consensus conference. *Médecine Nucléaire*. 1999; 23(1): 31-34.
20. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, de Béco V, Manil L, Talbot JN. La tomographie par émission de positons au [¹⁸F] –fluoro-2-désoxyglucose: revue de la littérature et de nos résultats dans les cancers extrapulmonaires. *Médecine Nucléaire*. 1999; 23(3): 151-168.
21. Rigo P, Paulus P, Belhocine T, Daenen F. Apport de la TEP au ¹⁸-FDG dans le diagnostic, le bilan d'extension et la prise en charge du cancer du sein. *Médecine Nucléaire*. 1998; 22(9): 515-523.
22. Rigo P, Paulus P, Jerusalem G, Bury T, Deneufbourg JM, Depas G, Benoit T, Larock MP, Foidart J. Indications cliniques de la tomographie à positons au 18FDG en oncology. Expérience préliminaire et revue de la littérature. *Médecine Nucléaire*. 1995; 19: 73-89.
23. available from <http://www.liddyshiversarcomainitiative.org>
24. available from www.toyota-mh.jp
25. available from www.nagoya-pet.com
26. Wagner HN. Lecture Clinical PET: Role in Diagnosis and Management. *J Nucl Med*. 2000; 41(8): 36N-42N