

La tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluoro-déoxy-glucose (18FDG) dans l'évaluation de la pathologie pleurale maligne

128

M. Meignan, G. Paone

Service de Médecine Nucléaire, CHU Henri-Mondor, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex.

Correspondance : M. Meignan, à l'adresse ci-dessus.
michel.meignan@hmn.aphp.fr

Résumé

L'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluoro-déoxy-glucose (18FDG) en pathologie pleurale maligne pose des problèmes techniques dus à la petite taille et au caractère diffus des lésions observées, mais les machines hybrides TEP/TDM (tomographie par émission de positons/tomodensitométrie) permettent de mieux localiser les lésions fixant le FDG. La TEP-FDG peut discriminer les pathologies pleurales malignes des pathologies bénignes. Une fixation du FDG sur la plèvre elle-même constitue le meilleur critère diagnostique de malignité. L'existence d'une captation de FDG par l'épanchement pleural a un plus faible pouvoir discriminant entre pathologie maligne ou bénigne. Dans les mésothéliomes, la TEP-FDG permet de différencier les tumeurs malignes des tumeurs bénignes pleurales sur la base de la valeur du SUV ($<$ ou $>$ 2). Elle ne permet pas de détecter l'envahissement ganglionnaire médiastinal et l'extension régionale mais est un outil utile pour mettre en évidence des métastases extra-thoraciques indétectables par les autres méthodes d'imagerie. Elle modifie ainsi la stratégie thérapeutique. L'intensité de la fixation a une valeur pronostique. Un SUV $<$ 4 associé à une tumeur de type épithélial sont des indices de bon pronostic à 3 ans. Un SUV $>$ 4 et une tumeur non épithéliale sont des indices de mauvais pronostic. Dans les mésothéliomes, la fixation du FDG peut être utilisée pour évaluer l'effet d'une chimiothérapie et déterminer si les patients sont bons ou mauvais réponders.

Mots-clés : TEP-FDG. Mésothéliome. Plèvre. Pleurésie.

Summary

18-fluoro-deoxy-glucose (18FDG) positon emission tomography (PET) for the evaluation of malignant pleural disease

Use of 18FDG-PET for malignant tumors of the pleura raises certain technical difficulties because of the small size of the tumors and their diffuse distribution, but hybrid PET/CT machines offer a better localization of FDG uptake. FDG-PET can discriminate between malignant and benign pleural tumors. FDG uptake in the pleura is the best diagnostic criteria of malignancy. The presence of FDG uptake in pleural effusion is less discriminate between benign and malignant disease. For mesotheliomas, FDG-PET can difference malignant tumors from benign tumors of the pleura on the basis of the SUV value ($<$ or $>$ 2). It does not enable detection of mediastinal node involvement and regional extension but is effective in detecting extra-thoracic regional spread not identified with other imaging methods. FDG-PET can thus affect the therapeutic strategy. The intensity of uptake has prognostic value. SUV $<$ 4 associated with an epithelial tumor is a sign of good prognosis at three years. SUV $>$ 4 associated with a non-epithelial tumor is a sign of poor prognosis. For mesotheliomas, FDG uptake can be used to assess the effect of chemotherapy and determine whether patients are good responders or not.

Key-words: FDG-PET. Mesothelioma. Pleura. Pleurisy.

En 2003, les « *Standards, Options, et Recommandations pour l'utilisation de la TEP-FDG en cancérologie* » analysaient trois études concernant la pathologie pleurale maligne. Il en résultait que la TEP-FDG pouvait être utilisée pour le diagnostic de malignité des lésions pleurales avec un niveau de preuve B2 en raison des risques importants de faux positifs et de faux négatifs. Deux indications méritaient d'être évaluées car elle y avait un niveau de preuve D : le rôle de la TEP pour guider une biopsie pleurale et la place de la TEP dans le bilan d'extension des lésions pleurales malignes [1]. On dispose actuellement de nombreuses études concernant l'intérêt de la TEP-FDG dans l'évaluation des atteintes pleurales malignes primitives ou secondaires à une pathologie tumorale extra pleurale [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Néanmoins, beaucoup de ces études ont une portée limitée car les effectifs de patients sont faibles et hétérogènes. Il est difficile d'en faire une synthèse ou de tenter une méta-analyse car les techniques TEP utilisées diffèrent d'une étude à l'autre, de même que les critères de lecture des images ou de quantification. Dans les deux dernières années, et surtout depuis l'introduction des machines hybrides TEP/TDM (tomographie par émission de positons/tomodensitométrie) qui améliorent les possibilités diagnostiques, des études prospectives concernant en particulier le mésothéliome malin ont été publiées [12, 13, 14]. Elles s'intéressent aux possibilités fonctionnelles de l'imagerie TEP pour évaluer, dans cette pathologie, le pronostic et les nouvelles orientations thérapeutiques [13, 14]. Après un rappel technique, seront décrits successivement les problèmes posés par l'application de la TEP-FDG à la pathologie pleurale, la physiologie de la captation du traceur par les lésions pleurales, le rôle de la TEP dans le bilan d'un cancer extra-pleural et dans la prise en charge de l'atteinte asbestosique.

Tomographie par émission de positons par le [F-18]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose

Le FDG est un analogue du glucose dans lequel le groupe hydroxyle en position 2 a été remplacé par un atome de fluor 18, émetteur de positons. Il est transporté dans les cellules par diffusion facilitée, par un transporteur du glucose, et est phosphorylé par l'hexokinase en FDG glucose 6 phosphate de la même façon que le glucose est normalement transformé en glucose 6 phosphate. Contrairement au glucose, le FDG 6 phos-

phate ne subit aucune transformation métabolique dans la voie de la glycolyse. De plus, sa déphosphorylation par la glucose 6 phosphatase est lente, contrairement à celle du glucose 6 phosphate. Comme le FDG 6 phosphate ne peut traverser la membrane, il s'accumule dans la cellule. Les cellules malignes ont un taux élevé de transporteurs du glucose (GLUT-1 et 3), d'hexokinase, et un taux diminué de glucose 6 phosphatase. Il en résulte donc une accumulation de FDG dans les cellules tumorales par rapport aux cellules normales. Les émetteurs de positons émettent une particule chargée positivement (le positon) qui pénètre de quelques millimètres dans les tissus. Ce positon s'annihile en rencontrant un électron, particule négative de masse identique. Cette annihilation est responsable de l'émission de deux photons de 511 Kev à 180° l'un de l'autre. Ces deux photons sont détectés en coïncidence par la caméra TEP et permettent de reconstruire l'image en 3D. Le fluor 18 a une demi-vie de 109 minutes ; l'image est obtenue 1 heure après l'injection du FDG par balayage de 30 à 45 minutes du corps entier. Une correction d'atténuation est réalisée par une source externe, actuellement le plus souvent remplacée par la source X d'un scanner couplé à la caméra TEP, ce qui permet une localisation anatomique précise des régions fixant le FDG.

Problèmes techniques posés par l'imagerie de la plèvre en TEP

La résolution spatiale de l'imagerie TEP est limitée en raison de l'effet de volume partiel. On considère que l'intensité de la fixation du FDG est sous-estimée pour des lésions dont la taille est inférieure à deux fois la résolution du système, en pratique environ 1,5 cm pour les appareils existants. L'intensité de la fixation du FDG sur une plèvre épaissie de quelques millimètres avec une fine couche de cellules tumorales, la localisation précise d'un nodule pleural pariétal ou viscéral, la détermination de l'origine pleurale ou pulmonaire de la lésion, sa situation par rapport au diaphragme sont donc difficiles à évaluer en raison de cet effet de volume partiel. L'apparition de machines hybrides, TEP couplée à la tomodensitométrie, doit rendre plus précise la localisation, mais on dispose actuellement de très peu de travaux évaluant l'apport de ce couplage en pathologie pleurale. Toutefois, on a récemment montré que cette technique permettait, en cas de pleurésie, d'attribuer l'augmentation de fixation du FDG à une lésion d'un feuillet pleural et/ou à une accumulation de FDG dans l'épanchement (*fig. 1*).

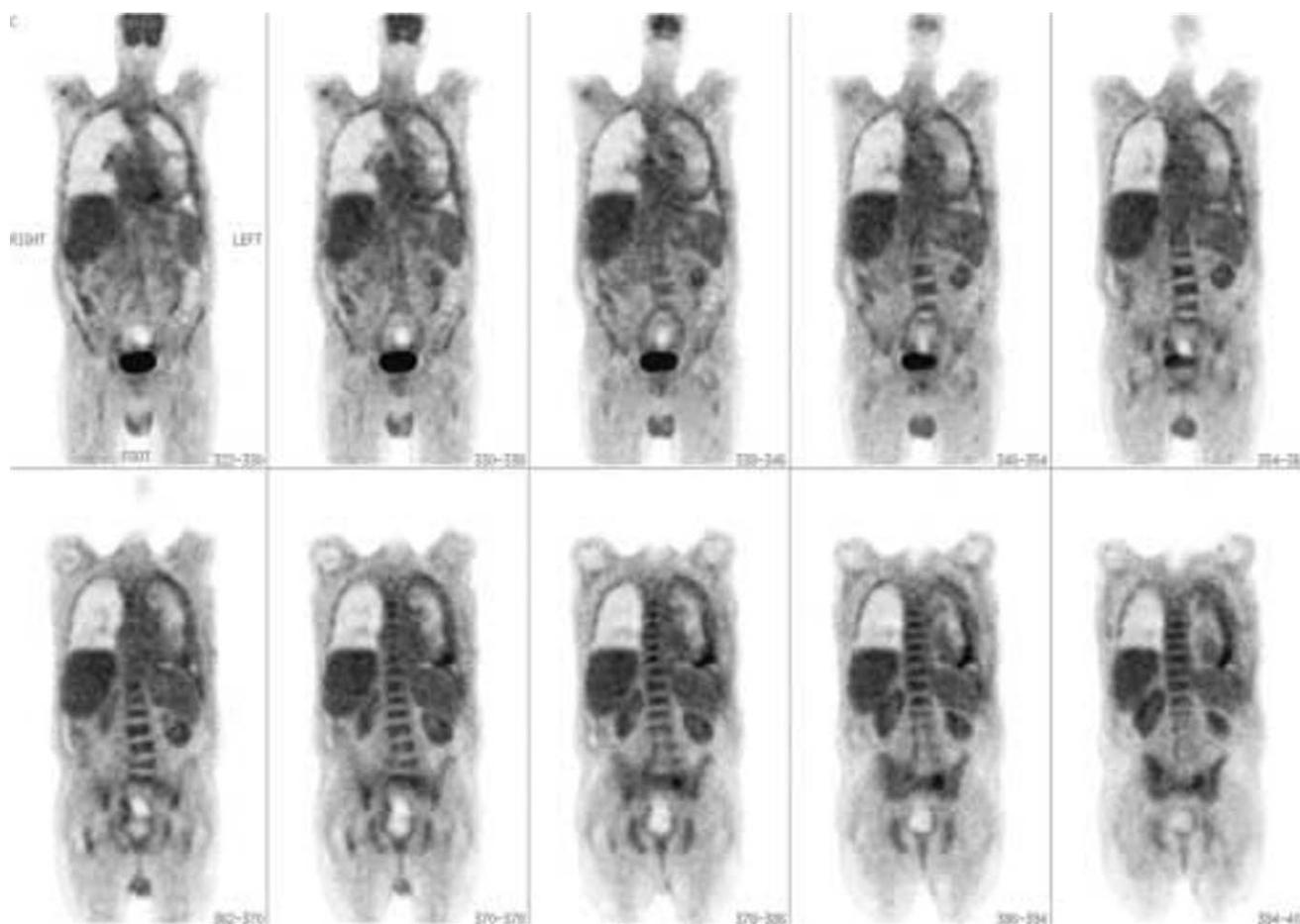


Figure 1. - Lésion pleurale associant une fixation du FDG sur la plèvre et par l'épanchement.

La seconde limite à la localisation des lésions tient aux difficultés de recalage des images TEP et des images tomodensitométriques qui sont obtenues à des temps différents du cycle respiratoire. Ce phénomène est particulièrement net pour les lésions de la plèvre diaphragmatique qui peuvent être confondues avec des lésions pulmonaires ou sous-diaphragmatiques, notamment du dôme hépatique. Des procédés d'asservissement respiratoire ont été proposés et sont facilités par l'utilisation de tomodensitométrie 16 ou 64 barrettes.

L'interprétation d'une fixation doit se faire sur les images corrigées de l'atténuation dites « images AC » (la captation est alors comparée à l'activité du médiastin), mais aussi sur les images non corrigées dites « images NAC » (la captation est alors comparée à l'activité pulmonaire). Quelques études montrent, en effet, la supériorité diagnostique de la lecture sur les images non corrigées, en particulier pour le diagnostic de malignité des épanchements pleuraux.

L'interprétation de la fixation se fait, en pratique, visuellement, de manière semi-quantitative, en utilisant des

échelles graduées rapportant l'intensité de la fixation observée à celle d'une région de référence.

La fixation peut être aussi quantifiée. La quantification de la captation par la mesure du SUV tumoral est cependant délicate en pathologie pleurale compte tenu du caractère diffus des lésions pleurales et de leur petite taille. Pour éviter la sous-estimation du SUV, due à l'effet de volume partiel, plusieurs auteurs proposent de déterminer, en cas de lésion diffuse, les SUV maximum sur la lésion la plus fixante dont les contours sont délimités automatiquement.

La fixation du FDG sur les lésions pleurales malignes

Lésions pleurales primitives

Les lésions pleurales primitives malignes sont représentées essentiellement par le mésothéliome pleural. Un cer-

tain nombre de données expérimentales en cultures cellulaires ou sur des modèles animaux ont montré l'intensité de la captation du FDG par les cellules provenant de mésothéliomes humains ou animaux. La cinétique de captation du FDG *in vivo* montre une augmentation de la captation avec le temps (de 45 à 90 minutes après l'injection) pour les cellules malignes, contrairement à ce qui est observé pour les lésions inflammatoires [15]. Des résultats identiques sont observés chez l'homme pour la fixation des nodules pulmonaires [15].

Les premières études cliniques ont montré dans les mésothéliomes malins des différences de fixation en fonction du type histologique. Les tumeurs de type épithélial, les plus fréquentes, semblaient avoir un SUV plus faible que les tumeurs mixtes ou les tumeurs sarcomatoïdes. Benard a trouvé pour les tumeurs épithéliales un SUV de $3,78 \pm 1,96$ et pour les tumeurs mixtes ou sarcomatoïdes un SUV de $6,16 \pm 3,46$ [9]. Ces valeurs étaient toutefois très dispersées, et les différences observées n'ont pas été retrouvées dans les séries ultérieures. Ainsi, Flores trouve des valeurs médianes de SUV de 6,5 pour les mésothéliomes épithéliaux, de 6,8 pour les tumeurs mixtes et de 3,8 pour les tumeurs sarcomatoïdes [12, 13].

Lésions pleurales secondaires

La valeur du SUV dépend du type histologique de la tumeur primitive (très élevée dans l'atteinte lymphomateuse). Les épanchements pleuraux d'origine maligne sont, au mieux, diagnostiqués par l'existence d'un épaississement pleural nodulaire fixant le FDG de façon intense (SUV = 7) : une captation intense du FDG dans le liquide pleural sur les images non corrigées de l'atténuation a une haute valeur prédictive positive de malignité, surtout lorsque l'épanchement est abondant en tomographie [3].

Rôle de la TEP-FDG dans la prise en charge de la pathologie pleurale maligne

Examen TEP réalisé après découverte d'une lésion pleurale au cours du bilan d'un cancer extrapleurale (cancer pulmonaire non à petites cellules, cancer du sein, lymphomes)

La constatation d'un envahissement pleural modifie la stadification du cancer, change la stratégie thérapeuti-

que en contre-indiquant l'intervention et modifie le pronostic. Les données publiées dans la littérature concernent essentiellement le cancer pulmonaire. La découverte de métastases pleurales ou d'un épanchement pleural malin confirmé par la cytologie du liquide ou l'histologie d'une biopsie pleurale au cours d'un cancer non à petites cellules le rend inopérable et le fait classer T4. La TEP-FDG a été proposée comme moyen diagnostique de la malignité de l'atteinte pleurale. Dans une étude incluant 92 patients atteints de cancers non à petites cellules, nouvellement diagnostiqués ou en restaging, Schaffler et al. ont montré que la TEP-FDG avait une sensibilité et une valeur prédictive négative (VPN) pour exclure une atteinte pleurale maligne de 100 % [2]. Compte tenu de cette haute VPN, un examen TEP normal permet d'éviter d'avoir recours à un geste invasif (thoroscopie et biopsie pleurale) pour déterminer l'origine d'une lésion pleurale détectée par les examens morphologiques.

Dans cette même étude, la valeur prédictive positive (VPP) n'était que de 63 % avec une spécificité de 71 %. Ceci s'explique par la fréquence, au cours de l'évolution du cancer pulmonaire, en particulier chez les patients traités, d'atteintes pleurales non spécifiques responsables d'une fixation faible ou modérée du FDG (activité égale ou supérieure à l'activité médiastinale). La fréquence de ces fixations en post-opératoire (pneumonie, pleurésie, empyème, fracture avec réaction pleurale, cicatrice pleurale, pleurodèse) [8] peut atteindre 30 %. L'origine de ces fixations est au mieux analysée par comparaison avec l'imagerie morphologique, ce qui est facilité par l'utilisation de machines hybrides TEP/TDM. Les données les plus nouvelles montrent, en effet, une amélioration des performances diagnostiques par rapport à l'étude de Schaffler. Une étude récente rétrospective, conduite sur 31 patients atteints de cancer extrapleurale par Toaff, a évalué en TEP/TDM les valeurs diagnostiques respectives de la fixation du FDG dans l'épanchement et par les lésions pleurales (nodules, épaississement) [3]. Elle conclut que l'existence d'une anomalie pleurale visible en tomographie et fixant le FDG est le signe le plus précis d'atteinte maligne. Il en est de même pour une zone hyperfixante se projetant sur la plèvre, alors que la tomographie ne montre pas de lésion de la plèvre. L'intérêt des images fusionnées est de permettre de situer précisément cette anomalie sur la plèvre, et non dans le liquide pleural, le poumon ou la paroi thoracique. Dans cette étude, la VPP d'une fixation du FDG sur une anomalie pleurale pour prédire une atteinte maligne est de 95 % [3]. L'étude de Toaff confirme, en fait, des résultats obtenus sur des séries prospectives de patients ayant un épan-

chement pleural ou un épaississement pleural aux examens morphologiques et évalués par TEP-FDG dans des conditions diagnostiques différentes (admission en Pneumologie pour un épanchement pleural de nature inconnue ou un épaississement pleural). Duysinx a ainsi étudié 98 patients et trouvé une VPP de 93,8 % [4] pour le diagnostic de lésion maligne, et Kramer [5], sur un effectif de 32 patients ayant un épaississement pleural en tomодensitométrie, a trouvé une VPP de 95 %.

Le second intérêt de la TEP est de pouvoir orienter la biopsie sur la zone ayant la plus haute fixation du FDG. Sur un nombre limité de cas de nodules pleuraux métastatiques non histologiquement documentés au cours d'adénocarcinomes pulmonaires, Shim *et al.* ont mis en évidence des faux négatifs de la TEP-FDG pour des nodules de petite taille (5 mm) [6]. L'étude de Toaff a aussi montré que l'intensité de la fixation du FDG dans l'épanchement pleural, jugée sur les images NAC, permettait de discriminer les épanchements malins des épanchements bénins, surtout si en tomодensitométrie l'épanchement était de volume important [3]. L'augmentation de l'activité du liquide pleural en NAC témoigne d'une probabilité d'atteinte maligne qui augmente en effet, dans cette étude, de 81 % à 98 % lorsque le volume de l'épanchement augmente (passant de 1 à 9 cm en distance antéro-postérieure). L'association d'une fixation pleurale et d'une fixation de l'épanchement évaluée sur les images NAC a une sensibilité de 95 %, une spécificité de 80 %, une VPP de 91 %, une VPN de 89 % et une exactitude de 90 %. La même étude montre qu'une fixation pleurale postérieure est un signe évocateur d'un épanchement d'origine néoplasique, ce qui peut être expliqué par une accumulation postérieure de cellules malignes en décubitus dorsal.

Examen TEP réalisé au cours de la prise en charge de l'atteinte asbestosique

Diagnostic de malignité

Il est essentiel de pouvoir différencier une réaction fibro-sante et un mésothéliome bénin d'un mésothéliome malin devant la constatation de plaques pleurales ou d'un épaississement pleural. De nombreuses études ont comparé la TEP-FDG avec la tomодensitométrie, la médiastinoscopie, la thoracoscopie et l'examen anatomo-pathologique. Le mésothéliome malin se caractérise en TEP par une fixation linéaire intense, entourant les poumons. Benard rapporte une excellente corrélation entre les lésions observées en FDG et la thoracoscopie dans 16 cas de lésions mésothéliales malignes sur 18 [9]. Sur une série de 28 patients consécutifs suspects

de mésothéliome, Benard a montré, avec un seuil de SUV de 2, une sensibilité de la TEP-FDG pour la différenciation entre atteinte bénigne et maligne de 91 % et une spécificité de 100 % [10]. Cortes *et al.* ont montré, chez 3 patients atteints de mésothéliomes fibreux, que le SUV observé était faible, toujours inférieur à 2,5 [16]. A la phase du diagnostic, la mise en évidence d'un foyer hyperfixant au sein d'une fixation linéaire peut permettre d'orienter le prélèvement biopsique.

Bilan d'extension et détection des récurrences

La TEP-FDG est utile dans le bilan d'extension de nombreuses tumeurs solides. Les résultats obtenus par la TEP-FDG dans le bilan d'extension du mésothéliome sont cependant discordants. Un certain nombre de travaux ont d'abord affirmé l'intérêt de la TEP dans le bilan d'extension loco-régionale. Dans une étude de Bénard, la TEP détectait une atteinte ganglionnaire chez 12 patients alors qu'elle n'était pas détectable par tomодensitométrie chez 9 d'entre eux [9]. Schneider a montré que la TEP-FDG pouvait identifier l'existence ou l'absence de métastases chez 89 % des patients étudiés, ce qui lui a permis d'éviter la chirurgie à 2 patients [17]. Une étude menée sur 8 patients par Zubeldia a montré que la TEP-FDG permettait de diminuer le stade chez un patient et de l'augmenter chez deux autres [18]. Ces résultats concernaient des petites séries de patients.

Flores a récemment étudié 63 patients, ce qui a permis de mieux définir la place de la TEP dans le bilan d'extension et a abouti à modérer l'optimisme des premiers résultats publiés [12]. Dans cette étude, la TEP-FDG méconnaît l'atteinte ganglionnaire médiastinale chez 8 patients sur 9. Cette faible détectabilité de l'atteinte ganglionnaire peut être expliquée par la difficulté de dissocier les foyers de fixation ganglionnaires (mammaires internes ou médiastinaux), souvent contigus au foyer de fixation de la masse tumorale primitive. Il existe, cependant, une corrélation entre l'existence d'un haut SUV tumoral et l'atteinte N2, ce qui suggère que la valeur du SUV peut prédire l'atteinte ganglionnaire médiastinale. Contrairement au cas des tumeurs extra-pleurales, la TEP-FDG ne permet pas non plus de classer les malades ayant un mésothéliome pleural en T4. La sensibilité de la TEP pour le stade T4 est de 19 %, sa spécificité de 91 %, sa VPP de 57 % et sa VPN de 63 %. La TEP-FDG ne peut donc pas détecter les malades inopérables en raison d'une extension loco-régionale. Ces mauvaises performances dans le mésothéliome sont expliquées par la faible résolution de la TEP-FDG. Dans cette pathologie où les lésions sont essentiellement diffuses et touchent la plèvre de façon intense, il est difficile de

diagnostiquer une extension à la surface interne du péricarde ou une extension au médiastin, compte tenu de cette faible résolution. L'étude de Florès montre néanmoins que la TEP-FDG peut être utile pour détecter les métastases extra-thoraciques, soit en pré-opératoire, soit en cas de suspicion de récurrence. Chez 6 malades, soit 10 % des patients de l'étude, la TEP-FDG a été le seul examen capable de détecter des lésions secondaires extra-thoraciques qui ont contre-indiqué l'intervention. Les limites de cette étude tiennent à la technique de réalisation des examens TEP, faits sur des machines de première génération n'associant pas une tomodesintométrie, et il est possible que les résultats s'améliorent considérablement avec la diffusion de la TEP/TDM.

Pronostic

Benard a montré, sur un effectif de 17 patients atteints de mésothéliome, une différence significative de survie entre les patients avec un SUV < 4 et ceux avec un SUV > 4 de la masse tumorale la plus active [10].

Ces résultats, et la relation existant entre le SUV tumoral et l'atteinte N2, ont conduit Flores à analyser les données obtenues sur 65 patients en terme de survie pour savoir s'il était possible de prédire la survie sur la valeur du SUV et le type histologique de la tumeur [13]. Les résultats montrent que les malades ayant un SUV < 4 ont une survie très supérieure à ceux ayant un SUV > 4 (24 mois *versus* 14 mois). Dans la même série, la survie des malades ayant des tumeurs épithéliales est supérieure à celle des autres (24 mois *versus* 14 mois), comme celle des patients en stade I ou II (survie de 27 mois) comparée à celle des patients en stade III ou IV (survie de 16 mois). En groupant les facteurs pronostiques, Florès montre que 80 % des patients ayant une tumeur épithéliale et un faible SUV sont en vie à 3 ans, alors que tous les patients ayant un haut SUV et une tumeur non épithéliale sont décédés à 18 mois. Dans cette étude, le risque relatif de décès est multiplié par 3,3 chez les patients ayant un SUV > 4. La TEP-FDG peut donc être utilisée conjointement au type histologique pour stratifier les patients dans des groupes de bon ou de mauvais pronostic.

Evaluation de l'efficacité thérapeutique

L'intensité de la fixation du FDG par les masses tumorales peut être évaluée visuellement ou quantifiée par la mesure du SUV. Elle a été utilisée pour classer les malades bons ou mauvais répondeurs à la chimiothérapie dans un certain nombre de tumeurs. La TEP précoce, après 1 ou 2 cycles, a de plus une valeur pronostique, favorable en cas de négativation, défavorable en cas de positivité persistante [19].

Une seule étude a concerné les mésothéliomes. Steinert a analysé la valeur de la TEP/TDM avant et après 3 cycles de chimiothérapie par pemetrexed (Alimta®) et cisplatine chez 17 patients atteints de mésothéliome pleural par comparaison avec les critères RECIST [15]. Le SUV max de la lésion la plus fixante a été mesuré et multiplié par son volume pour calculer un index de consommation tumorale du FDG (TLG). La meilleure corrélation avec les résultats cliniques a été obtenue pour le TLG qui identifie 12 patients répondeurs et 5 non-répondeurs, alors que la tomodesintométrie identifie 5 répondeurs et 12 non-répondeurs.

Conclusion

A ce stade, les études prospectives permettent de conclure que la TEP-FDG est un examen utile pour discriminer les lésions malignes des lésions bénignes de la plèvre. La valeur prédictive négative est pratiquement toujours proche de 100 %. Quand la TEP est positive, elle permet d'orienter le prélèvement biopsique et affirme pratiquement la malignité lorsqu'elle est fusionnée à l'examen tomodesintométrique. Elle semble peu contributive dans le bilan d'extension loco-régionale du mésothéliome pleural, mais ceci devra être reconsidéré sur de plus grandes séries en utilisant les machines hybrides TEP/TDM. Son rôle dans la détection de métastases à distance est fondamental. Son intérêt pour stratifier les patients en groupes pronostiques et évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie a été récemment souligné et sera probablement utilisé dans les essais thérapeutiques.

Références

1. Bourguet P, Groupe de Travail SOR. Standards, Options et Recommandations 2002 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au 18F-FDG (TEP-FDG) en cancérologie ; résultats dans les cancers bronchopulmonaires et pleuraux. *Bull Cancer* 2003;90:S23-41.
2. Schaffler-Gottfried J, Wolf G, Schoellnast H, Groell R, Maier A, Smolle-Jutter FM, et al. Non small-cell lung cancer evaluation of pleural abnormalities on CT-scans with 18-F-FDG-PET. *Radiology* 2004;231:858-65.
3. Toaff JS, Mester U, Gottfried M, Gur O, Deeb ME, Lievshitz G, et al. Differentiation between malignant and benign pleural effusion in patient with extra-pleural primary malignancies. Assessment with positron emission tomography-computed tomography. *Invest Radiol* 2005;40:204-9.
4. Duysinx B, Nguyen D, Louis R, Cataldo D, Belhocine T, Bartsch P, et al. Evaluation of pleural disease with 18-F-FDG positron emission tomography imaging. *Chest* 2004; 125:489-93.

5. Kramer H, Pieterman RM, Slebos D, Timens W, Vaalburg W, Koeter GH, et al. PET for the evaluation of pleural thickening observed on CT. *J Nucl Med* 2004;45:995-8.
6. Shim SS, Lee KS, Kim B, Choi JY, Shim YM, Chung MJ, et al. Integrated PET/C and the dry pleural dissemination of peripheral adenocarcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:70-6.
7. Carretta A, Landoni C, Melloni G, Ceresoli GL, Compierchio A, Fazio F, et al. 18-F-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases. A pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:377-83.
8. Kwek BH, Aquino SL, Fischman AJ. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and CT after talc pleurodesis. *Chest* 2004;125:2356-60.
9. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998;114:713-22.
10. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Prognostic value of FDG-PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 1999;40:1241-5.
11. Haberkorn U. Tomography in the diagnosis of mesothelioma. *Lung Cancer* 2004;45:573-6.
12. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:11-5.
13. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2005;49:51:S27-32.
14. Steonert HC, Santos-Dellea MM, Burger C, Stahel R. Therapy response evaluation in malignant pleural mesothelioma with integrated PET-CT imaging. *Lung Cancer* 2005;49:51:S33-5.
15. Zhuang H, Pourdhnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dualtime point 18-F-FDG PET imaging for differentiation malignant from inflammatory process. *J Nucl Med* 2001;42:1412-7.
16. Cortes J, Rodriguez J, Garcia-Velloso MJ, Rodriguez-Espiteri N, Boan JF, Castellano JM, et al. 18-F-FDG PET and localized fibrous mesothelioma. *Lung* 2003;181:49-54.
17. Schneider DB, Clary-Mac C, Challa S, Sasse KC, Merrick SH, Hawkins R, et al. Positron emission tomography with F-18-FDG in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:128-33.
18. Zubeldia J, Abou-Zied M, Nabi H. Evaluation of patients with known mesothelioma with 18-F-FDG and PET. Comparison with computed tomography. *Clin Positron Imaging* 2000;4:165.
19. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. 18F-fluorodesoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL): an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;16:1376-81.