

Tomographie à émission de positons et mélanome malin.

G.W. Goerres, H.C. Steinert

Division de Médecine Nucléaire, Département de Radiologie,
Hôpitaux Universitaires de Zurich - Suisse.

Résumé

De plus en plus de personnes vivant dans le monde occidental sont atteintes de mélanome malin. Pour être efficaces, les traitements actuels des mélanomes nécessitent un diagnostic précoce et des moyens diagnostiques permettant un bilan d'extension initial et un suivi thérapeutique aussi précis que possible. La tomographie par émission de positons (TEP ou PET en anglais) au 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose marqué au fluor 18 (18F-FDG) est une technique d'imagerie médicale qui permet d'examiner, par un examen unique, l'ensemble du corps, d'où l'intérêt particulier pour cette maladie qui présente souvent des métastases précoces avec une distribution quasi aléatoire dans le corps entier. Grâce à l'activité métabolique glucidique élevée des mélanomes malins, la TEP au 18F-FDG permet une bonne discrimination entre tissu tumoral et tissus normaux (rapport cible/bruit de fond élevé) ainsi qu'une résolution spatiale satisfaisante de 5 à 7 mm en utilisant une caméra dédiée. La TEP est aussi capable d'identifier des petites métastases insoupçonnées. La TEP donne toutefois peu d'information anatomique et nécessite toujours de confronter un examen positif à d'autres méthodes d'imagerie pour diminuer le risque de visualiser un foyer hypermétabolique faussement positif qui est de l'ordre de 2 % (inflammations, tumeur de Warthin, synovite). Le risque de faux négatifs peut se rencontrer lors de métastases qui sont trop petites pour la résolution spatiale de la caméra et de lésions cachées par une activité métabolique cérébrale ou une excrétion urinaire normale. La TEP est plus sensible, plus exacte et plus efficace du point de vue des coûts que les examens radiologiques conventionnels. Un seul examen TEP du corps entier peut remplacer avec plus d'efficacité plusieurs examens radiologiques morphologiques.

TEP / CT scan / Mélanome malin / Bilan d'extension / Contrôle thérapeutique

Correspondance et tirés à part : G.W. Goerres

Division de Médecine Nucléaire - Radiologie - Hôpitaux Universitaires de Zurich - Raemistr. 100 - CH-8091 Zurich - Suisse
Tél. : ++ 41 +1 255 28 50 - Fax ++ 41 +1 255 44 14 - E-mail : gerhard.goerres@dmr.usz.ch

CLINIQUE DU MÉLANOME MALIN

⇒ L'incidence des mélanomes a nettement augmenté ces dernières années. Cette croissance s'explique d'une part par une augmentation des activités de loisirs en plein air par une frange de plus en plus importante de la population et d'autre part par une augmentation des rayons UVB dans l'atmosphère liée à la diminution de la couche d'ozone. Le mélanome malin est une tumeur formée de cellules capables de synthétiser la mélanine qui siège surtout au niveau de la peau et de la rétine, exceptionnellement au niveau des centres nerveux, des méninges et des muqueuses sinuso-nasales, intestinales ou uro-génitales [1]. Environ 70% des cas de mélanomes malins de la peau sont de croissance superficielle, 15 à 30% de type nodulaire et 2 à 8 % de type lentigineux acral. Ce dernier type de mélanome a un comportement plus agressif et métastatique plus que les autres types. 46 % des mélanomes siègent aux extrémités et 52 % au niveau du tronc incluant le cou et la tête. Pour le bilan du mélanome, il faut tenir compte de l'épaisseur de l'infiltration cutanée (classification de Breslow), ainsi que de l'extension en surface et de la présence de métastases ganglionnaires locales ou à distance. Le premier relais ganglionnaire, c'est-à-dire le premier ganglion qui draine la tumeur s'appelle le ganglion sentinelle. En accord avec l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) les stades I et II correspondent à un mélanome localisé de pénétration plus ou moins importante dans la peau. Le stade III correspond à un mélanome avec des métastases ganglionnaires limitées à une seule aire ganglionnaire ou moins de 5 métastases limitées dans un champ compris entre la tumeur et les ganglions loco-régionaux (in-transit-metastasis). Le stade IV correspond à des métastases ganglionnaires avancées ou à distance. Balch et al. ont démontré que l'épaisseur du mélanome (Breslow) est le facteur pronostique le plus important aux stades I et II [2].

Stade Description

IA	mélanome localisé, Breslow ≤ 0.75 mm ou level II* (T1N0M0)
IB	mélanome localisé, Breslow 0.76 - 1.50 mm ou level III* (T2N0M0)
IIA	mélanome localisé, Breslow 1.51 - 4.0 mm ou level IV* (T3N0M0)
IIIB	mélanome localisé, Breslow > 4 mm or level V* (T4N0M0)
III	métastases ganglionnaires régionales ou lymphatiques (in-transit) (T1-4, N0-N2, M0)
IV	métastases à distance (T1-4, N0-N2, M1)

*En cas de différence entre l'épaisseur de la lésion et la pénétration en profondeur (Clark level) il faut pondérer l'épaisseur selon les recommandations du AJCC Melanoma Committee.

En général, les patients atteints de mélanome ont une meilleure survie si la lésion primaire siège aux extrémités. Avec une excision étendue, la survie à 5 ans est de 76 % pour les stades I et II, mais chute à 20 % pour le stade III. Le nombre de ganglions métastatiques est aussi important, parce que l'atteinte d'un seul ganglion est associé à une survie de 10 ans dans 40 % des cas, tandis que la survie diminue à 13 % avec l'atteinte de plus de 2 ganglions. Au stade IV, les facteurs pronostiques importants sont: le nombre de sites métastatiques, la localisation des métastases (viscérale ou non-viscérale) et la durée d'une rémission (inférieure ou supérieure à 12 mois) [3]. Les patients porteurs d'un mélanome avec une épaisseur de Breslow intermédiaire (1-2.5 mm) sont à risque augmenté pour la présence de métastases occultes régionales, mais font dans moins de 20 % des cas des métastases à distance. Ce sont ces patients qui bénéficient le plus d'une résection du ganglion sentinelle. La technique du ganglion sentinelle, réintroduite depuis la fin des années 90, permet de localiser avec la plus grande probabilité le premier ganglion qui draine la lésion primaire. Avec cette méthode, il est nécessaire de réséquer d'autres ganglions régionaux seulement si le ganglion sentinelle est lui-même métastatique. Ainsi, il est possible de limiter la morbidité consécutive à la résection d'une grande quantité de ganglions drainant un membre. Les patients porteurs d'un mélanome avec une épaisseur de Breslow > 4 mm ont des métastases à distance dans plus de 70 % des cas. La résection des ganglions loco-régionaux chez ces patients est donc de caracté-

rière palliatif. Le traitement curatif du mélanome malin est essentiellement chirurgical et consiste par une excision de la tumeur primaire et de toutes les métastases localisées. Même les métastases à distance sont réséquées, si elles apparaissent uniques. Le traitement des stades avancés consiste en une combinaison de chirurgie, de radiothérapie, de chimiothérapie et d'immunothérapie.

POURQUOI UTILISER LA TEP ?

⇒ Le radiotracer TEP le plus utilisé en oncologie est le 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose marqué au fluor 18 (18F-FDG, demi-vie physique du 18F = 109,7 minutes). Des radiotraceurs marqués par le carbone-11 (un autre émetteur de positons) ont été évalués mais les expériences cliniques sont encore très limitées [4, 5]. L'avantage de la TEP offre la possibilité de visualiser les tumeurs avec une meilleure résolution spatiale (5 à 7 mm) que la scintigraphie conventionnelle ou la SPECT (10-20 mm). De plus, des petites tumeurs peuvent être identifiées, si elles captent le FDG avec une forte activité métabolique. Une grande partie des tissus tumoraux expriment les transporteurs du glucose et montrent une augmentation du métabolisme glucidique. En 1928 déjà, Warburg démontrait que le métabolisme du glucose est plus élevé dans les tumeurs malignes que dans les tissus sains [6, 7]. Heureusement, la fixation du glucose est particulièrement élevée dans les mélanomes, ce qui permet une excellente visualisation du tissu sain avoisinant (target-to-bac-

background-ratio élevé). Des expériences in vitro avec des cellules tumorales ont démontré que la captation du glucose est plus élevée dans les mélanomes par rapport à d'autres lésions malignes [8]. À noter que le cerveau, le cœur, les voies urinaires et les muscles peuvent montrer de manière physiologique une captation élevée du FDG ce qui conduit parfois à une interprétation faussement positive de la TEP. Il en est de même dans certains états inflammatoires ou infectieux. Parmi les cas de faux négatifs décrits dans la littérature, on note la présence de petites métastases pulmonaires millimétriques du mélanome (limite de résolution spatiale de la caméra) et la présence de métastases léptoméningées (problème de non-délectabilité adjacent au tissu cérébral, qui capte fortement le FDG) [9].

Par rapport à des investigations radiologiques anatomiques comme la tomographie computerisée (CT scan), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou encore l'échographie, la TEP fournit une information fonctionnelle du corps entier avec une dose d'irradiation acceptable. D'après les recommandations de l'IRCP (IRCP 53, p.76), la dose d'irradiation pour un examen au 18F-FDG (activité injectée : 350-750 MBq, c'est-à-dire 10-20 mCi) correspond à une dose effective de 9-18 mSv. La vessie reçoit la plus grande dose avec 0.17 mGy/MBq (0.63 rad/mCi) [10]. La dose d'irradiation correspond aux autres examens scintigraphiques et radiologiques à rayons X en vigueur (+/- 10 mSv corps entier et +/- 7 mGy utérus). À noter que cet examen permet d'évaluer le corps entier de la tête jusqu'aux pieds. La TEP offre toutefois moins d'informations anatomiques que les méthodes d'imagerie morphologique. Il est donc important de toujours corréliser une augmentation focale du métabolisme du glucose avec d'autres procédés d'imagerie médicale (IRM, CT scan ou échographie). L'extension anatomique d'un processus tumoral ne peut notamment être déterminée par la TEP seule. À l'avenir, l'utilisation d'algorithmes pour la fusion d'images ou l'acquisition simultanée (CT scan-TEP) permettra une

meilleure interprétation des lésions focales [11]. Une interprétation visuelle qualitative des images TEP est généralement suffisante pour apprécier une lésion, mais une quantification peut aussi être réalisée [12]. Le standard le plus souvent représenté dans la routine clinique est la valeur du "standardized uptake value" (SUV). La valeur SUV représente la fraction de la dose injectée retrouvée dans le tissu examiné [8, 13]. Pour quantifier le FDG dans le patient (et également calculer le SUV) une image de transmission doit être réalisée pour tenir compte de l'atténuation du rayonnement dans le corps du patient. Avec les facteurs de correction ainsi obtenus,

les données de l'émission peuvent être corrigées.

Comme la localisation des métastases du mélanome et la réponse au traitement chimio- ou immuno-thérapeutique sont imprévisibles, la détection précoce des métastases avec résection chirurgicale est importante pour améliorer le pronostic des patients atteints. Aussitôt que des métastases à distance apparaissent, le pronostic est médiocre avec une survie moyenne de 4 à 6 mois [14]. C'est pourquoi la TEP au 18F-FDG joue aussi un rôle important dans le suivi et le diagnostic précoce de récurrence des patients atteints de mélanome malin.

Les avantages de la TEP au 18F-FDG

Forte captation du FDG par les mélanomes malins.
Meilleure résolution spatiale (5 à 7 mm) par rapport à scintigraphie/SPECT.
Bonne discrimination entre tissu tumoral et tissus normaux (attention cerveau, voies urinaires).
Imagerie du corps entier.
Imagerie pour le bilan d'extension initial et le contrôle d'un traitement.

Les limites de la TEP au 18F-FDG

Peu d'information anatomique.
Faux positifs (inflammations !) – Toujours confirmer les lésions par IRM, CT ou échographie.
Faux négatifs (résolution spatiale, cerveau/voie urinaires).

RÔLE DE LA TEP DANS LES MÉLANOMES MALINS

⇒ La TEP au 18F-FDG est la meilleure méthode d'imagerie médicale pour définir l'extension d'une maladie chez les patients avec un mélanome à risque augmenté (Breslow >1.5 mm). À l'exception du cerveau, la TEP peut remplacer toute la batterie des tests standards d'imagerie morphologique.

Il est absolument important d'identifier les patients avec des métastases occultes pour permettre la résection chirurgicale de ces lésions, parce que les patients qui sont opérables ont un meilleur pronostic que ceux qui sont traités non-chirurgicalement [15, 16, 17, 18]. Boni et al. ont évalué 15 pa-

tients avec la TEP au 18F-FDG et ont trouvé une sensibilité de 91 % [19]. Ils étaient capables d'identifier 97 % des lésions avec un diamètre de 5 mm et plus. Lors du premier examen clinique du patient, le foyer tumoral primaire est souvent déjà connu. Il ne s'agit donc pas d'individualiser la lésion primaire, mais d'effectuer le bilan d'extension de la tumeur. La présence de métastases ganglionnaires influence fortement le pronostic et le traitement. Avec la TEP au 18F-FDG, il est possible d'identifier les lésions primaires, mais aussi les adénopathies et/ou des métastases au niveau des voies lymphatiques entre la lésion primaire et le ganglion sentinelle. Plusieurs travaux ont confirmé les excellents résultats de la TEP dans ce domaine [20, 21]. De plus, le diagnostic de métastases à distance peut

être réalisé par le même examen alors qu'un CT scan, une IRM ou une échographie, mêmes combinés ne recouvrent en général qu'une partie du corps (les métastases du mélanome se distribuent au hasard et par conséquent les procédés d'imagerie morphologique restent limités).

Le groupe de Zurich a rapporté dans une étude portant sur 33 patients une sensibilité de 92 % et une spécificité de 77 % pour une interprétation en aveugle des images TEP par les médecins [22]. La spécificité s'élève à 100 % avec la connaissance des informations cliniques, comme par exemple, la localisation d'un site de biopsie récente ou une injection d'interféron sous-cutanée récente [22]. Il est donc indispensable de connaître les possibles lésions inflammatoires ou postopératoires qui peuvent rendre l'interprétation d'une TEP faussement positive. La TEP peut discriminer des lésions malignes et bénignes et peut détecter des métastases occultes. La TEP du corps entier a permis d'identifier des métastases inconcues chez 20 % des patients évalués à Zurich [22]. Il faut néanmoins toujours envisager la possibilité de résultats faussement négatifs et faussement positifs. Une captation augmentée peut se rencontrer dans des lésions inflammatoires ou postopératoires. Une évaluation de 404 patients rapportée par Steinert et al. a établi des faux positifs chez 8 patients (2 %) (Steinert, RSNA 2000). Parmi ces cas faussement positifs, on dénombre des tumeurs des glandes salivaires (cystadénomes papillaires lymphomateux de la glande parotidienne ou tumeur de Warthin) et des synovites villonodulaires ou bursite villono-

dulaire. Pour diminuer les cas de faux positifs, il est nécessaire de confronter toute captation focalisée retrouvée grâce à la TEP à un examen morphologique pour mieux préciser la nature du foyer hypermétabolique et ses rapports anatomiques avec les organes avoisinants en vue d'une thérapeutique optimale.

PRÉPARATION DU PATIENT Le protocole de Zurich

⇒ En Suisse, les examens TEP au 18F-FDG sont remboursés par l'assurance maladie (équivalent de la sécurité sociale) chez les patients avec un mélanome à risque élevé (Breslow > 1.5 mm ; pour le bilan d'extension et le suivi thérapeutique). Le patient est à jeun (depuis au moins 4 heures; éventuellement, on mesure sa glycémie en cas de diabète). Une courte anamnèse est effectuée, cherchant à déterminer si une biopsie ou une opération ont été réalisés récemment pour éviter des résultats faussement positifs. La connaissance de la symptomatologie actuelle et des résultats d'autres examens améliore la qualité d'interprétation des images TEP. Une attention particulière doit être portée au site de ponction intra-veineuse : la visualisation des ganglions est rendue possible lors d'une injection para-veineuse. Le FDG est toujours injecté dans un site à distance de la lésion primaire connue. Le patient ne peut ni parler, ni marcher, ni même mâcher de chewing-gum, pendant le temps de captation [23]. 45 minutes après l'injection, le patient est installé sur la caméra TEP. Le positionnement du patient est important. Il doit être confortablement couché pour éviter

tout mouvement. La durée de l'examen TEP dépend de la région examinée. Pour l'examen d'une tumeur située aux membres supérieurs, au tronc ou à la tête, le champ d'investigation est généralement limité de la tête jusqu'au niveau des cuisses. Si la tumeur se situe aux membres inférieurs, le balayage du corps entier est réalisé. Le temps d'acquisition pour un examen est environ de 45 à 60 minutes (dépend du nombre des positions de table) pour un protocole d'émission à 4 min et de transmission de 2 min (avec segmentation). La caméra utilisée (GE Advance, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) a un champ de vue de 14,6 cm. La reconstruction est effectuée itérativement (OSEM) avec deux pas d'itération, ce qui donne des images de haute qualité dans un délai acceptable.

Plusieurs travaux indiquent que la TEP est plus sensible [8, 22, 24] et plus spécifique [21, 22, 25] que l'imagerie conventionnelle. Il est établi que la TEP peut remplacer à elle seule plusieurs examens morphologiques pour un bilan d'extension d'un patient porteur d'un mélanome malin, ce qui a une répercussion non négligeable sur la diminution des coûts [26, 27]. L'avantage de la TEP chez les patients avec un mélanome est la possibilité de mettre en évidence des métastases occultes avec un balayage du corps entier. La TEP peut influencer les décisions thérapeutiques parce que la chirurgie est la thérapie de choix chez les patients avec une atteinte ganglionnaire régionale ou une métastase solitaire à distance. En cas de multiples métastases, la TEP peut clairement identifier les patients candidats pour une chimio-immunothérapie.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr G. Barghouth (CHUV, Lausanne, Suisse) pour la relecture du manuscrit.

Positron Emission Tomography and Malignant Melanoma

Malignant melanoma imaging is important for initial staging and follow-up of the patient. Using positron emission tomography (PET) with 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (FDG) the whole body can be imaged in one session, which is an advantage because of unpredictable pattern of distant metastases. FDG is strongly taken up into melanoma cells. When using a dedicated PET camera a high spatial resolution of 5 – 7 mm can be reached and, thus, occult metastases can be detected. However, PET gives only little anatomic information. Furthermore, false positive findings due to inflammation, Warthin's tumor and synovitis and false negative findings due to very small metastases (smaller than the resolution of the camera system) or adjacent to regions with high FDG uptake (brain, urinary tract) are possible. FDG PET is more sensitive, more accurate, and more cost-effective than other conventional radiologic techniques and, therefore, can replace morphologic imaging.

PET / CT / Malignant melanoma / Staging / Follow-up

RÉFÉRENCES

1. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. *The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. Cancer 1998 ; 83:1664-1678.*
2. Balch C.M., Murad T.M., Soong S-J., Ingalls A.L., Halpern N.B., Maddox W.A. *A multifactorial analysis of melanoma : prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. Annals of Surgery 1978 ; 188 : 732-742.S*
3. Balch C.M., Soong S-J., Murad T.M., et al. *A multifactorial anlysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases. J Clin Oncol 1983 ; 1 : 126.*
4. Lindholm P., Leskinen S., Nagren K., et al. *Carbon-11 methionine PET imaging of malignant melanoma. Cancer 1983 ; 52 : 1342-1345.*
5. Mishima Y., Imahori Y., Honda C., Hiratsuka J., Ueda S., Ido T. *In vivo diagnosis of human malignant melanoma with PET using aspecific melanoma seeking 18-F DOPA analogue. J Neurooncol 1997 ; 33 : 162-169.*
6. Warburg O. *The metabolism of tumors. Smith RR Inc, New York 1931 : 129-169.*
7. Warburg O, Wind F, Neglers E. *On the metabolism of tumors in the body. In: Metabolism of tumors (Warburg O, ed). Constable, London, 1930 : 254-270.*
8. Gritters L.S., Francis I.R., Zasadny K.R., Wahl R.L. *Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. J Nucl Med 1993 ; 34 : 1420-1427.*
9. Nyugen A.T., Akhurst T., Larson S.M., Coit D.G. Brady M.S. *PET scanning with 18-F 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in patients with melanoma: benefits and limitations. Clin Positron Imag 1999 ; 2 : 93-98.*
10. Schelbert H.R., Hoh C.K., Royal H.D., Brown M., Dahlbom M.N., Dehdashti F, Wahl R.L. *Procedure guideline for tumor imaging using fluorine-18-FDG. JNM 1998 ; 39 : 1302-1305.*
11. Chisin R., Pietrzyk U., Sichel J.Y., Rubinstein R., Yaffe S., Bocher M., Gomori J.M., Karger H. *Registration and display of multimodal images: application in the extracranial head and neck region. J Otolaryngol 1993; 22 : 214-219.*
12. Sokoloff L., Reivich M., Kennedy C., Des Rosiers H., Patlak C.S., Pettigrew K.D., Sakurada O., Shinohara M. *The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albin rat. J Neurochem 1977 ; 28 : 897-916.*
13. Strauss L.G., Conti P.S. *The applications of PET in clinical oncology. J Nucl Med 1991 ; 32 : 623-648.*

14. Silverberg E., Boring C.C., Squires T.S. *Cancer statistics 1990. CA Cancer J Clin* 1990 ; 40 : 9-26.
15. Hena M.A., Emrich L.J., Nambisan R.N. et al. *Effect of surgical treatment of stage IV melanoma. Am J Surg* 1987 ; 153 : 270-275.
16. Huffmann T.A., Sterin W.K. *ten-year survival with multiple metastatic malignant melanoma. Primary site unknown. Arch Surg* 1973 ; 106 : 234-235.
17. Overett T.K., Shiu M.H. *Surgical treatment of distant metastatic melanoma. Cancer* 1985, 565, 1222-1230.
18. Wornom I.L., Smith J.W., Soong S.-J. et al. *Surgery as palliative treatment for distant metastases of melanoma. Ann Surgery* 1986 ; 204 : 181-185.
19. Boni R., Boni R.A., Steinert H., Burg G., Buck A., Marincek B., Berthold T., Dummer R., Voellmy D., Ballmer B., et al. *Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Br J Dermatol* 1995 ; 132(4) : 556-562.
20. Damian D.L., Fulham M.J., Thompson E., Thompson J.F. *Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. Melanoma Res* 1996 ; 6 : 325-329.
21. Rinne D., Baum R.P., Hör G., Kaufmann R. *Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomograph: results of a prospective study of 100 patients. Cancer* 1998 ; 82 : 1664-1671.
22. Steinert H.C., Huch-Böni R.A., Buck A., et al. *Malignant melanoma: Staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology* 1995 ; 195 : 705-709.
23. Kostakoglu L., Wong J.C.H., Barrington S.F., Cronin B.E., Dynes A.M., Maisey M.N. *Speech-related visualization of laryngeal muscle with fluorine-18-FDG. J Nucl Med* 1996 ; 37 : 1771-1773.
24. Blessing C., Feine U., Geiger L., Carl M., Rassner G., Fierlbeck G. *Positron emission tomography and ultrasonography: a comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1394-1398.
25. Wagner J.D., Schauwecker D., Hutchins G. et al. *Initial assessment of positron emission tomography for detection of nonpalpable regional lymphatic metastases in melanoma. J Surg Oncol* 1997 ; 64 : 181-187.
26. Yao W.J., Hoh C.K., Glaspy J.A., et al. *Whole-body FDG PET imaging for staging of malignant melanoma: is it cost effective ? J Nucl Med* 1994 ; 35 : 8P.
27. Von Schulthess G.K., Steinert H.C., Dummer R., Weder W. *Cost effectiveness of whole-body FDG imaging in non-small cell lung cancer and malignant melanoma. Acad Radiol* 1998 ; 5 (suppl 2) : S300-S302.