

ARTIGO ORIGINAL

# O uso de $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT no câncer de reto: visão do oncologista clínico

*The use of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in rectal cancer: vision of clinical oncologist*Ana Carolina Guimarães de Castro<sup>1</sup>, ThearaCendi Fagundes<sup>2</sup>, Arnaldo Mafra<sup>3</sup>, Paulo Henrique da Costa Diniz<sup>4</sup>, Marcelo Mamede Lewer<sup>5</sup><sup>1</sup> Setor de Oncologia Clínica – Hospital das Clínicas – UFMG; cel (31) 9107-7390, e-mail: anacarolina.oncologia.med.br@hc.ufmg.br; Currículo do autor principal disponível em plataforma lattes: <http://lattes.cnpq.br/4449572162936884><sup>2</sup> Setor de Oncologia Clínica – Hospital das Clínicas – UFMG; cel (31) 8653-4397, e-mail: cendithe@gmail.com, cendif@yahoo.com.br<sup>3</sup> Setor de Radioterapia – Hospital Luxemburgo; cel (31) 8808-8825, e-mail: arnoldomafra@hotmail.com<sup>4</sup> Setor de Oncologia Clínica – Hospital das Clínicas – UFMG; cel (31) 9659-1414, e-mail: phdiniz@gmail.com<sup>5</sup> Centro de Imagem Molecular – Faculdade de Medicina – UFMG; cel (31) 9600-0133, e-mail: mamede.mm@gmail.com**UNITERMOS**Câncer retal,  
 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/  
CT, avaliação  
de resposta,  
estadiamento**RESUMO**

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT é um exame complementar que combina imagem anatômica com análise metabólica tumoral de forma não invasiva. No câncer de reto, o  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT tem emprego estabelecido na avaliação de recidiva, na determinação de metastectomia em doença estágio IV, na distinção entre linfonodos benignos e malignos e na diferenciação entre tumor viável e tecido cicatricial após tratamento cirúrgico e/ou quimioirradiação. Novas perspectivas têm sido propostas com o emprego deste exame para estadiamento de câncer de reto e na predição de resposta após tratamento neoadjuvante de quimioirradiação. Esta revisão objetiva ressaltar para o oncologista clínico o potencial de emprego desta técnica cada vez mais presente no cenário do câncer retal.

**KEYWORDS**Rectal cancer,  
 $^{18}\text{F}$ -FDG PET-  
CT, response to  
therapy, staging**ABSTRACT**

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is a complementary test that combines anatomical image with metabolic tumoral analysis noninvasively. In rectal cancer,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT has established use in the evaluation of recurrence, determining metastectomy in stage IV disease, differentiation between benign and malignant lymph nodes and between viable tumor and scar tissue after surgery and/or chemoradiation. New perspectives have been proposed with the use of this test for staging of rectal cancer and may predict response after neoadjuvant chemoradiation treatment. This review aims to highlight the potential use of this technique that is increasingly present in the setting of rectal cancer for the clinical oncologist.

**INTRODUÇÃO RETROSPECTIVA**

Tomografia de emissão de pósitrons (PET) utiliza radiotraçadores para detectar e quantificar processos celulares e moleculares de forma não invasiva. O [ $^{18}\text{F}$ ]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) é um análogo da glicose que é internalizado nas células (normais e cancerígenas) através de prote-

ínas transmembranosas facilitadoras do transporte da glicose (ex. GLUT-1). No interior das células, o  $^{18}\text{F}$ -FDG é fosforilado pela hexoquinase II sem continuar a metabolização pelas vias glicolíticas normais. A entrada do  $^{18}\text{F}$ -FDG nas células está diretamente proporcional ao consumo de glicose celular. Como há um aumento da atividade metabólica das células cancerígenas, há maior acúmulo do radiotraçador no interior dessas células

**RECEBIDO: 01/03/2011 | ACEITO: 21/09/2011**

comparativamente às células normais criando um diferencial de captação utilizado no diagnóstico de patologias oncológicas. O sinal gerado no acúmulo do radiofármaco intracelular é utilizado para gerar as imagens moleculares no PET; enquanto sua análise pode ser feita semi-quantitativamente através do cálculo do valor de captação padronizado (SUV) que representa a atividade metabólica do tumor em valores numéricos corrigidos pela dose injetada e pelo peso do paciente. Até o momento, o  $^{18}\text{F}$ -FDG é o radiotraçador mais utilizado de forma corrente em oncologia<sup>1,2</sup>.

A integração do PET com as imagens anatômicas da tomografia computadorizada (PET/CT) permite melhor determinação do local onde as alterações metabólicas estão ocorrendo. O  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT tem habilidade em detectar a doença precocemente revelando mudanças metabólicas em estruturas de tamanho normal antes que alterações morfológicas possam ser visibilizadas. Além disso,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET permite a identificação de lesões neoplásicas não evidentes à tomografia computadorizada (CT) em pacientes com anatomia abdominal alterada após cirurgia hepática ou abdominal<sup>3</sup>. O  $^{18}\text{F}$ -FDG PET tem modificado muitas condutas nos pacientes com câncer colorretal devido à visualização de linfonodos acometidos (de tamanhos normais à CT) e na detecção de focos metastáticos (não visualizados à CT). Outra grande utilização do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET está na diferenciação de tecido cicatricial e tumor viável (pouco reconhecidas pela CT ou pela ressonância magnética)<sup>1</sup>. Entretanto, é importante salientar que lesões muito pequenas (< 1 cm) podem não ser visualizadas pelo PET, além de outras limitações do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET quanto a alguns tipos histológicos (ex. baixa captação nos carcinomas mucinosos) e à captações inespecíficas em alguns focos inflamatórios. É preciso atentar para lesões incidentais com captação de glicose, pois podem corresponder a adenomas com diferentes graus de displasia<sup>4</sup>.

#### ■ APLICAÇÕES DE ROTINA DE PET-TC

O  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/TC representa uma ferramenta importante no estadiamento de pacientes com proposta de ressecção cirúrgica de câncer colorretal recorrente ou que estão sendo avaliados para metastectomia, pois pode evitar cirurgias desnecessárias em pacientes com linfonodos e com metástases à distância não detectados pela CT<sup>5</sup>. O  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT também vem sendo utilizado de rotina em pacientes com suspeita de recorrência da doença, em especial naqueles pacientes com aumento de antígeno carcinoembrionário (CEA) sem evidências de doença aos exames de imagem anatômicos convencionais (CT e RM)<sup>1,3</sup>.

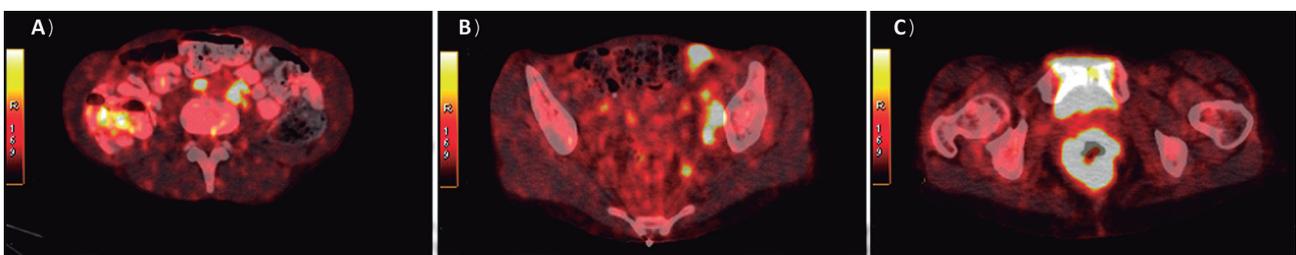
$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT apresenta benefício na avaliação de massas residuais em pacientes submetidos à quimiorradiação pélvica e/ou à cirurgia por câncer de reto com suspeita de recorrência pélvica<sup>5</sup>. A identificação precoce desta alteração é importante para distinguir se há tumor viável ou apenas fibrose pós-tratamento quando as imagens anatômicas mostram-se duvidosas<sup>6</sup>.

#### ■ NOVAS TENDÊNCIAS DO USO DE PET/CT

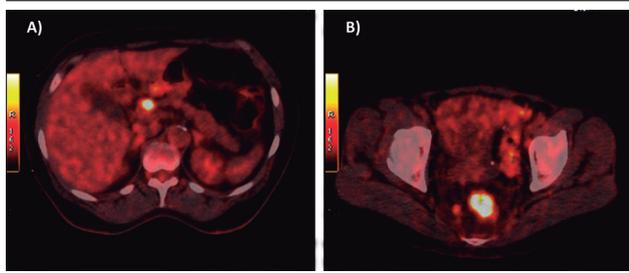
##### NO ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE RETO

Uma vez tendo sido estabelecido o diagnóstico de câncer colorretal, o estadiamento se torna importante para prognóstico e determinação de terapia apropriada. As taxas de recidiva são fortemente relacionadas ao estadiamento inicial. A remoção cirúrgica completa do tumor e dos linfonodos locoregionais acometidos permite o melhor prognóstico em pacientes com câncer colorretal<sup>6</sup>. O  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pode ser útil no estadiamento pré-operatório de pacientes com câncer colorretal (Figura 1). O grande valor de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT reside no fato de que uma cobertura de corpo inteiro permite a detecção de doença em diversas localizações. Além da imagem anatômica, é possível delinear atividade metabólica e funcional<sup>4</sup>. No que se refere à delimitação de

**FIGURA 1.** Paciente feminina, com câncer de reto apresentando ao  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT áreas hipermetabólicas em: A) linfonodos paraaórtico e interaortocaval; B) linfonodomegalias em cadeias ilíacas externa e interna à esquerda e C) espessamento circunferencial irregular do reto.



**FIGURA 2.** Paciente feminina, com câncer de reto apresentando ao  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT áreas hipermetabólicas em: A) linfonodo celiaco e B) espessamento circunferencial irregular de reto e linfonodo em região perirretal.



tamanho tumoral (T),  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT é claramente limitado devido à menor resolução espacial e inabilidade em distinguir camadas da parede colônica. Ultrassom transretal e ressonância magnética apresentam melhor resolução anatômica e são de grande utilidade para determinação de T4. No estadiamento nodal (N), o  $^{18}\text{F}$ -FDG PET apresenta a vantagem de distinguir adenopatia benigna de maligna em linfonodos não regionais. Linfonodos muito pequenos não são bem visualizados com  $^{18}\text{F}$ -FDG PET<sup>5</sup>. A identificação de doença à distância (M) também é muito importante para definir a possibilidade de ressecção curativa. Tem sido atribuído ao  $^{18}\text{F}$ -FDG PET grande acurácia para detecção de metástases hepáticas e pulmonares<sup>6</sup> (Figura 2).

O uso de PET/CT no estadiamento inicial pode levar à mudança de conduta em pacientes com proposta de quimioirradiação neoadjuvante em até 12 a 27% dos casos. Quando detectado acometimento linfonodal mais avançado pode ser proposto ampliação de campo de radioterapia, por exemplo sendo realizado irradiação em região ilíaca caso detectado linfadenopatia nessa topografia. No achado de doença metastática, podem-se evitar cirurgias ou radioterapia desnecessárias. Estas modificações no estadiamento são mais evidentes em caso de pacientes com achados duvidosos em métodos de imagem convencionais e CEA fortemente elevado. Todavia, o  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT não é recomendado de rotina para estadiamento de câncer colorretal primário por *guidelines*<sup>7</sup>.

#### NA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA TERAPÊUTICA APÓS NEOADJUVÂNCIA

Quimioirradiação pré-operatória aumenta a taxa de controle local em relação ao mesmo tratamento

#### ■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais  
Ambulatório Borges da Costa  
Avenida Alfredo Balena, 110 - Santa Efigênia  
CEP 30130-100 - Belo Horizonte - MG

adjuvante<sup>8</sup>, mas a capacidade de prever quais pacientes serão respondedores e não-respondedores pode ser difícil previamente à análise histopatológica da peça cirúrgica. O reestadiamento acurado previamente à cirurgia é importante para melhor determinação da estratégia cirúrgica. A extensão, agressividade cirúrgica e preservação de esfíncter devem ser consideradas na luz da resposta ao tratamento neoadjuvante por meio de um exame não invasivo. Acesso à resposta durante quimioterapia neoadjuvante pode também permitir o emprego de terapia alvo direcionada, usando doses alternativas ou fracionadas<sup>9</sup>.

As modalidades de imagem anatômicas (CT, RM e USG) não permitem distinguir acuradamente entre tecido viável e não-viável, assim a avaliação funcional proporcionada pela imagem de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET é conceitualmente uma alternativa atrativa. Estudos retrospectivos têm mostrado forte relação entre valores de PET e resposta após quimioirradiação pré-operatória, embora esta associação não tenha sido observada em estudos prospectivos. O uso apropriado de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET após tratamento de quimioirradiação neoadjuvante no câncer de reto ainda não está totalmente definido. Há um interesse em investigar a possibilidade do uso do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET para acessar a resposta de tratamento neoadjuvante no câncer de reto antes da terapia cirúrgica. Estipula-se que um  $^{18}\text{F}$ -FDG PET negativo após a quimioirradiação se correlacionaria com resposta patológica completa, evitando-se, assim, uma cirurgia. Todavia, esta consideração não é viável no momento devido à limitação espacial do equipamento PET em detectar células malignas microscópicas residuais. Apesar dessa limitação, ainda é possível se pensar em uma cirurgia mais conservadora a depender da resposta do tratamento neoadjuvante com análise de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET<sup>2</sup>. Alguns estudos mostram que esta modalidade é promissora, embora não haja diretrizes bem definidas para aplicação de PET no manejo de decisões deste cenário<sup>9</sup>.

#### OBJETIVO

O objetivo deste estudo de revisão é abordar os princípios básicos de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, reconhecer as aplicações de rotina no manejo do câncer de reto, assim como vislumbrar possíveis empregos de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT que vêm sendo estudados no cenário mundial para esta neoplasia, por meio de pesquisa clínica.

#### METODOLOGIA

Este foi um estudo de revisão sistemática da literatura. Foi realizada busca no Pubmed, utilizando as palavras-chave “rectal cancer”, “FDG” e “PET” de artigos publicados nos últimos 5 anos, de 2007 a

2012. Os tipos de estudos incluídos foram pesquisas clínicas, revisões e revisões sistemáticas, escritos em língua inglesa. A busca resultou em 60 artigos, avaliados por dois profissionais que levaram em consideração as evidências mais consistentes, totalizando 15 artigos que compuseram esta pesquisa.

#### ■ Discussão

Embora o papel do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT no manejo pré-operatório de câncer de reto estágio II e III necessite ser mais bem definido, um estudo com 93 pacientes com câncer de reto localmente avançado demonstrou habilidade do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT inicial em determinar acuradamente metástases em fígado e pulmão, os locais mais comumente acometidos pelo câncer de reto. Estes pacientes foram submetidos ao  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 2 a 3 semanas antes da quimiorradiação e 4-6 semanas após a quimiorradiação. A acurácia global, sensibilidade e especificidade do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET na detecção de doença à distância foi 93,7%, 77,8% e 98,7%, respectivamente. A maior acurácia foi demonstrada na detecção de metástases hepática (acurácia 99,0%, sensibilidade 100% e especificidade 98,8%) e pulmonar (acurácia 99,9%, sensibilidade 80% e especificidade 100%). Este estudo também demonstrou que PET pós-operatório é menos confiável que PET pré-quimiorradiação para determinação de doença à distância. Estes resultados inferiores para PET pós-operatório foram atribuídos ao efeito da quimioterapia sistêmica<sup>10</sup>.

Estudos têm sido feitos para prever a resposta patológica por meio de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT em pacientes com adenocarcinoma de reto localmente avançado. Tal estratégia permitiria identificar pacientes respondedores de não-respondedores com objetivo de modificar tratamento cirúrgico subsequente. Os pacientes com boa resposta poderiam ser submetidos à excisão tumoral local ou ressecção anterior baixa ao invés de ressecção abdomino-perineal, um procedimento que apresenta maior morbidade e pode requerer colostomia definitiva. Um estudo com trinta e cinco pacientes realizou  $^{18}\text{F}$ -FDG PET antes e após 3 a 5 semanas do término da quimiorradiação com o objetivo de analisar se as alterações deste tratamento se correlacionavam com resposta patológica. Todos os pacientes fizeram um estadiamento padrão com US endoscópico e CT de alta resolução. A radioterapia foi realizada numa dose total de 4500 cGy em frações de 180 cGy mais um "boost" de 540 cGy e quimioterapia baseada em fluorouracil. A cirurgia foi realizada numa média de 46 dias após término da quimiorradiação. Análises semi-quantitativas das imagens de PET através do valor máximo de captação padronizada (SUVmax) e do volume metabólico

tumoral (MTV) foram determinados. A resposta patológica foi determinada usando escala de grau de redução tumoral. Pacientes com resposta quase completa (TRG=0-1) foram considerados respondedores. Este estudo se propôs a responder a importância do  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT em 2 aspectos: 1- determinar a relação entre atividade tumoral inicial e resposta patológica à quimiorradiação; e 2- verificar as mudanças de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT após quimiorradiação neoadjuvante e sua correlação com resposta patológica. Com relação à primeira questão, os autores não observaram diferença entre atividade tumoral (através das análises semi-quantitativas) com resposta patológica e concluíram que estes parâmetros não são úteis em prever resposta tumoral. Com relação à segunda questão, embora o  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT tenha demonstrado alta taxa de resposta metabólica, os parâmetros semi-quantitativos pós-tratamento não foram preditores de resposta patológica. A conclusão deste estudo foi que as alterações percebidas em PET têm valor limitado na predição de resposta patológica no câncer de reto após terapia neoadjuvante<sup>11</sup>.

Outro estudo realizado com 80 pacientes com câncer de reto estágio II e III objetivou avaliar o papel de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT na predição de resposta patológica e desfecho clínico. Todos os pacientes foram submetidos ao  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT antes e 6-7 semanas após quimiorradiação neoadjuvante seguido por cirurgia radical. A análise de regressão tumoral patológica foi feita pelo sistema de Dworak em 5 níveis de graduação. A atividade tumoral metabólica expressa em valor máximo de captação (SUVmax) foi calculada no sítio de maior atividade tumoral e os valores comparados com resposta patológica (pR) no espécime cirúrgico e recorrência da doença. Os resultados mostraram-se altamente correlacionáveis com pR, mas nenhum deles resultou em fator preditivo independente em análise multivariada. Neste estudo, análise do valor prognóstico de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT mostrou-se limitado devido ao curto tempo de seguimento (44 meses). Uma observação importante pode ser feita a partir dos dados: aqueles pacientes que apresentaram resposta metabólica, obtida através da análise ROC (SUVmax  $\leq$  5, pós-terapia), têm baixa incidência de recorrência de doença; sendo mais evidente em 24 pacientes que apresentaram resposta patológica completa (SUVmax  $<$  2). Além disto, esta observação é particularmente interessante em análise multivariada, onde o SUVmax pós-terapia mostrou-se como fator prognóstico independente, ao lado de comprometimento nodal patológico, diferente do que ocorre com avaliação patológica que não mostra impacto em sobrevida livre de doença. Estas observações necessitam ser consideradas preliminarmente

e requerem maior confirmação do valor prognóstico de PET realizado após término da quimioirradiação<sup>12</sup>.

Com o objetivo de verificar o poder preditivo do <sup>18</sup>F-FDG PET/CT na avaliação de resposta patológica completa pós-neoadjuvância; foi conduzido um estudo com 953 pacientes com câncer de reto tendo como proposta terapêutica uma cirurgia menos extensa (preservação esfinteriana) ou mesmo a adoção de uma conduta expectante e avaliação de indicação de adjuvância. Comparados com a cirurgia radical, estes tratamentos alternativos poderiam reduzir morbi-mortalidade (anastomose, relaparotomia, infecção pélvica e de ferida, abscesso, colostomia, incontinência fecal e urinária e disfunção sexual) aumentando a qualidade de vida e reduzindo custos. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: 677 pacientes foram avaliados por fatores clínicos, 276 realizaram <sup>18</sup>F-FDG PET antes de quimioirradiação neoadjuvante e 169 pacientes realizaram <sup>18</sup>F-FDG PET pré- e pós-quimioirradiação. Os dados foram analisados de acordo com variáveis clínicas apenas, variáveis clínicas associadas ao PET prévio e variáveis clínicas mais PET pré- e pós-quimioirradiação. Todos os pacientes foram operados. Uma resposta patológica completa (pCR) caracterizou-se por TONO na peça cirúrgica. O resultado pCR foi encontrado entre 15 a 31%. O estudo demonstrou que dados de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT sequencial associados a variáveis clínicas aumentavam significativamente a predição de resposta patológica. A maior dimensão tumoral e captação máxima do <sup>18</sup>F-FDG no tumor, assim como a diferença de captação relativa entre os estudos de PET foram os melhores preditores de pCR; resultando em um ótimo desempenho (AUC de 0.83 e 0.86 para treinamento e validação, respectivamente). A inclusão de dados de biologia molecular e outras variáveis de imagem irão provavelmente aprimorar a desempenho na predição de resposta<sup>13</sup>.

Para monitorar mudanças de SUV induzida por quimioirradiação e secundariamente avaliar a correlação com acometimento linfonodal, predição de resposta e redução tumoral; um estudo submeteu 64 pacientes ao PET de estadiamento (SUV<sub>1</sub>) e 4-5 semanas pós neoadjuvância (SUV<sub>2</sub>)<sup>14</sup>. Os SUV<sub>1</sub> e SUV<sub>2</sub> foram maiores em pacientes com linfonodos positivos (6,5 vs 7,6, p=0,04) e (2,4 vs 3,5 p=0,06), respectivamente. A diferença em termos absolutos de SUV<sub>2</sub>≥4 foi o parâmetro diagnóstico mais eficiente (sensibilidade=45,8%, especificidade=86,2%, valor preditivo positivo=7,3% e valor preditivo negativo=65,7%). Com índice de resposta (IR) maior de 66,6%, a sensibilidade foi de 38,5%, especificidade=86,2%, VPP=66,6% e VPN=57,8%. Pacientes que

apresentaram progressão de doença apresentaram IR <66.6% e a diferença de SUV<4<sup>14</sup>.

Talvez, uma razão para que não haja uma uniformidade no uso de PET em pacientes com câncer de reto seja pela falta de harmonização nos métodos de análise semi-quantitativos. Diversas técnicas vêm sendo aplicadas como SUVmax, SUVmédio, dTLG (glicólise total da lesão), taxa de metabolismo de glicose, resposta visual, etc. Especificamente valores de corte SUVmax ou SUVmédia variam entre os estudos e têm sido determinados retrospectivamente, variando a depender da população estudada<sup>9</sup>.

#### ■ CONCLUSÃO

É importante considerar que PET no momento não pode ser utilizado como um substituto para análise de resposta patológica completa determinando o grau de ressecção cirúrgica, uma vez que pacientes com resposta completa no PET podem abrigar doença microscópica. Assim, mesmo pacientes com resposta completa ao PET devem ser submetidos à ressecção cirúrgica radical<sup>15</sup>. Encontrar o melhor momento para a realização do PET e os parâmetros semi-quantitativos na interpretação das imagens de PET requerem mais estudos<sup>9</sup>.

#### ■ REFERÊNCIAS

1. Herbertso, R. A., Lee, S. T., Tebbutt, N. et al. The expanding role of PET technology in the management of patients with colorectal cancer. *Annals of Oncology* (2007)18: 1774-1781.
2. Low G, Tho LM, Leen E et AL. The role of imaging in the pre-operative staging and post-operative follow-up of rectal cancer. *Surgeon*.(2008)6(4):222-31.
3. Pelosi, E., Deandreis, D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *EJSO* 33 (2007) 1-6
4. Grassetto, G., Marzola, M.C, Minicozzi, A. et al. F-18 FDG PET/CT in Rectal Carcinoma Where Are We Now? *Clin Nucl Med* (2011), 36: 884-888
5. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW et al. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:43S-54S. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review.
6. Vikram, R., Revathy B. I. PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *Cancer Imaging* (2008) 8, S46S51DOI: 10.1102/1470-7330.2008.9009
7. Vriens D, de Geus-Oei LF, van der Graaf WT. Tailoring therapy in colorectal cancer by PET-CT. *Q J Nucl Med Mol Imaging*.(2009);53(2):224-44.
8. SAUER R, Becker H, Hohenberg W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*(2004)351:1731-1740.
9. Hopkins, S., Fakhri, M., Yang, G.Y. Positron emission tomography as predictor of rectal cancer response during or following neoadjuvant chemoradiation. *World J Gastrointest Oncol* (2010), 15: 213-217.

10. Nahas ,C. S. R., T.A., Yeung.H, et all. Positron Emission Tomography Detection of Distant. Metastatic or Synchronous Disease in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Receiving Preoperative Chemoradiation. *Annals of Surgical Oncology*(2007) 15(3):704–711
11. Chennupati,S.K, Quon,A., Kamaya,A., et al. Positron Emission Tomography for Predicting Pathologic Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer, *Am J Clin Oncol* (2011),00:000–000, DOI: 10.1097/COC.0b013e3182118d12
12. Martoni, A.A, Fabio,F., Pinto,C., Prospective study on the FDG–PET/CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Annals of Oncology*(2011) 22: 650–656.
13. van Stiphout, G.P.M., Lammering,G.,Buijsen,J. Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging. *Radiotherapy and Oncology* 98 (2011) 126–133.
14. Calvo FA, Cabezón L, González C, et al.(18)F-FDG PET bio-metabolic monitoring of neoadjuvant therapy effects in rectal cancer: focus on nodal disease characteristics. *Radiother Oncol.* (2010) 97(2):212-6.
15. Palma P, Conde-Muiño R, Rodríguez-Fernández A,et. al. The value of metabolic imaging to predict tumour response after chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol.*(2010) 15;5:119.