



Title	腫瘍PET：入門からPET/CTまで
Author(s)	中本, 裕士
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(6), p. 285-293
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20671
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

腫瘍PET：入門からPET/CTまで

中本 裕士

先端医療センター 映像医療研究部

Clinical Application of FDG-PET for Cancer Diagnosis

Yuji Nakamoto

Positron emission tomography using ^{18}F -FDG is accepted in clinical medicine as an imaging tool for the diagnosis and assessment of a large variety of cancers. Medicare reimbursement for these studies has been accepted in Japan since 2002. The number of requests for FDG-PET examinations has been increasing in institutions where a PET device is installed. PET is considered to be especially effective in re-staging and detecting recurrence of disease. In order to evaluate PET images properly, it is important to be familiar with the various physiological uptake patterns of FDG, and also to be alert to the possibility of false-positive and false-negative findings. Quantitative values obtained in PET images are widely used for the differentiation of benign and malignant tumors and for monitoring treatment; however, it should be kept in mind that these values may be influenced by many factors. To complement the poorer spatial resolution of PET, a combined PET/CT scanner has been created and its clinical application has begun. It is expected that this imaging tool will be useful and have a great effect on patient management.

Research Code No.: 700

Key words: FDG, PET, Role, Limitation, Clinical application

Received May 2, 2003

Department of Image-based Medicine, Institute of Biomedical Research and Innovation

別刷請求先

〒650-0047 神戸市中央区港島南町2-2
先端医療センター 映像医療研究部
中本 裕士

はじめに

近年、F-18標識フルオロデオキシグルコース(FDG)をトーレーサーに用いたポジトロン断層撮影法(PET)が腫瘍性疾患に対する画像診断法の一つとしてにわかに注目を集めている。死因のトップががんであるわが国においてはがんに対する国民の关心も高く、画像診断法としてのFDG-PETが、医師のみならず一般の人々の間にも知識として普及しつつあることは留意すべきことである。しかしながら、このFDG-PETも決して万能な検査ではなく、他の検査と同じように長所と短所を持ち合わせた画像診断法の一つである。FDG-PETの依頼はどの施設でも増加の一途にあると思われるが、現在FDG-PETができる施設が限られているため検査件数に関しては限界がある。すべての依頼をむやみに受け付けると検査待ちの時間が長くなり、PETがより有効と考えられる症例に活用できないということも起こり得る。われわれ放射線科医、核医学科医はFDG-PETに関する正しい知識を持って症例を見据え、検査に臨むことが重要ではないかと考える。この稿ではこれから腫瘍PETを始めようという画像診断医や直接PETに携わる機会は少ないものの、腫瘍を扱う関係各科から画像診断の一つとして相談を受ける可能性のある放射線科医などを対象に、何らかの参考になればと腫瘍PETに関して思うところをまとめてみた。

FDG-PET準備編

• FDG-PETの対象疾患、検査の目的

FDG-PET検査に対して検査として何が求められているのかを検討するため、どのような依頼内容が件数として多いのかを調べてみた。筆者の勤務する施設にて保険適応開始後の平成14年度4月以降1年間の疾患別および検査目的別の内訳をFig. 1Aに示す。当施設では100%近くが他の医療機関からの紹介患者ということになるが、肺癌に関連しての依頼検査数が多いことがわかる。これは肺癌自体が増加傾向にあり症例の絶対数が多いことが第一の理由にあげられるが、結節性陰影が検出された際の良性・悪性の鑑別診

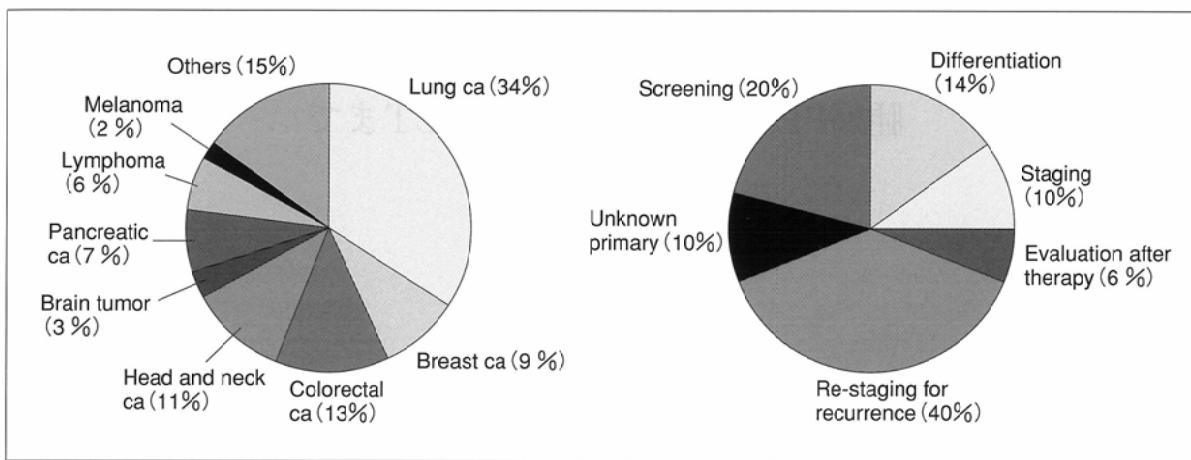


Fig. 1

A: Primary malignant tumors of patients who underwent PET scan in our institute (4/1/02 to 3/31/03).
 B: Purpose of the PET scan in our institute during the same period.

A | B

断、気管支鏡などで肺癌は確定しているが、治療方針の決定を前提として広がりを評価するための病期診断、放射線治療なども含めた治療後の効果判定、さらには術後に再発が疑われる場合の再発診断など、同じ肺癌であってもさまざまな役割を期待されているからではないかと推測される。肺癌が疑われた術前症例についてPETという検査を付加することが利益をもたらすかについては既に報告がある¹⁾。肺癌のみならず、その他の悪性疾患も含めてFDG-PETの役割を列挙し、その有効性と限界を考えてみる。

鑑別診断：良・悪性の鑑別においてPETが有効とする文献は多いが²⁾⁻⁴⁾、トレーサーとしてFDGを用いた場合には常に炎症との鑑別という問題が生じる。また画像診断がgold standardではないので、PETでも断定しきれない病変に対しては最終的に切除せざるを得ない症例があり、PETがすべてではない。形態学的情報のみでは治療方針を決めかねていて、主治医あるいは患者側が手術を望まないような症例で、FDGの集積がなかったことで経過観察することになり、その後自然退縮を認めた場合には喜ばれる。また逆にCA19-9上昇などで肺癌が疑われているもののCTでは肺炎と鑑別しきれず手術が躊躇されていたようなとき、PETで肺癌に断定的な所見を得て手術に踏み切れた症例では、生命予後はともかく、主治医と患者に感謝されることがある。

病期診断—肺癌の場合には特に術前病期診断においてCTよりPETが優れていたとする報告は多いが⁵⁾⁻⁷⁾、顕微鏡レベルのリンパ節転移に関してはPETでも不明なことがあり、特に肺癌ではリンパ節転移の感度は非常に低い印象がある。また逆に、縦隔内の集積亢進を見て縦隔リンパ節を転移陽性としたものの切除標本では陰性だという経験も少なくない。すなわち、CTにてサイズのみで判断していた時代よりは正診できるようになってきたが、依然ある一定の確率で術後の病理診断と不一致である可能性があり、リンパ節郭清後の病理診断を省略できるわけではない。特に日本では結核等の呼吸器の炎症性疾患が欧米に比べて無視しえ

ず、縦隔リンパ節の慢性炎症がFDGの集積を引き起こしているのかもしれない。

治療効果判定—放射線治療や化学療法などによる治療効果の判定にFDG-PETがよく用いられている。すなわち病変部の形態学的变化をCTなどで捉える前に、代謝情報に基づいて効果を予測しようという試みである⁸⁾⁻¹⁰⁾。臨床側が寄せるPET診断への期待は、治療を継続すべきか否か、薬剤を変更すべきか否か、等にある。つまり依頼科側には治療後早期に方針を決定したいとの思いがある。しかしながら例えば放射線治療後には炎症性の変化があるため、FDGを用いた場合にはviableな腫瘍細胞が炎症による集積でマスクされてしまうこともあります、読影を困難としている。治療後の時点でPETをすべきか、議論の多い問題である。

再発診断—術後に腫瘍マーカーの上昇を認め再発が疑われるものの、他の画像診断法で明らかな転移・再発巣を指摘し得なかった場合に、PETにて思いもかけぬ再発巣が同定されることをしばしば経験する。再発診断に関しては大腸癌術後¹¹⁾⁻¹⁴⁾や肺癌術後^{15), 16)}といったものから、食道癌¹⁷⁾や婦人科癌¹⁸⁾⁻²⁰⁾といった現時点ではまだ国内で保険適応が認められていないものまで報告は多岐に及んでいる。PETで初めて再発病巣が明らかにされた場合の原因を追及してみると、(1)他の画像診断では撮影範囲外の病変だったためみつからなかった、(2)何度見直しても明らかな病変を指摘できない、(3)CTのみでは断定できなかったが、PET所見を併せると再発や転移と診断ができる、(4)明らかなものを見落としていた場合、がある。特にPET診断をしていくと、造影剤を用いた条件の良いCTであっても鎖骨上窩のリンパ節、縦隔の軟部腫瘍影、腹膜の播種巣を診断しきれずに異常なしと診断されていた症例に出合うことが多い。

原発巣検索—全身像を一度に評価できるPETのメリットを生かして、耳鼻科をはじめ依頼が多いのが原発巣の検索である。すなわち、頸部リンパ節転移などから腺癌や扁平上皮癌が証明されているが、その他の検査による検索で原発巣が同定されない場合にPETで原発巣が探し出せるかで

ある。当施設の成績を振り返ると38例中8例(21%)で原発巣を疑いえたに過ぎずあまり成績は芳しくない。文献的にも同様であり²¹⁾⁻²³⁾、特に頸部に扁平上皮癌を認めた場合に原発巣が検出できたのは13例中わずか1例であったとの報告もある²²⁾。どのような機序でこのような結果が生じるのかについては今後の検討を待たなければならないが、PETで原発巣が同定できず化学療法や放射線治療を開始した場合でも、特に扁平上皮癌が証明されていた症例群ではその後の経過観察にても原発巣が明らかでない場合がほとんどであった。原発巣が見つからないことが臨床上大きな障壁となることは少ないのかもしれない。

健康診断一がんのスクリーニングにFDG-PETを用いて診断精度を高めようという試みは世界に先駆けて日本で開始され、優秀な成果をおさめている^{24), 25)}。全身像撮像のメリットが生かされていると言えよう。もっとも一部の原発性肝細胞癌や胃癌のようにFDGの集積が少ないものもあり、また部位によってFDG-PETが苦手とする領域(例えば尿路系の腫瘍など)があるため、他の画像診断法との組み合わせは必須である。またPETでの発見率は1~3%程度とされ、ほとんどの症例では有意な所見に乏しいということになる。「人間ドックの患者さんは所見がない」という先入観を持たずに読影できるよう心がけたい。

このように目的別で見てみると、全身像を評価でき形態的情報以外の情報を付加するPETが特に威力を発揮しているように思えるのは、再発診断であろうか。依頼内容も目的別に集計してみると再発診断の比重が高かった。統いて検診目的の数が多いが、これは一般の方の関心の高さを物語っていると言えよう(Fig. 1B)。

FDG-PET実際編

実際の読影にあたってわれわれが留意している点は、(1)できる限り複数の医師で読影すること、(2)焼き付けられたフィルムではなく、モニターを有効に活用して診断を行うこと、(3)生理的集積を見極めること、である。複数の医師で読影を勧める理由は、読影者が一人であった場合には異常集積の見過ごしをする機会が増えるためである。PET画像の読影は放射性薬剤の集積をいかに意味づけるかという点にある。読影している際、読影者はさまざまな集積について無意識の理屈づけをしているはずだが、どうしても恣意的になりがちである。読影者Aが指摘しない集積について読影者Bが疑問を抱いた場合、読影者Aによる説得力のある説明が可能かどうか—こうして複数の目で見ることにより、明らかな見落としを防ぎ、また依頼科に説明を求められた場合に検査医のコンセンサスとして情報を提供することになるので、所見の重みが増すことになる。2番目にこれまでのシンチグラフィーやCTなどの読影で用いられてきたフィルム診断ではなく、モニターに画像を映して直接診断することをお勧めする。これは既に海外でよく行われている方法であるが、その利点は大きく2つ挙げられる。

一つは信号強度を容易に変更できるため、微妙な病変についてその集積が有意なものかどうかの判断の手がかりをつかみやすい点である(Fig. 2)。もう一つは通常のワークステーションでは横断像、冠状断像、矢状断像を同時に表示することができるため、異常集積がどこに存在するのかある程度の目安になる点である。特にいざれかの場所に骨転移が疑われる場合には、椎体へも転移している場合が多いため、ぜひモニター上で矢状断像も検討に加えられることをお勧めしたい(Fig. 3)。3番目の生理的集積の熟知については、PET診断を行うものとして誰もが意識するところであり、一度はreviewを読んだことがあるかもしれない^{26), 27)}。偽陽性、偽陰性を生み出す生理的集積であるが、これが全くなければ、異常集積が見つかってもPETのみでは何の異常か全く推測することができないため、有効に利用したい。生理的集積と悪性腫瘍に対する集積について、腫瘍FDG-PET診断の経験の有無によってどのように読影されるか調査したところ、経験のある読影者ほどそれぞれについて正しく診断する傾向にあったというデータが得られた。FDG-PET診断においても経験が重要になってくる一つの根拠と言えよう。

特に頭頸部ではもともと解剖学的に複雑であることに加えて、FDGの生理的集積もパターンがさまざまであるため(Fig. 4)，以前からCTやMRと画像を重ね合わせた検討が行われている^{28), 29)}。口蓋扁桃などWaldeyer輪はリンパ組織が多く、FDGの強い生理的な集積がよく見られることが知られている³⁰⁾。一方、甲状腺に関しては集積を認めた多くの症例で抗甲状腺の自己抗体を認めたとする報告があり³¹⁾、甲状腺の両葉に集積を認めた場合には、生理的というよりは病理を反映している可能性がある。同様に胃への生理的集積についても、まだその機序が解明されたわけではないが、基盤に炎症などの病理が絡んでいるのかもしれない。月経中の女性患者では子宮腔内に限局性の集積が現れることが知られている³²⁾。これを子宮体癌などと見誤らないようにはすべきであり(Fig. 5)，生殖可能年齢の女性が被検者の場合には問診も重要な要素となってくる。

尿路³³⁾や腸管^{34), 35)}の生理的な集積を減らそうといくつか試みがなされている。腸管の生理的集積を確実に減らす方法はまだ確立していないように思われるが、導尿カテーテルを用いる方法は処置が煩雑という欠点はあるものの、膀胱が淡く描出されることで良い解剖学的指標にもなりうるため、特に婦人科疾患の患者にはお勧めできる方法である。また検査前の絶食を「絶飲食が必要」と思い込み脱水気味になっている患者もいる。絶食とともに積極的な水分の摂取を勧めるべきだと思われる。

・定量値の意味

異常集積に対して関心領域を設定し、その部位のトレーサーの集積値を測定し解析することにより、良悪性の鑑別や治療効果判定ができるのか、古くから多くの研究が行われてきた。特に一般的なのは病変部のStandardized uptake

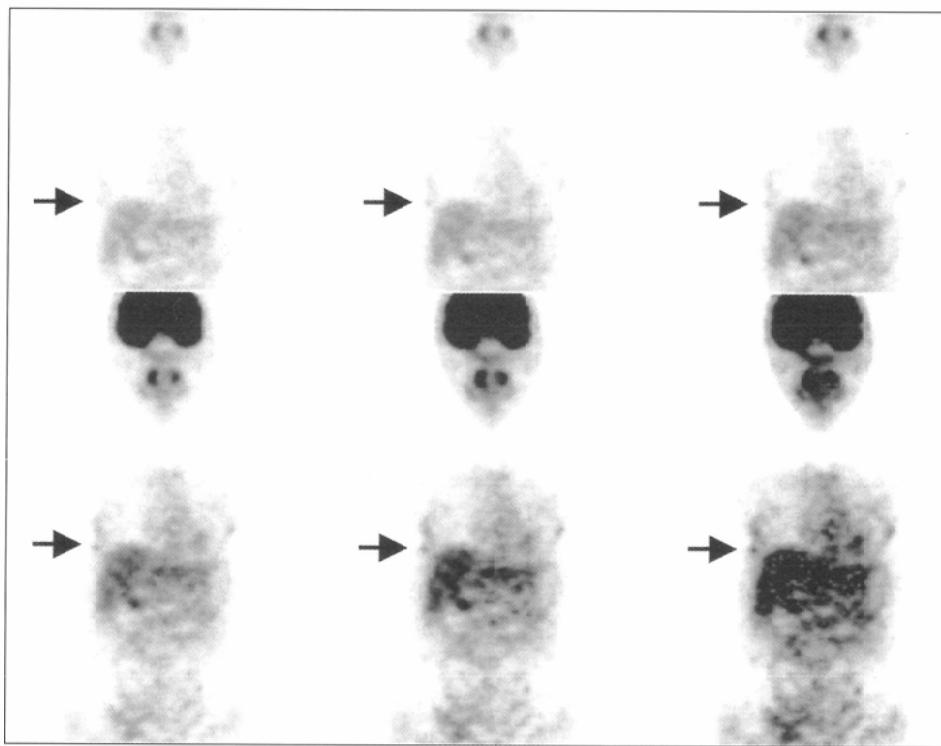


Fig. 2 The same coronal section with various intensities. Mild to moderate FDG uptake is seen in the right breast (arrows), but it is difficult to diagnose breast cancer on the basis of only one image. A display system allows image intensity to be changed easily. After consideration of the lesion using various image intensities, we were able to suspect the presence of right breast cancer, which was proven histologically.

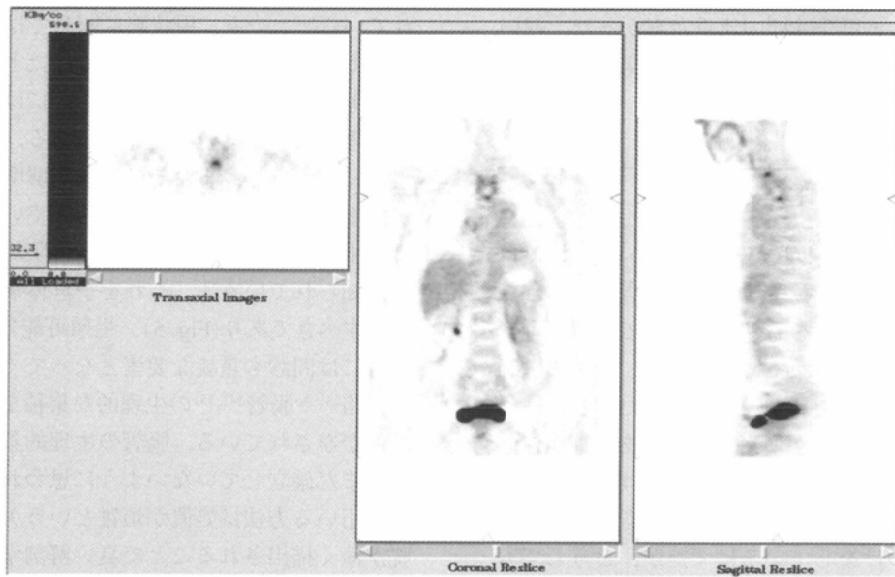


Fig. 3 Focal intense uptake is seen in the superior mediastinum. The accurate diagnosis of metastases to the thoracic vertebrae was easily obtained by evaluating the sagittal image.

value(SUV)を計算し、2.5～3.0より超えるものを悪性、それ以下なら良性と考える定量値を用いた鑑別診断や治療効果判定の試みである。しかしこのSUVもさまざまな要因に左右されることに留意する必要がある。Table 1にSUVに影響を与える要因を列挙した。端的にいえばこの値をもって良悪性の鑑別は不可能だと考えている。つまり良性と悪性

のものがあってそれぞれPETで定量評価を行った場合に悪性なら高い傾向、良性なら低い傾向を示しているにすぎないのであって、逆にこの値で良性・悪性を決定することは困難である。SUVに振り回されないように注意すべきである。

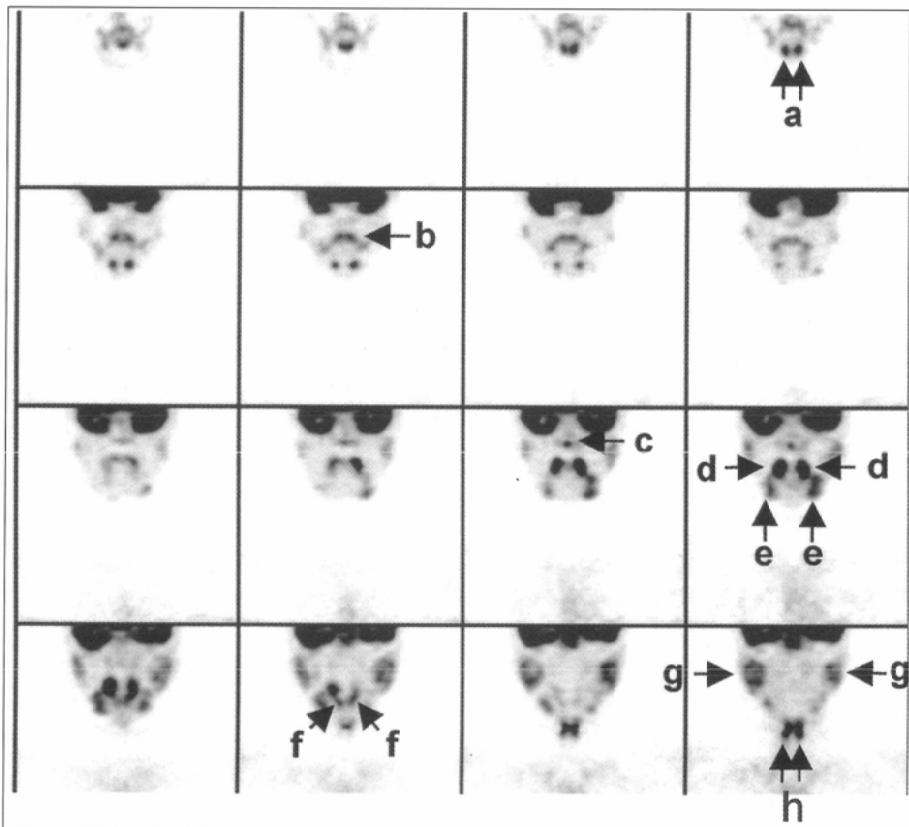


Fig. 4 Physiological FDG uptake in the head and neck area. FDG uptake corresponding to the sublingual glands(a), soft palate(b), pharyngeal tonsils(c), palatine tonsils(d), submandibular glands(e), lingual tonsils(f), parotid glands(g), and vocal cords(h)is clearly seen in sequential coronal images.

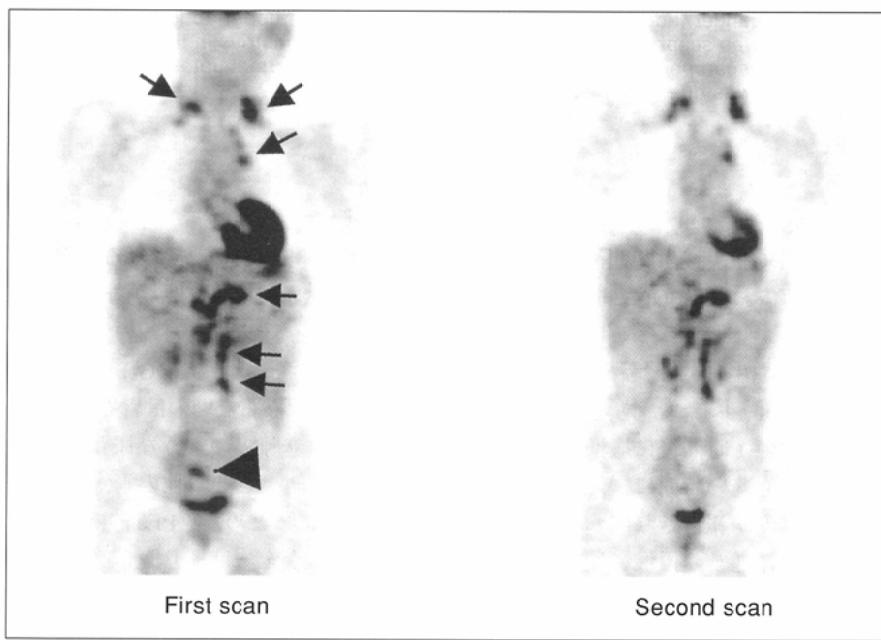


Fig. 5 A 49-year-old woman with multiple lymph node metastases (adenocarcinoma) underwent a PET scan to identify the unknown primary origin. Intense uptake is observed in the supraclavicular, mediastinal, and paraaortic areas, indicating multiple lymph node metastases (arrows). Focal intense uptake in the pelvis is also observed (arrowhead). The patient had another PET scan one week later because the first scan was performed during the menstruation period. The intrapelvic accumulation was not seen on the second scan, suggesting that it was due to menstruation.

Table 1 Factors related with the quantitative value in the region of interest.

- 1) Expression of Glucose transporter, activities of hexokinase and glucose-6-phosphatase, cellularity, size of the tumor, etc.
- 2) Plasma glucose level, Serum insulin level.
- 3) Starting time after injection.
- 4) Calibration factor.
- 5) How to evaluate the region of interest (Peak or average?)
- 6) Matrix size (256×256 or 128×128?)
- 7) Parameters of reconstruction (FBP or OSEM? MAC or SAC?)

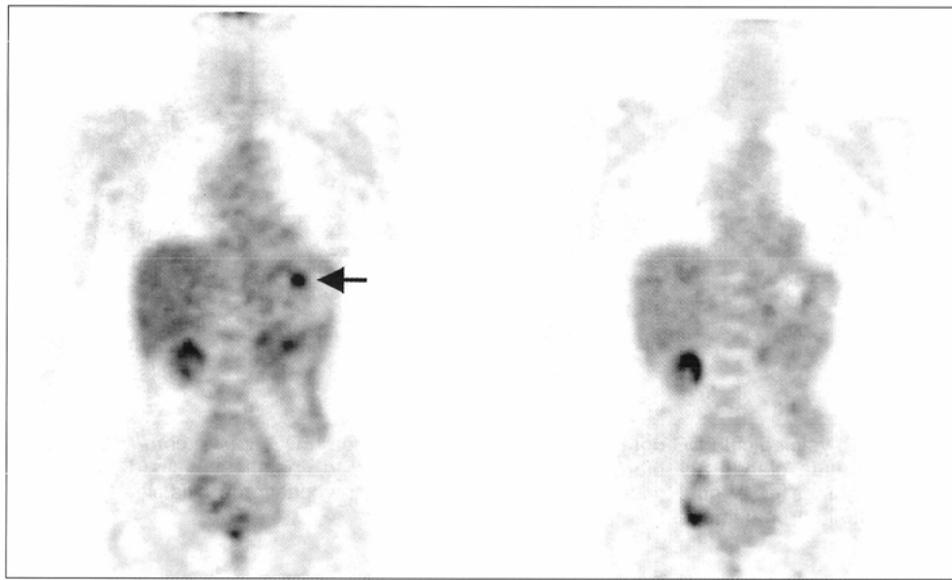


Fig. 6 A 55-year-old woman underwent FDG-PET scan during the follow-up period after surgery for gastric cancer. Focal intense uptake is seen in the left upper abdomen (A, arrow). Tumor recurrence was suspected, but endoscopy revealed only gastritis in the residual stomach. A follow-up PET scan performed 5 months later shows no abnormal uptake(B), indicating the previous uptake was due to the gastritis.

A | B

・遅延相の有用性

通常のFDG-PETの検査ではFDG投与後1時間後に撮像を開始することが多い。悪性腫瘍におけるFDGの取り込みがトレーサー投与1時間後で必ずしもプラトーに達しているわけではなく、また良性腫瘍や生理的な集積では投与1時間後で徐々に放射能濃度が減少しつつある点を鑑みて、良性・悪性の鑑別には通常の1時間後に撮像した画像を用いるのではなく、これよりも遅い時間に撮像を行うことで診断に役立てようとする試みが報告されており、定量的にはこの遅延相単独、あるいは通常の撮像に遅延相を含めた両者の診断の有用性を示すものが多い³⁶⁾⁻⁴⁰⁾。ただし遅延相にて悪性腫瘍ではすべてFDGの集積増加がみられ、良性病変すべて集積が減少するというわけではなく、これだけで鑑別が確実に行えるというものではない。集積の確認や生理的集積の減弱により診断がしやすくなる、確信が持ちやすくなるといったことはあり、検査の余裕があれば施行するメリットはあると考えている。

・偽陽性と偽陰性

悪性腫瘍をPETで見つけるうえで常に偽陽性、偽陰性の可能性を念頭に入れておかなければならない。炎症巣にもFDGが取り込まれる⁴¹⁾⁻⁴³⁾のは周知のとおりで(Fig. 6)、また悪性腫瘍があってもFDG-PETでは偽陰性となる可能性を考えなければならないのは胃癌⁴⁴⁾、原発性肝癌⁴⁵⁾、脳腫瘍⁴⁶⁾、腎癌や前立腺癌のような尿路系腫瘍など多数ある。

PETの結果とその他の画像診断の結果に基づく可能性をTable 2にまとめた。PET診断を行った際に、どの位置に属しているかを一度振り返る必要があるかもしれない。例えば臨床で強く悪性が疑われていてPETで有意なFDGの集積がみられなかった場合、「異常集積なし」とだけ所見に書くとどうなるか。レポートを受け取った依頼科側がPETに不慣れな場合には、「PETで集積がなかつたので良性に違ひない」と判断され、経過観察されてしまうかもしれない。依頼科側から得られた情報とPETで得られた情報を併せて、PET診断医としてどう考えるのか、「○○の場合にはPETで偽陰性となる可能性があり注意が必要」というくだりが場合によ

Table 2 Summary of diagnoses by PET and conventional imaging modalities.

Results of conventional imaging modalities		
	(+)	(-)
PET (+)	1) both-TP 2) both-FP (Inflammation, etc)	1) PET-TP 2) PET-FP (Inflammation, Physiological, etc)
	1) PET-TN (Post-chemotherapy, etc) 2) PET-FN (BAC, gastric ca, HCC, etc)	1) both-TN 2) both-FN (Dissemination, etc)
PET (-)		

TP: true positive, FP: false positive, TN: true negative, FN: false negative, BAC: bronchioloalveolar carcinoma, HCC: hepatocellular carcinoma. Examples are shown in parentheses.

っては必要となり得よう。それによって患者の治療方針が変わることもあり責任重大である。

PET/CTの登場

PET画像に形態学的情報を付加する目的でPET/CTスキャナーが開発され⁴⁷⁾、現在欧米では普及しつつある。一方わが国では、2003年4月現在PET/CTスキャナーは薬事法に基づく医療用具としての承認を受けておらず、通常の保険診療として臨床に用いることはできない。これまで腫瘍核医学の分野ではかなりの日本人研究者が世界の最前線にて活躍してきたものの、ここにきて法的整備の遅れのために研究分野で世界から遅れをとり、また国民も恩恵を受けられないことは非常に残念である。臨床運用の早期実現に向けて、現在各方面でご尽力いただいているところである。重ね合わせ像としてこれまで試験的に行われてきたCT上明らかな腫瘍とPET上明らかな異常集積との重ね合わせ像しか見たことがないと、次のような素朴な疑問をいただくかもしれない。「PET/CTを用いてPETとCTを重ね合わせることは本当に必要か? PET検査でCTを撮るのは被曝を増やすだけではないのか? 別々に画像を撮って比較検討できれば十分なのでは?」CTとPETにて明らかな病変を重ね合わせることによって得られるメリットは、大きなものではない。臨床PETでは意外な集積を見つけることが多く、その意味づけに苦慮する場合にしばしば遭遇する。集積が生理的なものなのかどうか、異常集積だとすればそれは何に相当するのか、が問題になる。PETで異常集積を見つけたとしても、それが何に対する集積であるかを示せなければ、臨床情報として生かされずに治療方針を決められる可能性があるということである。この意味において詳細な解剖学的情報の付加は重要であり、時に相乗作用によって個々に診断した場合には正診に至らないような症例が正診できる場合がある。

・PET/CTの問題点・留意点

PET/CTが登場し吸収補正にCTデータを用いることにより検査時間の短縮化が可能となり、スループットが向上するという利点がある。しかしこまでの外部線源を用いた吸収補正にはない現象が生じている。その一つは同じ場所に関心領域を設定しても、吸収補正の方法によって定量値が異なる点である^{48), 49)}。特に骨のような吸収の強い場所ではCTで吸収補正を行った場合に定量値の過大評価が観察されている。しかしながらその程度はたかだか30~40%であり、定量値そのものが診断に絶対的な影響を与えることはないため、定性診断が主体の臨床の現場ではこの定量値のずれが影響を及ぼす可能性はほとんどない。ただし腫瘍疾患の評価ではないが、心筋の虚血性病変を評価する必要がある際には、CTによるトランスマッショナスキャンが終末吸気相で行われてしまうと、下壁に著しい過少評価が起る可能性がある。

CT画像とPET画像との微妙な不一致も無視し得ない問題である^{50)~52)}。PETでは息止めせずに撮像するため、しばしば局在の不一致が避けられない。例えば横隔膜下の肝転移などの病変は、終末吸気状態でCTがスキャンされ、息止めなしでPETのエミッションスキャンを行うことにより、肝転移に相当するFDGの異常集積が重ね合わせ像にて右肺底部に見えることになる。しかしこの現象についても人間の目で判断した場合には呼吸のずれによる不一致と容易に判断されるため、肝転移が肺転移と誤診される可能性はない。呼吸同期をかけた放射線治療を前提とする場合ならともかく、解剖学的構造と機能的情報の局在が必ずしも正確に一致しなくとも通常の定性診断目的では十分と思われる。さらに金属による集積亢進はこれまでのような外部線源を用いた吸収補正では起こらずCTによる吸収補正を行った場合にのみ見られる現象である。しかしこの高集積は重ね合わせ画像上で原因となった金属(高濃度の経口造影剤を含む⁵³⁾)に一致するため、病変に相当する高集積ではないと人間が容易に判断できる。この高集積を偽病変と間違える可能性は全くない。つまりPET/CTではCT画像、PET画像、重ね合わせ画像を人間が定性的かつ柔軟に考えて診断をつけていくため、PET/CT特有の現象は臨床上はあまり問題にならない。

最後に

FDG-PETは腫瘍の画像診断法としては比較的歴史が浅いものの、その安全性、非侵襲性、有用性により急速に知識として浸透しつつあり、またそれが臨床応用へとつながっている。マスコミ報道などに見られるような長所のみの誇張は誤った認識を生み出し、ひいては依頼元や患者の誤解にもつながりかねない。多くの方々の手を経て無事にPET画像ができたことに対する感謝の念を忘れずに、依頼科に信頼されるレポートを返せるよう常に努力を続けていきたい。

文 献

- 1) van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al: Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 359: 1388–1393, 2002
- 2) Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al: Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med* 31: 1927–1932, 1990
- 3) Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, et al: Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology* 188: 487–490, 1993
- 4) Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al: Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 16: 1075–1084, 1998
- 5) Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, et al: Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 191: 371–377, 1994
- 6) Steinert HC, Hauser M, Allemann F, et al: Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 202: 441–446, 1997
- 7) Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al: Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 212: 803–809, 1999
- 8) Kitagawa Y, Sadato N, Azuma H, et al: FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasms. *J Nucl Med* 40: 1132–1137, 1999
- 9) Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, et al: Monitoring response to therapy in cancer using [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 27: 731–743, 2000
- 10) Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Stroobants SG, et al: Methods to monitor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer with ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med* 43: 1304–1309, 2002
- 11) Ito K, Kato T, Tadokoro M, et al: Recurrent rectal cancer and scar: differentiation with PET and MR imaging. *Radiology* 182: 549–552, 1992
- 12) Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, et al: Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 17: 894–901, 1999
- 13) Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, et al: The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med* 28: 1758–1765, 2001
- 14) Tanaka T, Kawai Y, Kanai M, et al: Usefulness of FDG-positron emission tomography in diagnosing peritoneal recurrence of colorectal cancer. *Am J Surg* 184: 433–436, 2002
- 15) Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, et al: Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 110: 130–139, 1995
- 16) Higashi K, Matsunari I, Ueda Y, et al: Value of whole-body FDG PET in management of lung cancer. *Ann Nucl Med* 17: 1–14, 2003
- 17) Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al: The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120: 1085–1092, 2000
- 18) Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, et al: Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol* 176: 1449–1454, 2001
- 19) Torizuka T, Nobeza S, Kanno T, et al: Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 797–803, 2002
- 20) Ryu SY, Kim MH, Choi SC, et al: Detection of early recurrence with ¹⁸F-FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 44: 347–352, 2003

- 21) Kole AC, Nieweg OE, Pruij J, et al: Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 82: 1160–1166, 1998
- 22) Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW 3rd, et al: Occult primary tumor of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 86: 114–118, 1999
- 23) Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, et al: FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 41: 816–822, 2000
- 24) Yasuda S and Shohtsu A: Cancer screening with whole-body ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *Lancet* 350: 1819, 1997
- 25) Yasuda S, Ide M, Fujii H, et al: Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer* 83: 1607–1611, 2000
- 26) Cook GJ, Fogelman I, and Maisey MN: Normal physiological and benign pathological variants of ¹⁸-fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography scanning: potential for error in interpretation. *Semin Nucl Med* 26: 308–314, 1996
- 27) Shreve PD, Anzai Y, and Wahl RL: Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 19: 61–77, 1999
- 28) Rege SD, Chaiken L, Hoh CK, et al: Change induced by radiation therapy in FDG uptake in normal and malignant structures of the head and neck: quantitation with PET. *Radiology* 189: 807–812, 1993
- 29) Uematsu H, Sadato N, Yonekura Y, et al: Coregistration of FDG PET and MRI of the head and neck using normal distribution of FDG. *J Nucl Med* 39: 2121–2127, 1998
- 30) Kawabe J, Okamura T, Shakudo M, et al: Physiological FDG uptake in the palatine tonsils. *Ann Nucl Med* 15: 297–300, 2001
- 31) Yasuda S, Shohtsu A, Ide M, et al: Chronic thyroiditis: diffuse uptake of FDG at PET. *Radiology* 207: 775–778, 1998
- 32) Chander S, Meltzer CC, and McCook BM: Physiologic uterine uptake of FDG during menstruation demonstrated with serial combined positron emission tomography and computed tomography. *Clin Nucl Med* 27: 22–24, 2002
- 33) Koyama K, Okamura T, Kawabe J, et al: Evaluation of ¹⁸F-FDG PET with bladder irrigation in patients with uterine and ovarian tumors. *J Nucl Med* 44: 353–358, 2003
- 34) Miraldi F, Vesselle H, Faulhaber PF, et al: Elimination of artifactual accumulation of FDG in PET imaging of colorectal cancer. *Clin Nucl Med* 23: 3–7, 1998
- 35) Jadvar H, Schambye RB, and Segall GM: Effect of atropine and scincalide on the intestinal uptake of F-18 fluorodeoxyglucose. *Clin Nucl Med* 24: 965–967, 1999
- 36) Hustinx R, Smith RJ, Benard F, et al: Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 26: 1345–1348, 1999
- 37) Boerner AR, Weckesser M, Herzog H, et al: Optimal scan time for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 26: 226–230, 1999
- 38) Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, et al: Delayed (¹⁸F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer* 89: 2547–2554, 2000
- 39) Kubota K, Itoh M, Ozaki K, et al: Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur J Nucl Med* 28: 696–703, 2001
- 40) Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, et al: Dual time point ¹⁸F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 43: 871–875, 2002
- 41) Kubota R, Yamada S, Kubota K, et al: Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose *in vivo*: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 33: 1972–1980, 1992
- 42) Shreve PD: Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med* 25: 259–264, 1998
- 43) Sugawara Y, Braun DK, Kison PV, et al: Rapid detection of human infections with fluorine-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 25: 1238–1243, 1998
- 44) Stahl A, Ott K, Weber WA, et al: FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 288–295, 2003
- 45) Wudel LJ Jr, Delbeke D, Morris D, et al: The role of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Am Surg* 69: 117–124, 2003
- 46) Rohren EM, Provenzale JM, Barboriak DP, et al: Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. *Radiology* 226: 181–187, 2003
- 47) Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al: A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 41: 1369–1379, 2000
- 48) Kamel E, Hany TF, Burger C, et al: CT vs ⁶⁸Ge attenuation correction in a combined PET/CT system: evaluation of the effect of lowering the CT tube current. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 346–350, 2002
- 49) Nakamoto Y, Osman M, Cohade C, et al: PET/CT: comparison of quantitative tracer uptake between germanium and CT transmission attenuation-corrected images. *J Nucl Med* 43: 1137–1143, 2002
- 50) Goerres GW, Burger C, Kamel E, et al: Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology* 226: 906–910, 2003
- 51) Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, et al: Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med* 44: 240–243, 2003
- 52) Nakamoto Y, Tatsumi M, Cohade C, et al: Accuracy of image fusion of normal upper abdominal organs visualized with PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 597–602, 2003
- 53) Cohade C, Osman M, Nakamoto Y, et al: Initial experience with oral contrast in PET/CT: phantom and clinical studies. *J Nucl Med* 44: 412–416, 2003