



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肺がん症例における18F-FDG-PETのmetabolic tumor volume (MTV) とtotal lesion glycolysis (TLG)の再現性と時間変化の検証を目的とした後向き研究
Author(s)	北尾, 友香
Description	配架番号 : 2380
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13001号
Issue Date	2018-03-22
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13001
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70280
Type	doctoral thesis
File Information	Tomoka_Kitao.pdf



学 位 論 文

肺がん症例における ^{18}F -FDG-PET の
metabolic tumor volume (MTV) と total lesion
glycolysis (TLG) の再現性と時間変化の検証を
目的とした後向き研究
(Studies on reproducibility and uptake time
influence of metabolic tumor volume (MTV) and
total lesion glycolysis (TLG) on ^{18}F -FDG-PET
in lung cancer)

2018 年 3 月

北 海 道 大 学

北 尾 友 香

学 位 論 文

肺がん症例における ^{18}F -FDG-PET の
metabolic tumor volume (MTV) と total lesion
glycolysis (TLG) の再現性と時間変化の検証を
目的とした後向き研究
(Studies on reproducibility and uptake time
influence of metabolic tumor volume (MTV) and
total lesion glycolysis (TLG) on ^{18}F -FDG-PET
in lung cancer)

2018 年 3 月

北 海 道 大 学

北 尾 友 香

目 次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
緒言	2
略語表	4
研究方法	5
研究結果	11
考察	16
総括および結論	19
謝辞	20
引用文献	21

【発表論文目録および学会発表目録】

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Tomoka Kitao, Kenji Hirata, Katsumi Shima, Takashi Hayashi, Mitsunori Sekizawa, Toshiki Takei, Wataru Ichimura, Masao Harada, Keishi Kondo, Nagara Tamaki.
Reproducibility and uptake time dependency of volume-based parameters on FDG-PET for lung cancer, BMC Cancer, 2016; 16:576

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 北尾友香、平田健司、島勝美、林隆司、竹井俊樹、市村亘、玉木長良
非小細胞性肺がん FDG PET における MTV と TLG の uptake time の影響
第 55 回日本核医学会学術総会、2015 年 11 月 6 日、東京
2. Tomoka Kitao, Kenji Hirata, Katsumi Shima, Nagara Tamaki.
Influence of uptake time on metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) on FDG PET in non-small cell lung cancer (NSCLC).
June 7-11, 2014. The 61th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, St. Louis, Missouri, USA.

【緒言】

^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG)を用いた Positron emission tomography(PET)検査は、悪性腫瘍の診断評価に重要な画像検査として用いられている¹⁻³。 ^{18}F -FDGはグルコースの2位の水酸基を陽電子放出核種である ^{18}F で置換した誘導体であり、陽電子が対消滅する際に放出される消滅放射線をPET装置によって捉えることにより、体内における糖代謝を画像化することができる。本検査はComputed tomography(CT)検査などから得られる形態所見に加え、組織・細胞の機能や活性度を画像化することができ、病期診断、治療効果判定、予後予測など非常に有用な情報を得ることができる⁴。また、PET検査において定量的評価を行うことができるが^{5,6}、病変部へのFDGの集積を定量的に評価するために、standardized uptake value (SUV)と呼ばれる指標が広く用いられており、次式のように、体内に分布した放射性薬剤の単位体積あたりの濃度を投与量、体重で標準化することにより求めることができる⁷。

$$\text{SUV} = \frac{\text{radiotracer concentration in ROI (Bq/ml)}}{\text{total injected activity (Bq) / body weight (g)}}$$

SUVを測定するには、PET画像上にregion of interest (ROI)という円形や多角形などの領域を設定する必要がある。ROI内の最大値をSUV_{max}、平均値をSUV_{mean}といい、それぞれ糖代謝の評価に用いられるが、SUV_{mean}はROIの設定方法による変化が大きいため、操作者、操作毎による誤差が生じやすい。そのため、現状では再現性に優れたSUV_{max}が多く用いられており、その有用性について多く検討され報告されている⁸⁻¹²。しかしながら、SUV_{max}はROI内の1個のvoxel、すなわち一辺が約3mmの立方体についての値であるため、放射線崩壊が偶発的な事象であるがゆえの統計的変動によるノイズの影響を受けやすい、腫瘍の体積が大きくなると腫瘍全体の糖代謝を反映していなく評価が不十分なのではないか、などの問題点が挙げられている。近年、統計ノイズの影響を少なくするために、SUV_{max}の周囲のvoxelも加味しその平均値をとったSUV_{peak}という指標も用いられているが¹³、腫瘍体積が大きくなるとSUV_{max}と同様に腫瘍の一部しか反映していないため同様の問題点が起こり得る^{14,15}。

それらの背景から、腫瘍全体のFDG集積の指標として、metabolic tumor volume (MTV)とtotal lesion glycolysis (TLG)が定義され、その有用性の検討が国内外で行われている。MTVはPET画像上に腫瘍領域とする範囲を何らかの手法で決定し、その体積で表す。単位は通常mlが用いられる。TLGは

MTV にその決定された腫瘍領域内の SUVmean を掛け合わせた値であり、より糖代謝活性を反映させている指標といわれている。これらの指標は、SUVmax の欠点を補い腫瘍全体の糖代謝の活性を反映させていると考えられ、近年、肺^{16,17}、頭頸部¹⁸⁻²⁰、婦人科領域^{21,22}等の種々の腫瘍に対して治療効果判定や予後予測などへの有用性が報告されている。

前述したが、MTV や TLG などの指標を算出するには PET 画像上で腫瘍領域を決定する必要があるが、その手法は様々なものが報告されている。それらの中では、Manual contouring method、Absolute SUV threshold method、Fixed % SUVmax threshold method 等が広く用いられてきている²³⁻³¹。

Manual contouring method は、PET 画像上に操作者の目視により腫瘍領域の輪郭を手動で描く手法であるが、この方法は操作者間や画像表示条件による影響を受けやすく、値が変動し再現性に欠ける。また、腫瘍が描出されている画像全スライスに対して作業を行う必要があり時間がかかる。そのため、操作者、表示条件などの影響が少ない方法が考案されたのが、Absolute SUV threshold method と Fixed % SUVmax threshold method 等の手法である。これらの手法の詳細は研究方法内で論述する。

SUVmax については歴史が長くこれまで十分に検討されてきたが、その後使われるようになってきた MTV と TLG は検討が不十分な状態で、これらの指標を用いた研究が行われている現状にある。腫瘍領域抽出法に関しても確立されていない。そこで本研究では MTV と TLG 算出において、その数値の信頼性と特徴を検討することを目的とした。まず腫瘍評価において客観的な指標として用いるためには、その再現性が大変重要であることから、同一 PET 画像に対し同一操作者によって異なる時期に 2 回の測定を行った場合の再現性と、2 名の操作者によって別々に測定した場合の再現性について評価した。次に、腫瘍領域抽出には SUV の値を基にして算出する手法が広く用いられているが、悪性腫瘍の SUV は FDG を投与した後、PET 装置で撮像するまでの時間によって値が変化することが知られており、その時間が異なると同じ腫瘍領域抽出法を使用したとしても、決定される腫瘍領域に影響がある可能性が考えられる。腫瘍領域が変化すれば、MTV や TLG の値も変化する。そこで MTV や TLG が FDG 投与からの撮像タイミングによりどのような変化を示すかについて、多時相 PET 画像から腫瘍領域抽出法とその閾値を変化させて検討を行った。

【略語表】

本文中および図表中で使用了略語は以下のとおりである。

ARG	Adaptive Region-growing
CT	Computed Tomography
DRAMA	Dynamic Row-action Maximum Likelihood Algorithm
FDG	Fluorodeoxyglucose
FWHM	Full Width at Half Maximum
ICC	Intraclass Correlation Coefficients
MTV	Metabolic Tumor Volume
PET	Positron Emission Tomography
PRA	PET Research Assistant
ROI	Region of Interest
SUVmax	Maximum Standardized Uptake Value
SUVmean	Mean Standardized Uptake Value
SUVpeak	Peak Standardized Uptake Value
TLG	Total Lesion Glycolysis

【研究方法】

対象：北海道がんセンターで 2010 年 12 月から 2012 年 3 月までの間に最終的に病理学的に非小細胞性肺がんと診断された患者で、baseline として ^{18}F -FDG-PET が施行され、電子カルテと読影報告書を参照し病変部に FDG の集積が認められた症例を後ろ向きに調査した。上記期間内における症例数は 52 名であり、そのうち 1 名は針生検が行われたものの他臓器がんの肺転移であることを否定しきれず、もう 1 名は疼痛により ^{18}F -FDG-PET 撮像プロトコルを完遂することができなかったため本検討から除外し、最終的に 50 名（男性 27 名、女性 23 名）を対象とした。年齢は 70.2 ± 10.1 歳であった。対象患者の内訳を Table.1 に示す。

Table.1 対象患者の特徴

No.	年齢 (y)	体重 (kg)	投与量 (MBq)	投与量/体重 (MBq/kg)	腫瘍 位置	組織型	TNM 分類	Stage
1	80s	43.3	142	3.3	L S3	Ade	pT1aN0M0	IA
2	70s	56.5	166	2.9	R S6	SCC	cT3N2M0	IIIA
3	80s	50.0	239	4.8	L S1+2	Ade	cT2aN0M0	IB
4	60s	46.3	162	3.5	L S8	SCC	pT2aN0M0	IB
5	80s	52.6	283	5.4	R S7	Ade	pT2aN2M0	IB
6	60s	63.0	164	2.6	R S6	SCC	pT1aN0M0	IA
7	70s	48.6	146	3.0	R S3	Ade	pT1bN0M0	IA
8	70s	46.5	144	3.1	R S2	Ade	pT2aN1M0	IIA
9	70s	72.4	292	4.0	R S5	SCC	pT1aN0M0	IA
10	70s	47.4	242	5.1	R S1	Ade	cT4N2M0	IIIB
11	30s	40.7	147	3.6	R S8	MEDC	pT1bN0M0	IA
12	70s	45.9	294	6.4	L S9	Ade	pT1bN0M0	IA
13	50s	50.0	239	4.8	R S1	Ade	pT1aN0M0	IA
14	60s	65.7	276	4.2	L S1+2	SCC	cT4N3M1b	IV
15	50s	60.7	294	4.8	L S5	Ade	pT2aN1M1b	IV
16	60s	52.1	243	4.7	R S2	SCC	cT4N3M0	IIIB
17	80s	56.2	236	4.2	R S2	Ade	pT1aN0M0	IA
18	70s	57.4	145	2.5	R S7	LCNEC	pT2aN2M0	IB
19	70s	78.4	242	3.1	L S1+2	SCC	pT1bN0M0	IA

20	50s	60.6	242	4.0	R S1	Ade	pT1bN2M0	IIIA
21	60s	67.2	243	3.6	L S3	Ade	pT3N1M0	IIIA
22	80s	48.5	240	5.0	R S10	Ade	pT2bN0M0	IIA
23	60s	64.7	243	3.8	L S10	SCC	pT3N0M0	IIB
24	70s	51.4	242	4.7	L S9	Ade	pT2bN0M0	IIA
25	60s	54.8	292	5.3	R S3	Ade	pT2aN0M0	IIA
26	60s	45.9	224	4.9	L S1+2	Ade	pT4N0M0	IIIA
27	80s	62.7	242	3.9	L S1+2	SCC	cT3N0M0	IIB
28	70s	55.4	146	2.6	R S4	Ade	cT2bN1M1b	IV
29	60s	59.4	239	4.0	R S2	Ade	pT2bN0M0	IIA
30	70s	53.0	145	2.7	L S10	PC	pT2aN1M0	IIB
31	70s	55.3	237	4.3	R S1	PC	pT1aN0M0	IA
32	70s	50.7	146	2.9	L S4	Ade	pT1aN3M0	IIIB
33	60s	68.8	274	4.0	R S5	Ade	cT2aN2M1	IV
34	60s	57.2	245	4.3	R S1	SCC	cT3N2M0	IIIA
35	70s	45.6	242	5.3	R S1	Ade	pT1aN0M0	IA
36	80s	54.6	274	5.0	L S1+2	Ade	pT3N1M0	IIIA
37	70s	46.6	146	3.1	R S3	Ade	pT1aN2M0	IIIA
38	80s	51.4	292	5.7	R S10	LCNEC	pT2aN0M0	IIA
39	80s	74.8	273	3.6	R S4	Ade	pT2aN0M0	IIA
40	60s	51.9	166	3.2	R S3	Ade	cT2aN0M1b	IV
41	70s	40.8	164	4.0	R S3	Ade	pT2aN0M0	IB
42	50s	45.2	166	3.7	L S3	SCC	cT4N2M0	IIIB
43	50s	61.4	266	4.3	R S7	PC	pT2aN2M1	IV
44	50s	72.2	290	4.0	L S10	SCC	cT2bN3M0	IIIB
45	60s	62.4	166	2.7	R S1	LCNEC	pT2aN0M0	IIA
46	60s	54.3	274	5.1	R S8	Ade	pT1aN0M0	IA
47	70s	59.4	164	2.8	R S3	SCC	pT2aN0M0	IB
48	60s	65.6	239	3.6	L S3	Ade	pT2aN1M0	IIA
49	70-s	61.9	292	4.7	R S3	SCC	pT1bN2M0	IIIA
50	60s	60.9	290	4.8	R S6	ASCC	pT1aN1M0	IIA

Ade = 線がん, SCC = 扁平上皮がん, ASCC = 腺扁平上皮がん, PC = 多形がん, MEDC = 粘表皮がん, LCNEC = 肺大細胞神経内分泌がん

¹⁸F-FDG PET 撮像プロトコール：すべての症例は島津社製の PET システム Eminence SET-3000G を用いて撮像を行った。前処置として 6 時間以上の絶食後、¹⁸F-FDG を経静脈的に投与した。投与量は平均 $224 \pm 54 \text{ MBq}$ (range $142\text{-}294 \text{ MBq}$) で、投与前血糖値は平均 $100 \pm 19 \text{ mg/dl}$ であった。投与後約 60 分 (平均 61.4 ± 2.8 分、range $58\text{-}67$ 分) に早期像、投与後約 120 分 (平均 117.7 ± 1.6 分、range $114\text{-}121$ 分) に後期像の撮像を行った。撮像範囲は、早期像は頭頂～膝、後期像は頭蓋底～鼠径部とした。収集は 3 次元収集で、減弱補正は ¹³⁷Cs 外部線源を用いた。収集方式は連続テーブル移動式であり、収集速度は投与量に応じて 0.8 または 0.9mm/sec とした。画像再構成は、視野サイズ 512mm、マトリックス数は 128×128 で、逐次近似法である dynamic row-action maximum likelihood algorithm(DRAMA)法を使用し³²、Iteration:1, Filter Cycle:128 の条件を使用した。平滑化フィルタは使用していない。

腫瘍領域抽出法： PET 画像から腫瘍領域を抽出する手法は、広く用いられている Absolute SUV threshold method、Fixed % SUVmax threshold method と、前者 2 つの手法において必要とされる腫瘍の全体を囲む大まかな ROI 設定や閾値の設定を必要としない Adaptive region-growing method (ARG 法)を対象とした。Absolute SUV threshold method は、設定された腫瘍全体を囲む大まかな ROI 内において、2.5 や 3.0 など、あらかじめ定めた SUV の値を閾値として、それ以上の SUV を持つ voxel を腫瘍領域として決定される。Fixed % SUVmax threshold method は、同様に設定された大まかな ROI 内の SUVmax を基準とし、その値の 40%、50%等の定めた%値を掛け合わせた数値を閾値として、それ以上の SUV をもつ ROI 内の voxel を腫瘍領域として決定される。ARG 法は 2008 年にワシントン大学のグループから発表された比較的新しい手法である。腫瘍とされる画像の SUVmax の値をもつ voxel を起点とし、隣接する voxel が設定された%値と SUVmax を掛け合わせた値以上の SUV をもつ場合に腫瘍領域と判定していき、この判定される voxel が存在しなくなるまで繰り返され計算される。この%設定値を 1 から 100 まで変化させて同様の処理を繰り返し行くと、ある%値のときに判定領域の容積が急激に変化する。その変化する直前の容積を腫瘍の領域と定める手法である。具体的に数値を用いて説明した一例を Figure.1 に示す。この ARG 法は、領域内の最も値の高い voxel を定めれば自動的に領域を抽出することができ、最終的に決定される腫瘍領域は操作者によって定める ROI の範囲に依存しないなどの特徴があるとされている²⁶。

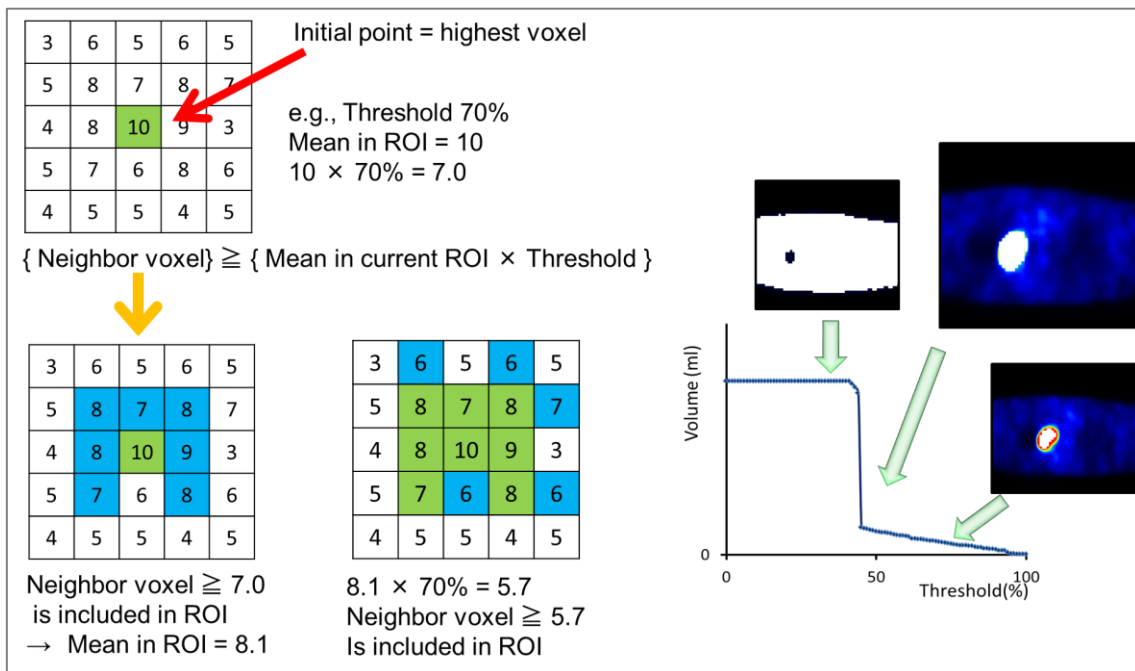


Figure.1 Adaptive region-growing method の概要図

左上のマトリクスの数字を SUV としている。最も高い値（図では 10 の値）を起点とし、閾値を 70% とした場合、隣接する voxel のうち $10 \times 70\% = 7$ より大きい値をもつ voxel を腫瘍領域と判定する。次に、判定された領域の SUV の平均値（図では 8.1 の値）を基準とし、 $8.1 \times 70\% = 5.7$ より大きい値をもつ隣接 voxel を腫瘍領域と判定する。この、判定される voxel が存在しなくなるまで繰り返していく。図では閾値を 70% としているが、この値を 0~100% まで変化させると腫瘍と判定される領域が変化していき、ある数値（画像ごとに異なる）で Background を抽出するようになるため、急激な volume 変化が起きる。この境界値を腫瘍領域と判定する手法である。

本研究で解析対象とした各指標(PET parameters)を次の(1)~(7)に示す。それぞれの閾値は文献等でよく用いられている数値を適用した¹³。

- (1) SUVmax
- (2) MTV_p (p = 2.0, 2.5, 3.0, 3.5)
Absolute SUV threshold method による MTV、p は閾値
- (3) MTV_{q%} (q = 35, 40, 45)
Fixed % SUVmax threshold method による MTV、q は%値
- (4) MTV_{ARG}
ARG 法による MTV
- (5) TLG_p MTV_p × SUVmean

- (6) $TLG_{q\%} = MTV_{q\%} \times SUV_{mean}$
- (7) $TLG_{ARG} = MTV_{ARG} \times SUV_{mean}$

ROI の設定及び各指標の算出には、C#プログラミング言語を用いて作成した in-house software の PET 解析支援ソフト PET Research Assistant (PRA) Version 1.2.0.0 を用いた。

再現性の検証：Absolute SUV threshold method と Fixed % SUVmax threshold method を用いて腫瘍の MTV と TLG を測定する際、前述のように PET 画像上の腫瘍全体を大まかに囲む ROI を設定するが、この ROI の形状は Figure.2 (a)のように操作者によって異なっている。この ROI 内の voxel を基に MTV と TLG が計算されるため、測定毎に誤差が生じる可能性がある。そのため、同じ操作者の 2 回の ROI 設定から求める MTV と TLG の再現性（検者内再現性: intra-operator reproducibility）と、異なる操作者による ROI 設定から求める MTV と TLG の再現性（検者間再現性: inter-operator reproducibility）の検証を行った。患者 50 名の原発巣 50 箇所に対し、検者内再現性は普段核医学に従事している診療放射線技師 1 名 (Operator-1) と核医学専門医 (Operator-2) によって、それぞれが 1 ヶ月期間をあけて行った 2 回の ROI 設定の結果から、検者間再現性は Operator-1 と Operator-2 の計 2 名による ROI 設定の結果から (1)～(7) の各指標について、級内相関係数 (intraclass correlation coefficients, ICC) の計算を行った³³。級内相関係数は、複数回行った測定値の一致度を表す指標であり、0 から 1 の間の値をとる。値が 1 に近いほど複数回の測定値は一致しており再現性が高いことを示す。計算には、統計ソフト R ver.3.0.1 を使用した。(R Project, <http://cran.r-project.org>)

撮像タイミングによる各指標の変化：非小細胞性肺がん 50 病巣の (1)～(7) の各指標について、撮像タイミングで有意な変化があるかどうか、Operator-1 による測定結果から対応のある t 検定（有意水準 5%）を行い検討した。また、値の分布や系統誤差を観察するために、代表的な閾値について Bland-Altman Plot を作成した。

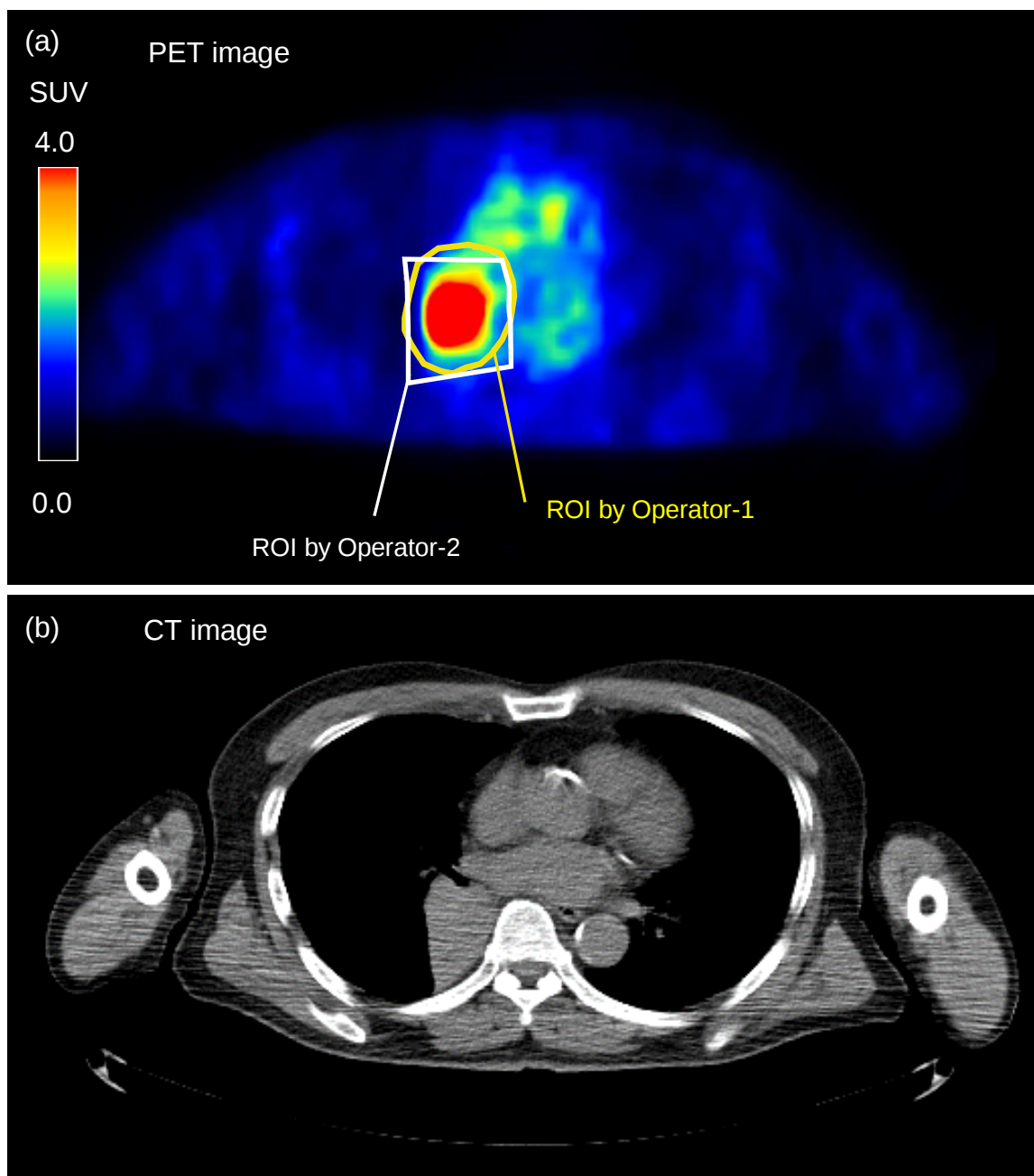


Figure. 2 PET 画像上で腫瘍を大まかに囲む ROI の例

(a) 肺がん症例の PET 画像及び、画像上に描かれた Operator-1 による ROI 設定 (yellow line) と Operator-2 による ROI 設定 (white line) (b) 同スライスの CT 画像

【研究結果】

再現性の検証結果：検者内再現性と検者間再現性の級内相関係数の計算結果を Table.2（早期像）と Table.3（後期相）に示す。

Table.2 早期像における各指標の再現性（級内相関係数, n=50）

	検者内再現性		検者間再現性			
	級内相関係数		級内相関係数			
	Op1Ob1	Op2Op1	Op1Ob1	Op1Ob1	Op1Ob2	Op1Ob2
	対	対	対	対	対	対
	Op1Ob2	Op2Op2	Op2Ob1	Op2Ob2	Op2Ob1	Op2Ob2
SUVmax	1	1	1	1	1	1
MTV _{2.0}	>0.999	>0.999	0.997	0.997	0.997	0.997
MTV _{2.5}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	0.999
MTV _{3.0}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
MTV _{3.5}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
MTV _{35%}	0.998	>0.999	0.997	0.992	0.997	0.997
MTV _{40%}	0.998	>0.999	0.998	0.996	0.998	0.998
MTV _{45%}	>0.999	1	>0.999	0.999	>0.999	>0.999
MTV _{ARG}	1	1	1	1	1	1
TLG _{2.0}	>0.999	>0.999	0.999	0.999	0.999	0.999
TLG _{2.5}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
TLG _{3.0}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
TLG _{3.5}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
TLG _{35%}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
TLG _{40%}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
TLG _{45%}	>0.999	1	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
TLG _{ARG}	1	1	1	1	1	1

Op1Ob1 = 核医学に従事している診療放射線技師(Op1)の 1 回目の測定結果, Op1Ob2 = Op1 の 2 回目の測定結果

Op2Ob1 = 核医学専門医(Op2)の 1 回目の測定結果, Op2Ob2 = 核医学専門医の 2 回目の測定結果

Table.3 後期像における各指標の再現性（級内相関係数, n=50）

	検者内再現性		検者間再現性			
	級内相関係数		級内相関係数			
	Op1Ob1	Op2Op1	Op1Ob1	Op1Ob1	Op1Ob2	Op1Ob2
	対	対	対	対	対	対
	Op1Ob2	Op2Op2	Op2Ob1	Op2Ob2	Op2Ob1	Op2Ob2
SUVmax	1	1	1	1	1	1
MTV _{2.0}	>0.999	>0.999	0.996	0.995	0.993	0.994
MTV _{2.5}	>0.999	>0.999	0.999	0.998	0.997	0.997
MTV _{3.0}	>0.999	>0.999	>0.999	0.998	0.998	0.998
MTV _{3.5}	>0.999	>0.999	>0.999	0.998	0.998	0.998
MTV _{35%}	>0.999	>0.999	0.998	0.997	0.996	0.997
MTV _{40%}	>0.999	>0.999	0.999	0.999	0.998	0.999
MTV _{45%}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
MTV _{ARG}	1	1	1	1	1	1
TLG _{2.0}	>0.999	>0.999	0.998	0.997	0.996	0.997
TLG _{2.5}	>0.999	>0.999	>0.999	0.998	0.998	0.998
TLG _{3.0}	>0.999	>0.999	>0.999	0.999	0.998	0.998
TLG _{3.5}	>0.999	>0.999	>0.999	0.999	0.998	0.999
TLG _{35%}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	0.999	0.999
TLG _{40%}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	0.999	>0.999
TLG _{45%}	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999	>0.999
TLG _{ARG}	1	1	1	1	1	1

Op1Ob1 = 核医学に従事している診療放射線技師(Op1)の1回目の測定結果, Op1Ob2 = Op1の2回目の測定結果

Op2Ob1 = 核医学専門医(Op2)の1回目の測定結果, Op2Ob2 = 核医学専門医の2回目の測定結果

検者内再現性と検者間再現性の級内相関係数は全て 0.99 以上を示し、再現性は極めて高かった。その中でも、ARG 法で得た MTV と TLG は SUV_{max} と同様に、検者内検者間共に 2 回の測定で完全一致した。

撮像タイミングによる各指標の変化の結果：患者 50 名の原発巣 50 箇所を早期像と後期像でそれぞれ測定した各指標の平均値と標準偏差を Table.4 に示す。

Table.4 撮像タイミングによる各指標の変化 (n=50)

	早期像	後期像	早期像と 後期像の比	P 値
SUVmax	9.1 ± 4.9	11.1 ± 6.0	1.22	<0.0001
MTV _{2.0}	55.0 ± 100.6	56.2 ± 107.2	1.02	NS
MTV _{2.5}	39.4 ± 72.1	41.9 ± 79.6	1.06	NS
MTV _{3.0}	29.7 ± 51.7	33.1 ± 60.9	1.11	<0.05
MTV _{3.5}	23.4 ± 38.2	27.3 ± 48.2	1.17	<0.05
MTV _{35%}	25.0 ± 31.9	21.0 ± 29.0	0.84	<0.001
MTV _{40%}	19.2 ± 22.9	16.6 ± 21.2	0.86	<0.001
MTV _{45%}	15.0 ± 17.1	13.2 ± 15.7	0.88	<0.001
MTV _{ARG}	43.0 ± 62.1	50.4 ± 76.2	1.17	<0.05
TLG _{2.0}	225.2 ± 365.2	259.1 ± 431.3	1.15	<0.01
TLG _{2.5}	190.4 ± 304.6	227.2 ± 372.8	1.19	<0.001
TLG _{3.0}	164.0 ± 253.7	203.4 ± 325.8	1.24	<0.001
TLG _{3.5}	143.6 ± 215.0	184.5 ± 288.8	1.28	<0.001
TLG _{35%}	132.7 ± 179.5	145.2 ± 206.5	1.09	<0.05
TLG _{40%}	112.8 ± 148.3	125.8 ± 173.3	1.12	<0.01
TLG _{45%}	96.2 ± 124.7	108.1 ± 145.3	1.12	<0.01
TLG _{ARG}	196.4 ± 290.0	249.4 ± 383.5	1.27	<0.001

P 値: 対応のある t 検定

50 病変中 49 病変(98%)の SUVmax は後期像で増加を示した(早期像, 9.1±4.9; 後期像, 11.1±6.0; P<0.0001)。MTV は腫瘍領域抽出法と閾値によって、変化の傾向が異なった。Absolute SUV threshold method では、MTV_{2.0}と MTV_{2.5} は早期像と後期像で有意な増減はなかったが(P=nonsignificant for both)、MTV_{3.0} と MTV_{3.5} のように閾値が高くなると、後期像で有意な増加を示した(P<0.05)。それに対し、TLG は全ての腫瘍領域抽出法・閾値において、後期像で有意な増加を示した。

次に、代表的な閾値についての Bland-Altman Plot を、MTV については Figure.3、TLG については Figure.4 に示す。Figure.3 (a) の MTV_{2.5} の Plot は、横軸に広がりを持ち大小の腫瘍を識別しつつ早期像と後期像の変化が少ないことが読み取ることができる。それに比べ (b)の MTV_{40%} のプロットは横軸

の小さなところに塊を持ち、かつ 0 より下の点が多く、後期像で減少傾向を示している。(c)の MTV_{ARG} については、横軸の広がりは見られるが、後期像で増加傾向を示している。Figure.4 の TLG は MTV と比べ、(a)-(c)のすべての腫瘍領域抽出法で 0 より高いプロットが多く、後期像で増加傾向を示していることを読み取ることができる。

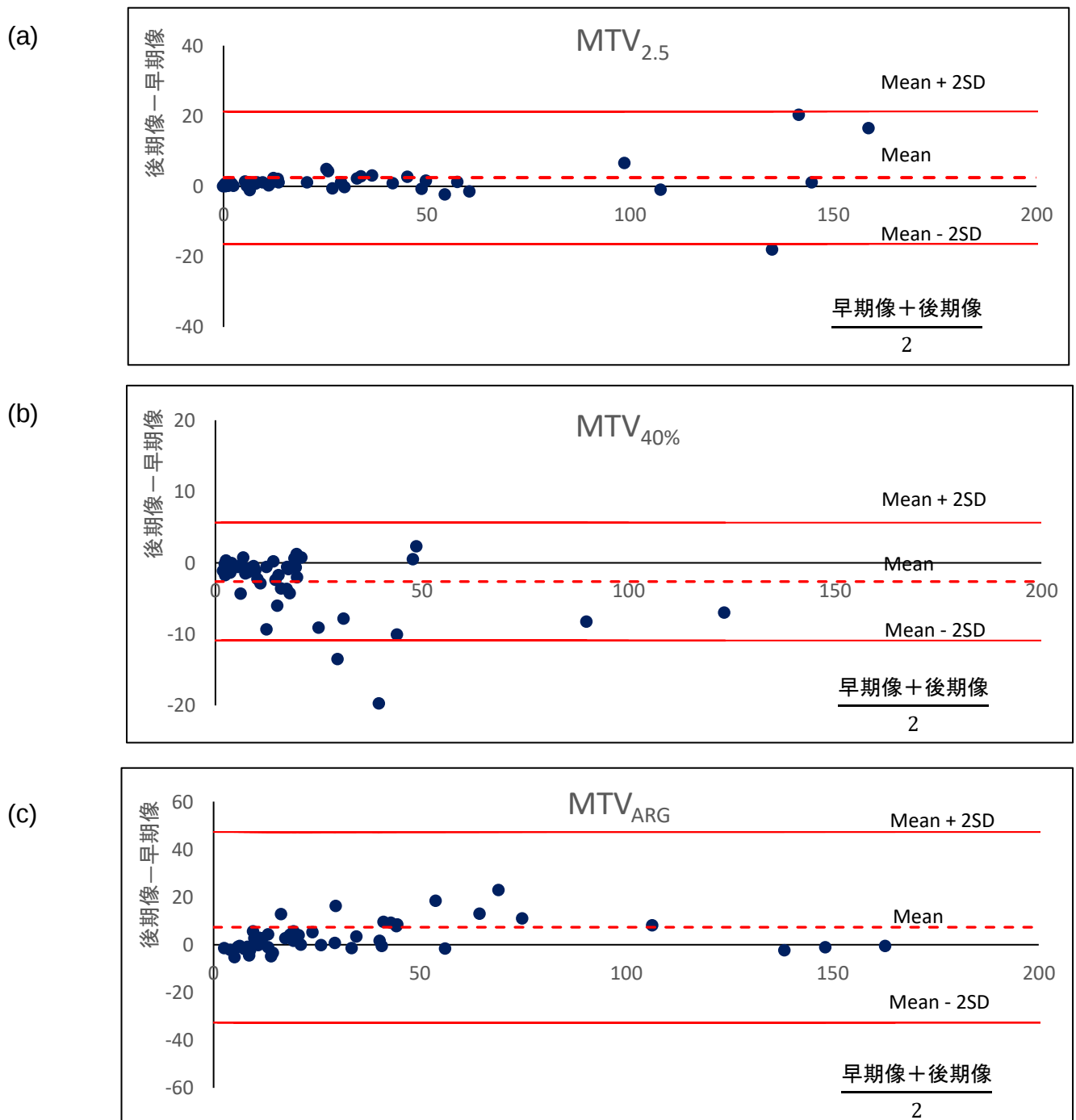
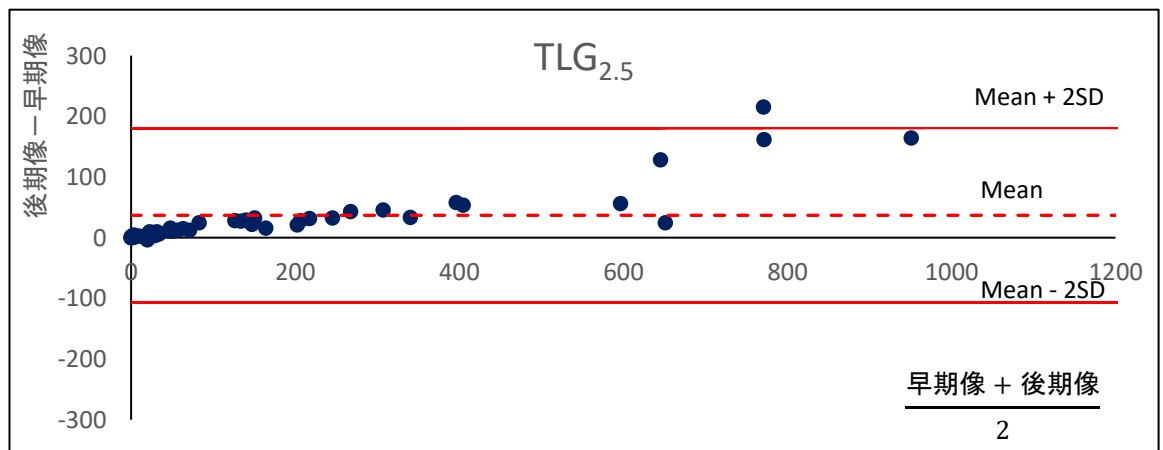


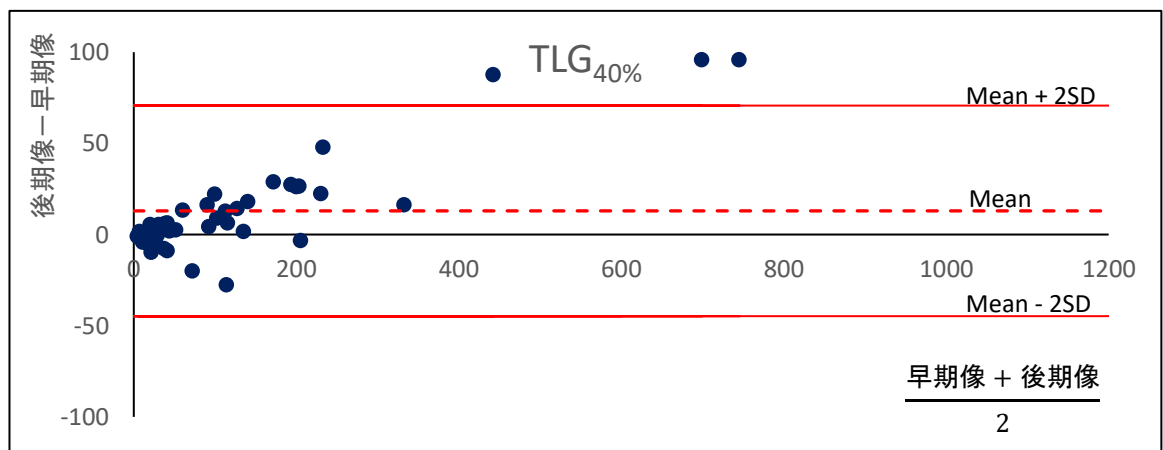
Figure.3 代表的な閾値における MTV の Bland-Altman Plot

(a) $MTV_{2.5}$ (b) $MTV_{40\%}$ (c) MTV_{ARG}

(a)



(b)



(c)

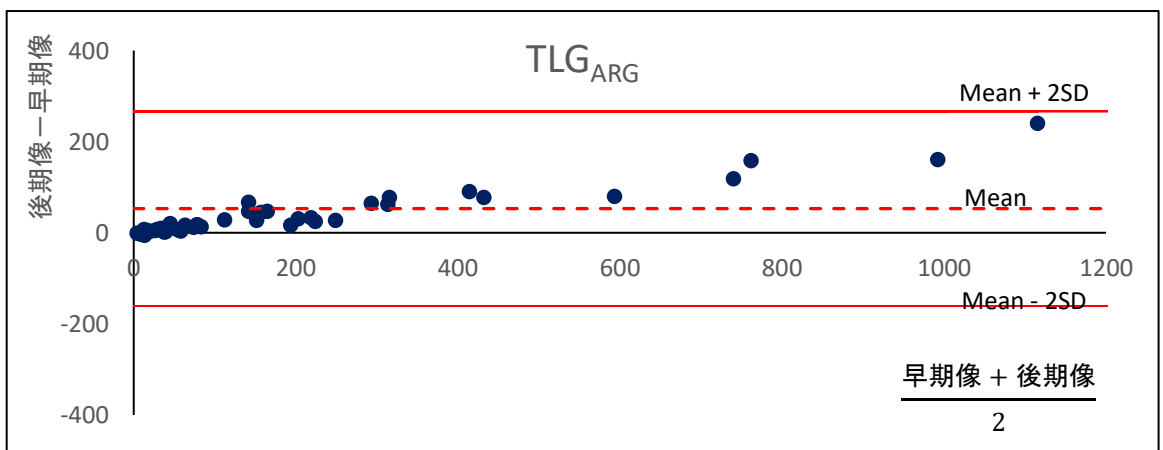


Figure.4 代表的な閾値における TLG の Bland-Altman Plot

(a) TLG_{2.5} (b) TLG_{40%} (c) TLG_{ARG}

【考察】

本研究において、SUVmax よりも後に用いられるようになった MTV と TLG は、客観的指標として重要となる再現性に関しては非常に良好であるという結果が得られた。他方、撮像タイミングによる各指標の数値変化は、MTV は腫瘍領域抽出法と閾値によって種々の変化を示し、TLG は全ての腫瘍領域抽出法・閾値で有意な増加を示した。

再現性の検証結果について：高い再現性となったのは、腫瘍領域を抽出する際に、直接腫瘍辺縁を手動で描く **Manual contouring method** ではなく、腫瘍全体を囲む大まかな ROI を設定した後に閾値などを基に半自動的に抽出する手法を用いているためである。対象が肺がん症例であるため、腫瘍が肺野末梢に存在する場合は周囲に SUV の高い正常組織が存在しないため異なる 2 回の ROI 設定においても影響はほとんど見られない。しかしながら、比較的 SUV の高い心臓、縦郭、肝臓などの正常組織の近くに存在する腫瘍は、閾値の SUV が低いほど ROI の設定範囲により正常組織の一部を抽出してしまうため、2 回の解析で完全な一致はしなかった。ARG 法は起点となる最も SUV の高い Voxel が設定 ROI 内に含まれていればよく、最大値は腫瘍の内側に存在することが多く半自動で抽出される腫瘍領域は設定した ROI 範囲に依存しない²⁶、などの理由から、2 回の解析で完全一致し、非常に高い再現性となった。B.Shah らも、Fixed % SUVmax threshold method と辺縁の濃度勾配を利用した Gradient segmentation method を用いた MTV と TLG で、同操作者間における再現性について検討を行った。MTV に関しては級内相関係数 0.97 以上、TLG に関しては 0.99 以上と高い再現性を得ており、これらは手法と腫瘍サイズの影響を受けると結論づけている³³。また、V.Frings らは 1 週間に 2 回の検査を行うことによる再現性を検討しており、比較的高い再現性が得られている³⁴。今回得られた結果の多くは、これら過去の文献と同様の結果であるが、ARG 法による報告は、我々の報告が初めてである。

撮像タイミングによる各指標の変化の結果：早期像と後期像で MTV と TLG の値の変化が、画像上のどのような変化により起こったのかを考察する。本研究の 50 症例は全て悪性腫瘍であるため、撮像タイミングの遅延により SUVmax が有意に上昇することは知られており、今回の我々の結果も同様に増加した^{35,36}。FDG は糖代謝と同様に細胞に取り込まれるが、その後は代謝されず悪性腫瘍においては多くが細胞内にとどまり続ける (metabolic trap) ことに起因している。それに対し、腫瘍周囲の肺野や縦郭などの正常組織は撮像タイミングの遅延により洗い出されるため低い値となる。MTV は糖代謝の亢進

がある悪性腫瘍細胞の Volume であるが、1 時間程度撮像タイミングが異なっているにもかかわらず実際の悪性腫瘍細胞の量は変化が無いことから同程度の MTV であることが理想的であると考えられる。しかしながら、我々の結果においては MTV_{2.0} と MTV_{2.5} を除き有意な変化を示した。MTV_{2.0} と MTV_{2.5} が撮像タイミングによって変化が見られなかったのは、後期像で腫瘍の FDG 集積が全体的に増加しても、比較的 SUV の低い腫瘍辺縁部の SUV 増加は、同辺縁部の正常組織の wash out によって相殺され、全体的に有意な増減が無かったと考えられた。Absolute SUV threshold method においても、閾値が上昇すると正常組織の影響が少なくなるため、後期像で有意に増加した。Fixed % SUVmax threshold method による MTV は、後期像で SUVmax が上昇することにより SUV の閾値も大きくなるため、後期像で有意に減少した。多数の症例を Fixed % SUVmax threshold method を用いて解析する際、通常%値は固定して解析するが、実臨床においては SUVmax が非常に高い腫瘍や低い腫瘍も混在するため、SUVmax が非常に高い場合は MTV が過小評価となり、逆に低い場合は過大評価となる可能性がある。そのため多数症例を比較する際、%値を固定することは適切ではなく、客観的指標として用いるのは困難ではないかと考えられる。ARG 法 では、正常組織の背景よりも少しでも SUV が大きい部分を拾い出す方法であるため、後期像でバックグラウンドが減少したことにより、抽出される volume が大きくなったと考えられる。それに対し、TLG は MTV に決定された腫瘍領域内の SUVmean を掛け合わせて算出することから、撮像タイミングの遅延によりその値は増加すると考えられ、本研究でも全ての腫瘍領域抽出法と閾値において、後期像で有意に増加した。

次に、本研究で検討した各腫瘍領域抽出法と閾値のなかで、どの MTV または TLG が臨床研究等の解析に用いるのが適切であるかを考察する。本研究で行った検討は再現性と時間変化であったが、領域抽出法や閾値の違いによる特徴を掴むことができたが、臨床で予後予測判定に用いる指標としての優劣の判定までは到達できなかった。文献的には、Kao らは下咽頭癌において Absolute SUV threshold method 2.5、3.0 と Fixed % SUVmax threshold method 40%、50%による MTV を用いて予後との比較検討を行った結果、閾値を 2.5 とした MTV が最も予後と相関したという結果を得ている²⁸。また撮像タイミングについては、固形がんの治療効果判定のガイドラインである PERCIST で、治療効果判定等で異なる時期に行われた検査結果を比較する際 uptake time が 15 分以内であることが要求されている¹³。TLG は SUV を掛け合わせているため、SUVmax と同様に時間を揃えないと比較が困難となることは我々の結果からも明らかとなった。しかしながら、実臨床においては異なる撮像タ

イメージによるデータが多数存在することから、今回の結果で早期像と後期像で有意な変化が見られず、文献でも多く見られる $MTV_{2.0}$ と $MTV_{2.5}$ が、後方視的研究で用いる場合には最も信頼できると考えられる^{27,28,37}。

今後の課題としては、 SUV_{max} も含め、これらの指標が悪性度や予後を予測する等の臨床的有用性のあるデータが得られるかどうかを究明していくことが挙げられる。 MTV は $Volume$ の要素が強い指標であり、糖代謝の情報が加味された TLG の方が優れているという報告もあるため、最適な TLG 算出法を検討する必要がある^{38,39}。また、今回は肺がんを対象にしているが、他部位の悪性腫瘍についても検討が必要である。肺がんの場合、病変の近傍には SUV の高い生理的集積が比較的少なく、腫瘍と正常組織を識別することが容易であった。しかし、頭頸部腫瘍では咽頭や脳、骨盤内腫瘍では膀胱や直腸への生理的集積との境界識別が困難である場合があることが予想される。この場合、手動で腫瘍と非腫瘍を分離することが必要となり、これにより再現性が低下する可能性がある。

【総括および結論】

¹⁸F-FDG-PET が治療前に施行された非小細胞性肺がん 50 名の原発巣に対し、FDG の集積の指標として SUV_{max} の他に、MTV と TLG について、さまざまな腫瘍領域抽出法と閾値について測定し次の知見を得た。

- ・ Absolute SUV threshold method、Fixed % SUV_{max} threshold method、Adaptive region-growing method における MTV と TLG の再現性は良好であった。
- ・ その中でも、Adaptive region-growing method による再現性の検討は我々の報告が初めてであり、本手法における再現性は極めて良好であった。
- ・ 撮像タイミングによる数値変化については、MTV は抽出法、閾値により増減が様々であり、TLG は全て有意に上昇した。
- ・ MTV_{2.0} と MTV_{2.5} は撮像タイミングによる有意な変化は見られなかった。

これらの結果から、MTV と TLG は再現性が非常に良く、客観的指標として用いることが十分に可能である。また、後方視的研究などで撮像タイミングのばらつきの多いデータ群をこれらの体積指標を用いて解析する場合には、撮像タイミングによる数値変化が少なく、文献的にも報告が多い MTV_{2.0} または MTV_{2.5} を用いるのが現状では良いと考える。

今後、肺がんだけではなく他部位の悪性腫瘍についても同様な検討が必要であると考ええる。肺がんの場合、腫瘍と生理的集積を半自動的に識別することが容易な場合が多いが、頭頸部腫瘍では咽頭や脳、骨盤内腫瘍では膀胱や直腸への生理的集積との境界識別が困難である場合が多数あることが予想され、再現性が低下する可能性がある。

また、本研究で得られた新知見より、SUV_{max} も含めこれらの指標から腫瘍の悪性度や予後予測等の推測が可能かどうか、臨床的有用性を検討していく必要がある。MTV は Volume の要素が強い指標であり、糖代謝の情報が加味された TLG の方が優れているという報告もあるため、MTV の臨床的有用性を導き出すとともに、最適な TLG 算出法を検討する必要があると考える。

【謝辞】

本研究は筆者が北海道大学大学院医学研究科医学専攻博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものです。総合的にご指導を頂きました指導教員の玉木 長良 名誉教授に謝意を表わすとともに熱く御礼申し上げます。そして、本論文を査読していただくとともに貴重なご意見ご指導いただきました志賀 哲 准教授に深く感謝致します。また本論文作成に当たり、研究の考え方、テーマ選定、技術的支援、データ解析、まとめ方、学会発表などにおいて、忍耐強くご指導いただきました平田 健司先生に心からお礼申し上げますとともに、大変なご苦勞を掛けてしまいましたことにもお詫びを申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、日々適切なご助言をいただきました、北海道がんセンター 関澤 充規 診療放射線技師長にも感謝の意を表します。ご多忙な日常診療の間に貴重な時間を割いて頂き誠にありがとうございました。

林 隆司先生、島 勝美先生にはデータ解析にあたり、ご多忙のなかサポートいただきましたこと、深く感謝いたします。

市村 亘先生、竹井 俊樹先生、真鍋 治先生、小林 健太郎先生、豊永 拓哉先生、渡邊 史郎先生には研究や日常診療を通じ多くの知識や示唆を頂き、有益なご討論・ご助言をいただきました。ここに感謝の意を表します。

その他、大学院生活において長年にわたり様々な面でご支援いただきました核医学教室の鈴木 江り子先生をはじめ、多くの皆様に感謝致します。

最後に、故郷を離れ今日に至るまでの大学院生活を温かく見守ってくれた両親と姉、在学中に入籍し理解し支えてくれた夫にも心からの感謝の意を表して謝辞といたします。

北尾友香

【引用文献】

- 1 Ben-Haim, S. & Ell, P. 18F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. *J. Nucl. Med.* **50**, 88-99 (2009).
- 2 Jhanwar, Y. S. & Straus, D. J. The role of PET in lymphoma. *J. Nucl. Med.* **47**, 1326-1334 (2006).
- 3 Israel, O. & Kuten, A. Early detection of cancer recurrence: 18F-FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care. *J. Nucl. Med.* **48 Suppl 1**, 28S-35S (2007).
- 4 Inoue, T., Kim, E. E., Komaki, R., Wong, F. C., Bassa, P., Wong, W. H., Yang, D. J., Endo, K. & Podoloff, D. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J. Nucl. Med.* **36**, 788-793 (1995).
- 5 Wu, H., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Heichel, T. O., Lehner, B., Bernd, L., Ewerbeck, V., Burger, C. & Strauss, L. G. Quantitative evaluation of skeletal tumours with dynamic FDG PET: SUV in comparison to Patlak analysis. *Eur. J. Nucl. Med.* **28**, 704-710 (2001).
- 6 Adams, S., Baum, R. P., Stuckensen, T., Bitter, K. & Hor, G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* **25**, 1255-1260 (1998).
- 7 Thie, J. A. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J. Nucl. Med.* **45**, 1431-1434 (2004).
- 8 Higashi, K., Ueda, Y., Arisaka, Y., Sakuma, T., Nambu, Y., Oguchi, M., Seki, H., Taki, S., Tonami, H. & Yamamoto, I. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.* **43**, 39-45 (2002).
- 9 Higashi, K., Matsunari, I., Ueda, Y., Ikeda, R., Guo, J., Oguchi, M., Tonami, H. & Yamamoto, I. Value of whole-body FDG PET in management of lung cancer. *Ann. Nucl. Med.* **17**, 1-14 (2003).
- 10 Hicks, R. J., Kalff, V., MacManus, M. P., Ware, R. E., Hogg, A., McKenzie, A. F. & Matthews, J. P. (18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.* **42**, 1596-1604 (2001).
- 11 Gebhart, G., Gamez, C., Holmes, E., Robles, J., Garcia, C., Cortes, M., de Azambuja, E., Fauria, K., Van Dooren, V., Aktan, G., Coccia-Portugal, M. A., Kim, S. B., Vuylsteke, P., Cure, H., Eidtmann, H., Baselga, J., Piccart, M., Flamen, P. & Di Cosimo, S. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer:

- results from Neo-ALTTO. *J. Nucl. Med.* **54**, 1862-1868 (2013).
- 12 Hanin, F. X., Lonneux, M., Cornet, J., Noirhomme, P., Coulon, C., Distexhe, J. & Poncelet, A. J. Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* **33**, 819-823 (2008).
 - 13 Wahl, R. L., Jacene, H., Kasamon, Y. & Lodge, M. A. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* **50 Suppl 1**, 122S-150S (2009).
 - 14 Lodge, M. A., Chaudhry, M. A. & Wahl, R. L. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value. *J. Nucl. Med.* **53**, 1041-1047 (2012).
 - 15 Vanderhoek, M., Perlman, S. B. & Jeraj, R. Impact of different standardized uptake value measures on PET-based quantification of treatment response. *J. Nucl. Med.* **54**, 1188-1194 (2013).
 - 16 Liao, S., Penney, B. C., Zhang, H., Suzuki, K. & Pu, Y. Prognostic value of the quantitative metabolic volumetric measurement on 18F-FDG PET/CT in Stage IV nonsurgical small-cell lung cancer. *Acad Radiol* **19**, 69-77 (2012).
 - 17 Chen, H. H., Chiu, N. T., Su, W. C., Guo, H. R. & Lee, B. F. Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Radiology* **264**, 559-566 (2012).
 - 18 Ryu, I. S., Kim, J. S., Roh, J. L., Lee, J. H., Cho, K. J., Choi, S. H., Nam, S. Y. & Kim, S. Y. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured by 18F-FDG PET/CT in salivary gland carcinomas. *J. Nucl. Med.* **54**, 1032-1038 (2013).
 - 19 Chu, K. P., Murphy, J. D., La, T. H., Krakow, T. E., Iagaru, A., Graves, E. E., Hsu, A., Maxim, P. G., Loo, B., Chang, D. T. & Le, Q. T. Prognostic value of metabolic tumor volume and velocity in predicting head-and-neck cancer outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **83**, 1521-1527 (2012).
 - 20 Abgral, R., Keromnes, N., Robin, P., Le Roux, P. Y., Bourhis, D., Palard, X., Rousset, J., Valette, G., Marianowski, R. & Salaun, P. Y. Prognostic value of volumetric parameters measured by 18F-FDG PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41**, 659-667 (2014).
 - 21 Kidd, E. A., Thomas, M., Siegel, B. A., Dehdashti, F. & Grigsby, P. W. Changes in cervical cancer FDG uptake during chemoradiation and association with response. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **85**, 116-122 (2013).
 - 22 Liao, S., Lan, X., Cao, G., Yuan, H. & Zhang, Y. Prognostic predictive value of total lesion glycolysis from 18F-FDG PET/CT in post-surgical patients with epithelial

- ovarian cancer. *Clin. Nucl. Med.* **38**, 715-720 (2013).
- 23 Roedl, J. B., & Colen, R. R., Holalkere, N. S., Fischman, A. J., Choi, N. C. & Blake, M. A. Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response evaluation. *Radiother. Oncol.* **89**, 278-286 (2008).
 - 24 Cook, G. J., Yip, C., Siddique, M., Goh, V., Chicklore, S., Roy, A., Marsden, P., Ahmad, S. & Landau, D. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J. Nucl. Med.* **54**, 19-26 (2013).
 - 25 Uto, F., Shiba, E., Onoue, S., Yoshimura, H., Takada, M., Tsuji, Y., Fukugami, S., Asakawa, I., Tamamoto, T. & Hasegawa, M. Phantom Study on Radiotherapy Planning Using PET/CT. *J. Radiat. Res.* **51**, 157-164 (2010).
 - 26 Li, H. *et al.* A novel PET tumor delineation method based on adaptive region-growing and dual-front active contours. *Medical Physics* **35**, 3711 (2008).
 - 27 Van de Wiele, C., Kruse, V., Smeets, P., Sathekge, M. & Maes, A. Predictive and prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in solid tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40**, 290-301 (2013).
 - 28 Kao, C. H., Lin, S. C., Hsieh, T. C., Yen, K. Y., Yang, S. N., Wang, Y. C., Liang, J. A., Hua, C. H. & Chen, S. W. Use of pretreatment metabolic tumour volumes to predict the outcome of pharyngeal cancer treated by definitive radiotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **39**, 1297-1305 (2012).
 - 29 Soussan, M., Chouahnia, K., Maisonobe, J. A., Boubaya, M., Eder, V., Morere, J. F. & Buvat, I. Prognostic implications of volume-based measurements on FDG PET/CT in stage III non-small-cell lung cancer after induction chemotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40**, 668-676 (2013).
 - 30 Tahari, A. K., Alluri, K. C., Quon, H., Koch, W., Wahl, R. L. & Subramaniam, R. M. FDG PET/CT Imaging of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Characteristics of Human Papillomavirus-Positive and -Negative Tumors. *Clinical Nuclear Medicine* **39**, 225-231 (2014).
 - 31 Chen, S. W., Chen, W. T. L., Wu, Y. C., Yen, K. Y., Hsieh, T. C., Lin, T. Y. & Kao, C. H. Which FDG/PET parameters of the primary tumors in colon or sigmoid cancer provide the best correlation with the pathological findings? *Eur. J. Radiol.* **82**, E405-E410 (2013).
 - 32 Tanaka, E. & Kudo, H. Subset-dependent relaxation in block-iterative algorithms for image reconstruction in emission tomography. *Phys. Med. Biol.* **48**, 1405-1422

- (2003).
- 33 Shah, B., Srivastava, N., Hirsch, A. E., Mercier, G. & Subramaniam, R. M. Intra-reader reliability of FDG PET volumetric tumor parameters: effects of primary tumor size and segmentation methods. *Ann. Nucl. Med.* **26**, 707-714 (2012).
 - 34 Frings, V., de Langen, A. J., Smit, E. F., van Velden, F. H., Hoekstra, O. S., van Tinteren, H. & Boellaard, R. Repeatability of metabolically active volume measurements with 18F-FDG and 18F-FLT PET in non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.* **51**, 1870-1877 (2010).
 - 35 Cheng, G., Torigian, D. A., Zhuang, H. & Alavi, A. When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40**, 779-787 (2013).
 - 36 Suga, K., & Kawakami, Y., & Hiyama, A., Sugi, K., Okabe, K., Matsumoto, T., Ueda, K., Tanaka, N. & Matsunaga, N. Dual-time point 18F-FDG PET/CT scan for differentiation between 18F-FDG-avid non-small cell lung cancer and benign lesions. *Ann. Nucl. Med.* **23**, 427-435 (2009).
 - 37 Byun, B. H., Kong, C. B., Park, J., Seo, Y., Lim, I., Choi, C. W., Cho, W. H., Jeon, D. G., Koh, J. S., Lee, S. Y. & Lim, S. M. Initial metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT can predict the outcome of osteosarcoma of the extremities. *J. Nucl. Med.* **54**, 1725-1732 (2013).
 - 38 Moon, S. H., Cho, S. H., Park, L. C., Ji, J. H., Sun, J. M., Ahn, J. S., Park, K., Choi, J. Y. & Ahn, M. J. Metabolic response evaluated by 18F-FDG PET/CT as a potential screening tool in identifying a subgroup of patients with advanced non-small cell lung cancer for immediate maintenance therapy after first-line chemotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **40**, 1005-1013 (2013).
 - 39 Usmanij, E. A., de Geus-Oei, L. F., Troost, E. G., Peters-Bax, L., van der Heijden, E. H., Kaanders, J. H., Oyen, W. J., Schuurbiers, O. C. & Bussink, J. 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J. Nucl. Med.* **54**, 1528-1534 (2013).