

A PET/CT és szerepe az onkológiában

Kajáry Kornélia¹, Szakáll Szabolcs jr.¹, Moravszki Mónika^{1,2}, Molnár Péter^{1,3}, Lengyel Zsolt¹

¹Pozitron-Diagnosztika Kft., Budapest, ²Semmelweis Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszéki Csoport, Budapest, ³Szent Imre Kórház, Budapest

Bazele PET/CT și aplicațiile sale în oncologie

PET (tomografia cu emisie de pozitroni) este o metodă de imagistică medicală aparținând domeniului medicinei nucleare. Există din anii 1960 ca metodă de cercetare clinică, dar numai de la sfârșitul anilor 1990 este larg utilizată și în practica clinică. Tehnica PET necesită izotopi radioactivi speciali, care pot fi produși numai în acceleratori de particule (ciclotroni) și transportul lor este limitat de timpul de înjumătățire scurt. PET/CT este combinarea PET-ului cu tomografia computerizată (CT). Primul scanner PET/CT a început să funcționeze în anul 1998 și metoda este folosită în practica clinică începând cu anul 2001. Este o metodă de imagistică hibridă, care furnizează informații anatomice (CT) și funcționale (PET) în mod simultan. Imagistica PET/CT este cel mai larg folosită în oncologie (datorită proprietăților celui mai des folosit traser PET) și mai restrâns în neurologie și cardiologie. În ultimii patru ani au fost instalate mai mult de 700 de aparate PET/CT. În zilele noastre în jur de 1300 de aparate PET sau PET/CT funcționează în SUA, iar în jur de 1000 în Europa. Numărul examinărilor PET este de aproape 6 milioane în lumea întreagă. În acest articol sunt dezbătute bazele metodei, indicațiile ei în oncologie și cauzele cele mai frecvente ale rezultatelor fals negative și fals pozitive.

PET/CT and its use in oncology

Positron emission tomography (PET) is a medical imaging method belonging to the realm of Nuclear Medicine. It has been since the sixties as a clinical research tool, but during the late nineties it became widely utilized in clinical practice too. PET technique requires special radioactive isotopes, which may be generated only in particle accelerators (cyclotrons) and their transport is limited owing to the short physical half-life. PET/CT was born from the combination of PET and CT (computer tomography). The first combined PET/CT scanner began to function in 1998 and the method has been used in the clinical practice since 2001. It is a hybrid (multi-modality) medical imaging equipment which can provide anatomical (CT) and functional information (PET) simultaneously. PET/CT imaging has gained clinical acceptance mainly in Oncology – owing to the attributes of the most frequently used PET tracer – and in a lesser extent in Neurology and Cardiology. For the last four years more than 700 PET/CT were installed all over the world and nowadays about 1300 PET or PET/CT function in the USA, as well as another 1000 work in Europe. The number of examinations is near to 6 million worldwide. In the following we will review the basics of the method, its indications in Oncology, furthermore the most common causes of false positive and false negative results.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (2): 96-105

www.emeogysz.ro

A pozitron-emissziós tomográfia (PET) a nukleáris medicina (izotópdiagnosztika) eljárásai közé tartozó képalkotó módszer, mely a hatvanas évek óta létezik, de a klinikai gyakorlatban csak a kilencvenes években terjedt el. A PET-vizsgálatokhoz speciális, igen rövid fizikai felezési idejű radioaktív izotópokra van szükség, melyeket csak részecskegyorsítóban (ciklotronban) lehet előállítani és rövid élet-tartamuk miatt csak korlátozottan szállíthatók.

A PET/CT a PET és a CT (komputer tomográfia) ötvö-zéséből született. Az első kombinált PET/CT készülék 1998-ban kezdett működni, a klinikai gyakorlatban szerte a világon 2001 óta használják. Olyan hibrid (több modalitású) orvosi képalkotó eljárást jelent mely komponensei révén egyszerre képes anatómiai (CT) és funkcionális (PET) információkat szolgáltatni. Megjelenését követően elsősorban az onkológiai diagnosztikában nyert teret – amit a leggyakrabban alkalmazott PET-nyomjelző-molekula tulajdonságai magyaráznak – de kisebb részben neurológiai- és kardiológiai indikációval is használatos. Az elmúlt négy évben több mint 700 PET/CT-kamerát állítottak üzembe a világon, így ma az Egyesült Államokban kb. 1300, Európában kb. 1000 PET vagy PET/CT készülék működik, az éves vizsgálati szám megközelíti a hatmilliót. Az alábbiakban áttekintjük az eljárás alapjait, onkológiai indikációit, illetve az álpozitivitás és -negativitás lehetséges okait.

A PET/CT-ről általában

A PET-eljárás során először nyomjelző-anyagot vagy radiofarmakont állítanak elő, azaz valamilyen, az anyag-

cserében résztvevő molekulába speciális radioaktív izotópot építenek be kémiai szintézis útján. Ezt követően a radiofarmakont – általában intravénásan – a vizsgálni kívánt személy szervezetébe juttatják és az eloszlás kialakulását követően (mely néhány perctől több óráig terjedhet) azt a PET-kamerával leképezik. A használt nyomjelző biokémiai tulajdonságaitól függően az eloszlásból következtetni lehet patológiás folyamatok jelenlétére, illetve azok elhelyezkedésére. A használt radioaktív izotóp bomlásakor pozitront bocsát ki, amely a szövetekben megtett legfeljebb néhány milliméteres út végén az ún. annihiláció során elektronnal párt képez és két, egymással ellentétes irányban távozó gamma-fotonná alakul át. A képalkotás a keletkező fotonpár detektálásán alapul. A testből való kijutás során a gamma-fotonok különböző mértékben gyengülnek attól függően, hogy a testfelszínhez közeli vagy távolabbi szövetekben alakulnak ki. Annál nagyobb határfokkal történik a fotonok detektálása, minél kevésbé lép fel gyengülés. Ennek következtében a felszínhez közelebb elhelyezkedő szövetekből több foton kerül leképezésre, mint a mélyebben található struktúrákból, azaz a leképezés során egyfajta torzulás alakul ki. Ez korrigálható, ha rendelkezünk a leképezett terület szöveti elnyelési viszonyait leíró „térképpel”, melyet a hagyományos PET-vizsgálatok során egy külső radioaktív sugárforrás segítségével nyerünk.

A PET-felvételek általában nagyon kevés anatómiai információt hordoznak a leképezett területről, mivel a nyomjelző-molekula eloszlása csak a különböző anyagcseréjű szöveteket különíti el, így – főként az észlelt halmozódások korrekt lokalizációjához – a morfológiai információkkal való kiegészítés igénye csaknem a PET megjelenésével



egyidőben jelentkezett. A CT gyorsasága, jó térbeli felbontóképessége és egésztest-leképezésre alkalmas volta miatt megfelelő kiegészítőnek bizonyult. Emellett fontos kiemelni, hogy a fentebb részletezett szöveti gyengítés (attenuáció) korrigálására a CT-vizsgálat adatai jól felhasználhatóak, az attenuáció-korrektúra kivitelezése gyorsabb, a vizsgálati idő kb. 25-30%-kal lerövidül. A rövidebb vizsgálati idő mellett, hogy kényelmesebb a beteg számára, lehetővé teszi – a leggyakrabban használt ^{18}F izotóp mellett, melynek felezési ideje megközelítőleg 110 perc – az igen rövid felezési idejű radioizotópok (pl. $^{11}\text{C} \sim 20$ perc, $^{13}\text{N} \sim 10$ perc, $^{15}\text{O} \sim 2$ perc) egésztest-vizsgálatokban történő alkalmazását is.

Napjainkban a leggyakrabban használt PET-radiofarmakon a 18-fluoro-dezoxi-glukóz, röviden FDG. Az FDG a glukózzal azonos módon felvételre kerül a sejtekbe, de ott az első foszforilációs lépést követően nem metabolizálódik tovább, a magas glukóz-anyagcseréjű szövetekben így nettó FDG-felhalmozódás alakul ki. A halmozás mértéke nemcsak a sejt-felszíni glukóz-traszporter-molekulák (GLUT 1-5) számától, hanem a hexokináz és a glukóz-6-foszfátáz enzimek aktivitásától is függ. A FDG-PET vizsgálat során a tumorok általában a normál szövetekhez képest fokozott aktivitás-felvételű területekként azonosíthatók, melynek oka legtöbbször a rosszindulatú daganatok emelkedett glukolitikus aktivitása (következésképpen a GLUT-molekulák expressziójának növekedése, fokozott hexokináz- és csökkent glukóz-6-foszfátáz aktivitás).

Meg kell említenünk, hogy a hibrid eljárás során a CT használata miatt számolnunk kell az alkalmanként bólusban beadott intravénás CT-kontrasztanyag, illetve a fémmimplantátumok által okozott, valamint a beteg mozgásából adódó artefaktumok kialakulásával. A nagy koncentrációjú kontrasztanyag és a fémmimplantátumok helyének megfelelően tévesen fokozott FDG-felvételt láthatunk. A beteg elmozdulásából adódó mozgási artefaktumok közül legjelentősebbek a légzőmozgás miatt a rekeszhez közeli területeken megjelenő műtermékek, melyek abból adódnak, hogy a PET szabad légzésben készül néhány perces leképezés alatt, viszont a CT általában benntartott levegő mellett pillanatszerűen. Goerres tanulmánya során arra jutott, hogy

gyors, sokszeteles CT esetében ennek kiküszöbölésére ajánlatos a CT-felvételeket is szabad légzésben készíteni [14].

Az FDG PET/CT vizsgálatok során problémát jelenthet, ha a vizsgálat alatti magas a beteg vércukorszintje, hiszen 8-10 mmol/l-es szérumban glukóz koncentráció felett a daganatok FDG-halmozása számottevően csökkenhet a glukóz és az FDG közötti kompetíció következtében. Cukorbetegségben célszerű a vizsgálatot a reggeli órára időzíteni, amikor az orális antidiabetikumok bevétele után rövid éhezéssel a kívánt vércukor biztosítható, illetve inzullinnal kezelt cukorbetegségben a hosszú hatású készítmények előző este alkalmazhatók, így az FDG injektálásakor már nem kell kifejezett inzulin-hatásra számítani, ami a nyomjelző-anyag izmokba juttatása révén csökkentené a vizsgálat érzékenységét.

Az elmúlt években a gyors fejlődésen keresztülment PET/CT bizonyította, hogy kombinált vizsgálatként elvégezve onkológiai indikációkban mind specificitása, mind szenzitivitása magasabb, mint a PET- és CT-vizsgálatoknak külön-külön elvégezve, illetve egymás mellett, nem hibrid eljárású alkalmazva.

Indikációk

FDG-PET vizsgálatok indikációja nemzetközi adatok alapján kb. 85%-ban onkológiai, kb. 10 %-ban neurológiai és mintegy 5%-ban kardiológiai [11]. Ha át kívánjuk tekinteni az FDG PET(/CT)-vizsgálatok onkológiai indikációit, több forrást is figyelembe vehetünk. Egyféle összegzése az ezredfordulóig összegyűlt tapasztalatoknak a 3. Német Konszenzus Konferencia dokumentuma [37], mely az indikációkat rangsorolja is klinikai megalapozottság és hasznosság alapján.

Ugyanakkor a legnagyobb egyesült-államokbeli egészségbiztosítók finanszírozási listája jóval kevesebb indikációt tartalmaz a németnél, de azokat egyértelműen megalapozottnak tekinti és valamennyi esetben finanszírozza is (1. táblázat).

A Magyarországon jelenleg érvényben lévő indikációs

1. táblázat. Költséghatékony onkológiai indikációk FDG PET, ill. PET/CT esetén (MEDICARE, USA, 2005 [31])

<i>Indikáció / klinikai állapot</i>	<i>Támogatott esetek</i>
Solitaer pulmonalis kerekárnyék	Karakterizálás
Nem-kissejtes tüdőrák	Diagnózis, staging és restaging
Nyelőcsődaganat	Diagnózis, staging és restaging
Colorectalis daganatok	Diagnózis, staging és restaging
Lymphomák	Diagnózis, staging és restaging
Melanoma malignum	Diagnózis, staging és restaging, a regionális nyirokcsomók kivételével
Emlődaganatok	Diagnózis, staging és restaging, terápiakövetés
Fej-nyaki daganatok (a CNS és pajzsmirigy daganatok kivételével)	Diagnózis, staging és restaging
Differenciált pajzsmirigyrákok	Restaging (thyroidectomy és radiojód ablatio után, ha a TG > 10 ng/ml és az egésztest 131I-scan negatív)
Méhnyakdaganat	Más képalkotók kiegészítőjeként

lista – mely az OEP által finanszírozott vizsgálatok kiválasztásának alapját is képezi – 2005 szeptemberében született meg az Országos Onkológiai Intézetben tartott konszenzus-jellegű megbeszélésen. A lista nagy mértékben hasonlít a német mintához, hasonlóan kategorizálja az indikációkat:

A indikáció – a klinikai PET/CT képalkotás szempontjából egyértelműen eredményes alkalmazási terület, ahol a várható eredményességet a klinikai igény mellett nemzetközi elemzések is alátámasztják.

B indikáció – potenciálisan eredményes alkalmazás, egyes jól megválasztott esetekben hasznos lehet; jól megindokolt esetekben alkalmazandó.

C indikáció – klinikai vizsgálatok keretében használatos (a klinikai haszon valószínű, de alkalmazását az orvostudomány jelenlegi állása szerint nem támasztja alá elegendő adat [1]).

Általánosságban elmondhatjuk, hogy a módszer alkalmas az adott betegség stádiumának (TNM) felmérésére (staging), ezen belül mind az N2-N3 stádium elkülönítésére, mind az okkult szisztémás metastasis kimutatására. Ugyancsak indokolt a vizsgálat, amennyiben az egyéb képalkotó eljárásokkal ellentmondásos, vagy nem kellően informatív eredmény adódott. Nagy rizikót jelentő beavatkozások előtt (pl. resectiós műtét) érdemes PET/CT-vel kizárni az operációt kontraindikáló esetleges távoli daganatos érintettséget.

Az egyedi mérlegelést kívánó javallatok között megemlíthetjük a reziduális elváltozások megítélését radio-, vagy kemoterápiát követően, a tumor-recidíva kimutatását nem egyértelmű esetekben, illetve ha a tumormarker-emelkedés hátterében nem sikerül morfológiai novumot igazolni. Egyes esetekben segíthet a PET/CT a biopszia helyének kijelölésében (pl. multiplex elváltozás vagy nagy, heterogén laesio esetében). Az FDG PET/CT-vel felismert rosszindulatú tumorok radiofarmakon-halmozásának mértékéből még a szövettani vizsgálat előtt információ nyerhető a malignitás fokára vonatkozóan. Általánosan igaz ugyanis, hogy a differenciáltság csökkenésével a daganatok FDG-halmozása nő.

Az FDG-felvétel terápia hatására bekövetkező csökkenése lehetőséget teremt a kezelés hatásának igen korai, a morfológiai képalkotókat jóval megelőző le mérésére. Azonban ennek vizsgálata jelenleg is intenzíven folyó klinikai kutatások tárgyát képezi, és a kiértékelésben felmerülő számos nehézség miatt semmiképpen nem tekinthető már megalapozott indikációnak. Meg kell említenünk a PET/CT alkalmazását a sugárterápiás célvolumen kijelölésében, illetve a leadott dózis tervezésében is, melynek segítségével a daganat viabilis, hypoxiás területei magasabb dózissal kezelhetők az ép szövetek megkímélése mellett. Ennek főként tüdő- és fej-nyaki-tumorok esetén van jelentősége. Várható, hogy a jövőben mind a besugárzás-tervezésben, mind a terápiás válasz monitorizálásában a PET/CT egyre nagyobb szerepet fog kapni.

A PET/CT szerepe mellkasi daganatokban

A PET/CT fontos szerepet játszik a solitaer pulmonalis nodulusok (SPN) karakterizálásában, illetve tüdődagana-

tok (különösen nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC)) esetén a praeeoperatív stagingben, a residuális betegség kimutatásában és a sugárterápia tervezésében.

Az SPN a 3 cm-nél kisebb, egyedülálló kerekárnyék a tüdőben, egyéb tüdőeltérés, illetve nyirokcsomó-megnagyobbodás nélkül, melyek kb. 60%-a malignus, 40%-a benignus (utóbbiak többnyire steril vagy fertőzőes granulomák, illetve egyéb infektív eredetű góccok, kisebb részben hamartomák, illetve benignus carcinoidok, adenomák vagy fibrotikus góccok). A benignus eltérések ugyan változó mértékben halmozhatják az FDG-t, de az alacsony vagy mérsékelt fokú FDG-felvétel egyáltalán nem zárja ki a malignitást, éppen ellenkezőleg, a tüdőben észlelhető, körülírtan FDG-halmozó góccokat mindig malignitásra gyanúsítani kell tekinteni. A nem halmozó, kisméretű góccok követésére 3 havonta CT-vizsgálat ajánlott, ugyanis a méret csökkenésével az FDG PET érzékenysége is rohamosan csökken (5 mm alatt legfeljebb 20%, 8 mm-es laesiookban éri el a 80%-ot, 100%-os szenzitivitás csak 12-14 mm-es elváltozásoknál tapasztalható [35]). Az alacsony proliferációs rátájú, speciális morfológiájú, illetve kisméretű tumorok esetén előfordulhat, hogy az eltérés nem halmozza az FDG-t. Az adenocarcinomák egy részében, főleg a mucinosus típusúakban, valamint a bronchoalveolaris carcinomában (BAC) szignifikánsan alacsonyabb vagy nem kimutatható FDG-halmozás demonstrálható a laphámcarcinomákkal vagy egyéb nem-kissejtes carcinomákkal összevetve. Az álnegatív SPN-ok közé sorolhatjuk a korábban fel nem ismert, FDG-t nem halmozó tumorok (pl. vesesejtes carcinoma) solitaer pulmonalis áttéteit is. A tüdőben levő kis eltérések vizsgálatkor további nehézséget jelenthet, hogy a légvételek során a mozgó nodulus aktivitása saját térfogatánál nagyobb térszűzbe „oszlik el”, mely egyes esetekben a képeket terhelő zajtól nehezen elkülöníthető.

2000-ben a Német Konszenzus Konferencián 48 tanulmány összegzése (2512 beteg) alapján az FDG-PET-vizsgálat szenzitivitását átlagosan 96%-nak, specificitását 80%-nak találták SPN esetében [37].

Az eddigi tapasztalatok alapján még nem bizonyított, hogy az SPN karakterizálásban a PET/CT-vizsgálat szignifikánsan informatívabb-e, mint a PET önállóan.

Tüődaganatok stádium-megállapításban, azaz a hilaris, mediastinalis nyirokcsomó-status meghatározásában és az esetleges távoli metastasisok felismerésében jelentős szerepe van a PET/CT-nek. Ebben az indikációban a PET önmagában nem megfelelő eljárás, a PET/CT azonban – a pontos anatómiai lokalizáció miatt – alkalmas erre a feladatra, sőt szignifikánsan pontosabb, mint önmagában a CT, illetve a PET és CT egymás melletti alkalmazása [28]. Jelenleg a tüődaganatokon belül a kb. 80%-ot reprezentáló NSCLC esetén van az FDG PET/CT-nek jól meghatározott helye a diagnosztikában. Kissejtes tüdőrák esetén főként a rossz prognózis miatt áll rendelkezésre kevés tapasztalat az FDG-PET-ről, de a javuló terápiás eredmények alapján várható, hogy ebben a betegcsoportban is egyre gyakrabban kerül alkalmazásra a módszer a jövőben.

A pontos stádium-meghatározás az operabilitás és a

további kezelés szempontjából mind a beteg gyógyulása, mind a költséghatékonyság szempontjából kiemelten fontos. A 2003-ban publikált PLUS tanulmány eredményei alapján az FDG PET a feleslegesen elvégzett sebészi beavatkozások arányát 41%-ról 20%-ra mérsékelte és elsősorban ennek köszönhetően több mint 2000 EUR/beteg megtakarításhoz vezetett [49]. Természetesen továbbra is fontos megjegyeznünk, hogy a módszer szenzitivitása kis méret esetén jelentősen csökken, 10 mm-nél kisebb nyirokcsomók esetén a vizsgálat korlátozott értékű. Seltzer és mtsai. 2002-ben közölt munkájának eredménye szerint a vizsgált 285 beteg 43%-ában(!) terápiás modalitások közötti (pl. műtét helyett irradiáció), 15%-ukban pedig terápiás modalitáson belüli (pl. a sugárterápiás céltérfogató módosítása) változást indikált az FDG PET eredménye. A tanulmányból megállapítható, hogy a vizsgált daganatos betegek (n=583) közül a tüdő tumoros esetekben hozta a PET a legnagyobb arányú változást a stádiumban (31% up-staging, 15% down-staging) és így a terápiás tervben is [40].

Az operabilitás eldöntésére a szövettanilag igazolt NSCLC-ban alkalmazható diagnosztikus algoritmus az alábbiakban foglalható össze (2. táblázat).

Az NSCLC kivizsgálására indikált FDG PET- és PET/CT-vizsgálatok során előforduló fals negativitás okai elsősorban a mucintermelő tumorok és a BAC. Aquino friss tanulmánya szerint BAC-ban szignifikánsan alacsonyabb az FDG-felvétel, mint a többi NSCLC típus esetén [4].

A távoli metastasisok felismerésében is segít a PET-vizsgálat. Különböző szerzők szerint az egésztest PET és PET/CT a tüdő daganatos betegek legalább 10%-ában (Reske, 2001: 12%-ban, MacManus, 2001: III. stádiumban 24%-ban, Eschmann, 2006: szintén III. stádiumban 24%-ban) mutat ki addig ismeretlen távoli áttétet [37, 30, 12].

A PET/CT hasznos a tüdő daganatos betegek követésére, a terápia indukálta morfológiai eltérések és a recidív/residualis tumorok megkülönböztetésére. Magas specificitása miatt az álpozitivitást és álnegativitást okozó eltérések a PET-hez viszonyítva könnyebben azonosíthatóak. A PET/CT a PET és a CT egymás mellett történő alkalmazásánál is bizonyítottan előnyösebb [27]. A terápiakövetés céljából indikált

2. táblázat. Az NSCLC operabilitásának eldöntésére ajánlott algoritmus PET és PET/CT alapján

PET alapján	
FDG negatív nyirokcsomó:	thoracotomia
FDG pozitív nyirokcsomó:	mediastinoscopia
PET/CT alapján	
CT-vel pozitív / FDG-vel negatív nyirokcsomó:	thoracotomia
CT-vel negatív / FDG-vel pozitív nyirokcsomó:	mediastinoscopia
távoli laesio, mely CT-vel bizonytalan és PET-tel negatív:	thoracotomia
távoli laesio, mely CT-vel pozitív vagy PET-tel pozitív:	biopsia

PET(/CT)-vizsgálatoknál – nemcsak a tüdőrákok esetében, hanem az egyéb onkológiai indikációkban is – különös tekintettel kell lenni arra a körülményre, hogy a malignus tumorok FDG-halmozása a kemo- és sugárterápiák hatására egyaránt jelentősen csökken, amennyiben az alkalmazott kezelés hatásos. Ennek megfelelően, ha a vizsgálat célja a terápia befejezésekor a maradék viabilis tumorszövet kimutatása, nemzetközi tapasztalatok alapján kemoterápiát követően legalább 3 hetet, sugárterápia után legalább 3 hónapot célszerű várni a kontroll PET(/CT)-t megelőzően. Sugárterápia esetén a hosszabb várakozási időt a besugárzási mezőbe eső terület megítélésére kell értenünk, mert ebben a térfogatban gyakori a késői, illetve hosszán elhúzódó gyulladási reakciók megjelenése, amelyek álpozitivitáshoz vezethetnek. Természetesen a besugárzott területen kívül eső régiók megítélésére már 3 hónapnál korábbi időpontban is indikálható a vizsgálat.

A sugárterápia kapcsán feltétlenül meg kell említenünk a PET/CT alkalmazását a célvolumen kijelölésében NSCLC kezelésekor, hiszen a pontos anatómiai lokalizáció nagy segítséget nyújt a daganat és a következményes atelectasia elkülönítésében [9]. Mostanra egyértelművé vált, hogy a módszer jobb terápiás eredményhez vezet, mint a csak CT-alapján tervezett irradiáció [16].

Fontos megjegyezni, hogy jellegzetes képet, a tüdő felszínén lineáris vagy noduláris megjelenésű, intenzív hypermetabolizmust mutatnak a pleurális carcinomatosisok és a mesotheliomák is. A tüdő daganatokhoz hasonlóan a malignus pleurális mesotheliomák esetében is bizonyított, hogy a PET/CT megfelelő módszer a betegség kiterjedésének, a mediastinalis nyirokcsomó-érintettségnek, a tüdőparenchyma illetve a mellkasfal felé való terjedésnek, a távoli metastasisoknak, valamint a kemoterápiára adott válasznak a megítélésére [38].

A PET-CT szerepe a gasztrointesztinális daganatokban

I. Colorectalis daganatok

A tüdő daganatok mellett a colorectalis daganatok vezetnek a rákhalálzás statisztikáit a nyugati világban. A felfedezés pillanatában a betegek kb. 70%-ának kurábilisan rezeálható a daganata, emellett kb. 50%-uknak vagy már ekkor, vagy később májmetastasisa is kialakul [43]. A fentiekből következően a PET-nek, illetve a PET/CT-nek mind a stagingben, mind a restagingben jelentős szerepe van.

A stagingben a PET/CT szerepe még kevésbé bizonyított, de az eddigi PET-vizsgálatok eredményei azt valószínűsítik, hogy a jövőben ebben a csoportban is megalapozott lesz az indikáció. Két nagyobb tanulmány adatai alapján colorectalis neoplasiák esetén az FDG-PET szenzitivitása a primer daganat detektálásában 100%, illetve 96%; távoli metastasisok észlelésében 87%, illetve 78%. Emellett azonban a nyirokcsomó-stagingben alacsony a vizsgálat szenzitivitása, csak 29%-ot írtak le mindkét közleményben [2, 22].

A recidívák és a távoli metastasisok megítélésére rutin-szerűen alkalmazott kontrollvizsgálatok diagnosztikus értéke korlátozott, hiszen a CT-vizsgálatokkal általában nem tudnak különbséget tenni a posztoperatív eltérések és a tumor-recidíva, illetve a normális méretű, de metastatikus és a nem kóros nyirokcsomók között; a colonscopiával csak a lokális recidívák mutathatók ki; a tumormarkerek (főként a karcinoembrionális antigén, CEA) érzékenysége pedig kb. 60-70%. A fentiek gyakran diagnosztikus és így terápiás késlekedést okoznak, ami a beteg gyógyulási esélyeit rontja. A PET-, illetve a PET/CT-vizsgálat alkalmasságát a colorectalis daganatok restagingjében számos tanulmány igazolja [50, 24]. A pontos anatómiai és a funkcionális információk összevetése különösen fontos a kismedencében, ahol a morfológiai képzőanyag szerepe a posztoperatív és posztirradiációs eltérések recidívától való elkülönítésében korlátozott. *Cohade* és mtsai. 2003-as tanulmánya során a PET/CT diagnosztikus pontosságát 89%-nak találta szemben a PET 78%-os pontosságával. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy vizsgálatuk retrospektív elemzés volt és nem történt kontrasztanyag adásával készült CT- vizsgálatokkal való összehasonlítás sem [10]. Egy másik tanulmány során a kontrasztanyag adásával készült CT és a PET/CT hasznosságát hasonlították össze és azt találták, hogy a hepaticus metastasisok kimutatásában a szenzitivitás 95% vs. 91%, tehát a PET/CT ebben a tekintetben nem előnyösebb módszer. Azonban a PET/CT jelentős mértékben jobb a hepatectomián átesett betegeknél az intrahepaticus status (100% vs. 50% specificitás), a lokális recidíva (93% vs. 53% szenzitivitás) és az extrahepaticus érintettség (89% vs. 64% szenzitivitás) megítélésben. A PET/CT eredménye 21%-ban megváltoztatta a kezelési stratégiát. Magas volt a fals negatív esetek aránya, amennyiben a vizsgálat előtt 1 hónapon belül kemoterápia történt [41].

II. GIST - gastrointestinalis stromalis tumorok

Ezeknek a főleg gyomorból és vékonybélből kiinduló mesenchymalis tumoroknak a gyógyszeres terápiára (imatinib) adott válasza FDG-PET segítségével jól megíthető. Két friss tanulmány is azt mutatja, hogy azok a betegek, akiknél a terápia megkezdése után FDG-felvétel már nem detektálható – akár 48 órával a kezelés megkezdését követően – jobb prognózissal rendelkeznek, mint azok, akiknél reziduális radiofamon-felvétel észlelhető [3, 15]. Az eredmények alapján a kezelésre reagáló betegek már igen korán kiválaszthatóak.

III. Nyelőcső daganatok

A nyelőcső tumoros betegek PET/CT vizsgálata igazoltan hasznos a távoli nyirokcsomók és távoli metastasisok detektálására, viszont loko-regionális folyamatok értékelésére csak korlátozott mértékben alkalmas. *Cerfolio* és mtsai a nyelőcső tumorok hagyományos képzőanyag vizsgálatokkal történt TNM-stádium meghatározását vetették össze az FDG-PET(/CT) eredményeivel. A vizsgálataik alapján a SUVmax (a tumor maximális SUV értéke) nyelőcsődaganatokban független prognosztikai faktornak bizonyult

a stádium, a tumor biológiai természete és a túlélés tekintetében egyaránt. A staging vizsgálatok során a nyirokcsomó-érintettség helyes meghatározásában a CT vizsgálat és az ultrahang vezérelt finomtű biopszia 78% pontosságúnak bizonyult, míg a PET/CT esetében ez 93%-nak adódott [7, 8]. Ezen túlmenően egyre több tanulmány számol be a PET/CT-vel történt terápia hatékonyság vizsgálatok eredményességéről. *Wieder* és mtsai megállapították, hogy a tumor metabolizmusának csökkenése érzékenyebben jelzi a kemoterápia effektivitását, mint a tumor méretének csökkenése, valamint a korai metabolikus válasz előrejelzi a várható tumorméret-csökkenést [51].

A PET-CT szerepe lymphomákban

A Hodgkin-lymphoma (HL) előfordulása a daganatos betegségeken belül kevesebb, mint 1%, a non-Hodgkin-lymphomaké (NHL) kb. 5%. HL esetén megfelelő kezeléssel a betegek több, mint 70%-a gyógyítható. A NHL-ák alapvetően „low grade” és agresszív típusba sorolhatók, összességében az átlagos 5 éves túlélés esetükben kb. 50-60%-os.

Már a korai tanulmányok – amelyekben a két fő betegségcsoport általában még nem került elválasztásra és a PET szerepét hasonlították össze a kontrasztos CT, illetve a nukleáris medicina módszereihez tartozó gallium-szcintigráfia szerepével – azt mutatták, hogy egyértelműen magas volt a PET-vizsgálat specificitása a betegség stagingjében. Ezen belül is fontos, hogy a csontvelő-érintettség tekintetében is pontosabb a PET [32]. Megjegyzendő azonban, hogy a granulocytá kolónia-stimuláló faktorok, sőt a rekombináns eritropoetin is diffúzan fokozott csontvelői FDG-felvételt okoz, mely a vizsgálat érzékenységét csökkenti. A csontvelői FDG-felvétel mértéke kb. 1 hónap után áll vissza a normál szintre. Mivel a fenti anyagok az alkalmazott kezeléseken általában szerepelnek, másrészt a kemoterápiás kezelés jelentősen csökkenti a még viabilis maradék lymphomás szövet FDG-felvételét, a kemoterápiás kezelés után legalább 3 hetet szükséges várni a PET(/CT) vizsgálat elvégzésével [23].

Számos tanulmány vizsgálta a PET(/CT) szerepét az indolens és az agresszív lymphomák elkülönítésében, illetve alkalmas-e a módszer az indolens lymphomák esetén a progresszió megítélésére. Jelenleg általánosan elfogadott, hogy a PET(/CT) HL-ban, illetve magas grádusú NHL-ban megfelelően pontos módszer a betegség stagingjében és restagingjében, azonban az alacsony grádusú non-Hodgkin lymphomák esetén korlátozott értékű.

A reziduális betegség és a relapsus megítélésére a PET alkalmasabb, mint a CT, hiszen előbbi segítségével a viabilis tumor elkülöníthető a necrotikus vagy fibrotikus szövetektől. *Jerusalem* és mtsai tanulmányukban HL-ban, illetve közepes vagy magas grádusú NHL-ban szenvedő betegek vizsgálata esetén arra az eredményre jutott, hogy a kezelés hatásosságának, illetve a korai relapsus valószínűségének megítélésére a PET-vizsgálattal pontosabb adatok nyerhetők, mint CT-vel (pozitív prediktív érték, PPV: 100% vs 42%).

Azonban a minimális reziduális betegség és így az esetleges késői relapsus esetén mindkét módszer pontossága alacsonyabb (negatív prediktív érték, NPV: 83% vs 87%) [21]. Egy 2004-es tanulmány során a PET és a PET/CT pontosságát hasonlították össze nagyobb részben lymphomás betegek restagingjében, kisebb részben staging vizsgálatukban. Eredményeik alapján a PET/CT diagnosztikus pontossága 94%, míg a PET vizsgálaté 84% volt [5].

A PET-CT szerepe a fej-nyak tumorokban

A morfológiai képalkotó eljárások (CT, MR) a fej-nyaki régióban gyakran korlátozottan használhatók, kétes eredményt adhatnak például a nyirokcsomók nagyságát és így kóros voltát illetően. A PET önmagában is többlet információt nyújt, azonban hátránya, hogy ebben a régióban számos normális, nem kóros képlet is felveheti az FDG-t. Az eddigi eredmények szerint a két módszer kombinációja, a PET/CT ebben a régióban is hasznosabb, kisebb mértékben a loko-regionális stagingben, nagyobb mértékben a távoli metastasisok kimutatásában és a terápia-monitorozásban [39].

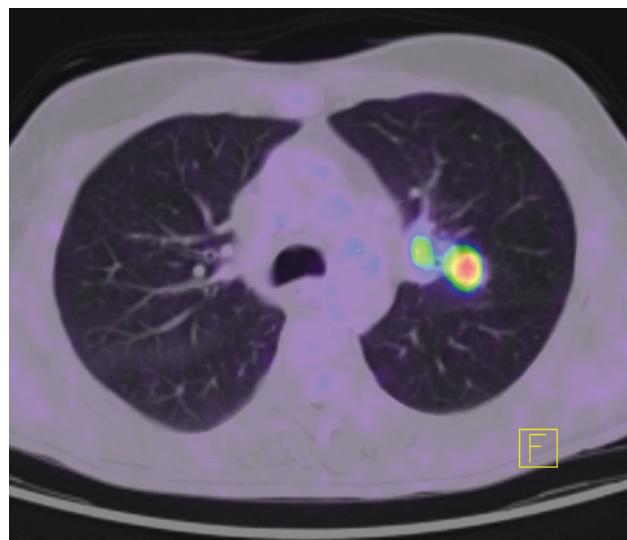
Bár az anatómiai információ segítségével könnyebbé válik a radiofarmakon-halmozó területek azonosítása, az eredmények értékelésekor diagnosztikus nehézséget okozhat a nyálmirigyek, a nyakizmok, a főként ebben a régióban elhelyezkedő barna zsírszövet és a lymphaticus elemek (tonsillák) változó, enyhe vagy mérsékelten fokozott mértékű FDG-felvétele. Ezenkívül a fogászati fém-implantátumok artefactumokat hozhatnak létre, illetve a beteg feje jelentősebb mértékben elmozdulhat.

A fej-nyaki tumorok közül a legtöbb adat a laphámdaganatok esetén áll rendelkezésre, főként gyakoriságuk miatt, de a PET/CT jelentősége a loko-regionális stagingben egyelőre még ebben a szövettani típusban sem egyértelmű. Ennek legfőbb oka az itt előforduló laesiók kis mérete, hiszen a 10 mm-nél kisebb képletek esetén a szenzitivitás itt is jelentősen csökken [13].

A PET(/CT) nagyobb jelentőségű a fej-nyaki tumorok távoli metastasisainak kimutatásában, ill. recidíváinak megítélésében. Az utóbbiak tekintetében a CT és az MR felvételek értékelése rendszerint bonyolult, hiszen a sebészeti és irradiációs kezelések következtében jelentősen megváltozhatnak az anatómiai viszonyok. A PET-vizsgálat specificitása igen magas, azonban gondot okozhat az alacsony szenzitivitás, mivel gyakran észlelhető az irradiációs kezelések befejezése után steril gyulladás, melyben fokozott FDG-felvétel detektálható [25]. Habár a PET/CT vizsgálat esetén is fennáll ez a probléma, segítségével pontosan meghatározható – amennyiben szükséges – a biopszia helye.

A PET és PET/CT szerepe a terápiás válasz megítélésében a fej-nyaki tumorok esetében is megalapozottnak tűnik az eddigi adatok szerint, mind kemoterápia, mind irradiatio után [13].

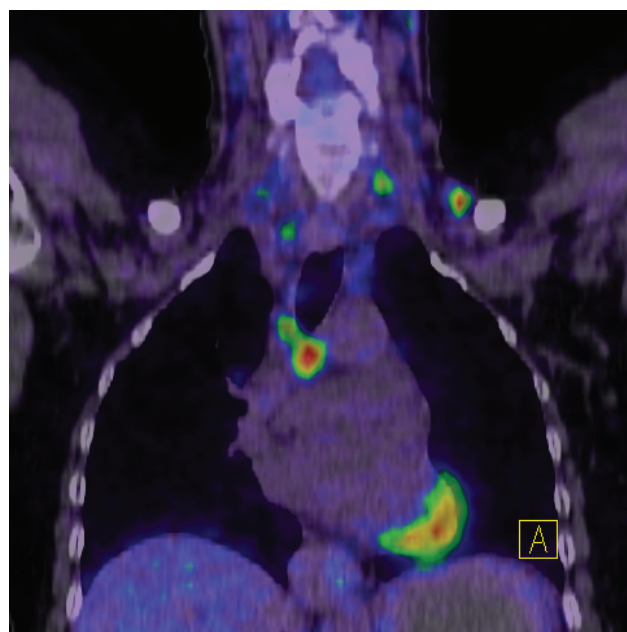
Bár a testben másutt előforduló malignus daganatok a fej-nyaki régióba viszonylag ritkábban adnak távoli



1. ábra. SPN karakterizálás. 67 éves férfi beteg bal felső lebenyében észlelt SPN dignitásának vizsgálata során malignus folyamatra utaló halmozás látható, solitaer azonos oldali kórosan halmozó hilaris nyirokcsomóval.

metastasisokat, ezek kimutatása mégis fontos a terápia megválasztását illetően. Ebben a tekintetben különösen a tüdő-, a nyelöcső-, valamint az egyéb gastrointestinalis daganatoknak van jelentősége.

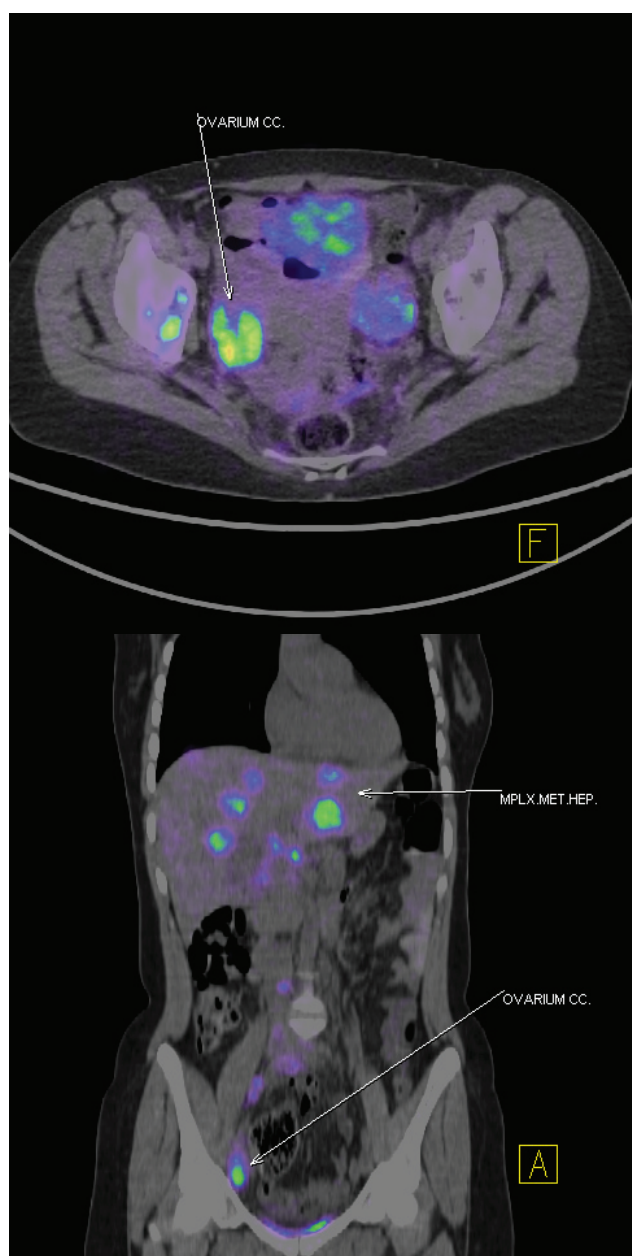
Szintén hasznosnak bizonyult a módszer a nyaki régióba metastatizáló ismeretlen primer tumorok (cancer of unknown primary = CUP) keresésében, bár a legtöbb tanulmány szerint PET, illetve PET/CT segítségével is csak kb. 30-50 %-ban sikerül a primer folyamat azonosítása [45].



2. ábra. N2-N3 stádium meghatározás. 73 éves, nem-kissejtes tüdődaganatos nőbeteg primer stádium meghatározása történt operabilitás eldöntésére. Ismert bal oldali malignus góc és hilaris, valamint mediastinalis áttét mellett supraclavicularis, azaz N3 stádiumot jelentő nyirokcsomó igazolódott

A PET-CT szerepe melanoma malignumban

A melanoma malignum a test bármely részébe, akár az agyba, a gastrointestinalis traktusba vagy a myocardiumba is adhat áttétet. A melanoma malignum egyike a legavidabb FDG-felvételű tumoroknak, így a PET már igen korán alkalmas módszernek bizonyult – az agy kivételével – a betegség stagingjében, restagingjében és így a terápia megválasztásában, hiszen amennyiben csak regionális nyirokcsomó-érintettség vagy solitaer távoli metastasis igazolható, sebészi terápia javasolt. Különösen jól vizsgálhatóak a bőrben, a nyirokcsomókban és a hasban visceralisan



3. ábra. Ovarium carcinoma. 37 éves nőbeteg szövettanilag igazolt ovarium carcinoma műtétet és kemoterápiát követő restaging vizsgálata történt. A jobb ovarialis régióban egy centralis részében aktivitás-defektussal ábrázolódó lágyrészképlet látható. Localis recidiva mellett multiplex hepaticus és hasi lymphaticus propagatio igazolódott.

elhelyezkedő metastasisok. Emellett megjegyzendő, hogy a korai, I-II. stádiumú esetekben, valamint a kis méretű tüdő- és agymetastasisok esetén a szenzitivitás alacsonyabb, illetve a vizsgálat nem helyettesítheti a sentinelnyirokcsomó biopsziát a mikroszkópikus méretű nyirokcsomó metastasisok detektálásában [26].

A PET/CT még magasabb pontosságát számos tanulmány igazolja. Egy retrospektív, nagy betegszámú (n=250) vizsgálat 2006-ban megjelent eredményei szerint a PET/CT diagnosztikus pontossága mind a nyirokcsomó status (diagnosztikus pontosság CT, PET és PET/CT esetén rendre 86%, 96%, 98%), mind a távoli metastasisok (84%, 93%, és 98%) esetén szignifikánsan magasabb, mint különálló CT és PET esetében. A tanulmány alapján a PET/CT 48%-ban változtatta meg az eredeti terápiás módszert [36].

Az FDG-PET/CT egyéb indikációi

A fentebb részletezett daganattípusokon kívül a PET/CT mindazon tumorok esetében hasznos lehet, melyekben a PET már hasznosnak bizonyult. Ide tartoznak a jódtérápiára nem reagáló pajzsmirigydaganatok, a pancreas carcinoma, a cholangiocarcinoma, a nőgyógyászati tumorok, a malignus csonttumorok, az áttétes emlődaganat, valamint olyan ritkább tumorok, mint a testicularis carcinoma vagy a high grade sarcoma.

A jól differenciált pajzsmirigydaganatok nagy pontossággal kimutathatók és kezelhetők I¹³¹-jódval. Azonban a papillaris és follicularis pajzsmirigyrák rosszul differenciált típusai, valamint a Hürthle-sejtes carcinoma nem veszi fel a jódot. Ezekben az esetekben mind a stagingre, mind a restagingre jól használható módszer az FDG-PET, illetve még inkább a morfológiai és metabolikus információt is nyújtó PET/CT, különös tekintettel arra, hogy a metastasisok ismerete, illetve a daganatos és az esetleges hegyszövet elkülönítése fontos a műtéti megoldás előtt.

A primer májdaganatok elkülönítése az egyéb májlaesioktól az UH, a CT és az MR feladata, a jól-differenciált hepatocellularis carcinoma és a benignus solid májdaganatok egyaránt ritkán mutatnak fokozott FDG-felvételt. Azonban az ismert, közepesen vagy rosszul differenciált hepatocellularis carcinoma és cholangiocarcinoma esetén a PET(/CT) segíthet a távoli metastasisok azonosításában, illetve a terápia eredményességének megítélésében [47, 48].

A pancreasdaganatok esetén is elsősorban UH, CT és MR használatos, s bár Heinrich és mtsai tanulmányában pancreasrákban az FDG PET/CT pozitív prediktív értéke 91%-nak, negatív prediktív értéke 64%-nak adódott, a későbbiekben sem várható, hogy a PET, illetve a PET/CT ezen a téren átvénne a jelenleg használatos képalkotó eljárások szerepét [19].

Az ovarium epithelsejtes carcinómája nőkben az 5. leggyakoribb daganatos halálok. A késői diagnózis és a rossz prognózis miatt a nőgyógyászati tumorok közül az ovariumdaganatok állnak a rákhalálozásban a vezető helyen. Még igen kevés adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan,

hogyan a PET/CT mennyire hasznos az ovariumneoplasiák restagingjében. Néhány vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy a PET/CT diagnosztikus pontossága ugyan magasabb, mint az önálló PET vizsgálaté, de mégsem olyan hatékony, mint a különálló kontrasztos CT és a különálló PET szinkron összevetése. Elképzelhető, hogy a jövőben petefészek-daganatok esetén az intravénás kontrasztanyag adásával végzett PET/CT vizsgálat lesz az ajánlott eljárás [42, 33].

A cervixcarcinoma nőkben a 2. leggyakoribb tumor, s bár a kismencedei, illetve paraaorticus nyirokcsomó-érintettség nem változtatja meg a stádiumot, a terápiás tervet módosíthatja. Néhány tanulmány szerint a nyirokcsomó-status megítélésében a PET(/CT) pontosabb, mint az CT és MR, de ez irányban még további vizsgálatok szükségesek [17, 18, 29]. *Grisaru* és *mtsai* azonban azt is megállapították, hogy az endometrium- és ovariumcarcinomák lokális megítélésében a módszer nem használható, mert – főként menopausa előtt álló nőkben – a kóros halmozás nem különíthető el a fiziológiás (ciklussal összefüggő) halmozástól. Ez utóbbi miatt cervixcarcinoma esetén az endometrium halmozása fertilis korú nőben nem jelenti a tumor lokális terjedését. Mindazonáltal megjegyzendő, hogy postmenopausában az ovariumban észlelt halmozás malignitásra gyanús.

Az emlődaganatok különböző mértékben halmozhatják az FDG-t attól függően, hogy milyen szövettani típusba tartoznak, a ductalis carcinomák FDG-felvétele magasabb a lobularis carcinomáknál [6]. Az emlődaganatok távoli metastasisainak, illetve a recidív folyamatoknak a detektálásában lehet szerepe a PET(/CT)-nek, de ebben a tekintetben is még további vizsgálatokra van szükség [34]. Ugyancsak kevés adat áll még rendelkezésre, de a jövőben ebben a betegcsoportban is szerepet játszhat a PET/CT az irradiációs célvolumen meghatározásában.

Heredaganatok esetében – kivéve az érett teratomát, mely nem halmozza az FDG-t – a PET ugyancsak jól használható módszer mind a stagingben, mind a restagingben, mind a terápia monitorizálásban [20].

Egyéb radiofarmakonok használata PET(/CT) vizsgálatokban

Napjainkban még jelentősen kisebb mértékben használó-
sak egyéb radiofarmakonok a daganatok PET, illetve PET/
CT vizsgálataiban, de a jövőben várható ezek szélesebb kör-
ben való elterjedése.

Fontos kiemelni, hogy a prostata daganatok általában nem halmozzák az FDG-t, azonban néhány tanulmány azt mutatja, hogy a szén 11-es izotópjával jelzett cholint, illetve acetátot fokozott mértékben akkumulálják. Az előbbi radiofarmakonok alkalmazása ezen kívül a hepatocelluláris illetve renocelluláris daganatokban, alacsony grádusú gliomákban is előnyös lehet, azonban hátrányuk a rövid, kb. 20 perces felezési idejük.

Az FDG-PET vizsgálatok agytumороk esetében általában nem használhatóak, ez alól talán csak a magas grádusú gliomák, az agyi lymphomák és az egésztest vizsgálatok során

egyes esetekben észlelt agyi metastasisok jelentenek kivételt. Bizonyos esetekben segítséget jelenthet a PET a CT és MR mellett a műtéti terület pontos meghatározásában, illetve a viabilis és a hegszövet elkülönítésében akkor, amikor az MR nem ad egyértelmű eredményt. A különböző aminosavakkal jelölt izotópok előnye, hogy míg a daganatok felveszik őket, addig – az FDG-től eltérően – nem dúsulnak sem a gyulladáshoz vezető szövetekben, sem a normál agyszövetben; hátrányuk viszont, hogy szenzitivitásuk alacsony. Fenti tulajdonsága miatt az ebbe a csoportba tartozó 11C-metionin alacsony grádusú gliomák esetében megfelelő módszer lehet [46].

A neuroendokrin tumorok (NET) közül csak a magas proliferációs rátájú és a szövettanilag rosszul differenciált típusúak veszik fel az FDG-t, az összes többi esetben a módszer nem megfelelő. A 18-as fluorral, illetve 11-es szénrel jelzett hidroxitriptofán, és még inkább a 18-as fluorral jelzett DOPA segítségével ezek a daganatok kimutathatók és a legfrissebb, bár még szegényes adatok alapján diagnosztikus pontosságuk akár a szomatosztatin-receptor szcintigráfiával is összemérhető [44].

Összefoglalás

Az FDG PET(/CT)-diagnosztika az onkológiában elsősorban a solitaer pulmonalis nodulusok karakterizálásában, a nem-kissejtes tüdőrákok, a colorectalis daganatok, a lymphomák, az ismert és ismeretlen eredetű fej-nyaki tumorok és a melanoma malignum stádium-megállapításában rendelkezik jelenleg megalapozott indikációkkal. Az előzetes adatok alapján valószínűleg a PET/CT az alkalmazott onkológiai kezelésre adott válasz felmérésének legjobb eszköze, emellett segítséget nyújt az irradiációs kezelés pontosabb tervezéséhez. Alkalmazásával csökkenthető a felesleges diagnosztikai vizsgálatok száma és nem utolsósorban az esetek igen jelentős részében változtat a betegnél addig alkalmazott/tervezett kezelésen, amivel jelentős hatása van életminőségükre. Valószínű, hogy a módszer a jövőben szélesebb körben kerül alkalmazásra a jódt-terápiára nem reagáló pajzsmirigydaganatok, a pancreas carcinoma, a cholangiocarcinoma, az ovarium és cervix carcinoma, a malignus csonttumороk, az áttétes emlődaganat, valamint a testicularis carcinoma és a high grade sarcoma esetében is.

Az újabb radiofarmakonok segítségével számos, FDG-vel nem optimálisan vizsgálható daganat, pl. prostatacarcinoma, agytumороk, neuroendokrin daganatok esetében is pontosabb információkat nyújthat a PET(/CT) az eddig használt egyéb képalkotó modalitásokkal szemben.

Irodalom

1. A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium állásfoglalásához, *Onkológiai PET/CT indikáció javaslat*, 2005. szept. 14-én tartott konszenzus-szerű megbeszélés alapján.
2. Abdel-Nabi H., Doerr R.J., Lamonica D.M. et al. - *Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose*

- wholebody PET: correlation with histopathologic and CT findings, *Radiology*, 1998, 206:755–760.
3. Antoch G., Kanja J., Bauer S. et al. - *Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors*, *J Nucl Med*, 2004, 45:357–365.
 4. Aquino S.L., Halpern E.F., Kuester L.B., Fischman A.J. - *FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type*, *Int J Mol Med*, 2007 Mar, 19(3):495–9.
 5. Auerbach M. et al. - *UCLA lymphoma data*, *Mol Imaging Biol*, 2004, 6:411–416.
 6. Buck A., Schirrmeyer H., Kuhn T. et al. - *FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002 Oct, 29(10):1317–1323.
 7. Cerfolio R.J., Bryant A.S. - *Maximum Standardized Uptake Values on Positron Emission Tomography of Esophageal Cancer Predicts Stage, Tumor Biology and Survival*, *Ann Thorac Surg*, 2006, 82:391–395.
 8. Cerfolio R.J., Bryant A.S., Ohja B. et al. - *The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy*, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005 Jun, 129(6):1232–1241.
 9. Ciernik I.F., Dizendorf E., Baumert B.G. et al. - *Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003 Nov 1, 57(3):853–863.
 10. Cohade C., Osman M., Leal J., Wahl R.L. - *Direct comparison of (18)F-FDG PET and PET/CT in patients with colorectal carcinoma*, *J Nucl Med*, 2003, 44:1797–1803.
 11. Ell P.J. - *The contribution of PET/CT to improved patient management*, *Br J Radiol*, 2006 Jan., 79(937):32–69.
 12. Eschmann S.M., Friedel G., Paulsen F. et al. - *Is standardised 18F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer?* *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006 Mar, 33(3):263–269.
 13. Fukui M.B., Blodgett T.M., Snyderman C.H. et al. - *Combined PET-CT in the head and neck: part 2, Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging*, *Radiographics*, 2005 Jul-Aug, 25(4):913–30, Review.
 14. Goerres G.W., Burger C., Kamel E. et al. - *Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations*, *Radiology*, 2003, 226:906–910.
 15. Goerres G.W., Stupp R., Barghouth G. et al. - *The value of PET, CT and in-line PET/CT in patients with gastrointestinal stromal tumours: long-term outcome of treatment with imatinib mesylate*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32:153–162.
 16. Gregoire V.M. - *Teaching Session A: Target Volume Selection and Delineation in Head and Neck Tumors: Beyond ICRU Definition*, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007 Apr, 19(3):S9–S10.
 17. Grigsby P.W., Siegel B.A., Dehdashti F. - *Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix*, *J Clin Oncol*, 2001, 19:3745–3749.
 18. Grisaru D., Almog B., Levine C. et al. - *The diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in patients with gynecological malignancies*, *Gynecol Oncol*, 2004, 94:680–684.
 19. Heinrich S., Goerres G.W., Schafer M. et al. - *Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness*, *Ann Surg*, 2005, 242:235–243.
 20. Jana S., Blafox M.D. - *Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder*, *Semin Nucl Med*, 2006 Jan, 36(1):51–72., Review.
 21. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F. et al. - *Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging*, *Blood*, 1999 Jul 15, 94(2):429–433.
 22. Kantorova I., Lipska L., Belohlavek O. et al. - *Routine (18)-F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making*, *J Nucl Med*, 2003, 44:1784–1788.
 23. Kazama T., Swanston N., Podoloff D.A., Macapinlac H.A. - *Effect of colonystimulating factor and conventional- or high-dose chemotherapy on FDG uptake in bone marrow*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32:1406–1411.
 24. Khan S., Tan Y.M., John A. et al. - *An audit of fusion CT-PET in the management of colorectal liver metastases*, *EJSO*, 2006, 32:564–567.
 25. Kubota K., Yokoyama J., Yamaguchi K. et al. - *FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31: 590–595.
 26. Kumar R., Alavi A. - *Clinical applications of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the management of malignant melanoma*, *Curr Opin Oncol*, 2005 Mar, 17(2):154–9., Review.
 27. Lardinois D., Weder W., Hany T.F. et al. - *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography*, *N Engl J Med*, 2003 Jun 19, 348(25):2500–2507.
 28. Lardinois D., Weder W., Hany T.F. et al. - *Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography*, *N Engl J Med*, 2003, 348:2500–2507.
 29. Lerman H., Metser U., Grisaru D. et al. - *Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT*, *J Nucl Med*, 2004, 45: 266–271.
 30. MacManus M.P., Hicks R.J., Matthews J.P. et al. - *High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001 Jun 1, 50(2):287–293.
 31. Medicare Claims Processing Manual Chapter 13 - *Radiology Services and Other Diagnostic Procedures*. Centers for Medicare and Medicaid Services, 2006.
 32. Moog F., Bangerter M., Kotzerke J. et al. - *18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow*, *J Clin Oncol*, 1998, 16:603–609.
 33. Picchio M., Sironi S., Messa C. et al. - *Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]FDG-PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment*, *Q J Nucl Med*, 2003, 47:77–84.
 34. Radan L., Ben-Haim S., Bar-Shalom R. et al. - *The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer*, *Cancer*, 2006 Dec 1, 107(11):2545–2551.
 35. Reinhardt M.J., Wiethoelter N., Matthies A. et al. - *PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006 Feb, 33(2):134–139.

36. Reinhardt M.J., Joe A.Y., Jaeger U. et al. - *Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients*, J Clin Oncol, 2006 Mar 1, 24(7):1178-1187.
37. Reske S.N., Kotzerke J. - *FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, „Onko-PET III”, 21 July and 19 September 2000*, Eur J Nucl Med, 2001 Nov, 28(11):1707-23., Review.
38. Santos Dellea M.M., Hany T.F., Jermann M. et al. - *Malignant pleural mesothelioma: response evaluation with integrated PET-CT imaging*, In: Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program Oak Brook, Ill: Radiological Society of North America, 2004, 648.
39. Schoder H., Yeung H.W., Gonen M. et al. - *Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion*, Radiology, 2004, 231(1):65-72.
40. Seltzer M.A., Yap C.S., Silverman D.H. et al. - *The impact of PET on the management of lung cancer: the referring physician's perspective*, J Nucl Med, 2002 Jun, 43(6):752-756.
41. Selzner M., Hany T.F., Wildbrett P. et al. - *Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver?*, Ann Surg, 2004, 240:1027-1034.
42. Sironi S., Messa C., Mangili G. et al. - *Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings*, Radiology, 2004, 233(2):433-440.
43. Steele G. Jr., Ravikumar T.S. - *Resection of hepatic metastases from colorectal cancer: biologic perspective*, Ann Surg, 1989, 210:127-138.
44. Sundin A., Garske U., Orlefors H. - *Nuclear imaging of neuroendocrine tumours*, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007 Mar, 21(1):69-85.
45. Talbot J.N., Kerrou K., Gutman F. et al. - *FDG-PET in localization of cancers of unknown primary origin*, Presse Med, 2006 Sep, 35(9 Pt 2):1371-6., Review.
46. Talbot J.N., Kerrou K., Gault N. et al. - *PET and malignant cerebral tumors*, Presse Med, 2006 Sep, 35(9 Pt 2):1347-53, Review.
47. Torizuka T., Tamaki N., Inokuma T. et al. - *In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET*, J Nucl Med, 1995, 36:1811-1817.
48. Torizuka T., Tamaki N., Inokuma T. et al. - *Value of fluorine-18-FDG-PET to monitor hepatocellular carcinoma after interventional therapy*, J Nucl Med, 1994, 35:1965-1969.
49. Verboom P., van Tinteren H., Hoekstra O.S. et al. - *Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study*, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003 Nov, 30(11):1444-1449.
50. Votrubova J., Belohlavek O., Jaruskova M. et al. - *The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer*, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33:779-784.
51. Wieder H.A., Beer A.J., Lordick F. et al. - *Comparison of changes in tumor metabolic activity and tumor size during chemotherapy of adenocarcinomas of the esophagogastric junction*, J Nucl Med, 2005 Dec, 46(12):2029-2034.