

肺癌診療に対する FDG-PET の有用性と問題点

原 眞咲¹・白木法雄¹・北瀬正則²・大島秀一²・辻 浩子²・
久米真由美²・芝本雄太²・玉木恒男³・西尾正美⁴

要旨—— PET 装置の導入が近年急速に進んでおり、今後、2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) の重要性が臨床の現場で増大することが予想される。装置自体も改良が進んでおり、2004 年より、PET と CT とを融合させた PET/CT 装置の発売が本邦においても開始された。搭載される CT は当初 4 列型の multi-detector CT (MDCT) あるいは multi-slice CT (MSCT) であったが、CT 撮影装置の改良に伴って現在では、16 列型、8 列型も選択可能となっている。FDG-PET は導入当初は非常に高く評価されていたが、報告が進むにつれて、有用性と問題点が明らかになってきた。良悪性診断は、病巣が大きく、高集積な病変では判断が比較的容易と考えられるが、多くの場合、活動性の良性病変との鑑別が問題となる。小病巣においては、部分容積現象の影響が大きくなるため、FDG-PET では本来高集積の病巣においても、中等度の集積を呈する場合が多くなり鑑別がより困難となる。N 因子診断は、メタアナリシス研究では、これまでの CT による形態診断よりは優れているとされている。一方、手術症例における精度は、当初から問題視されていた偽陽性のみならず、偽陰性の存在からも、適応決定の際の縦隔鏡を省略することは困難という評価が定まりつつある。M 因子評価に際して、FDG-PET は様々な検査を統合し簡素化できる可能性があり、肺癌診療においても有用性が高いと考えられる。本稿においては FDG-PET の特徴と有用性、問題点についての現況を解説する。(肺癌. 2006;46:65-74)

索引用語—— PET/CT, FDG-PET, 肺癌, 病期診断

The Usefulness and Problems of FDG-PET for Managing the Patients With Lung Cancer

Masaki Hara¹; Norio Shiraki¹; Masanori Kitase²; Hidekazu Oshima²; Hiroko Tsuji²;
Mayumi Kume²; Yuta Shibamoto²; Tsuneo Tamaki³; Masami Nishio⁴

ABSTRACT—— Recently PET systems have been introduced at many institutions throughout Japan and the clinical importance should contribute to the management of many kinds of malignant diseases, particularly using 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). Since March 2004 we have operated the first PET/CT scanner in Japan with a 4-slice multi-detector CT (MDCT) and we have now introduced a second PET/CT scanner with 8-slice MDCT because of its excellent diagnostic ability and higher throughput capacity than that of an ordinary PET scanner. The diagnostic accuracy of FDG-PET was initially highly regarded, but now some problems have been defined based on extensive experiences. It is usually difficult to distinguish malignant from benign lesions using FDG-PET except for large lesions or lesions with markedly elevated FDG accumulation. FDG accumulation in small lesions decreases to an intermediate level because of the partial volume effect even in lesions with high glucose metabolism. It is important to in-

¹名古屋市立大学大学院共同研究教育センター中央放射線部；²名古屋市立大学大学院量子放射線医学分野；³名古屋共立病院放射線科；⁴名古屋放射線診断クリニック PET 画像診断センター。

別刷請求先：原 眞咲，名古屋市立大学大学院共同研究教育センター，〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1。

^{1,2}Department of Radiology, Nagoya City University Graduate

School of Medical Sciences, Japan; ³Department of Radiology, Nagoya Kyoritsu Hospital, Japan; ⁴Nagoya PET Imaging Center, Japan.

Reprints: Masaki Hara, Department of Radiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

investigate FDG-PET findings together with the morphological characteristics obtained using CT and/or MRI. For diagnosing nodal status, FDG-PET has been considered superior to CT. However for potentially operable patients, FDG-PET might show considerable false-positive or false-negative results. FDG-PET should be useful for integrating and simplifying many kinds of tools to determine the existence of distant metastases. In this paper we demonstrate the present features of FDG-PET for staging in patients with lung cancer. (*JJLC*. 2006;46:65-74)

KEY WORDS — PET/CT, FDG-PET, Lung cancer, Staging

I. はじめに

FDG-PET が腫瘍領域において臨床応用が開始されてから、すでに 10 年余が経過し、当初報告された非常に高い正診率より、徐々に限界も知られるようになり、有用性、問題点の評価が定まりつつある現状である。¹⁻¹¹ 一方、FDG の商業的供給が日本全国で開始され、サイクロトロンで購入なしに PET 検査が可能となる時代が訪れた。また、サイクロトロンをあわせたフルシステムの導入も急速に進行しており、今後、飛躍的に、臨床の現場での検査頻度および重要性が増すと考えられる。

装置自体にも画期的な改良が進められ、PET と CT とを融合させた PET/CT 装置が 2003 年 12 月に薬事承認され販売が開始された。¹²⁻¹⁴ 搭載される CT は当初 4 列型の multi-detector CT であったが、CT 撮影装置の進歩に伴い、現在では 8 列型、16 列型も選択可能となっている。腫瘍の staging を対象とした FDG の検査においては、スループットの向上を最大限に考慮しても 8 列型装置でも十分であり、16 列型は代謝測定の方野において特に能力を発揮すると考えられる。

肺野占拠性病変における良悪性診断は、大きさや集積が十分な病変では判断が比較的容易と考えられるが、多くの症例で、活動性の炎症肉芽腫性病変との鑑別が問題となる。小病巣においては、部分容積現象の影響が大きくなり、本来高集積な病巣が中等度集積となる場合が生じるため鑑別診断が困難となる。

N 因子診断は、メタアナリシス研究では、これまでの CT による形態診断よりは優れているとされている。^{15,16} 一方、手術症例における精度は、当初から問題視されていた偽陽性のみならず、偽陰性の存在からも、適応決定の際の縦隔鏡を省略することは困難という評価が定まりつつある。^{8-10,17}

M 因子評価に際して、FDG-PET は様々な検査を統合し簡素化できる可能性があり、肺癌診療においても有用性が高いと考えられる。¹⁸⁻²⁰

本稿においては、肺癌診療における FDG-PET の有用性と問題点につき、特に良悪性の鑑別診断、N 因子、M 因子診断に焦点を絞り解説する。

II. FDG-PET の原理

ブドウ糖のアナログである 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) は、生体内でのグルコース代謝を鋭敏に測定する方法であり、腫瘍に対する臨床 PET として、半定量的な代謝測定を利用した、良悪性鑑別をはじめとして癌診療に対して有用性が期待されてきた。

癌細胞の表面にはグルコースを取り込む膜タンパク (グルコーストランスポーター) の発現が増加しており、より多くのグルコースを細胞内に取り込むことが知られている。^{1,3} FDG はグルコースと同様に細胞内に取り込まれる。グルコースがヘキソキナーゼによるリン酸化を受け、グルコース-6-リン酸となった後、グリコーゲン回路や解糖系、クエン酸回路を経て代謝されるのに対し、FDG はこれらの代謝を受けることなく細胞内に貯留していく (メタボリックトラッピング)。この性質を利用し、より多くの FDG が貯留・蓄積している領域を検出することにより、代謝が盛んな癌細胞巣の存在診断が可能となると考えられている。

ブドウ糖代謝に準じた薬物動態であり、検査に当たっては、事前の絶食および糖を含む飲料をさけることが重要である。血糖値が高いと集積への影響が大きくなるため、糖尿病患者においては、200 mg/dl を超えないようにコントロールする必要がある (Figure 1)。また、持続点滴患者においても、少なくとも検査 4 時間前からはブドウ糖の投与を中止するように配慮すべきである。

III. 肺縦隔領域における FDG-PET の臨床応用

臨床応用が開始された当初より、肺癌診療に対して FDG-PET が大きなインパクトを与えることが期待されてきた。良悪性の鑑別、^{1,3} 肺門縦隔リンパ節転移の評価、^{4,21-23} 遠隔転移診断を兼ね備えた検査法^{18,19} として、導入当初は特に、欧米を中心として高く評価されていた。

特に、N 因子診断に関しては、CT、MRI、Tl-201Cl を用いた従来の single photon emission computed tomography (SPECT) をしのぐ報告が相次ぎ、標準検査法として注目を集めていた。^{4,21-24} 一方、炎症性、肉芽腫性病変

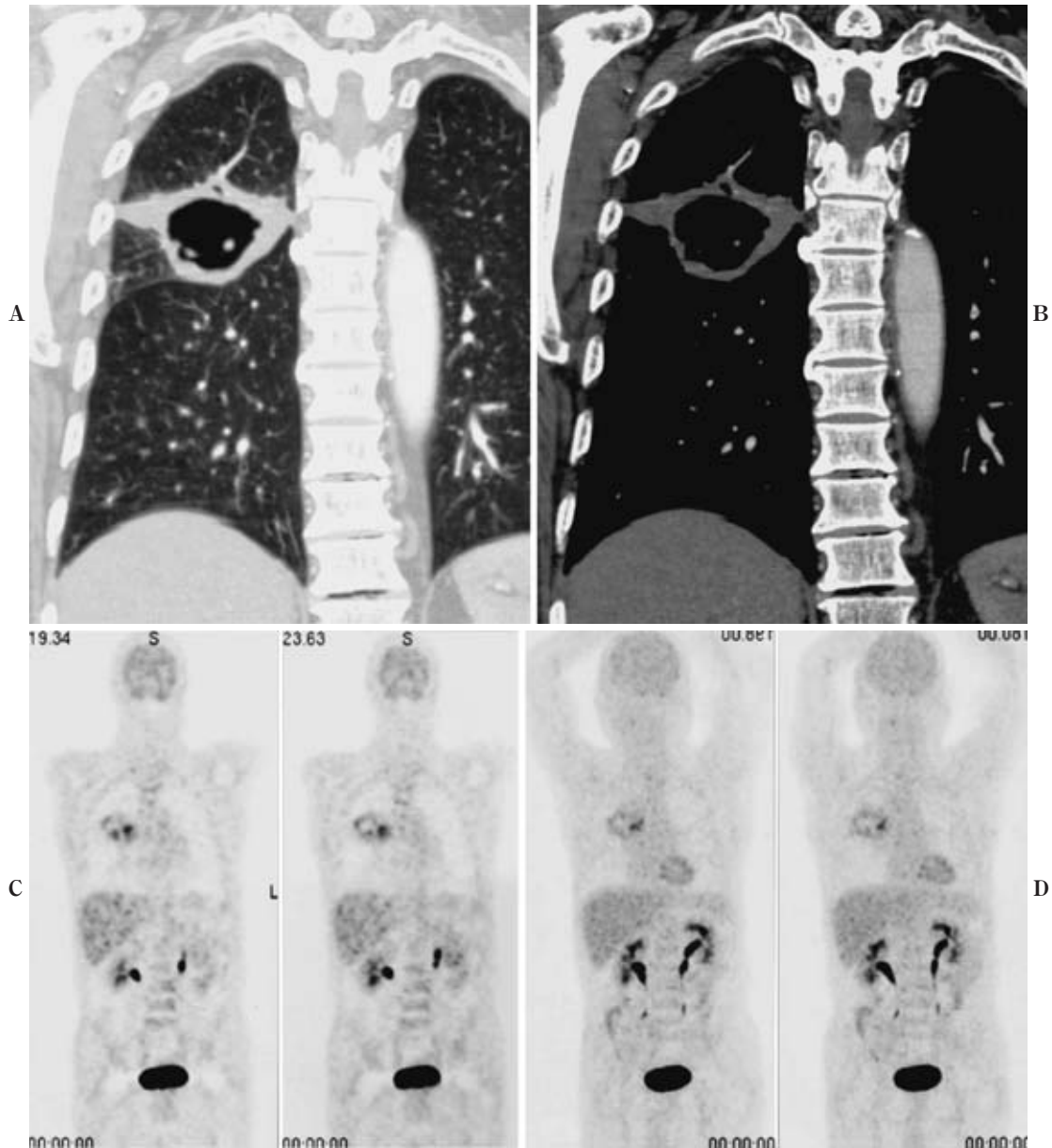


Figure 1. A 73-year-old man with a squamous cell carcinoma in the right upper lobe. On CT there is a cavitary mass with a thick nonhomogeneous wall in right upper lobe (A, B). Coronal reconstruction and maximum intensity projection (MIP) images on FDG-PET demonstrate only slight uptake in both the brain and the cavitary lesion. He suffered from severe diabetes mellitus (DM) and showed an elevated blood sugar level of over 500 mg/dl at the time of examination. In patients with DM, control of blood sugar level to 200 mg/dl or less is necessary for precise evaluation of accumulation in the lesion.

における偽陽性、腫瘍性病変に対する偽陰性の報告例も増加している。本邦においては、過去における結核の蔓延という歴史があり、肉芽腫性疾患のバックグラウンドのない地域とは異なった慎重な評価が必要となると考えられる。最近では、徐々に見直しが進んでおり、特に手術適応となる病期においては、偽陽性、偽陰性とも無視し得ない頻度であることが報告され、治療方針決定の際

には慎重に判定し、適切な治療戦略を選択する必要がある。^{8-10,17}

IV. 良悪性鑑別診断の問題点

十余年前の初期報告では、悪性病変と良性病変との鑑別能は100%に近いとされ、大きな期待が寄せられていたが、現在では、いくつかの問題点が明らかにされてお

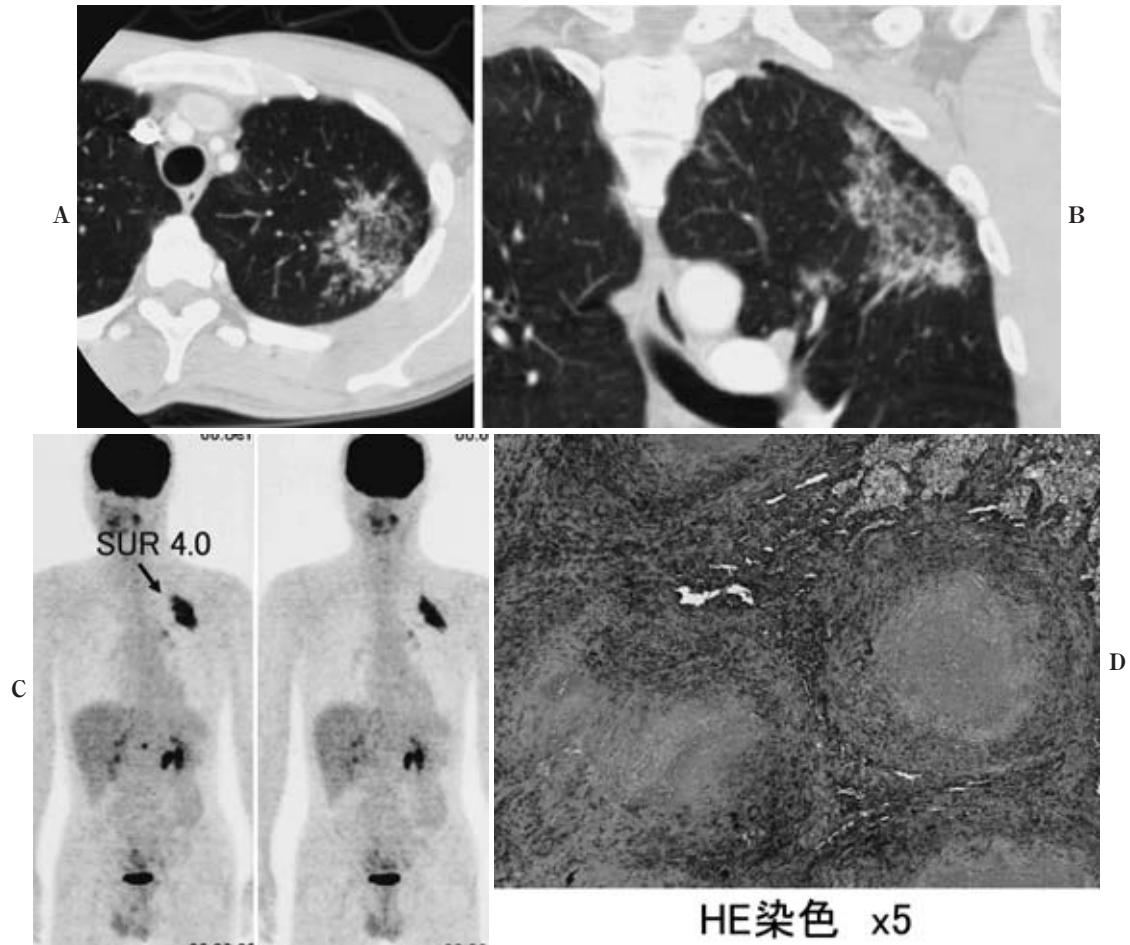


Figure 2. A 43-year-old man with active tuberculosis in the left upper lobe.

He was referred to our hospital for further examination of the left patchy shadow on an annual health screening chest radiograph. CT shows a mildly progressive left upper lobe patchy lesion and FDG-PET was performed (A, B). FDG accumulation of the lesion and the ipsilateral hilum was elevated to a mean standardized uptake ratio (SUR) of 4.0 and the minimum level, respectively (C). Two times of bronchoscopic biopsy could not confirm the diagnosis. The enlargement of the lesion and hilar lymphadenopathy led to left upper lobectomy. Pathologically both lesions were diagnosed as active tuberculosis because they had components of caseous necrosis and proliferation of epithelioid giant cells containing Langerhans cells (D)

り、FDG 集積の特徴を十分に熟知して評価を行う必要がある。

第1には、炎症性あるいは肉芽腫性病変といった良性病変におけるFDGの集積亢進である。²⁵ 偽陽性例が増加するために、特異度、陽性正診率いずれも低下する要因である。代表的な疾患としてはサルコイドーシス、炎症性偽腫瘍、活動性結核、肺炎など活動性病変などがある。集積の主因として、マクロファージへの集積が挙げられている。²⁶ 通常は、中等度の集積を呈することが多く、比較的集積の低い悪性腫瘍と鑑別が困難となることが多いが、高集積の悪性腫瘍と区別できないほどの集積をきたすことも時折経験される (Figure 2)。

第2として、FDG集積が軽度な悪性腫瘍の存在が挙げられる。要因としては、腫瘍密度が低いこと、腫瘍自体への集積が低いこと、さらに、いったん細胞内に取り込まれリン酸化を受けた後、通常トラッピングされるFDGが代謝され細胞外に排出されることなどが挙げられる。偽陰性が増加することにより、感度、陰性正診率低下をきたす結果となる。最近、CT検診の普及により注目を集めている、限局性すりガラス吸収値病変 (localized ground glass attenuation; localized GGA) を主体とする病変へのFDG集積が低いことがすでに知られているが、²⁷ さらに高分化腺癌全体においても、偽陰性率が高いことが報告されている。²⁸

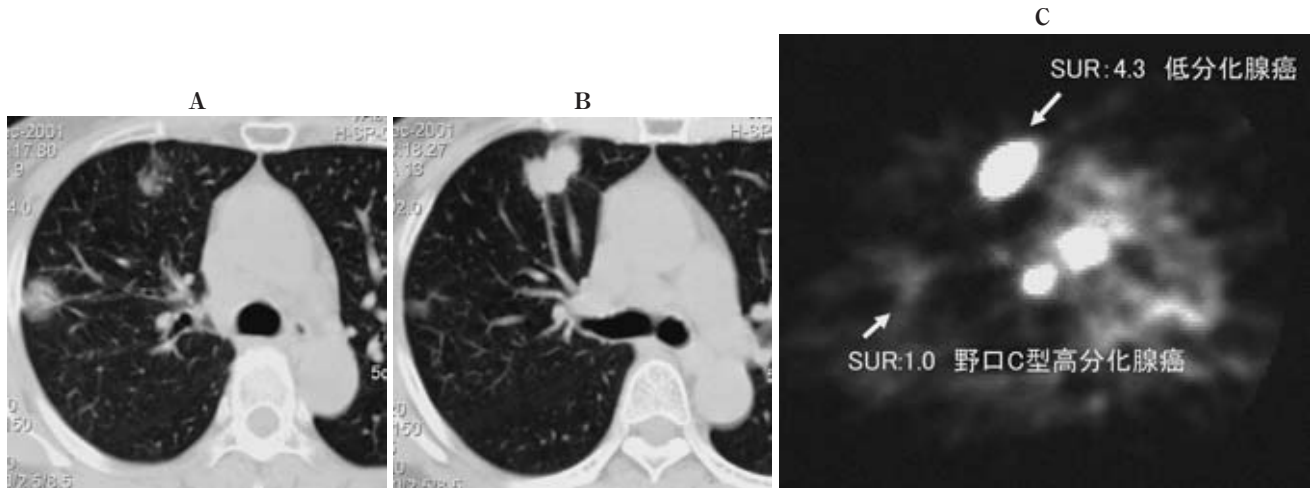


Figure 3. A 61-year-old woman with both Noguchi C type well- and poorly-differentiated adenocarcinoma. CT shows a mostly GGA lesion and a solid nodule in the right upper lobe with hilar and mediastinal lymphadenopathy (A, B). FDG-PET revealed mean SURs of 1.0 and 4.3 in the two each lesions (C). The resected lymph nodes poorly differentiated adenocarcinoma. Adenocarcinomas with ground glass attenuation (GGA) show only slight accumulation of FDG.

V. 原発巣への FDG 集積 (Figure 3, 4)

a) 腺癌

検診発見の頻度が高い本邦では特に頻度が高い高分化腺癌への集積を自験例 19 手術例にて検討したところ、半定量値である、mean standardized uptake ratio (SUR) における良悪性鑑別の至適 cut off 値、SUR=3 を下回る症例が 14/19—74% を占めた。中でも、CT 検診において発見症例が著増したすりガラス状吸収値 (ground glass attenuation: GGA) 領域を主体として一部に充実性成分を交える腺癌の mean SUR は平均で 0.9 と低く、CT 上特徴的な所見を呈し形態的に質的診断率が高い高分化腺癌においては FDG-PET の果たす役割は限定的と言わざるを得ない (Figure 3, 4)。一方充実性の病巣では、分化度が低く、臨床的な悪性度が高いと思われる病変ほど高集積となる傾向が認められる (Figure 3)。²⁸

高分化腺癌が低集積を呈する要因としては、小病変であるため部分容積現象の影響が強いことその他、すりガラス吸収値を有する病変では、腫瘍の細胞密度が低いことが挙げられる。²⁷ 我々の検討では病巣の大きさは 3 cm 以下が 80%、2 cm 以下が 43% を占めており、比較的大きな影響を受けたと考えられる。

充実性成分が主体にもかかわらず低集積となる場合は、線維化巣の存在による相対的な腫瘍密度の低下および豊富な粘液産生が要因と考えられる。さらに、FDG 集積への関与が大きい Glucose transporter 特に Glut 1 の発現の程度が、分化度が高くなるにつれて低下することが報告され、高分化腺癌への低 FDG 集積は腫瘍の本来の性質である可能性がある。²⁹

PET では SPECT と比べ高空間分解能であり、10 mm 程度の病変の評価が可能とされるが、小病巣においては、肉眼的にも、半定量値においても集積が低く評価される点に注意が必要である。FDG-PET による悪性診断の陽性率は、3 cm 以下では 87~91% と高いが、2 cm 以下では 78~87%、1.5 cm 以下では 75~82% と低下するとされている。⁶

集積程度が高い病変の場合、代謝亢進と悪性度との関連を示す指標として、SUR と予後との相関が報告されている。悪性度の高い病変においては、臨床的な予後判定因子の一つとして有用性が期待される。³⁰

b) 扁平上皮癌への FDG 集積 (Figure 5)

扁平上皮癌は腺癌に次ぐ発生頻度である。我々の経験した 20 症例についての評価を紹介する。男性 19 例、女性 1 例と圧倒的に男性が多く、肺門型、肺野型は各々 10 例であった。直径 8 mm の中分化型が SUR 1.7、直径 33 mm の低分化型が 3.3 と比較的低集積であったほかは、全ての症例が mean SUR 5.0 を超える高集積を呈していた。腺癌とは異なり、分化度による集積に差は認められなかった。大きさについても扁平上皮癌では SUR 評価に十分な大きさを有している症例がほとんどであった。その中でも、40 mm 以上の病変における mean SUR は 8.2 と 40 mm 未満の 6.1 に比して有意 ($p < 0.05$) に高集積であった。

分化度により集積に差が認められなかった点については、扁平上皮癌が壊死をきたしやすい腫瘍であり、壊死巣と気管支との間に交通が生じた結果、腫瘍に炎症性病変が合併することが原因として挙げられる。強い炎症では時に強い FDG 集積をきたすことが知られているが、

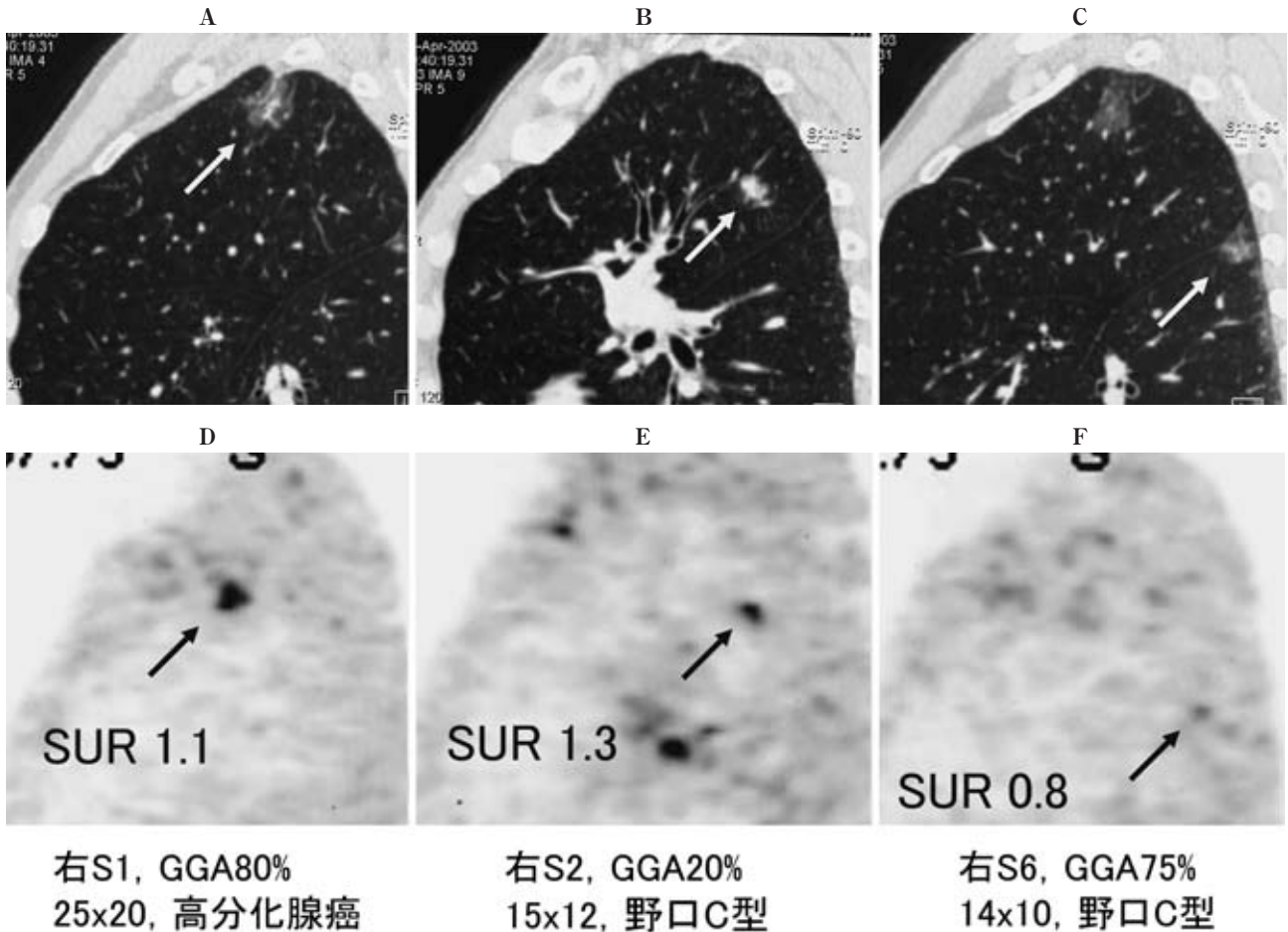


Figure 4. A 63-year-old man with an adenocarcinoma with mixed subtype and two Noguchi C type adenocarcinomas. CT shows two nodules with GGA areas (GGA area of 80% and 20%) in the right upper lobe and a nodule with a GGA area of 75% (A, B, C). FDG-PET revealed mean SURs of 1.1, 1.3 and 0.8 in each lesion (D, E, F). The smaller lesion with lower percentage area of GGA shows a relatively higher uptake than most GGA lesions. Partial volume effect, counter recovery effect, low uptake nature, and low tumor cell density can be the cause of decreased accumulation in small nodules and GGA containing lesions.

炎症あるいは腫瘍が集積に及ぼす影響の程度についてはさらに詳細な検討が必要である (Figure 4).

c) 小細胞癌への FDG 集積 (Figure 6)

小細胞癌は悪性度が高く、非小細胞癌とは治療戦略が異なるため、治療前の質的鑑別は必須である。悪性度の高さからは、FDG の高集積が予想されるが、非小細胞癌との質的な鑑別診断についてはオーバーラップする症例の多さが危惧される。

胸腔内に病変がとどまる limited disease と遠隔転移を伴う extensive disease とでは治療方針が異なり、正確な staging が必要とされるため、FDG-PET に対する期待が大きいところである。対側肺門部への腫瘍進展の有無は治療の際に重要な評価項目となるが、後述する生理的な集積のため、診断が確定できない場面を時折経験する。

我々が経験した 9 症例においては男性 5 例、女性 4 例

と性差は見られなかった。原発巣の大きさは 13 mm から 134 mm までの広範囲にわたり平均は 43 mm であり、視覚的には全ての病巣において集積は亢進していた。1 例をのぞいて mean SUR は 3.0 以上であり (8/9—89%)、平均は 5.6 であった。SUR の程度は特に扁平上皮癌と差違は指摘できず、FDG 集積のみによる鑑別は困難と考えられ、原発巣とリンパ節転移の程度など形態的情報を加味する必要がある。

VI. N 因子診断^{4,6,8-11,15-17,21-23}

N 因子は臨床的に最も重要な予後因子の一つであり、肺門リンパ節においてさえ転移が生じた場合、生存率は急速に低下する。また、縦隔リンパ節転移が生じている場合、基本的には手術適応からはずれるため、治療戦略を的確に選択するために N 因子臨床診断は非常に重要

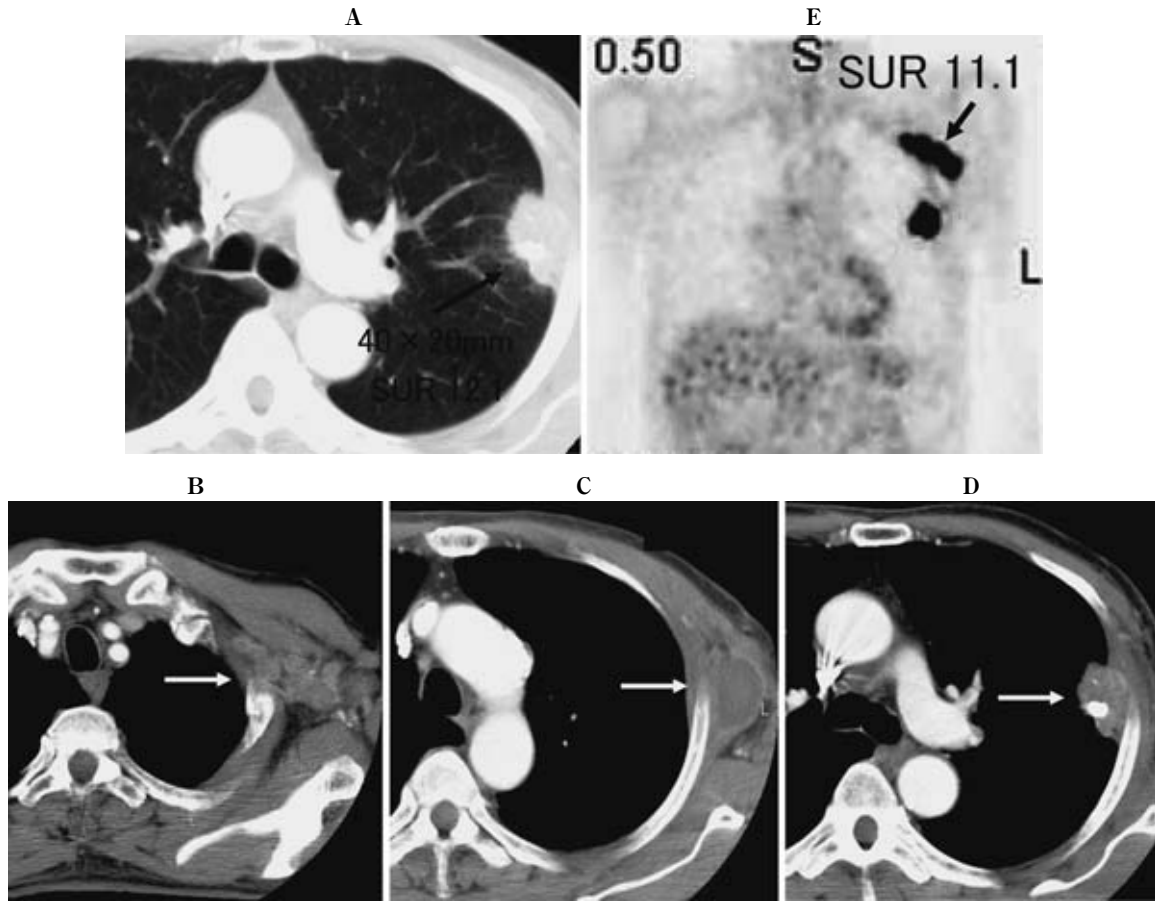


Figure 5. A 68-year-old man with a poorly differentiated adenocarcinoma with direct chest wall invasion and a cystic mass and axillary lymph nodes metastases. CT shows a lobulate mass with punctate calcifications in the left upper lobe with a mean FDG accumulation of 12.1 (A, B, C, D). The cystic mass in the chest wall shows no FDG accumulation, except for mild uptake in the wall of the lesion, and the left axillary nodes show an FDG uptake level of 11.1 that is similar to that of primary tumor.

である。

これまでのCTを用いた大きさによる病期診断では、縦隔リンパ節に限っても、感度、特異度、正診率ともにおおむね60%台の正診率である。腺癌に代表される、小さなリンパ節内への小転移巣(偽陰性)、扁平上皮癌に代表される、反応性のリンパ節腫大または腫瘍に対するsarcoid reaction(偽陽性)が問題点である。MRIや超音波内視鏡を用いた内部性状を評価することによる転移診断の向上が言及されているが、MRIについては報告が少なく、超音波内視鏡については、FDG-PETを上回る成績とは言い難いとされている。¹⁵

最近、定位放射線治療が、早期の肺癌に対しても有用性が報告されつつある。この場合、肺門リンパ節転移(N1)の有無により治療方法が異なってくるため、今後、N1の質的診断に対する要求も高まると考えられる。大きさを基準とした診断では、正常リンパ節が縦隔に比して小さいため、縦隔と同様の、短径10mmを用いた場合の

診断率は、縦隔リンパ節診断よりさらに劣っており、新たな診断法の開発が必要である。

FDG-PETによるN因子評価の検討が数多くなされているが、^{4,6,8-11,15-17,21-23} 多少の差はあるものの、一般的には、CT、MRI、201Tlシンチなど既存の診断法よりも優れた正診率が報告されている。

一方、比較的早期の肺癌では、従来の検査法と同等の正診率しか期待できないことも示唆され、評価するには慎重な態度が必要である。^{8-10,17}

本邦では、高齢者でのN因子評価に際しては、陳旧性結核性肉芽腫による偽陽性の危険性がより高くなる点に注意すべきである。欧米においてもhistoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosisなどの肉芽腫性疾患が背景に存在する地域では、同様に偽陽性の高さが問題点として知られている。²²

FDG-PETの有用性として特に陰性正診率の高さが注目され、当初の報告では、PET陰性の場合、縦隔鏡を省

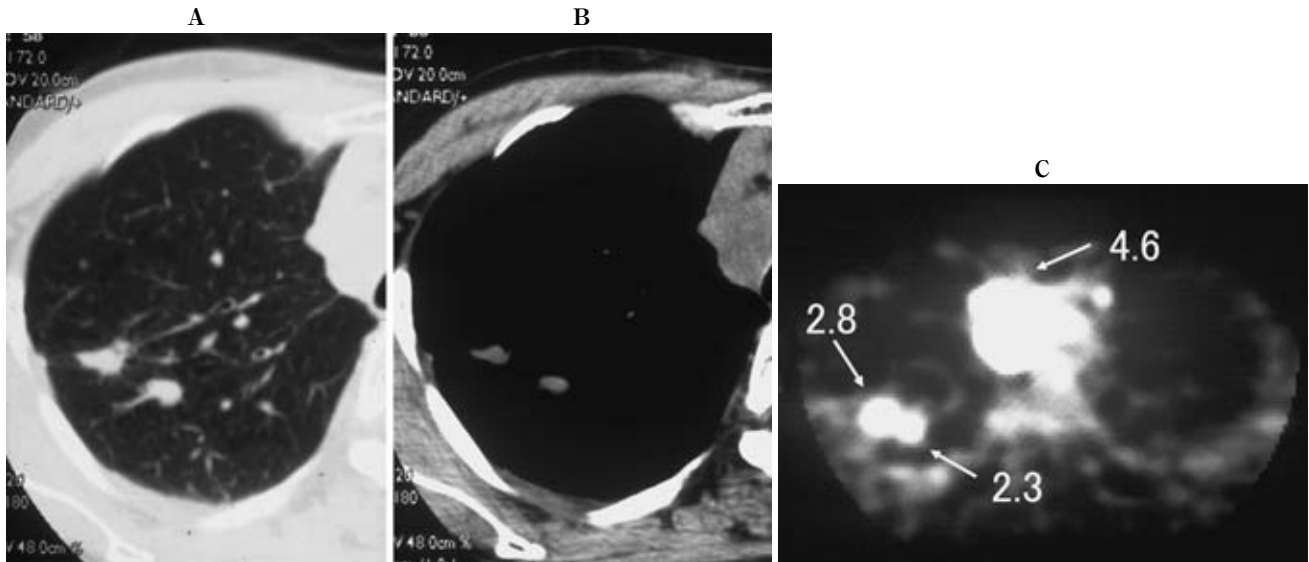


Figure 6. A 63-year-old woman with two small nodules in the right upper lobe that were diagnosed as small cell carcinoma. There are two tiny solid nodules in the right upper lobe with mediastinal lymphadenopathy (A, B). FDG-PET shows elevated accumulation with mean SUR level of 2.8 and 2.3 that are relatively high uptake value in contrast to their small size using visual criteria. It is important that the partial volume and counter recovery effect would affect the accumulation of FDG in small lesions.

略できるとされていた。²² 微小な転移の検出能には当然限界があるが、現在のところ、FDG-PETは、従来の画像診断よりは優れた信頼性が報告されている。一方、最近では、FDG-PETは、転移と確定することも、除外することもできないとする報告がなされており（感度、特異度、正診率が各々64%、77%、74%あるいは本邦では39%、79%、66%）、FDGの特徴を十分に理解した上で慎重に情報を扱う必要がある。^{8,17}

VII. M因子診断 (Figure 7)

肺癌における遠隔転移の診断に際して注意すべきは、肝、副腎、脳、骨である。³¹ 脳転移の検出にもっとも感度が高いのは造影MRIと考えられており、ついでCT、FDG-PETの成績である。しかしながら、神経症状が見られない場合の陰性正診率が95%とする報告もあり、有症状患者にのみ検査を行えば十分とする議論もある。²¹ 一方、初診時の精査で、手術適応患者の25%において遠隔転移が発見され、しばしば治療戦略が変更されるとの報告があり、術前全身検索が必要とする報告も認められ、見解は統一されていない。¹⁸

FDG-PETは局所の病期評価と同時に全身の転移巣評価が可能であり、現在施設ごとに様々な形で行われている治療前の諸検査を統合整理できる可能性がある。¹⁹ ただし、脳については生理的集積が高くFDG-PETによる評価が不適当な部位であるため、造影を加えたMRIによる評価が望ましい。¹⁹

全身FDG-PETの転移正診率は91%と従来法の80%より高いとされている。従来法で発見できなかった転移を、9%で検出でき、転移とされた10例(10%)がFDG-PETでは転移なし診断が可能である。¹⁸

骨転移診断も、変性疾患など偽陽性が多い骨シンチの87%に対し、FDG-PETが98%と有意に優れている。³¹ また、CTにて発見された13例の副腎結節をFDG-PETは全例良悪性の診断が可能であったとされている。¹⁹

肝は生理的集積が強く、不均等であり、FDGによる肝転移巣の描出には限界がある。しかし、CTも良性結節を過大評価する傾向があり、成績には大差がないとされている。¹⁸ 肺内転移についても、PETの98%に対し、CTが91%と、PETが優れるとされるがCTが多く良性小結節を検出することが一因と思われる。¹⁸

FDG-PETは全身のスクリーニングを高いレベルで網羅できるため、検査の簡素化に対する貢献度が大きいと考えられ、今後、病期診断にかかせない検査法として発展すると思われる。

まとめ

PET/CTの導入により、PET診断はさらに普及が進み臨床的重要性が増すことが予想される。臨床病期の診断は、治療戦略の決定、予後判定に重要性が高く、PETに対する期待は非常に大きいものがあつた。FDG-PETには限界の存在することは明らかであり、これまでの形態的診断の欠点を補い正診率が向上していることは疑う



Figure 7. A 53-year-old woman with a carcinoid tumor (pT1N1) who underwent screening examinations for diagnosing distant metastases.

Carcinoid has been reported to show low FDG accumulation. MRI demonstrated low intensity lesions at the left side of the sternum and L5 vertebra (A, B). Bone scan using ^{99m}Tc -DTPA shows obvious increased accumulation (C). FDG-PET demonstrates only mild uptakes that were inferior to that of ^{99m}Tc -DTPA in this patient. However, bone scans have the demerit of a high-false positive ratio due to degenerative diseases.

余地はないが、当初の報告されたほどの power ではないことも明らかになっている。PET の有する長所、短所を

十分に理解した上で臨床的に活用していく態度が望まれる。

REFERENCES

1. Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al. Differential diagnosis of lung cancer with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med*. 1990;31:1927-1932.
2. Patz EF Jr, Lowe VJ, Hoffman JM, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology*. 1993;188:487-490.
3. Dewan NA, Gupta NC, Redepennig LS, et al. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. *Chest*. 1993;104:997-1002.
4. 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*. 1997;202:441-446.
5. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al. FDG-PET in evaluation of aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun*. 2000;21:707-714.
6. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, et al. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology*. 2000;215:886-890.
7. Goo JM, Im JG, Do KH, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology*. 2000;216:117-121.
8. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1900-1905.
9. Shiraki N, Hara M, Ogino H, et al. False-positive and true-negative hilar and mediastinal lymph nodes on FDG-PET — radiological-pathological correlation. *Ann Nucl Med*. 2004;18:23-28.
10. Hara M, Shiraki N, Itoh M, et al. A problem in diagnosing N3 disease using FDG-PET in patients with lung cancer—high false positive rate with visual assessment. *Ann Nucl Med*. 2004;18:483-488.
11. Halter G, Buck AK, Schirrmeyer H, et al. Lymph node staging in lung cancer using [18F] FDG-PET. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;52:96-101.
12. Brink JA. PET/CT unplugged: the merging technologies of PET and CT imaging. *Am J Roentgenol*. 2005;184 (5 Suppl): S135-137.
13. Blodgett TM, Casagrande B, Townsend DW, et al. Issues, controversies, and clinical utility of combined PET/CT imaging: what is the interpreting physician facing? *Am J Roentgenol*. 2005;184 (5 Suppl): S138-145.
14. Shim SS, Lee KS, Kim BT, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*. 2005;236:1011-1019.
15. Franzius C. FDG PET: advantages for staging the mediastinum? *Lung Cancer*. 2004;45 (Suppl 2): S69-74.
16. Ukena D, Hellwig D. Value of FDG PET in the management of NSCLC. *Lung Cancer*. 2004;45 (Suppl 2): S75-78.
17. Takamochi K, Yoshida J, Murakami K, et al. Pitfalls in lymph node staging with positron emission tomography in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2005;47:235-242.
18. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole body PET. *Radiology*. 1999;212:803-809.
19. Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR*. 1997;168:1357-1360.
20. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;44:317-325.
21. Patz EF Jr, Lowe VJ, Goodman PC, et al. Thoracic nodal staging with positron emission tomography (PET) and 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1995;108:1617-1621.
22. Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F] FDG positron emission tomography (PET). *Thorax*. 1997;52:438-441.
23. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:2142-2419.
24. 東光太郎, 上田善道, 柳下雅美, 他. 肺癌リンパ節転移検出における FDG PET と Tl SPECT の比較. 臨床放射線. 1999;44:191-197.
25. Bakheet SM, Saleem M, Powe J, et al. F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin Nucl Med*. 2000;25:273-278.
26. 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*. 1992;33:1972-1980.
27. Kim BT, Kim Y, Lee KS, et al. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR*. 1998;170:935-939.
28. Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, et al. FDG-PET in the evaluation of aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathological features. *Nucl Med Commun*. 2000;21:707-714.
29. Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, et al. Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with [18F] FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1778-1785.
30. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, et al. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with non-small cell lung carcinoma. *Cancer*. 1998;83:918-924.
31. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:225-230.