

Uvajanje preiskave PET/CT na Onkološkem inštitutu

Barbara Videgar - Kralj

Uvod

Preiskava PET/CT je sestavljena iz dveh delov – pozitronske emisijske tomografije (PET) in računalniške tomografije (CT). PET je funkcionalna slikovna preiskava, pri kateri z vbrizganimi radiofarmaki – biološko aktivnimi substancami (sladkorji, aminokislina, nukleozidni analogi, hormoni ...) , označenimi s pozitronskimi sevalci (^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , ^{68}Ga ...) – zaznavamo presnovo, proliferacijo, celično viabilnost, hipoksijo ali perfuzijo tkiv. Sočasno izveden CT omogoča natančno lokalizacijo s PET vidnih procesov v telesu, s čimer izboljša natančnost preiskave (1).

Preiskava PET/CT se uporablja predvsem v onkologiji, pa tudi v nevrologiji (za ugotavljanje Alzheimerjeve in Parkinsonove bolezni, epileptičnih žarišč), kardiologiji (ugotavljanje viabilnosti miokarda) ter pri ugotavljanju vnetij in okužb.

Preiskavo PET/CT smo na Oddelku za nuklearno medicino Onkološkega inštituta po večletnih prizadevanjih in pripravah začeli opravljati v septembru 2007.

Radiofarmak ^{18}F fluorodeoksiglukoza (^{18}F -FDG)

Pri preiskavi uporabljamo ^{18}F -FDG, ki je tudi v svetu najpogosteje uporabljen radiofarmak v diagnostiki PET, posebno v onkologiji (2). Razlogov za to je več. Pozitronski sevalec ^{18}F s svojo razmeroma dolgo razpolovno dobo (109,8 min) omogoča daljši transport, kratkoživost večine drugih pozitronskih izotopov pa zahteva neposredno bližino ciklotrona, kjer ti izotopi nastajajo.

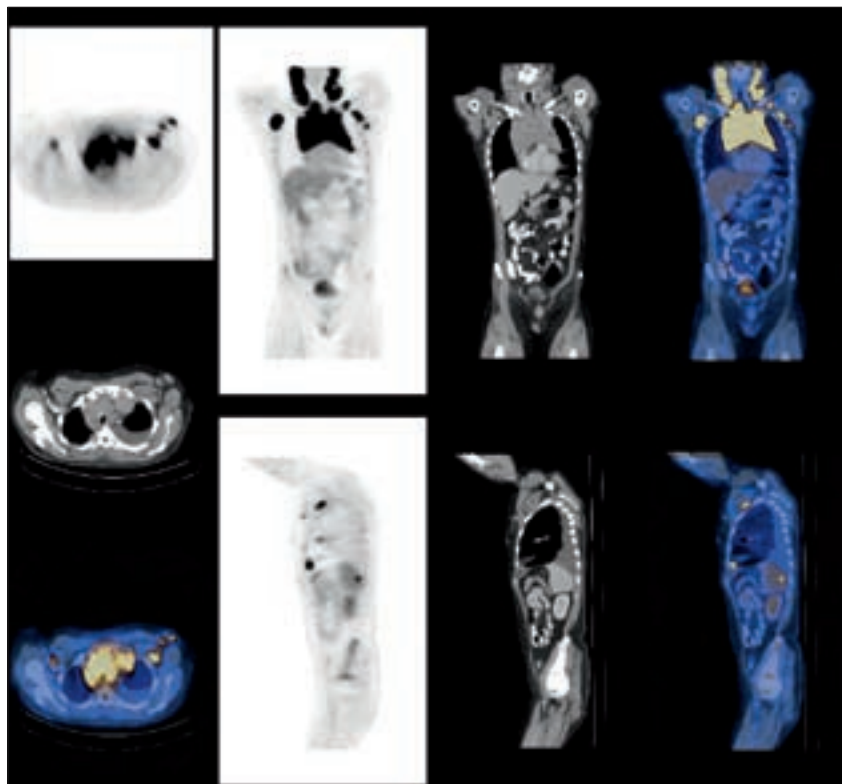
FDG je analog glukoze. Njen privzem v celice poteka po normalnih glukoznih poteh, po fosforilaciji v celici pa nadaljnja razgradnja FDG-6-fosfata (v katero sicer vstopa glukoza-6-fosfat) ni mogoča, zato ostane ujeta v celicah (3, 4). Med prvimi spremembami, ki nastopijo v sklopu maligne transformacije celic, je ravno povečanje aktivnosti transportnih beljakovin in encimov, ki sodelujejo pri presnovi glukoze (5), kar nam omogoči prikaz rakavih tkiv, še preden nastopijo zaznavne morfološke spremembe. Na ^{18}F -FDG ni znanih alergij.

Indikacije

FDG-PET/CT se v onkologiji uporablja za:

- opredelitev lastnosti tkiv, kadar z drugimi metodami ni mogoča (npr. razlikovanje med brazgotino in rakavim tkivom, benignimi in malignimi tumorji),
- zgodnejše in natančnejše ugotavljanje razširjenosti bolezni, njene ponovitve ali ostanka po zdravljenju (slika 1),
- zgodnje ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja,
- natančnejše določanje obsevalnih polj.

Preiskava pa ni primerna za vse vrste rakavih obolenj in za vse primere znotraj neke vrste raka.



Slika 1. Ugotavljanje razširjenosti bolezni pri bolniku s Hodgkinovim limfomom: jasno patološko kopičenje ^{18}F -FDG prikazuje limfomsko infiltracijo v mediastinumu, v bezgavkah obojestransko na vratu, supraklavikularnih regijah, obeh pazduhah, pljučnih hilusih, kardiofreničnem kotu in v vranici. Prikaz slik PET in CT ter zlitja obojih v treh projekcijah.

Glavne indikacije za FDG-PET so s pomočjo podatkov iz literature postavili na tretji interdisciplinarni konferenci

nemškega združenja za nuklearno medicino "Onko-PET III" v juliju in septembru 2000 (6). Glede na klinično uporabnost so jih razvrstili v pet skupin:

- 1a – dokazana klinična uporabnost,
- 1b – klinična uporabnost v večini primerov,
- 2 – klinična uporabnost v posameznih primerih,
- 3 – klinična uporabnost zaradi pomanjkanja podatkov neznana,
- 4 – redka klinična uporabnost.

Najpomembnejše indikacije (1a in 1b) so zbrane v tabelah 1 do 3.

1. a	1. b
<ul style="list-style-type: none"> • opredelitev (benigen/maligen) pljučnega nodusa pri bolnikih s povečanim tveganjem za operacijo • opredelitev (vnetje/malignom) tumorja trebušne slinavke • ugotavljanje izvora zasevkov na glavi in vratu • opredelitev (brazgotina/ponovitev), ugotavljanje dediferenciacije in najprimernejšega mesta za biopsijo pri visoko malignih gliomih 	<ul style="list-style-type: none"> • opredelitev (benigen/maligen) pljučnega nodusa pri bolnikih brez povečanega tveganja za operacijo • opredelitev (benigen/maligen) kostnih in mehko tkivnih tumorjev oz. ugotavljanje biološke agresivnosti • ugotavljanje diferenciranosti pri možganskih tumorjih • opredelitev med možganskim limfomom in toksoplazmozo

Tabela 1. Indikacije za opredelitev primarnega tumorja.

1. a	1. b
<ul style="list-style-type: none"> • rak požiralnika • rak glave in vratu (za prizadetost bezgavk) • pljučni rak (razen za možganske zasevke) 	<ul style="list-style-type: none"> • rak dojke (le pri tumorjih > 2 cm) za prizadetost bezgavk • Hodgkinova bolezen • visoko maligni Nehodgkinov limfom • maligni melanom (v primeru znanih zasevkov v bezgavkah ali Breslow > 1,5 mm)

Tabela 2. Indikacije za ugotavljanje razširjenosti bolezni.

1. a	1. b
<ul style="list-style-type: none"> • diferenciran rak ščitnice (radiojod-negativne lezije) • rak glave in vratu (ponovitev) • kolorektalni rak (ponovitev) • pljučni rak • visoko maligni Nehodgkinov limfom (kontrola zdravljenja) • maligni melanom 	<ul style="list-style-type: none"> • diferenciran rak ščitnice (radiojod-pozitivne lezije) • rak trebušne slinavke (ponovitev) • kolorektalni rak (kontrola zdravljenja) • Hodgkinova bolezen (kontrola zdravljenja)

Tabela 3. Indikacije za ugotavljanje ponovitve bolezni ter kontrole zdravljenja.

Izbira bolnika za preiskavo

Bolnika na preiskavo PET/CT na naš oddelek napoti specialist ustreznega področja z ustrezno napotnico. Ob tem mora upoštevati kontraindikacije za preiskavo:

- nosečnost,
- izrazit strah pred zaprtimi prostori,
- nezmožnost mirovanja (vsaj 30 minut) leže na hrbtu,
- dojenje (po preiskavi ga je treba prekiniti vsaj za 6 ur),
- neurejena sladkorna bolezen (glukoza namreč tekmuje s FDG in tako ob zvišani ravni v krvi zmanjša diagnostično vrednost preiskave, preiskavo pa bi morali opustiti pri vrednosti krvnega sladkorja 11 mmol/l, tj. pri 200 mg/dcl) (7).

Priprava bolnika in potek preiskave

Bolnik pred preiskavo prejme pisna navodila. Vsaj šest ur pred preiskavo ne sme piti pijač z ogljikovimi hidrati in jesti. Tudi zadnji obrok pred preiskavo naj vsebuje čim manj ogljikovih hidratov, lahko pa je bogat z beljakovinami in maščobami. Pomembno je, da je bolnik za preiskavo dobro hidriran, zato mora že dan prej piti dovolj vode, na dan preiskave pa še približno en liter. Tako izboljšamo diagnostično vrednost preiskave in hkrati zmanjšamo dozo sevanja, ki jo prejme bolnik (8).

Sladkorni bolniki pred preiskavo ne smejo vzeti zdravil za sladkorno bolezen, inzulina pa ne smejo vzeti vsaj dve uri pred preiskavo. Poveča namreč privzem FDG v srce, skeletne mišice in jetra (enak vzorec je videti tudi, če bolnik pred preiskavo jé). Vrednost krvnega sladkorja preverimo neposredno pred preiskavo. Če je prevelika, lahko bolniku vbrizgamo 2 do 5 IE inzulina, preiskavo pa nato odložimo vsaj za eno uro, da zmanjšamo neželeni učinek inzulina (9).

Sledi intravenozna aplikacija ¹⁸F-FDG z aktivnostjo 5,18 MBq (0,14 mCi)/kg telesne teže in nato enournno mirovanje. V tem času se ¹⁸F-FDG ustrezno razporedi po telesu, z mirovanjem pa dosežemo manjši prehod ¹⁸F-FDG v skeletno mišičje. Kopičenje ¹⁸F-FDG zaznamo z napravo PET/CT (slika 2).



Slika 2. Naprava PET/CT, sestavljena iz preiskovalne mize, iz delov CT (prvi obroč) in PET (drugi obroč).

Navadno snemamo od lobanjske baze do sredine stegen, skupaj približno 30 minut. Ob nekaterih indikacijah (npr. pri malignem melanomu ali če je problem zunaj tega področja) lahko posnamemo tudi vse telo. Pri preiskavi najprej naredimo CT, ki pomaga odkriti lokalizacijo kopičenja ¹⁸F-FDG in korekcijo atenuacije gama žarkov (korigira oslabitev gama žarkov zaradi potovanja skozi tkiva). Izjemoma (kadar bolnik potrebuje diagnostični CT širšega območja in ga do preiskave PET/CT še ni opravil) pa CT v sklopu preiskave izvedemo kot diagnostični CT – bolniku apliciramo kontrastno sredstvo (peroralno in intravenozno) in prilagodimo protokol snemanja (10). Nato sledi PET. Ves čas preiskave mora bolnik nepremično ležati na preiskovalni mizi.

Po preiskavi odide domov ali na oddelek. Uporabljena količina radioaktivnosti je razmeroma majhna in hitro upada, zato bolnik za okolico ne predstavlja nevarnosti.

Interpretacija izvidov

Izvide interpretiramo specialisti na oddelku za nuklearno medicino, pri interpretaciji morfoloških sprememb, vidnih s CT, pa sodelujejo tudi radiologi. V primeru diagnostičnega CT radiologi napišejo še samostojni izvid.

Interpretacijo izvidov otežuje fiziološko kopičenje ^{18}F -FDG (slika 3), kopičenje v benignih spremembah in odsotnost kopičenja v nekaterih malignih spremembah, kar pripomore k lažno pozitivnim in lažno negativnim izvidom.

Fiziološko kopičenje ^{18}F -FDG

a) Kopičenje v sečilih

^{18}F -FDG se iz telesa izloča skozi sečila, zato je njeno kopičenje v votlem sistemu ledvic, sečevodih in sečnem mehurju intenzivno. Intenziteto kopičenja lahko zmanjšamo s pospešitvijo diureze.

b) Kopičenje v skeletnih mišicah

Povečano kopičenje ^{18}F -FDG je videti v skeletnih mišicah, kadar so izpostavljene naporu, zato mora bolnik ob aplikaciji ^{18}F -FDG in pred snemanjem počivati. Da bi preprečili kopičenje v glasilkah, se mora izogibati tudi govoru.

c) Kopičenje v srčni mišici

Intenziteto fiziološkega kopičenja v srčni mišici lahko zmanjšamo z dolgotrajnejšim postenjem (vsaj 12 ur), saj v tem primeru miokardne celice namesto glukoze presnavljajo maščobne kisline (11).

d) Kopičenje v gastrointestinalnem traktu

Kopičenje v črevesju je prisotno predvsem v mišicah črevesne stene, manj pa v lumnu in sluznici. Najintenzivnejše je v cekumu, ascendentnem kolonu in rektosigmoidu, prisotno pa je tudi v preostalem debelem in tankem črevesju. Zmerno difuzno kopičenje je normalno tudi v gastroezofagealnem prehodu in želodcu.

e) Kopičenje v rjavem maščevju

Rjavo maščevje v človeškem telesu ustvarja toploto. Kopičenje ^{18}F -FDG v rjavem maščevju se pogosteje pojavlja pri ženskah in mlajših ljudeh, predvsem kadar so izpostavljeni mrazu, zato priporočamo topla oblačila, bolnike pa pred preiskavo pokrijemo (12).

f) Kopičenje v možganih

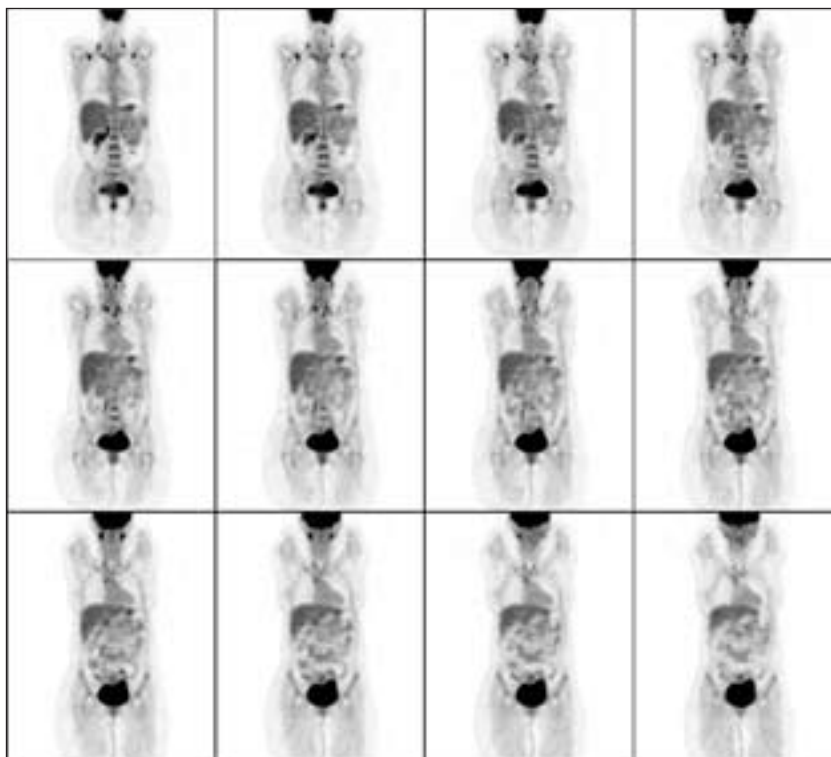
Intenzivno kopičenje je v bazalnih ganglijah in možganski skorji, zato preiskava ni primerna za ugotavljanje možganskih zasevkov.

g) Kopičenje v obustnih slinavkah

^{18}F -FDG se kopiči v obustnih slinavkah in se izloča v slini (13).

h) Kopičenje v limfatičnem tkivu

^{18}F -FDG se kopiči v limfocitih in makrofagih, zato je na scintigramu vidno intenzivnejše kopičenje v limfatičnem tkivu Waldeyerjevega obroča, predvsem pri otrocih pa tudi



Slika 3. Fiziološko kopičenje ^{18}F -FDG: pri bolnici izraženo predvsem v možganski skorji, obustnih slinavkah, nebnicah, sečilih, krakih prepone ter v rjavem maščevju na vratu, supraklavikularno in v obeh pazduhah.

v timusu (14, 15). Blago difuzno kopičenje je videti še v kostnem mozgu in vranici.

i) Kopičenje v jetrih

V jetrih je zmerno difuzno kopičenje ^{18}F -FDG, ki pa je pogosto neenakomerno.

Lažno pozitivni izvidi kot posledica fiziološkega kopičenja ^{18}F -FDG nastopijo, kadar je kopičenje nesimetrično ali bolj lokalizirano, lažno negativni izvidi pa, kadar fiziološko kopičenje prekrije patološko kopičenje v neposredni bližini.

Drugi vzroki za lažno pozitivne in lažno negativne izvide

a) Predhodni posegi ali zdravljenja

Kopičenje ^{18}F -FDG je prisotno na mestu biopsij in v kirurških ranah.

Radioterapija in kemoterapija lahko povzročata lažno pozitivne izvide zaradi kopičenja v vnetjih in lažno negativne izvide zaradi začasne blokade kopičenja ^{18}F -FDG v tumorskih lezijah. Ti učinki lahko trajajo tudi do sedem tednov po kemoterapiji (16) in pet mesecev po obsevanju (17). Hematopoetski rastni faktorji povzročijo intenzivno kopičenje v kostnem mozgu in vranici (18).

Da bi se izognili napačni interpretaciji, so priporočeni naslednji intervali med zdravljenjem in preiskavo:

- biopsija: 1 teden,
- operacija: 6 tednov (odvisno od invazivnosti posega),
- kemoterapija: 4 do 6 tednov,
- radioterapija: 4 do 6 mesecev,
- hematopoetski rastni faktorji: 5 dni (19).

b) Zlomi

Intenzivnost kopičenja ^{18}F -FDG v benignih zlomih je odvisna od mesta, stopnje in starosti zloma. Navadno je kopičenje videti do osem tednov po zlomu (20).

c) Vnetja/okužbe (npr. piogene okužbe, granulomatozne bolezni, vnetno-degenerativne spremembe sklepov, limfadenitis, ateroskleroza, pankreatitis ...) in nekatere benigne spremembe (npr. golša, adenomi ščitnice ter obščitnic, hiperplazija obščitnic in nadledvičnic, ginekomastija, polipi, leiomiomi ...) Kopičenje ^{18}F -FDG v benignih procesih in spremembah je navadno blago ali zmerno, vendar pa je v primeru intenzivnega procesa in pri nekaterih etiologijah (npr. pri sarkoidozi ali tuberkulozi) lahko tudi jasno patološko (21).

d) Maligne lezije, manjše kot 5 do 7 mm

Zaznavanje lezij je omejeno z njihovo velikostjo. Preiskava je manj občutljiva pri majhnih lezijah, vendar je možna tudi pri lezijah, manjših od petih milimetrov, če so metabolično močno aktivne in ležijo na območju, kjer je fiziološko kopičenje majhno in kjer med preiskavo ni večjih premikov.

e) Odsotnost kopičenja ^{18}F -FDG v nekaterih malignomih Predvsem počasi rastoči in dobro diferencirani malignomi slabo ali sploh ne kopičijo ^{18}F -FDG, zato je v teh primerih preiskava le redko indicirana.

Taki so npr. rak prostate, ledvic, mucinozni raki, neuroendokrini tumorji, bronhoalveolarni rak, lobularni rak dojke, nizko maligni sarkomi.

f) Premikanje med preiskavo

Hoteni gibi in fiziološki premiki (npr. dihalni gibi) med preiskavo lahko povzročijo neustrezno zlitje slik PET in CT, s tem pa neustrezno interpretacijo izvida (lažno pozitivno, lažno negativno ali oboje hkrati). Najpogosteje je to opazno pri lezijah na pljučni bazi ali v zgornjem delu jeter (22).

g) Paravenozni prehod ^{18}F -FDG

V primeru delno paravenoznega vbrizga je na mestu prehoda in v drenažnih bezgavkah videti lažno pozitivno kopičenje.

h) Artefakti

Korekcija atenuacije gama žarkov s CT povzroči, da je na mestih vsajenih ali apliciranih gostih materialov v telesu (kot so npr. kovinske zobne ali ortopedske proteze, koncentrirano intravensko in peroralno kontrastno sredstvo) prikazano lažno povečano kopičenje ^{18}F -FDG. Da bi se izognili napačni interpretaciji, moramo v teh primerih scintigrame PET primerjati s korekcijo atenuacije gama žarkov in brez nje.

Določanje SUV (Standardized Uptake Value)

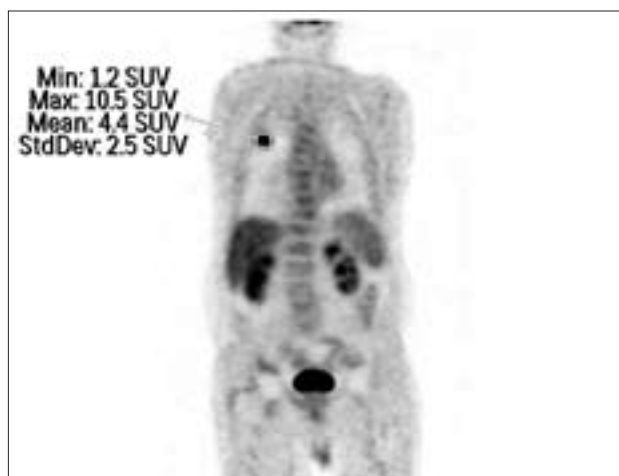
Pri interpretaciji nam je včasih v pomoč določanje SUV (slika 4).

SUV je semikvantitativna metoda, ki meri aktivnost interesnega območja in je normalizirana na telesno težo in aplicirano aktivnost – če bi bila aplicirana aktivnost enakomerno razporejena po vsem telesu, bi bila vrednost SUV povsod približno ena (23).

Formula za izračun SUV: aktivnost interesnega območja (mCi/mL) x telesna teža (g) / aplicirana aktivnost (mCi).

Določanje SUV uporabljamo za lažje razlikovanje med malignimi in benignimi spremembami, predvsem pa za ugotavljanje odgovora tumorja na zdravljenje. Vendar pa na SUV vpliva mnogo dejavnikov:

- bolnikova telesna teža – pri težjih bolnikih je izmerjeni SUV previsok (zaradi nizke razporeditve ^{18}F -FDG v maščevju), čemur se lahko izognemo tako, da v formuli uporabimo bolnikovo suho telesno težo ali telesno površino namesto telesne teže,
- interval med aplikacijo ^{18}F -FDG in izvedbo snemanja – SUV v prvih dveh urah počasi narašča,
- krvni sladkor – nizek SUV pri povišanem krvnem sladkorju,
- prostornina lezije – majhne lezije imajo zaradi volumnskega efekta lažno nizek SUV,
- paravenozna aplikacija – podcenjen SUV,
- vrsta naprave in rekonstrukcijski programi, ki jih uporabljamo pri preiskavi.



Slika 4. Primer določanja SUV v pljučnem tumorju.

Ob vsem tem pa moramo upoštevati še, da imajo lahko tudi nekatere benigne spremembe visok SUV (npr. sarkoidoza) in da nekateri malignomi slabše kopičijo ^{18}F -FDG. SUV je torej le pomagalo in ne glavno merilo za interpretacijo.

Načrti

Načrtujemo še uporabo drugih radiofarmakov – za tumorje, ki slabo kopičijo ^{18}F -FDG (npr. ^{18}F -DOPA za neuroendokrine tumorje), uvajamo tudi respiratorno sproženo snemanje PET, s čimer se bomo izognili artefaktom zaradi dihanja. Tesneje bomo sodelovali tudi z oddelkom za radioterapijo, kjer bo potekalo načrtovanje obsevalnih polj na podlagi preiskave PET.

Sklep

Ob pravilno izbranih indikacijah, upoštevanju kontraindikacij in možnih vplivov na razporejanje radiofarmaka je PET/CT odlična diagnostična metoda, ki nam omogoča zgodnjo izbiro najustreznejšega zdravljenja za bolnika.

Viri

1. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4357–4368.
2. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 150–185.

3. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897–916.
4. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 1979; 6: 371–388.
5. Weber G. Enzymology of cancer cells (second of two parts). *N Engl J Med* 1977; 296: 541–551.
6. Reske SN, 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; 28: 1707–1723.
7. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, et al. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer – a PET study. *J Nucl Med* 1993; 34: 1–6.
8. Hamblen SM, Lowe VJ. Clinical 18F-FDG oncology patient preparation techniques. *J Nucl Med Technol* 2003; 31: 3–7.
9. Turcotte E, Bernard F, Boucher L, Verreault J. Use of I.V. insulin to reduce blood glucose levels before FDG-PET scanning in diabetic patients. *J Nucl Med* 2000; 41: 294 P.
10. Kuehl H, Veit P, Rosenbaum SJ, et al. Can PET/CT replace separate diagnostic CT for cancer imaging? Optimizing CT protocols for imaging cancers of the chest and abdomen. *J Nucl Med* 2007; 48 (suppl.):45S–70S.
11. Beanlands RSB, Ruddy TD, Mahhadi J. Myocardial viability. In: Wahl RL, ed. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 334–350.
12. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. »USA-Fat«: prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2003; 44: 1267–1270.
13. Stahl A, Dzewas B, Schwaiger M, Weber WA. Excretion of FDG into saliva and its significance for PET imaging. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 214–216.
14. Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, et al. Combined PET-CT in the Head and Neck. Part 1. Physiologic, Altered Physiologic, and Artfactual FDG Uptake. *RadioGraphics* 2005; 25: 897–912.
15. Alibazoglu H, Alibazoglu B, Hollinger EF, et al. Normal thymic uptake of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 597–600.
16. Guay C, Lepine M, Verreault J, Bernard F. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for posttreatment evaluation. *J Nucl Med* 2003; 44: 1225–1231.
17. Peng N, Yen S, Liu W, et al. Evaluation of the effect of radiation therapy to nasopharyngeal carcinoma by positron emission tomography with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Clin Positron Imaging* 2000; 3: 51–56.
18. Hollinger EF, Alibazoglu H, Ali A, et al. Hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake simulates the appearance of diffuse metastatic disease on whole-body PET imaging. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 93–98.
19. Alavi A, Lin CE. Patient Preparation. In: Alavi A, Lin CE, eds. *PET and PET/CT. A Clinical Guide*. New York: Thieme, 2005: 23–27.
20. Shon IH, Fogelman I. F-18 FDG positron emission tomography and benign fractures. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 171–175.
21. Toner GC, Bosl GJ. Sarcoidosis, »sarcoid-like lymphadenopathy« and testicular germ cell tumors. *Am J Med* 1990; 89: 651–656.
22. Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, et al. Clinically significant inaccurate localization of lesions with PET/CT: frequency in 300 patients. *J Nucl Med* 2003; 44: 240–243.
23. Thie J. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med* 2004; 45: 1431–1434.