

《技術報告》

## 糖代謝型腫瘍イメージング剤 $^{18}\text{F}$ -FDG〔2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース ( $^{18}\text{F}$ )〕の腫瘍内における代謝の様相

新村 俊幸\*      根本 昌宏\*\*      猪野 宣人\*      倉見 美規\*

要旨  $^{18}\text{F}$ -FDG の腫瘍細胞内の代謝物について検討を行った。担癌マウスに  $^{18}\text{F}$ -FDG を投与し、投与後 5 分、1 時間、3 時間の腫瘍内代謝物の評価を行った。検出された代謝物は  $^{18}\text{F}$ -FDG のほか、 $^{18}\text{F}$ -FDM、 $^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体、 $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体と 3 種の未同定成分であった。投与後 5 分では、代謝物の約 88% が  $^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体であったが、3 時間後では約 53% まで減少した。一方、投与後 5 分から  $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体が検出され、3 時間後では約 38% となった。以上より、 $^{18}\text{F}$ -FDG は腫瘍内に取り込まれた後、速やかにリン酸化され、その多くが  $^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体または  $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体として存在することが確認された。これらの結果は、既知の FDG の挙動と同等のものであると考えられ、企業供給システムで製造される FDG により、これまでに蓄積された情報を生かした利用が可能であると考えられる。

(核医学 40: 31-38, 2003)

### I. 緒 言

グルコースの 2 位の水酸基を、ポジトロン放出核種であるフッ素 18 で置換した [ $^{18}\text{F}$ ]-2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース ( $^{18}\text{F}$ -FDG と略す) は、糖代謝のイメージング剤として開発された製剤である。また、腫瘍細胞においては本来嫌気的な糖分解系である解糖系 (乳酸合成系) が好氣的条件下においても著しく亢進している<sup>1,2)</sup>。グルコースの類似化合物である  $^{18}\text{F}$ -FDG により糖代謝の観点から正常細胞と腫瘍細胞との判別が可能であると考えられ、腫瘍イメージングへの利用が多く報告され

ている<sup>3)</sup>。われわれは、 $^{18}\text{F}$ -FDG の腫瘍イメージング剤としての利用を目的とし、その大量製造法を確立し、さらに非臨床試験の結果として正常ラット、ウサギおよび腫瘍マウスにおける体内動態について報告した<sup>4)</sup>。

FDG の腫瘍内における代謝に関しては様々な研究がなされている。細胞内に取り込まれた FDG は、ヘキソキナーゼによるリン酸化を受けて FDG-6 リン酸になるが、2 位の水酸基がフッ素に置換されているため、エンジオール中間体を形成することができず、フルクトース体への異性化は起こらないとされている<sup>5,6)</sup>。一方、脱リン酸化に関与するグルコース-6-ホスファターゼ活性は腫瘍細胞で著しく減少しているため<sup>7-10)</sup>、脱リン酸化はほとんど起こらない。この結果、腫瘍細胞内に取り込まれた FDG はリン酸化体として細胞内に貯留することとなる。

本報告では、実際に腫瘍細胞中の FDG 代謝物に着目し、 $^{18}\text{F}$  標識体がどのような化学種として存在するのかを検討し、企業による供給システム

\* 日本メジフィジックス株式会社  
研究開発本部創薬研究所

\*\* 日本赤十字北海道看護大学基礎科学講座  
受付：14 年 5 月 16 日

最終稿受付：14 年 9 月 24 日

別刷請求先：千葉県袖ヶ浦市北袖 3-1 (☎ 299-0266)  
日本メジフィジックス株式会社  
研究開発本部創薬研究所

新 村 俊 幸

で製造された FDG 注射剤が、これまでに各 PET 施設において個別に合成・検討された、有用性が明らかとなっている FDG と同等の腫瘍内代謝特性を有することを確認した。

## II. 試料および方法

### 1. 製法

Hamacher らの方法に準拠して、 $^{18}\text{F}$ -FDG を製した<sup>11)</sup>。

### 2. 処方

本剤は 1 バイアル (2 ml) あたり  $^{18}\text{F}$ -FDG を 185 MBq ( $^{18}\text{F}$  として、検定日時において) を含むほか、溶剤として注射用水および生理食塩液を含む。

### 3. 腫瘍の移植および本剤の投与

BALB/C 系 (SPF) 雌性マウスの左肩皮下にトコカル針を用いて癌組織 (コロン 26, 約 1 mm 片) の移植を行った。14 日後、腫瘍の定着が確認され、かつ外観および挙動に異常のないものを担癌マウスとして用いた。試験時の腫瘍径の平均値は約 12 mm であった。

本剤の投与前 6 時間に絶食を施行し、無麻酔下で担癌マウス (各群 3 匹) の尾静脈より本剤 0.1 ml (検定日時において 9.25 MBq) を急速に一回投与し、投与後 5 分、1 時間および 3 時間に下行大動脈から採血して放血屠殺した。

### 4. 腫瘍ホモジネートの作製

投与後 5 分、1 時間および 3 時間に屠殺した担癌マウスの腫瘍塊を摘出した。腫瘍塊をはさみで細かく切った後、1% トライトン-X100 を 0.6  $\mu\text{l}$  含

む 100 mmol/l トリス緩衝液 (pH 8.0) 1 ml 中に懸濁させ、ポリトロン (キネマティカ AG 社製: PT1200 型) でミキシングし、腫瘍ホモジネートとした。

### 5. 腫瘍内リン酸化体の検索

腫瘍ホモジネート 0.2 ml に 1 mol/l 過塩素酸溶液を 0.1 ml 添加し、混合した後、遠心分離 (2,000 g, 室温, 6 分間) した。上清に中和溶液 (最終濃度として, 2 mol/l 水酸化カリウム, 0.4 mol/l イミダゾールおよび 0.4 mol/l 酢酸カリウムを含む) を適量加えて中和した後、再度同じ条件で遠心分離し、得られた上清を薄層クロマトグラフ法による分析用の試料とした。なお、本方法における放射能の抽出率は約 80% であった。

### 6. リン酸化体の母骨格の同定

リン酸化体のままでは糖部分の母骨格が同定できないため、アルカリホスファターゼによる脱リン酸化処理を行った試料を薄層クロマトグラフ法による分析用の試料とした。

腫瘍ホモジネート 0.2 ml にアルカリホスファターゼ 14.3  $\mu\text{l}$  (20 U), 100 mmol/l トリス緩衝液 (pH 8.0) 溶液 185.7  $\mu\text{l}$  を添加し、37°C のインキュベーター (ヤマト科学株式会社製: BF200 型) 中で 30 分間酵素反応を行った。1 mol/l 過塩素酸溶液 0.2 ml を添加して反応を停止させ、遠心分離 (2,000 g, 室温, 6 分間) し上清を得た。上清に中和溶液 (最終濃度として, 2 mol/l 水酸化カリウム, 0.4 mol/l イミダゾールおよび 0.4 mol/l 酢酸カリウムを含む) を適量加えて中和した後、再度

Table 1 Rf value of metabolites

Metabolites	Rf value		
	Before AP* treatment	After AP* treatment	
Identified	$^{18}\text{F}$ -FDG	0.52	0.52
	$^{18}\text{F}$ -FDM	0.44	0.44
	$^{18}\text{F}$ -FDG-phosphate	0.00	0.52
	$^{18}\text{F}$ -FDM-phosphate	0.00	0.44
Unidentified	$^{18}\text{F}$ -metabolite-1	0.00	0.00
	$^{18}\text{F}$ -metabolite-2	1.00	1.00
	$^{18}\text{F}$ -metabolite-4	0.25	0.25

\* AP: Alkaline phosphatase

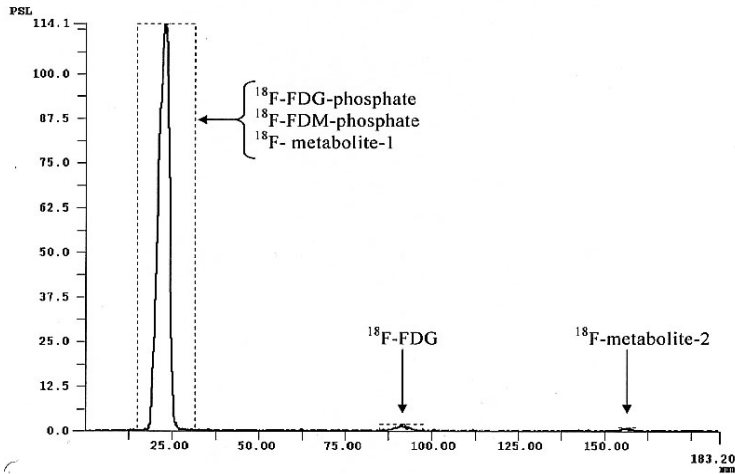


Fig. 1 Thin-layer chromatogram of metabolites in tumor at 5 min after i.v. injection of  $^{18}\text{F}$ -FDG.

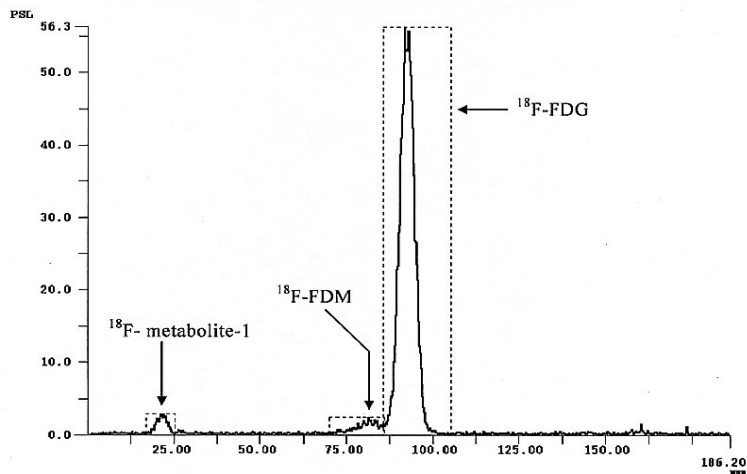


Fig. 2 Thin-layer chromatogram of dephosphorylated metabolites in tumor at 5 min after i.v. injection of  $^{18}\text{F}$ -FDG.

同じ条件で遠心分離し、得られた上清を薄層クロマトグラフ法による分析用の試料とした。なお、アルカリホスファターゼ処理後の試料の TLC 分析結果において、リン酸化体が完全に消失したことより、脱リン酸化反応は完全に進行したものと判断した。

#### 7. 代謝物の同定

Rijn らの方法<sup>12)</sup> に準拠し、シリカゲル 60 (2 ×

20 cm, メルク社製, 使用前日に噴霧器を用いて 10% リン酸一ナトリウム溶液を噴霧し, 風乾する操作を 2 回繰り返した) を支持体とし, アセトニトリル・水混液 (95 : 5) で 5 cm 展開後, ドライヤーを用いて支持体を風乾し, 続いて 6.5 cm 展開し同様に風乾した。さらに, 8 cm, 9.5 cm, 11 cm, 12.5 cm, 15.5 cm 展開する同様の操作を計 7 回繰り返した。

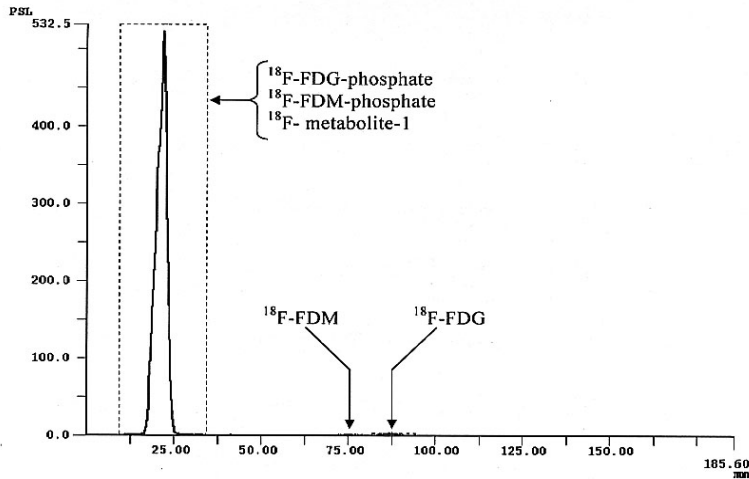


Fig. 3 Thin-layer chromatogram of metabolites in tumor at 1 hour after i.v. injection of  $^{18}\text{F}$ -FDG.

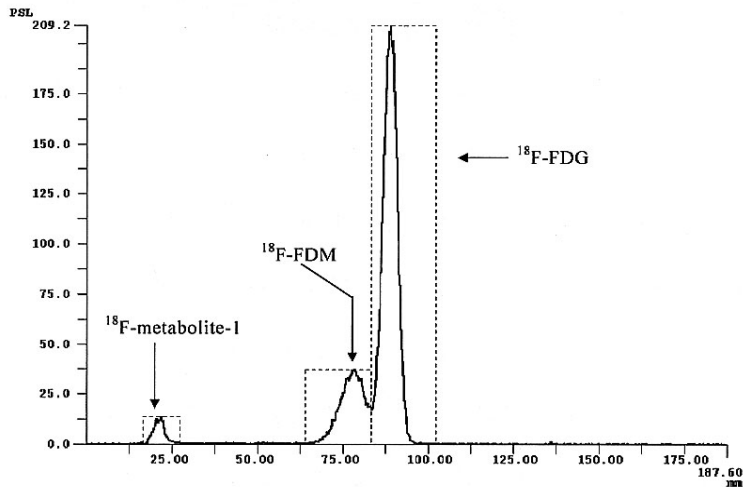


Fig. 4 Thin-layer chromatogram of dephosphorylated metabolites in tumor at 1 hour after i.v. injection of  $^{18}\text{F}$ -FDG.

薄層板上の放射能は、バイオイメージングアナライザー（富士写真フィルム株式会社製：BAS2000）にて解析した。同条件で展開し、硫酸発色で検出した  $^{19}\text{F}$ -FDG および  $^{19}\text{F}$ -FDM の Rf 値との比較により代謝物の同定を行った。なお、 $^{19}\text{F}$ -FDG は Kovac らの方法<sup>13)</sup> に準じて製造したもの、 $^{19}\text{F}$ -FDM は Haradahira らの方法<sup>14)</sup> により製造したものを使用した。なお、本解析法による

各代謝物の Rf 値を Table 1 に示す。

### III. 結果

担癌マウスに本剤を投与後 5 分、1 時間および 3 時間における腫瘍内代謝物の薄層クロマトグラムの代表例を Fig. 1 から Fig. 6 に示す。なお、クロマトグラムの縦軸の PSL はバイオイメージングアナライザー固有の信号である Photo-Stimulated

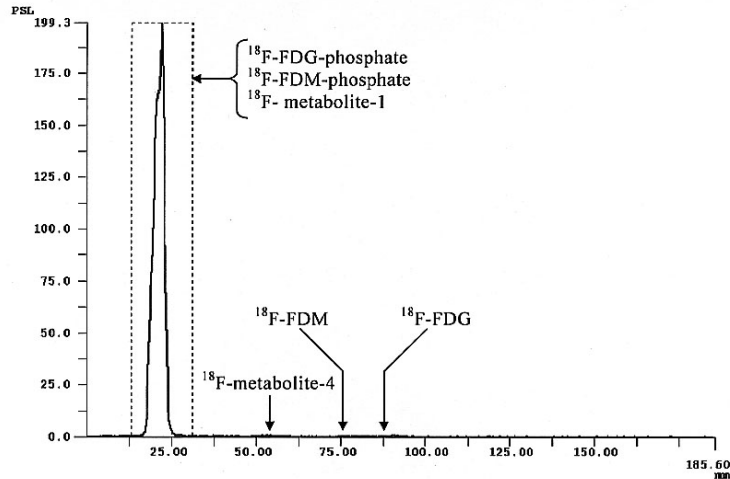


Fig. 5 Thin-layer chromatogram of metabolites in tumor at 3 hours after i.v. injection of  $^{18}\text{F}$ -FDG.

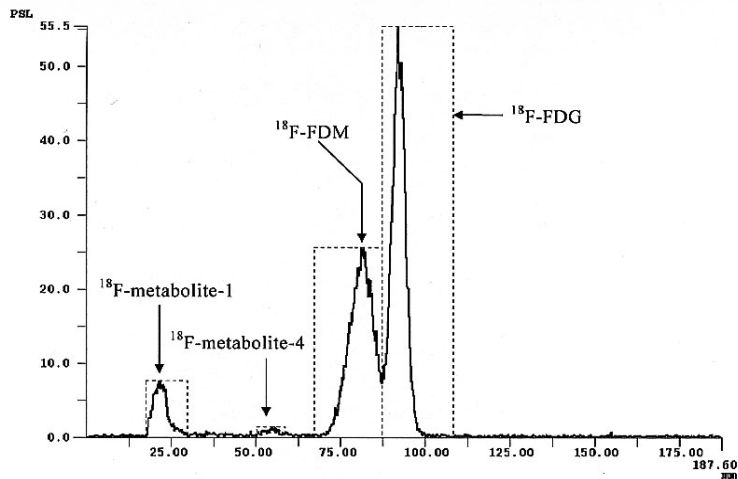


Fig. 6 Thin-layer chromatogram of dephosphorylated metabolites in tumor at 3 hours after i.v. injection of  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Luminescence の略で、横軸は展開距離である。

また、腫瘍内代謝物の放射化学的成分比を Table 2 に、その % 投与量換算値 (各時間・臓器における放射能 (時間補正值) の投与放射能に対する割合) を Table 3 に示す。

$^{18}\text{F}$ -FDG の代謝により生成する成分については、すでに報告したとおりであるが<sup>4)</sup>、今回用いた腫瘍内で検出された代謝物は、 $^{18}\text{F}$ -FDG のほ

か、 $^{18}\text{F}$ -2-フルオロ-2-デオキシ-D-マンノース (以下、 $^{18}\text{F}$ -FDM)、 $^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体、 $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体と未同定成分の  $^{18}\text{F}$ -代謝物-1、 $^{18}\text{F}$ -代謝物-2、 $^{18}\text{F}$ -代謝物-4 の 6 種であった。

未変化体である  $^{18}\text{F}$ -FDG の成分比はすべての時間点で 3% 以下と少なく、経時的に減少した。投与後 3 時間での  $^{18}\text{F}$ -FDG の成分比は  $0.93 \pm 0.21\%$  であった。

**Table 2** Metabolites of  $^{18}\text{F}$ -FDG in tumor (% , Mean  $\pm$  S.D., n = 3)

	5 min	1 hr	3 hr
$^{18}\text{F}$ -FDG	2.57 $\pm$ 0.42	1.03 $\pm$ 0.25	0.93 $\pm$ 0.21
$^{18}\text{F}$ -FDM	N.D.	0.43 $\pm$ 0.06	0.93 $\pm$ 0.40
$^{18}\text{F}$ -FDG-phosphate	88.37 $\pm$ 0.65	75.20 $\pm$ 1.69	53.28 $\pm$ 2.28
$^{18}\text{F}$ -FDM-phosphate	5.04 $\pm$ 0.17	19.17 $\pm$ 2.48	37.77 $\pm$ 2.40
$^{18}\text{F}$ -metabolite-1	3.42 $\pm$ 0.20	4.24 $\pm$ 0.59	6.49 $\pm$ 1.72
$^{18}\text{F}$ -metabolite-2	0.60 $\pm$ 0.20	N.D.	N.D.
$^{18}\text{F}$ -metabolite-4	N.D.	N.D.	0.60 $\pm$ 0.20

N.D.: Not detected

**Table 3** Metabolites of  $^{18}\text{F}$ -FDG in tumor (Mean  $\pm$  S.D., n = 3)

	%I.D.		
	5 min	1 hr	3 hr
$^{18}\text{F}$ -FDG	0.08 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.02
$^{18}\text{F}$ -FDM	N.D.	0.04 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.04
$^{18}\text{F}$ -FDG-phosphate	2.87 $\pm$ 0.02	6.98 $\pm$ 0.16	4.80 $\pm$ 0.21
$^{18}\text{F}$ -FDM-phosphate	0.16 $\pm$ 0.01	1.78 $\pm$ 0.23	3.40 $\pm$ 0.22
$^{18}\text{F}$ -metabolite-1	0.11 $\pm$ 0.01	0.39 $\pm$ 0.05	0.58 $\pm$ 0.15
$^{18}\text{F}$ -metabolite-2	0.02 $\pm$ 0.01	N.D.	N.D.
$^{18}\text{F}$ -metabolite-4	N.D.	N.D.	0.05 $\pm$ 0.02

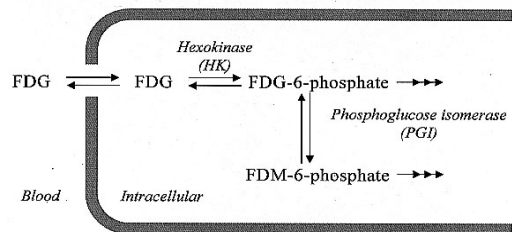
N.D.: Not detected

$^{18}\text{F}$ -FDM は投与後 5 分では認められず、投与後 1 時間および 3 時間において認められたが、成分比は 1% 以下と少なかった。

$^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体の成分比は、投与後 5 分で 88.37  $\pm$  0.65% を占めていたが、投与後 3 時間では 53.28  $\pm$  2.28% まで減少した。これに対し、 $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体の成分比は、投与後 5 分では 5.04  $\pm$  0.17% であったが、その後経時的に増加し、投与後 3 時間では 37.77  $\pm$  2.40% となった。

未同定成分である  $^{18}\text{F}$ -代謝物-1 の成分比は経時的に増加し、投与後 3 時間において 6.49  $\pm$  1.72% であった。また、 $^{18}\text{F}$ -代謝物-2 は、投与後 5 分のみ、 $^{18}\text{F}$ -代謝物-4 は、投与後 3 時間のみに確認されたが、成分比は 1% 以下と非常に少なかった。

なお、腫瘍ホモジネートへの混入が疑われる血液からの寄与については以下のように考察した。今回の検討で確認された腫瘍における代謝物は、その 90% 以上がリン酸化体であった。これに対し、ラット、ウサギを用いた FDG の体内動態試

**Fig. 7** The metabolic pathway of FDG.

験では、血液中にリン酸化体と考えられる成分はほとんど検出されていない<sup>4)</sup>。また、マウスにおいては血漿中のリン酸化体比が、ラットなどと比較すると高いことが報告されているが<sup>15)</sup>、それでもリン酸化体の比率は 50% 以下である。よって、腫瘍ホモジネートで検出されたリン酸化体はその大部分が腫瘍細胞に由来するものと考えられ、血液の混入による影響は少ないと考えた。

#### IV. 考 察

Fig. 7 に、検出された FDG の代謝物とその生成に関与すると考えられる酵素を示す。

腫瘍内に存在する放射化学的成分のうち、未変化体である  $^{18}\text{F}$ -FDG の成分比は、いずれの時点とも 3% 以下と低値を示した。また、腫瘍内に集積した放射化学的成分のほとんどは、すべての測定時点でリン酸化体 (90% 以上) であることが明らかとなった。さらに、本剤を静脈内に投与後 5 分の腫瘍内放射化学的成分のほとんど (約 88%) は  $^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体であった。このことは、腫瘍内に取り込まれた  $^{18}\text{F}$ -FDG が速やかにリン酸化体に代謝された結果と考えられる。投与後 1 時間、さらに投与後 3 時間と時間が経過するにつれて、 $^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体の成分比は減少し、その異性体である  $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体の成分比が増加した。この代謝経路にはホスホグルコースイソメラーゼ (PGI) が関与し、FDG-リン酸化体と FDM-リン酸化体が 58 : 42 の比率で存在する平衡反応であると報告されている<sup>5)</sup>。本剤投与後 3 時間の  $^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体と  $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体の成分比は、約 58 : 42 であることから、この時点で平衡状態に達しているものと考えられ、これ以上  $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体の比率が増加することはないと推察される。

$^{18}\text{F}$ -代謝物-1 をはじめとする、その他の未同定成分は、本剤の放射化学的異物ではないことが判明しているが、成分比が低値であったために薬物動態学的意義は小さいと判断し、それ以上の同定を試みなかった<sup>4)</sup>。 $^{19}\text{F}$ -NMR を用いた研究で、腫瘍細胞内におけるリン酸化以降の代謝経路が報告されており<sup>16)</sup>、未同定成分が、これらの代謝経路と関係する可能性も考えられる。

#### V. 結 語

$^{18}\text{F}$ -FDG は、腫瘍細胞に取り込まれた後、直ちにリン酸化を受け  $^{18}\text{F}$ -FDG-リン酸化体となることが明らかとなった。さらに異性化により  $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体へと代謝されることが明らかと

なった。また、投与後 3 時間では、 $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体への異性化反応は平衡に達していることが示唆された。

以上より、 $^{18}\text{F}$ -FDG は腫瘍細胞内において解糖系の酵素の作用によりリン酸化を受けるものの、グルコースとの構造の違いによりフルクトース型の代謝物へとは変換されず、 $^{18}\text{F}$ -FDM-リン酸化体への異性化を受けると推測される。

これらの、腫瘍における FDG の代謝の様相は、これまでに明らかとなっているものと同等であるとえられる。

企業供給システムで製造した FDG を使用することにより、安定した均一な品質の化合物を使用することが可能であり、さらに、これまでに蓄積された FDG に関する情報の有効利用が期待される。

#### 文 献

- 1) Warburg O: On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309–314.
- 2) Warburg O: *The Metabolism of Tumours*. Constable, London, 1930: 129–169.
- 3) Som P, Atkins HL, Bandoypadyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, et al: A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med* 1980; 21: 670–675.
- 4) 猪野宣人, 島田隆介, 加奈川優, 鈴木徳昭, 近藤進, 白神宣史, 他: 糖代謝型腫瘍イメージング剤  $^{18}\text{F}$ -FDG (2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース ( $^{18}\text{F}$ )) 注射剤の開発 非臨床試験結果. *核医学* 1999; 36: 467–476.
- 5) Pouremad R, Wyrwicz AM: Cerebral metabolism of fluorodeoxyglucose measured with  $^{19}\text{F}$  NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 1991; 4: 161–166.
- 6) Shinohara S, Kanazawa Y, Kojima M: Evaluation of energy metabolism in brain using epimerization of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose by  $^{19}\text{F}$  NMR: The effect of anesthesia. *Magn Reson Med* 1991; 21: 191–196.
- 7) Weber G: Enzymology of cancer cells. *N Engl J Med* 1977; 296: 541–551.
- 8) Paul R, Johansson R, Kellokumpu-Lehtinen PL, Söderström KO, Kangas L: Tumor localization with  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose: Comparative autoradiography, glucose 6-phosphatase histochemistry, and histology of renally implanted sarcoma of the rat. *Res Exp Med* 1985; 185: 87–94.

- 9) Nelson CA, Wang JQ, Leav I, Crane PD: The interaction among glucose transport, hexokinase, and glucose-6-phosphatase with respect to  $^3\text{H}$ -2-deoxyglucose retention in murine tumor models. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 533–541.
- 10) Suolinna E-M, Haaparanta M, Paul R, Härkönen P, Solin O, Sipilä H: Metabolism of 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoxyglucose in tumor-bearing rats: Chromatographic and enzymatic studies. *Nucl Med Biol* 1986; 13: 577–581.
- 11) Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G: Efficent stereospecific synthesis of no-carrier-added 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 1986; 27: 235–238.
- 12) Rijn CJSV, Herscheid JDM, Visser GWM, Hoekstra A: On the stereoselectivity of the reaction of  $^{18}\text{F}$  acetylhyppofluorite with glucals. *Int J Appl Radiat Isot* 1985; 36: 699–706.
- 13) Kovac P: A short synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Carbohydr Res* 1986; 153: 168–170.
- 14) Haradahira T, Maeda M, Omae H, Yano Y, Kojima M: Synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose using fluoride ion. *Chem Pharm Bull* 1984; 32: 4758–4766.
- 15) Ishiwata K, Kawashima K, Ido T: Metabolism of 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-glucose: Presence of 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-D-glucose 6-phosphate in plasma of mice, rats and humans. *Ann Nucl Med* 1987; 1: 51–54.
- 16) Kanazawa Y, Umayahara K, Shimmura T, Yamashita T:  $^{19}\text{F}$  NMR of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose for tumor diagnosis in mice. An NDP-bound hexose analog as a new NMR target for imaging. *NMR Biomed* 1997; 10: 35–41.

## Summary

### Metabolism of $^{18}\text{F}$ -FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) in Tumor Cells

Toshiyuki SHIMMURA\*, Masahiro NEMOTO\*\*, Sento INO\* and Miki KURAMI\*

\*Research Centre, Research & Development Division, Nihon Medi-physics Co., Ltd.

\*\*Department of Basic Sciences, Japanese Red Cross Hokkaido College of Nursing

Tumor cell components obtained at 5 min, 1 hr and 3 hr after  $^{18}\text{F}$ -FDG injections were analyzed by radio-TLC.

Major metabolites were  $^{18}\text{F}$ -FDG-phosphate and  $^{18}\text{F}$ -FDM-phosphate.  $^{18}\text{F}$ -FDM and three unidentified compounds were found as minor metabolites. Time course of the composition of metabolites are as follows;  $^{18}\text{F}$ -FDG-phosphate was 88% at 5 min after injection, but decreased to 53% at 3 hr after.  $^{18}\text{F}$ -FDM-

phosphate was increased to 38% at 3 hr after injection.

In conclusion,  $^{18}\text{F}$ -FDG is promptly phosphorylated after transportation into cell, and then exists as  $^{18}\text{F}$ -FDG-phosphate or  $^{18}\text{F}$ -FDM-phosphate. These results support known FDG distribution and metabolism, and it is possible that we use the information accumulated until now employing FDG manufactured by commercial supply system.

**Key words:**  $^{18}\text{F}$ -FDG, PET, Metabolism, Tumor.