

《原 著》

 ^{18}F -FDG PET/CT を用いた悪性腫瘍の治療効果予測における
Metabolic volume および Total lesion glycolysis の有用性の検討

清原 省吾* 長町 茂樹* 若松 秀行* 西井 龍一*
 藤田 晴吾* 二見 繁美* 田村 正三*

要旨 ^{18}F -FDG PET/CT 検査にて、腫瘍全体の大きさ・広がりを反映する指標である metabolic volume (MV) および Total lesion glycolysis (TLG) について悪性腫瘍治療効果予測における有効性を SUVmax と比較し検討した。治療前後に ^{18}F -FDG PET/CT 検査が施行された悪性腫瘍 58 症例 70 病変を対象に、SUVmax に対する異なる 2 種類の cut off level (SUVmax に対する 50% および 75%) を設定して MV₅₀, MV₇₅ および TLG₅₀, TLG₇₅ を求めた。さらに治療前後のこれらの指標の変化率として ΔSUVmax , ΔMV_{50} , ΔMV_{75} , ΔTLG_{50} , ΔTLG_{75} を算出した。治療後の FDG PET/CT の時点で、これらの指標の変化率を用い治療効果を予測した。その 3 ヶ月後の CT を最終治療効果判定のレファレンスとして各指標の治療効果予測能を比較した。

Receiver operating characteristic (ROC) 解析上は ΔTLG_{50} , ΔTLG_{75} を用いることで ΔSUVmax を用いた場合と比較し悪性腫瘍治療効果予測能が有意に向上した。 ΔMV_{50} と ΔMV_{75} を用いた場合には有意差はなかったが、 ΔSUVmax よりも診断能が高かった。また McNemar 検定では ΔTLG_{50} と ΔTLG_{75} を用いた場合に有意に ΔSUVmax と比較し正診率が高かった。 ^{18}F -FDG PET/CT による悪性腫瘍治療効果予測指標として TLG の変化率である ΔTLG_{50} と ΔTLG_{75} が有用であった。

(核医学 47: 453–461, 2010)

I. はじめに

FDG PET は種々の悪性腫瘍診断^{1,2)}や化学療法の治療効果予測に用いられており、悪性リンパ腫³⁾、頭頸部癌⁴⁾、乳癌^{5,6)}、肺癌^{7,8)}、消化管癌⁹⁾、卵巣癌¹⁰⁾、等における有用性が報告されている。

FDG PET の半定量的指標として Standardized uptake value (SUV) の有用性が知られているが、通常はその最大値 Maximal value of standardized up-

take value (SUVmax) が用いられている^{11~14)}。しかし SUVmax は 1 ボクセルのみの値で腫瘍全体の糖代謝を反映せず、一部の領域に、糖代謝が高度の組織があれば高値を示す特徴がある。したがって SUVmax は、その値をとる領域の多寡を反映していないため、SUVmax のみで悪性腫瘍における活動性病変の広がりや治療後の残存活動性病巣の程度を正確に把握することは困難である。この弱点を補う方法として、著者らはワークステーション上にて自動三次元 VOI (volume of interest) 設定ツールを用いて算出された糖代謝の高い組織の大きさ・広がりを反映する容積の指標である Metabolic volume (MV) が、腫瘍の活動性評価の補助的診断指標として有効であることを報告した¹⁵⁾。また、肺癌^{16,17)}、悪性中皮腫¹⁸⁾、直腸癌¹⁹⁾、軟部

* 宮崎大学医学部放射線科

受付：21 年 6 月 1 日

最終稿受付：22 年 5 月 17 日

別刷請求先：宮崎県宮崎市清武町木原 5200

(☎ 889-1692)

宮崎大学医学部放射線医学教室

長 町 茂 樹

組織腫瘍²⁰⁾や食道癌²¹⁾においても FDG PET による腫瘍の代謝活動性を反映した容積を基に悪性腫瘍の治療効果判定や予後予測の報告もされている。近年はさらに、SUV の平均値である Average value of standardized uptake value (SUVave) と MV の積である Total lesion glycolysis (TLG) が、悪性腫瘍の治療効果判定に用いられるようになった^{14,17,20,22,25)}。このように腫瘍の鑑別診断のみならず、治療効果判定や治療効果予測においても、従来からの SUVmax に加えて糖代謝の盛んな組織の大きさ・広がりを反映する指標による客観的な評価が重要視されている。形態変化に基づく治療効果を、それよりも早期に糖代謝変化に基づいて治療効果を正確に予測することが可能であれば、追加治療や経過観察等の治療方針の決定に寄与するものと考えられる。

今回われわれは、悪性腫瘍治療前後における定量指標 SUVmax, MV および TLG の変化率 (Δ SUVmax, Δ MV および Δ TLG) の治療効果早期予測における指標としての有用性を比較検討した。

II. 対象と方法

対 象

2006 年 11 月から 2009 年 4 月にかけて宮崎大学医学部附属病院にて FDG PET/CT を施行した悪性腫瘍 58 症例 70 病変である。病変の内訳は、肺癌 15 例 17 病変、悪性リンパ腫 10 例 15 病変、食道癌 7 例 11 病変、頭頸部癌 6 例 7 病変、乳癌 5 例 5 病変、大腸癌 4 例 4 病変、その他 11 例 11 病変である。男性 34 例、女性 24 例で年齢は 7 歳から 84 歳、平均年齢 61.8 歳である。全症例とも生検または術後病理組織診断にて悪性腫瘍が確認された。

画像収集およびプロトコール

放射性医薬品は ^{18}F -FDG (170~225 MBq) で、全身像 (静注後 50 分) を撮像した。撮像装置は PET/CT カメラ Biograph 16 (Siemens) で、画像の Matrix は 256×256、データ解析には esoft 5.5

(Siemens) を用いた。

FDG PET の集積指標として SUVmax と Metabolic volume (MV) (cm^3) および Total lesion glycolysis (TLG) を求めた。MV は SUVmax の Cut off % 以上を示す SUV の値を有する領域の容積 (cm^3) と定義し、Cut off 値を 50% 以上および 75% 以上と 2 通り設定し、それぞれ MV₅₀ および MV₇₅ とした。また MV 内における SUV の平均値を SUVave とし $\text{SUVave} \times \text{MV}$ の計算式から TLG を求めた。SUVave $\times$ MV₅₀ を TLG₅₀, SUVave $\times$ MV₇₅ を TLG₇₅ と定義した。ワークステーション上で 3 次元表示された PET/CT 画像上で腫瘍を含む関心領域 (Volume of interest: VOI) を設定し、自動計算された VOI 内の SUVmax, MV をそれぞれ求めた。さらに周囲の生理的集積の影響を除外するため、Cut off 値を SUV 2.5 とした。なお統計解析ソフトウェアには StatFlex6.0 を用いた。

プロトコールは治療前に FDG PET/CT および CT 検査を施行した。次に治療後に 1 ヶ月から 4 ヶ月の経過観察期間をおき、再度 FDG PET/CT 検査を施行した。そして治療後 FDG PET/CT 検査の 3 ヶ月後に治療効果判定の CT 検査を施行した。

治療効果予測能比較の解析

治療後の FDG PET/CT 検査時を治療効果予測時期とした。治療効果予測の指標として治療前の SUVmax, MV および TLG に対する治療前後の SUVmax, MV および TLG それぞれの増減を変化率 (Δ) として求めた。ROC 解析結果を参照し、正診率が最良になるカットオフレベルを基に設定した判定基準として、 Δ SUVmax では 25% 以上、 Δ MV では 50% 以上、 Δ TLG では 70% 以上を Responder 群 (R 群)、各判定基準値未満をそれぞれ Non-Responder 群 (NR 群) と定義した。最終治療効果判定は、治療後 FDG PET/CT 検査から 3 ヶ月後の CT 結果を基に施行した。治療前 CT 検査と判定時 CT 検査において、腫瘍の最大長径と、その最大長径と直交する最大長径の積を腫瘍最大面積として算出し、治療前の腫瘍最大面積に対する、治療前と判定時の腫瘍最大面積の増減を変化

率として求めた。低下率 50% 以上を Responder (PR+CR) 群, 変化率 50% 未満を Non-Responder (NC+PD) 群とした。

SUVmax 変化率 (Δ SUVmax)

$$\Delta \text{SUVmax} = \{ \text{SUVmax (治療前)} - \text{SUVmax (治療後)} \} \times 100 / \text{SUVmax (治療前)}$$

Responder (R) 群 : $\Delta \text{SUVmax} \geq 25\%$

Non-responder (NR) 群 : $\Delta \text{SUVmax} < 25\%$

MV 変化率 (Δ MV)

$$\Delta \text{MV} = \{ \text{MV (治療前)} - \text{MV (治療後)} \} \times 100 / \text{MV (治療前)}$$

Responder (R) 群 : $\Delta \text{MV} \geq 50\%$

Non-responder (NR) 群 : $\Delta \text{MV} < 50\%$

TLG 変化率 (Δ TLG)

$$\Delta \text{TLG} = \{ \text{TLG (治療前)} - \text{TLG (治療後)} \} \times 100 / \text{TLG (治療前)}$$

Responder (R) 群 : $\Delta \text{TLG} \geq 70\%$

Non-responder (NR) 群 : $\Delta \text{TLG} < 70\%$

CT

腫瘍最大面積:

(最大長径) $\times$ (最大長径と直交する最大長径)

低下率 (腫瘍最大面積) = {腫瘍最大面積 (治療前) - 腫瘍最大面積 (判定時)} $\times$ 100 / 腫瘍最大面積 (治療前)

PR+CR 群: 低下率 $\geq 50\%$

NC+PD 群: 低下率 $< 50\%$

ROC 解析を用いて Δ SUVmax, Δ DMV₅₀, Δ DMV₇₅, Δ DTLG₅₀, Δ DTLG₇₅ の診断能を比較した。さらに上述の判定基準を用いて、各指標の治療効果予測における感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率、正診率を算出し、感度、特異度、正診率を McNemar's chi-square test を用いて比較検討した。

III. 結 果

ROC 解析の結果では、 Δ TLG₅₀, Δ TLG₇₅ の両指標ともに Δ SUVmax と比較し有意に曲線下面積

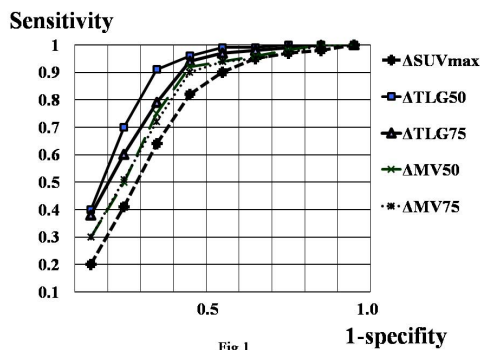


Fig. 1 ROC analysis demonstrated that the area under the curve (AUC) of both Δ TLG₇₅ and Δ TLG₅₀ were significantly larger than that of Δ SUVmax ($p < 0.05$).

Table 1 Prediction ability of therapy effect

	Sen	Spe	PPV	NPV	ACC
Δ SUVmax	85.7	59.5	58.5	86.2	70.0
Δ MV ₇₅	96.4	64.3	64.3	96.4	77.1
Δ MV ₅₀	96.4	59.5	61.4	96.2	74.3
Δ TLG ₇₅	96.4	69.0	67.5	96.7	80.0
Δ TLG ₅₀	96.4	76.2	73.0	97.0	84.3

Sen = Sensitivity

Spe = Specificity

PPV = Positive predictive value

NPV = Negative predictive value

ACC = Accuracy

*: $p < 0.05$

**: $p < 0.01$

が高値であり、診断能が優れていた (Fig. 1)。 Δ SUVmax の最終治療効果予測能は、感度 85.7%、特異度 59.5%、陽性適中率 58.5%、陰性適中率 86.2%、正診率 70.0% であった (Table 1)。 Δ MV については Δ MV₅₀, Δ MV₇₅ ともに感度、正診率は Δ SUVmax を上回ったが、特異度に関しては大きな改善はなく統計学的な有意差はみられなかった。 Δ TLG を用いた場合には、 Δ TLG₅₀, Δ TLG₇₅ の両指標ともに正診率が 80% 以上で Δ SUVmax と比較し有意に治療効果予測能の改善が認められた。特に Δ TLG₅₀ では特異度も 76.2% と Δ SUVmax よりも有意に高く、正診率も 84.3% と最も優れた値を示した。

IV. 症 例

症例 1, 40 歳代男性, 上顎癌左頸部リンパ節転移, 最終判定 Responder 群 (Fig. 2). 治療開始前および放射線療法 60 Gy, 動注化学療法 2 コース, 静注化学療法 2 コース終了の 2 ヶ月後に FDG PET/CT が施行された. 治療前後で SUVmax は 15.7 から 2.2 に, MV₇₅ は 39.8 から 0.02 に, MV₅₀ は 47.1 から 0 に, TLG₇₅ は 197.7 から 0.0 に, TLG₅₀ は 215.0 から 0.0 に低下した. 変化率は, それぞれ 86.2%, 99.9%, 100%, 100%, 100% であった. いずれの指標も R 群と診断し治療効果の正確な予測が可能であった.

症例 2, 60 歳代男性, 食道癌, 最終判定 NR (Fig. 3). 治療開始前および放射線治療 40 Gy, 化学療法 1 コース終了の 2.5 ヶ月後に FDG PET/CT が施行された. 治療後には FDG 集積が増強し SUVmax は 7.1 から 10.2, Δ MV₇₅ は 6.0 から 16.0, AMV₅₀ は 7.7 から 16.0, Δ TLG₇₅ は 25.5 から 84.3, Δ TLG₅₀ は 30.8 から 84.3 にそれぞれ増加した. 変化率は -44.3%, -167.4%, -109.4%, -231.0%, -173.6% で全指標いずれも NR であり正確な治療効果予測が可能であった.

症例 3, 40 歳代女性, 悪性リンパ腫, 最終判定 NR (Fig. 4). 治療開始前および化学療法 2 コース終了の 2 週間後に FDG PET/CT が施行された. 治療前後で SUVmax は 13.0 から 8.7 に低下し, Δ SUVmax は 32.9 で Responder と判定した. MV₇₅ は 21.6 から 26.8, MV₅₀ は 20.1 から 26.8, TLG₇₅ は 108.4 から 114.0, TLG₅₀ は 104.2 から 113.3 にそれぞれ増加した. それぞれの変化率は -24.0%, -32.5%, -5.2%, -8.6% であり Δ SUVmax 以外は正確に最終治療効果を予測できた.

症例 4, 50 歳代男性, 胃癌術後右副腎転移, 最終判定 NR (Fig. 5). 治療開始前および化学療法 5 コース終了の 2 週間後に FDG PET/CT が施行された. 治療前後で SUVmax は 4.9 から 5.2 に増加したが, MV₇₅ は 16.4 から 6.8 に, 同様に MV₅₀ も 22.4 から 8.9 に著明に低下した. TLG₇₅ では 55.7 から 24.7 に, TLG₅₀ も 73.8 から 31.6 に低下

した. 変化率はそれぞれ -6.8%, 58.8%, 60.4%, 55.6%, 57.1% であり Δ SUVmax では Non-responder, Δ MV ではいずれも Responder, Δ TLG ではいずれも Non-responder と判定した. Δ SUVmax と Δ TLG で正確に治療効果が予測できた.

V. 考 察

悪性腫瘍では治療後に糖代謝の変化が解剖学的変化に先行することから, 早期治療効果判定における FDG PET の有用性が報告されており³⁻¹⁰⁾, その半定量的指標として SUVmax が用いられている^{11-13,23)}. 治療効果判定や予測に関しては, 腫瘍全体の活動性を評価する必要があるが, SUVmax は設定した腫瘍関心領域内の最大 SUV 値で 1 ボクセルのみの情報であり, 腫瘍全体の代謝活動性は反映していない. これに対して MV は SUVmax のある一定の割合以上を示す SUV の値を有する領域の容積で, 腫瘍全体の代謝の高い組織の大きさ・広がりを反映する指標であり, 著者らも悪性腫瘍の活動性評価における有用性を報告した¹⁵⁾.

Hyun らは食道癌の予後予測において MV が有用な独立因子であることを報告している²⁴⁾. 今回のわれわれの検討でも, 悪性腫瘍に対する治療効果早期予測において統計学的な有意差はなかったが SUVmax よりもやや良好であった. MV は治療前の (baseline) PET 検査では SUV の高い領域のみが含まれ, 腫瘍の活動性が糖代謝容積の大小で表現される利点がある. しかし欠点として治療後に高 SUV 領域が減少し SUVmax が低下した場合に, Cut off 値を低く設定すると, baseline 検査では MV に含まれなかった正常糖代謝組織領域までが MV と認識される可能性がある. その結果, 良好な治療効果が得られているにも関わらず MV が増大する場合, すなわち過大評価される場合が考えられる. また逆に症例 4 のように治療に反応せず SUVmax が増加した場合に, Cut off 値を高く設定すると MV に含まれる領域が減少し, 糖代謝の比較的高い腫瘍が残存しているにも関わらず, 計算上は MV の低下が起こる場合がある.

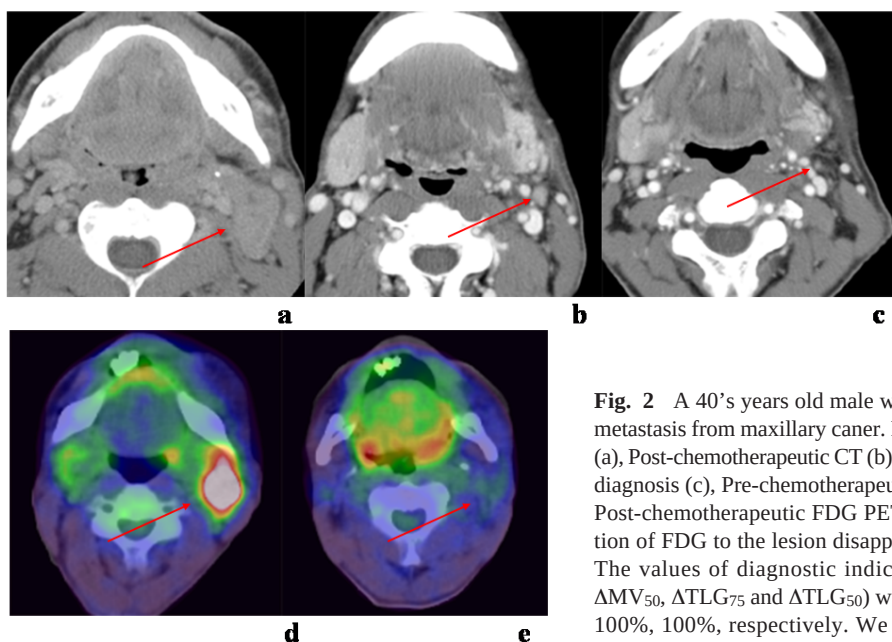


Fig. 2 A 40's years old male with left lymph node (LN) metastasis from maxillary cancer. Pre-chemotherapeutic CT (a), Post-chemotherapeutic CT (b), Follow-up CT at the final diagnosis (c), Pre-chemotherapeutic FDG PET/CT (d) and Post-chemotherapeutic FDG PET/CT (e). The accumulation of FDG to the lesion disappeared three months later. The values of diagnostic indices ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, ΔMV_{75} , ΔMV_{50} , ΔTLG_{75} and ΔTLG_{50}) were 86.2%, 99.9%, 100%, 100%, 100%, respectively. We diagnosed the case as R group with all indexes, and a prediction of correct therapeutic effect was possible.

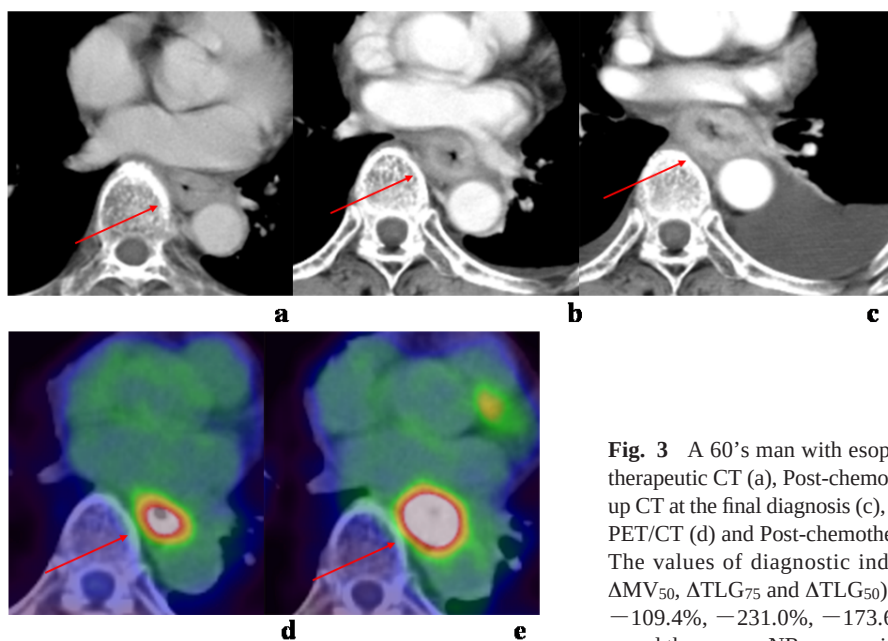


Fig. 3 A 60's man with esophageal cancer. Pre-chemotherapeutic CT (a), Post-chemotherapeutic CT (b), Follow-up CT at the final diagnosis (c), Pre-chemotherapeutic FDG PET/CT (d) and Post-chemotherapeutic FDG PET/CT (e). The values of diagnostic indices ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, ΔMV_{75} , ΔMV_{50} , ΔTLG_{75} and ΔTLG_{50}) were -44.3%, -167.4%, -109.4%, -231.0%, -173.6%, respectively. We diagnosed the case as NR group with all indexes, and a prediction of correct therapeutic effect was possible.

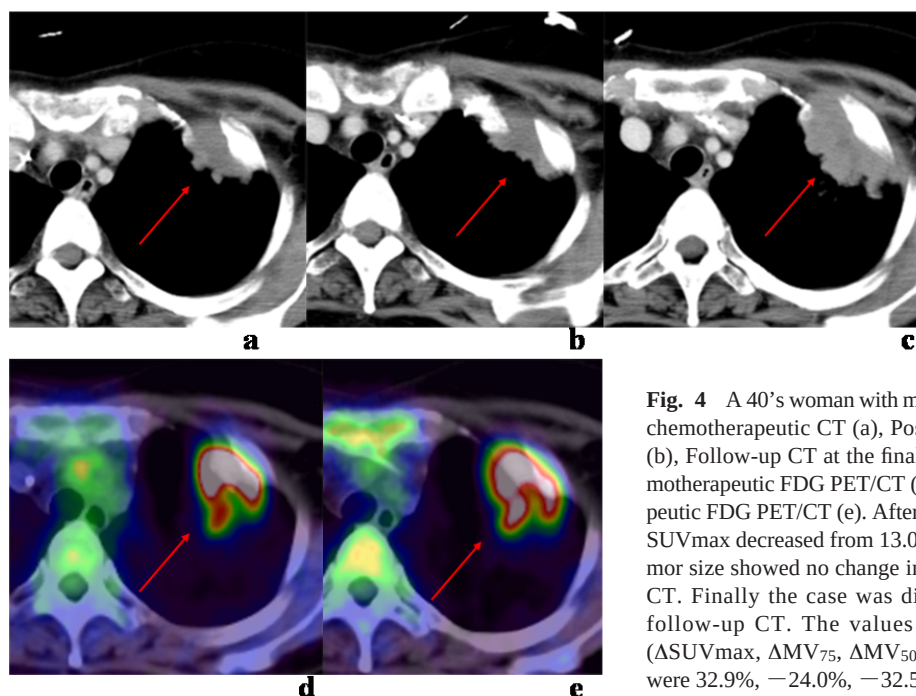


Fig. 4 A 40's woman with malignant lymphoma. Pre-chemotherapeutic CT (a), Post-chemotherapeutic CT (b), Follow-up CT at the final diagnosis (c), Pre-chemotherapeutic FDG PET/CT (d) and Post-chemotherapeutic FDG PET/CT (e). After series of chemotherapy, SUVmax decreased from 13.0 to 8.7. However, the tumor size showed no change in post-chemotherapeutic CT. Finally the case was diagnosed as NR by the follow-up CT. The values of diagnostic indices (Δ SUVmax, Δ SV₇₅, Δ SV₅₀, Δ TLG₇₅ and Δ TLG₅₀) were 32.9%, -24.0%, -32.5%, -5.2%, -8.6%, respectively. We could predict final therapeutic effect by the indices except Δ SUVmax.

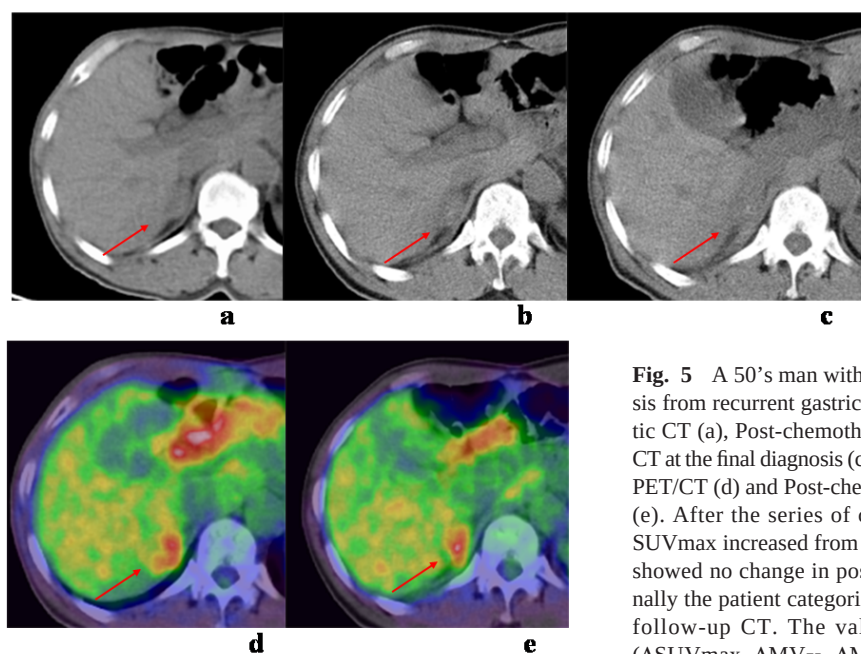


Fig. 5 A 50's man with right adrenal gland metastasis from recurrent gastric cancer. Pre-chemotherapeutic CT (a), Post-chemotherapeutic CT (b), Follow-up CT at the final diagnosis (c), Pre-chemotherapeutic FDG PET/CT (d) and Post-chemotherapeutic FDG PET/CT (e). After the series of chemotherapy, the value of SUVmax increased from 4.9 to 5.2 and the tumor size showed no change in post-chemotherapeutic CT. Finally the patient categorized as NR by the findings of follow-up CT. The values of diagnostic indices (Δ SUVmax, Δ SV₇₅, Δ SV₅₀, Δ TLG₇₅ and Δ TLG₅₀) were -6.8%, 58.8%, 60.4%, 55.6%, 57.1%, respectively.

これに対して TLG は MV に SUVave を乗じて得られることから、糖代謝の程度と容積の両方が加味されており、腫瘍活動性がより客観的に表現される。上述のように治療効果が不良な場合において、みかけ上は MV が減少しても SUVave が増加するため偽陽性になり難いという利点がある。今回の検討では ΔTLG を用いることで、治療効果良好群のうち SUVmax では予測することができなかった 10% 程度を正確に予測することができた。また治療方針決定には重要である PPV, NPV いずれも 10% 以上改善した。諸家の報告でも TLG を用いることが、治療効果予測に有用とする報告が散見される²²⁾。一方で SUVmax の方が TLG よりも優れた指標であるとする報告もある^{14,20)}。Tateishi らは乳癌骨転移のように容積変化が少ない腫瘍では治療効果が TLG の変化として表現され難いと考察している²⁵⁾。今回の検討症例では転移性骨腫瘍は含まれてなかったことも ΔTLG が ΔSUVmax よりも優れた治療効果判定指標であった要因と思われる。

なお MV の算出において SUVmax の 50%, 75% を用いた根拠については基礎的なデータや報告はないが、Costelloe らは骨肉腫の治療効果予測・判定における同様な解析において、SUVmax のほぼ半分の 45% 体積を用いている²²⁾。われわれも糖代謝の最も高い領域の半分 (50%) の糖代謝領域までの腫瘍体積を用いるとともに、糖代謝のさらに高い組織のみから構成されていると思われる 75% の体積を用いた。今回の検討では 50% と 75% の間に統計学的には有意差はなかったが、腫瘍の性状 (のう胞性か充実性等)、治療方法によっても影響を受ける可能性があり、今後多数症例で適切な Cut off 値の設定基準を検討する必要がある。

本研究はレトロスペクティブに解析したものであり、対象症例や治療方法が多様で統一できていない。今後は、多症例を対象に疾患別に統一したプロスペクティブな検討が必要と考えられる。また今回は治療後 PET/CT から 3 ヶ月後の短期予後との関連のみの検討であったが、長期予後との関連の検討も必要と思われる。

VI. 結 語

^{18}F -FDG PET/CT を用いた悪性腫瘍の治療効果予測には Total lesion glycolysis (TLG) の変化率 (ΔTLG) が有用である。

文 献

- 1) Saga T, Yoshikawa K, Ishizu K: Positron emission tomography: basic principle and radionuclides/probes for metabolic/functional analysis. *Rinsho Byori* 2007 Jul; 55 (7): 630–638.
- 2) Kubota K: From tumor biology to clinical PET: a review of positron emission tomography (PET) in oncology. *Ann Nucl Med* 2001 Dec; 15 (6): 471–486.
- 3) Romer W, Hanauske A, Ziegler S, Thödtmann R, Weber W, Fuchs C, et al: Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91 (12): 4464–4471.
- 4) Chaiken L, Rege S, Hoh C, Choi Y, Jabour B, Juillard G, et al: Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 455–464.
- 5) Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al: Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006 Dec 1; 24 (34): 5366–5372.
- 6) Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R: Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: Initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2101–2111.
- 7) Hanin FX, Lonnet M, Cornet J, Noirhomme P, Coulon C, Distexhe J, et al: Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 May; 33 (5): 819–823.
- 8) Hebert ME, Lowe VJ, Hoffman JM, Patz EF, Anscher MS: Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: preliminary findings. *Am J Clin Oncol* 1996; 19 (4): 416–421.
- 9) Findlay M, Young H, Cunningham D, Iveson A, Cronin B, Hickish T, et al: Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastases: correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14 (3): 700–708.
- 10) Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S,

- Weber WA, et al: Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7445–7453.
- 11) Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW: The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007 Oct 15; 110 (8): 1738–1744.
- 12) Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R, et al: Value of ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 97–106.
- 13) Schelling M, Avril N, Nahrig J, Kuhn W, Romer W, Sattler D, et al: Positron emission tomography using [^{18}F]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1689–1695.
- 14) Tateishi U, Gamez C, Dawood S, Yeung HW, Cristofanilli M, Macapinlac HA: Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT. *Radiology* 2008; 247: 189–196.
- 15) 清原省吾, 長町茂樹, 若松秀行, 藤田晴吾, 二見繁美, 田村正三: FDG-PET の腫瘍診断における Metabolic volume の有効性. 臨床放射線 2008; 53: 997–1003.
- 16) Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, Quon A, Hara W, Maxim PG, et al: Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 1; 69: 328–323.
- 17) Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al: Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging* 1999; 2: 159–171.
- 18) Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, Boucek JA, Nowak AK, Phillips M, et al: Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial ^{18}F -FDG PET scans. *J Nucl Med* 2007 Sep; 48 (9): 1449–1458.
- 19) Melton GB, Lavelly WC, Jacene HA, Schulick RD, Choti MA, Wahl RL, et al: Efficacy of preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for assessing primary rectal cancer response to neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 2007 Aug; 11 (8): 961–969.
- 20) Benz MR, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Chen HJ, Dry S, Phelps ME, et al: Combined assessment of metabolic and volumetric changes for assessment of tumor response in patients with soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med* 2008; 49: 1579–1584.
- 21) Roedl JB, Colen RR, Holalkere NS, Fischman AJ, Choi NC, Blake MA: Adenocarcinomas of the esophagus: response to chemoradiotherapy is associated with decrease of metabolic tumor volume as measured on PET-CT. Comparison to histopathologic and clinical response evaluation. *Radiation Oncol* 2008; 89: 278–286.
- 22) Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM, et al: ^{18}F -FDG PET/CT as an Indicator of Progression-Free and Overall Survival in Osteosarcoma. *J Nucl Med* 2009; 50: 340–347.
- 23) Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Janicke F, Avril N: Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 1144–1150.
- 24) Hyun SH, Choi JY, Shim YM, Kim K, Lee SJ, Cho YS, et al: Prognostic value of metabolic tumor volume measured by ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 115–122.
- 25) Veit-Haibach P, Schaefer NG, Steinert HC, Soyka JD, Seifert B, Stahel RA: Combined FDG-PET/CT in response evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2010; 67: 311–317.

Summary

Usefulness of Metabolic Volume and Total Lesion Glycolysis for Predicting Therapeutic Response in Cancer Therapy by ^{18}F -FDG PET/CT

Shogo KIYOHARA, Shigeki NAGAMACHI, Hideyuki WAKAMATSU, Ryuichi NISHII,
Seigo FUJITA, Shigemi FUTAMI and Shozo TAMURA

Department of Radiology, School of Medicine, Miyazaki University

Purpose: The current study was done to evaluate the usefulness of predicting capability of FDG PET/CT indices in therapeutic response of malignant tumor.

Methods: Series of FDG PET/CT were performed at both pre- and after therapy for 70 lesions of 58 patients with malignant tumor. Three months after the 2nd PET/CT, follow up CT was performed for determining the final therapeutic effect. We calculated various indices including SUVmax, the metabolic volume (MV) and the total lesion glycolysis (TLG). We calculated four kinds of indices, TLG_{50} , TLG_{75} , MV_{50} and MV_{75} based on the different threshold. Then we calculated $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, ΔMV_{50} , ΔMV_{75} , ΔTLG_{50} and ΔTLG_{75} from a change of these indices. Finally, we compared the predictive capability of these five indices in therapeutic response of malignant tumor.

Results: In the cancer therapy effect prediction, both

ΔTLG_{75} and ΔTLG_{50} were significantly higher than SUVmax by using receiver operating-characteristic (ROC) curve analysis. The prognostic capability of $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ for therapeutic response with sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 85.7%, 59.5%, 58.5%, 86.2% and 70.0%; ΔTLG_{75} 96.4%, 69.0%, 67.5%, 96.7% and 80.0%; and ΔTLG_{50} 96.4%, 76.2%, 73.0%, 97.0% and 84.3%, respectively. By the use of ΔTLG_{75} or ΔTLG_{50} , the predictive ability for therapeutic response improved significantly compared to that by the use of $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$.

Conclusion: In the prediction for therapeutic response of various cancers by using FDG PET/CT, Total lesion glycolysis (TLG) was the most useful index.

Key words: Metabolic volume, Total lesion glycolysis, Therapeutic prediction, FDG PET/CT.