

종양학 분야에서 양전자방출촬영을 이용한 정량분석

원자력병원 핵의학과

최 창 운

Quantitative Analysis of PET Measurements in Tumors

Chang Woon Choi, MD, PhD

Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital

Abstract

The positron emission tomography (PET) has been used for the evaluation of the characteristics of various tumors. The role of PET in oncology has been evolved from a pure research tool to a methodology of enormous clinical potential. The unique characteristics of PET imaging make sophisticated quantitation possible. Several quantitative methods, such as standardized uptake values (SUV), simplified quantitative method, Patlak graphical analysis, and Sokoloff's glucose metabolism measurement, have been used in the field of oncology. However, each quantitative method has limitations of its own. For example, the SUV has been used as a quantitative index of glucose metabolism for tumor classification and monitoring response to treatment, even though it depends on blood glucose level, body configuration of patient, and scanning time. The quantitative methods of PET are reviewed and strategy for implementing these methods are presented.

Key word: Quantitation, PET, Tumor

1. 서 론

양전자 방출 단층촬영 (positron emission tomography, 이하 PET로 약함)은 양전자를 방출하는 방사성동위원소로 표지된 의약품을 체내에 투여하여, 방출된 감마선을 검출하여 체내분포를 영상화하는 방법이다. 양전자 방출 방사성의약품에서 2개의 서

로 180°의 각을 이루면서 방출되는 511 KeV의 소멸광자를 동시에 검출하게 되어 붕괴가 일어난 방사성 동위원소의 정확한 위치 파악이 가능하다. 양전자 방출 단층촬영은 4 mm 정도로 높은 해상도의 삼차원적인 단층영상을 얻을 수 있고, 정량적 영상 분석이 가능하다.¹⁾

양전자 방출 단층촬영의 가장 중요한 장점은 인체나 실험동물 생체내에서 일어나는 생화학적, 생리학적 과정을 정량 분석할 수 있는 점으로, 이 때문에 기존의 CT, MRI의 '해부학적 영상'에 대비하여 '기능적 영상'으로 분류되며, 질병의 포도당, 아미노산, 핵산 등의 대사 또는 각종 약물의 작용부위에 대한 정보, 신경전달 물질-수용체 등의 세포간의 정보 교환이상 등의 평가에 이용되고 있다.

PET는 역사적으로 1990년 전 까지 뇌와 심장의 대사 연구가 주로 시행되었으나, 1990년 이후 PET

Received Apr. 16, 2001; accepted Apr. 19, 2001

Corresponding Author : Chang Woon Choi, M.D., Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital

215-4, Gongneung-Dong, Nowon-Ku, Seoul, 139-706, Korea

Tel: (02) 970-1214, Fax: (02) 970-1341,

E-mail : cwchoi@kcchsun.kcch.re.kr

로 전신영상 획득이 용이하게 되어 이후 종양 연구가 급속히 증가되었다. 정상 세포에서 암세포로 변화되는 과정에서 많은 세포의 대사과정이 변화되며 특히 DNA 합성 증가, 단백질 합성 증가 및 아미노산 이용 증가, 포도당 대사 증가가 특징적으로 관찰된다. 이러한 대사 변화는 적절한 양전자 방출 동위원소 표지화합물을 이용하여 정상세포 (조직)과 암세포의 섭취정도 차이를 비교 측정할 수 있다.^{2,5)}

임상 종양학 분야에서 가장 널리 쓰이는 양전자 방출 동위원소 표지화합물은 [F-18]-fluorodeoxyglucose (FDG)이다. FDG-PET의 목적은 종양의 존재 여부와 진단된 종양의 치료 후 반응 여부 판정이다. 이러한 경우 포도당 대사의 정량적 측정/분석이 필수적이다. PET의 장점으로 정량분석을 들 수 있으며 정량분석으로 병변부위의 특성을 규명하여 감별진단에 이용하고 치료의 반응을 평가하는데 유용하다. 이러한 분석을 시행하기 위하여 단순한 시각적 비교에서부터 구획모델방법까지 여러 방법이 이용되고 있다. PET의 정량분석법은 뇌 연구에서 많은 기법이 개발되었으며 종양 PET 연구는 대부분 이러한 방법이 적용되고 있다. 그러나 뇌 연구와는 달리 많은 종류의 암세포는 서로 다른 개별적 특성을 보이며 환자에 따라 차이를 보일 수 있다. 또한 대부분의 PET 임상연구는 종양의 진단과 치료 후 경과관찰이 목적이므로 대부분 종양의 개략적 특성을 측정하는 데 목적을 두고 있다. 이 글에서는 임상 종양학 분야에서 사용되는 정량분석방법의 특성과 적용에 대하여 기술하였다.

2. 양전자방출단층촬영방법의 확립

가. 전신영상 양전자방출단층촬영 방법

PET스캔은 PET기기의 특성에 따라 다양한 스캔법을 적용할 수 있다. 특히 종양학 분야에서 PET스캔은 전신스캔이 대부분이고 최근에는 이에 적합하도록 소프트웨어가 개발되어 기종에 따라 전신스캔법이 달라질 수 있다. 특히 최근에는 방출스캔과 감쇠보정을 위한 투과스캔을 동시에 연속적으로 획득할 수 있어 과거 보다 훨씬 수월하게 전신 감쇠보

정영상을 얻을 수 있다. 따라서 PET 기기의 특성에 따라 스캔법은 차이를 보일 수 있다.

일반적으로 PET스캔을 시행하기 6시간 전부터 환자를 공복시키되 물의 섭취는 장려한다. 준비가 되면 환자에게 검사에 대해 설명한 후 나비바늘로 370~555 MBq (10~15 mCi)의 F-18-FDG를 정맥 주사하고 20 ml의 생리식염수로 씻어 주사한다. 주사한지 30~40분이 지났을 때 소변을 보게한 후 앙와위로 테이블에 눕힌다. 스캔은 주사 후 50분부터 시작하며 촬영범위는 머리끝부터 시작하여 대략 무릎부위 까지 약 150 cm의 길이를 단계적으로 영상한다. 각 step 당 총 7분씩 정적모드로 스캔한다.

나. 국소영역 추가 촬영이 필요한 경우

국소영상은 임상 또는 연구목적으로 표준화섭취계수 등의 정량지표가 요구되거나, 알고 있는 종양 병변 부위의 재발 또는 잔여종양 여부를 알고자 할 때 또는 기타 특정 관심부위의 정확한 확인이 요구될 때 시행한다. 이 경우는 방사성화합물을 주사하기 전에 투과(transmission) 스캔을 먼저 시행한다. 환자를 테이블에 앙와위로 눕히고 관심영역을 촬영 부위가 되도록 맞추고 확인하고 관심영역부위 몸의 위치를 정확하게 펜으로 표시한 후 20 분간의 투과 스캔을 얻는다. 투과 스캔이 끝난 후 방사성화합물을 정맥주사한 후 20 ml의 생리식염수로 씻어 주사하고 환자를 테이블로부터 내리게 한다. 주사한지 30분이 지났을 때 소변을 보게한 후 앙와위로 테이블에 다시 눕히고 표시부위를 정확히 맞춘후 20~30분간 방출 스캔을 획득한다. 국소부위 방출 스캔이 끝난 직후 이어서 전신영상을 시행한다.

3. 추적자 섭취의 정량적 측정

PET 연구의 가장 큰 장점은 생체 내 섭취 정도를 정량적으로 측정할 수 있는 것이다. PET영상의 정량 분석에는 조직의 추적자 섭취를 정량적으로 측정할 수 있어야 하며, 정확한 보정 과정이 실시되어야 한다. 따라서 정량분석을 위하여 감쇠보정은 필수적이며^{6-11,26)} 최근 산란보정에 대한 연구도 진행 중이다.^{12,13)}

가. PET 영상의 감쇠 보정 방법

PET에서 방출되는 광자의 감쇠효과는 영상의 질적 저하의 주요 원인이다. 감쇠보정 방법은 투과 스캔을 관심 부위에 실시하여 얻은 측정감쇠보정 지도를 같은 부위에 실시한 방출 영상의 재구성에 적용하는 것이다. 그런데 환자에게 투과 스캔을 실시하고 추적자를 주사하여 섭취되기까지 45분(FDG 경우)을 대기한 후 방출 스캔을 실시하면 두 스캔간의 시간 간격이 길어짐에 따라 환자의 움직임으로 인하여 인공산물이 발생하고 PET의 효율적 사용에도 제한적이다. 이것을 개선하기 위하여 추적자를 먼저 주사한 후 방출 선원이 존재하는 상태에서 회전된 선원을 사용하는 투과 스캔을 실시함으로써 두 스캔간의 시간간격을 단축하는 방법이 개발되었다. 이 때, 추적자 주사후 투과 및 방출 동시 영상획득에서 투과 스캔 데이터를 왜곡시키는 방출 계수를 빼주는 sinogram windowing 방법을 이용하여 보다 정확한 감쇠보정을 실시할 수 있다. F-18 fluoride ion과 팬텀을 사용하여 추적자 주사후 투과 및 방출 동시 영상획득의 효율성을 검증한 결과 종래의 투과 스캔 방법에 대한 오차가 3% 미만이었으며 방출 영상의 잡음도 유의한 차이를 보이지 않았다.

나. 산란 보정 방법

PET에서 산란 분획의 존재는 영상의 정량적 정확도와 영상대비를 저하시킨다. 영상 왜곡으로 인하여 발생할 수 있는 진단상의 오류를 방지하고 3D PET에서의 산란 분획 증가를 제거하기 위하여 효율적인 산란 보정 방법이 개발되어야 한다.

4. 정량적 분석법

가. 표준화섭취계수

(standardized uptake value, SUV)

임상 종양 PET에서 가장 널리 이용되고 있는 정량적 분석법이다. 이는 조직 내의 방사능(μ Ci/mL)을 환자에게 주사된 붕괴 보정된 방사능(μ Ci/Kg)

으로 나눈 값이다. 조직방사능은 감쇠보정된 PET 영상에서 측정되며, PET 영상을 획득한 시간의 방사능을 주사 시간의 방사능으로 보정한다. 주사된 방사능은 dose calibrator로 측정하며 주사전, 후의 주사기의 방사능 차이로 결정한다.

SUV는 조직의 섭취정도를 수치화하여 객관적으로 비교할 수 있는 근거를 마련하고 있고 손쉽게 측정할 수 있다는 장점이 있으나, 환자의 혈중 포도당 농도, 체표면적, 체중 및 검사시간에 따라 변화될 수 있어 환자간의 비교에는 제한점을 가진다. 특히 SUV는 주사된 방사능이 전신에 균등하게 분포된다는 가정을 하고 있으나 실제로는 균등하게 분포할 수 없다.^{14,15)} 일반적으로 SUV가 2.5 이상인 경우 증가된 섭취로 간주한다.

$$SUV = \frac{\text{tissue activity } (\mu\text{Ci/mL})}{\text{injected activity (mCi)/weight (kg)}}$$

환자 사이의 지방조직 등 체격의 차이가 다르므로 환자의 체중 대신에 체표면적으로 보정하여 체표면적 교정 SUV (body surface area-corrected SUV, SUV_{BSA})를 측정한다.¹⁶⁾

$$SUV_{BSA} = \frac{\text{tissue activity } (\mu\text{Ci/mL})}{\text{injected activity (mCi)/BSA (m}^2\text{)}}$$

체표면적은 환자의 키와 몸무게로 계산되며 DuBois 등의 방법이 가장 널리 이용되고 있으며 산출 공식은 다음과 같다.¹⁷⁾

$$BSA(m^2) = 0.007184 \times \text{weight (kg)}^{0.425} \times \text{height (cm)}^{0.725}$$

이외에 순체중보정 표준화섭취계수(lean body mass-corrected SUV, SUV_{LBM})를 이용하는 경우도 있다.

$$SUV_{LBM} = \frac{\text{tissue activity } (\mu\text{Ci/mL})}{\text{injected activity (mCi)/LBM(kg)}}$$

Zasadney 등은 순체중(LMB)를 다음 공식에 의하여 계산하였다.¹⁸⁾

$$\begin{aligned} \text{LMB (Kg)} &= 45.5 + 0.91 \times [\text{height (cm)} - 152] \text{ for female,} \\ \text{LMB (Kg)} &= 48.0 + 1.06 \times [\text{height (cm)} - 152] \text{ for male} \end{aligned}$$

나. 단순화 역동 분석 (Simplified Kinetic Analysis)

혈중의 방사능을 측정하여 환자간의 혈중 농도 차이를 보정하는 방법으로 Hunter 등이 소개하였다.¹⁹⁾ 그러나 동맥혈을 연속적으로 채혈하여야 하는 불편함이 있어 이용하기 불편하나 최근에 일회 채혈법으로 대처하려는 연구도 보고되었다.²⁰⁾

$$\begin{aligned} \text{MRSKA} &= \frac{\text{tissue activity at time } t}{\int_0^t \text{of blood activity until time } t} \\ &= \frac{A(t)}{\int_0^t B(t)dt} \end{aligned}$$

다. 파틀락 도표 분석법 (Patlak Graphical Analysis)

이 분석법은 파라미터 영상을 산출하는 근사법으로서 1983년 Patlak 등이 제안한 방법이다.²¹⁾ 이 방법은 측정 시간동안 조직에 비가역적으로 포획되는 어떤 추적자에도 적용될 수 있다. 조직과 혈액의 동적 방사능 자료를 필요로 하여 복잡한 과정을 거치게 된다. 이 때 추적자는 편방향으로만 섭취되어야 한다. 이 조건이 만족되면 조직 대 혈액의 방사능비는 시간에 따라 단일 직선으로 나타난다. 단위 시간당 조직에 축적되는 혈액 방사능 분획 또는 섭취상수는 직선의 기울기로 주어지고 생리학적 변수들을 유도할 수 있다. FDG를 사용한 예로서 조직에서 FDG의 인산화 속도가 무시될 수 있다고 가정하고 심근의 조직 방사능을 $C_i(t)$, 임의의 시간에서의 분획을 F , 혈액 방사능을 $C_p(t)$ 라 하면, 임의의 시간에 조직으로 운반되는 추적자량은

$$C_i(t) = F C_p(t) + K \int_0^t C_p(z) dz \text{ 로 나타내고 } K$$

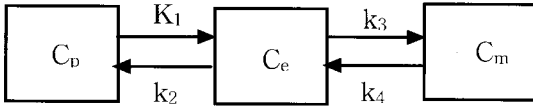
는 조직 섭취상수이다. $\frac{C_i(t)}{C_p(t)}$ 대 $\frac{\int_0^t C_p(z) dz}{C_p(t)}$ 의

직선 그래프를 그려서 기울기에서 K 를 얻고 y 절편에서 F 를 구한다. K 를 결정하기 위해 각 픽셀에서 선형 회귀를 실행한다. 도표분석법은 노이즈에 민감하지 않고 실용적인 추적자 연구에서 쉽게 자동화 할 수 있는 장점이 있다. 그러나 조직 내 추적자 섭취가 한 방향으로 진행되고 역류가 없다는 가정에서 출발하므로 제한적일 수 있으나 구획모델에 비하여 쉽게 적용할 수 있다는 장점이 있다. 최근 PET 영상에서 대동맥에 관심영역을 설정하여 직접 혈액의 농도를 측정하는 방법이 제안되어 이용되고 있다.²⁰⁾

라. Sokoloff의 국소 포도당 대사율 측정법

Sokoloff 등은 C-14 deoxyglucose를 추적자로 이용하여 국소뇌조직의 포도당 대사율 측정법을 개발하였으며 자가방사화기록법 외에 PET에도 적용되었다.^{22,23)} Sokoloff의 국소 포도당 대사율 측정법은 혈중의 포도당 제거 시간에 대한 동맥혈로부터 조직으로 추적자의 유입 정도를 비교하여 포도당 대사율을 계산한다. 이 경우 포도당과 추적자(deoxyglucose)의 대사율 차이를 보정하여 주며 이를 lumped constant라 한다.

즉 포도당 유사체인 FDG를 추적자로 사용한 3구획 모델을 이용하여 생체의 포도당이용률 등 대사작용을 국소적으로 측정한다. FDG가 혈액에서 조직으로 들어갈 때에는 포도당과 같은 운반체에 의해 확산되며, 조직내로 운반된 FDG와 포도당은 헥소키나제에 의해 각각 FDG-6-PO₄와 glucose-6-PO₄로 인산화된다. 이후 glucose-6-PO₄는 계속해서 대사가 진행되지만 FDG-6-PO₄는 해당 작용이 일어나지 않고 당원으로 변하지 않으므로 결국 FDG-6-PO₄는 조직내에 포획된다. 즉, FDG는 정맥 주사된 후 조직에서 FDG-6-PO₄ 형태로 안정적으로 존재하기 때문에 질적으로 우수한 PET영상 획득이 가능할 뿐 아니라, 혈액에서 조직으로의 포도당운반, 포도당인산화율, 포도당이용률등을 정량적으로 측정할 수 있다. 이러한 포도당 대사의 지표를 다음과 같은 3구획 모델을 이용하여 표현한다.



속도상수 K_1 은 혈액에서 생체조직으로의 FDG 운반율을 나타내고, k_2 는 그 반대 방향인 생체 조직에서 혈액으로의 FDG 운반율을 나타낸다. k_3 와 k_4 는 각각 생체 조직 내에서 FDG의 인산화율과 FDG-6- PO_4 의 탈인산화율을 나타낸다. FDG 주사 후 시간 t 에서 PET으로 측정된 조직의 F-18의 방사능 $C_i(t)$ 는 조직 내의 대사 반응 전의 FDG의 양 $C_e(t)$, 대사 반응 후의 FDG-6- PO_4 의 양 $C_m(t)$, 관심영역 내의 혈액에 잔류하는 FDG의 양 $V \cdot C_p(t)$ 의 합으로 나타낸다. 즉,

$C_i(t) = C_e(t) + C_m(t) + V \cdot C_p(t)$ 가 되고 V 는 관심영역의 혈액 용적이다. FDG를 주입한 후 PET 동적영상을 얻고 관심영역 분석으로 얻어진 시간-방사능 곡선을 FDG 3구획모델에 비선형최소제곱법을 이용하여 수학적으로 합치시켜 속도상수 K_1, k_2, k_3, k_4 를 구함으로써 포도당대사율 MRGlc를 측정한다. 즉,

$$MR_{Glc} = \frac{C_p}{LC} \frac{K_1 k_3}{k_2 + k_3} = \frac{C_p}{LC} K$$

가 되고 LC(lumped constant)로써 포도당과 FDG의 운반율과 인산화율의 차이를 보정한다.

일반적으로 정상 뇌조직의 lumped constant는 0.4~0.5로 보고되었으나 다양한 종양조직에서 lumped constant를 측정하는 것은 거의 불가능하다. 따라서 여러 종양조직의 국소 포도당 대사율을 측정하는 것은 임상적 유용성이 적다. 최근에 악성 뇌종양 조직에서 lumped constant를 측정하여 비교 연구한 경우가 보고되었으며, 일반적으로 악성종양에서 lumped constant가 높아진다고 보고되었다.²⁴⁾

5. 결 론

종양학 분야에서 종양세포의 대사특성 평가에 이용될 수 있는 방법 중 가장 기대되고 있는 것이 조직의 포도당이용율에 대한 영상이다. 1930년에

Warburg는 대부분의 악성 종양세포가 정상세포에 비해 포도당이용율이 높음을 밝힌 바 있다.²⁵⁾ 악성 종양조직에서 당분해율이 항진되는 기전은 포도당의 facilitated transport를 맡는 포도당 운반체 (glucose transporter) 표현(expression)의 항진, 포도당 phosphorylation 등 대사효소의 항진 등이 복합적으로 관여하고 있다. 따라서 포도당의 유사체인 deoxyglucose에 방사성동위원소인 F-18을 표지하여 양전자방출단층촬영 방법으로 영상을 구하면 종양조직의 검출이 가능하다. 종양학 분야에서 종양조직의 특성을 규명하기 위하여 FDG-PET가 가장 널리 이용되고 있으며 다양한 정량분석법도 개발되었다. 그러나 정량분석을 시행하기 위하여 어느 정도의 시간과 노력이 필요하며 정량분석 자체가 한계점을 가지고 있다. 특히 임상 종양학 분야의 PET는 기본적으로 임상적 유용성과 비교되어야 하며 최근에 표준화섭취비율의 유용성도 논란의 대상이 되고 있다.⁶⁻¹¹⁾ 따라서 정량분석의 정확한 의의와 한계를 이해하고 시행하는 PET 연구의 목적에 적합한 연구방법을 선택하는 것이 중요하다고 생각된다. 암조직의 생물학적 양상에 특징적인 생화학적 또는 생리학적 대사특성은 포도당대사율에 국한되는 것이 아니라 다른 여러 가지 대사물질의 반응으로 조사할 수 있다. 지방산, 아미노산, 핵산 등 여러 가지 대사물질을 이용하여 악성종양의 대사특성을 활용한 영상진단법의 개발도 가능하며, 앞으로 많은 연구가 있어야 할 전망 밝은 분야이다.

참 고 문 헌

- 1) 이명철, 양전자단층촬영. 고창순 편저. 핵의학. 제2판. 서울: 고려의학 ;1997. p.167-92
- 2) Mankoff DA, Bellon JR. Positron-emission tomographic imaging of cancer: glucose metabolism and beyond. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11:16-27
- 3) Anderson H, Price P. What does positron emission tomography offer oncology? *Eur J Cancer* 2000;36:2028-35
- 4) Glasspool RM, Evans TR. Clinical imaging of cancer metastasis. *Eur J Cancer* 2000;36:1661-70
- 5) Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. PET

- imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 2000;30:150-85
- 6) Hustinx R, Dolin RJ, Benard F, Bhatnagar A, Chakraborty D, Smith RJ, et al. Impact of attenuation correction on the accuracy of FDG-PET in patients with abdominal tumors: a free-response ROC analysis. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1365-71
 - 7) Farquhar TH, Llacer J, Hoh CK, Czernin J, Gambhir SS, Seltzer MA, et al. ROC and localization ROC analyses of lesion detection in whole-body FDG PET: effects of acquisition mode, attenuation correction and reconstruction algorithm. *J Nucl Med* 1999;40:2043-52
 - 8) Bleckmann C, Dose J, Bohuslavizki KH, Buchert R, Klutmann S, Mester J, et al. Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG PET of breast cancer. *J Nucl Med* 1999;40:2021-4
 - 9) Lonneux M, Borbath I, Bol A, Coppens A, Sibomana M, Bausart R, Defrise M, Pauwels S, Michel C. Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: the role of statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med* 1999;26:591-8
 - 10) Kotzerke J, Guhlmann A, Moog F, Frickhofen N, Reske SN. Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma. *Eur J Nucl Med* 1999;26:31-8
 - 11) Imran MB, Kubota K, Yamada S, Fukuda H, Yamada K, Fujiwara T, et al. Lesion-to-background ratio in nonattenuation-corrected whole-body FDG PET images. *J Nucl Med* 1998;39:1219-23
 - 12) Zaidi H. Comparative evaluation of scatter correction techniques in 3D positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1813-26
 - 13) Adam LE, Karp JS, Brix G. Investigation of scattered radiation in 3D whole-body positron emission tomography using Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol* 1999;44:2879-95
 - 14) Hamberg LM, Hunter GJ, Alpert NM, Choi NC, Babich JW, Fischman AJ. The dose uptake ratio as an index of glucose metabolism: useful parameter or oversimplification? *J Nucl Med* 1994;35:1308-12
 - 15) Keyes JW Jr. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995 ;36:1836-9
 - 16) Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized uptake values of FDG :Body surface area correction is preferable to body weight correction. *J Nucl Med* 1994 ;35:164-7
 - 17) DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916;17:863-71
 - 18) Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluoro]-2-deoxy-D-glucose: Variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993;189:847-50
 - 19) Hunter GJ, Hamberg LM, Alpert NM, Choi NC, Fischman AJ. Simplified measurement of deoxyglucose utilization rate. *J Nucl Med* 1996;37:950-5
 - 20) Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Lammertsma AA. On the use of image-derived input functions in oncological fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1489-92
 - 21) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:1-7
 - 22) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, 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
 - 23) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. 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;6:371-88
 - 24) Spence AM, Muzi M, Graham MM, O'Sullivan F, Krohn KA, Link JM, et al. Glucose metabolism in human malignant gliomas measured quantitatively with PET, 1-[C-11]glucose and FDG: analysis of the FDG lumped constant. *J Nucl Med* 1998;39:440-8
 - 25) Warburg O, Wind F, Neglers E. On the metabolism of tumors in the body. In:Metabolism of tumors. Warburg O ed. *Constable: London*;1930. p.254-70
 - 26) Turkington TG. Attenuation correction in hybrid positron emission tomography. *Semin Nucl Med* 2000;30:255-67