

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.06.044

· 专论与综述 ·

直径小于 1 cm 孤立性肺结节的 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断研究进展 *滕月^{1,2} 孙莹莹^{1,2} 孙夕林^{1,2Δ} Avishek Swar^{1,2}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF-PET/CT/MR 中心 黑龙江 哈尔滨 150028;

2 哈尔滨医科大学分子影像研究中心 黑龙江 哈尔滨 150028)

摘要:孤立性肺结节的鉴别诊断一直是胸部影像学的研究热点。早期且准确地鉴别肺内小结节的良恶性,对于患者治疗方案的确立以及随访情况的评估均具有重要的临床意义。 ^{18}F -FDG PET/CT 在鉴别诊断恶性肿瘤方面具有明显优于其他传统检查的高特异性和高敏感性,其公认的恶性肿瘤的诊断阈值是最大化标准摄取值(maximum standard uptake value, SUVmax)为 2.5,然而部分临床数据显示一些直径小于 1 cm 的恶性肺结节的 SUVmax 数值小于 2.5。因此在早期研究中, ^{18}F -FDG PET/CT 在诊断直径较小的肺结节的其临床价值仍存在争议。为了尽量降低 SUVmax 的测量误差,提高 ^{18}F -FDG PET/CT 诊断的准确率,衍生出了许多 SUVmax 辅助诊断方法以及优化的重建算法、放射性显像剂的联合应用等手段。本文将对 ^{18}F -FDG PET/CT 鉴别诊断直径小于 1 cm 孤立性肺结节的研究进展进行综述。

关键词:小直径孤立性肺结节; ^{18}F -FDG PET/CT; 研究进展

中图分类号:R734.2;R445.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)06-1193-04

Progress in Diagnosis of Solitary Pulmonary Nodules with Diameter Less Than 1 cm by ^{18}F -FDG PET/CT*TENG Yue^{1,2}, SUN Ying-ying^{1,2}, SUN Xi-lin^{1,2Δ}, Avishek Swar^{1,2}

(1 TOF-PET/CT/MR Center, the Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150028, China;

2 Molecular Imaging Research Center (MIRC), Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150028, China)

ABSTRACT: The differential diagnosis of solitary pulmonary nodules has been a hot topic in chest imaging. Early and accurate identification of the benign and malignant small pulmonary nodules has important clinical significance for the determination of the patient's treatment plan and the evaluation of follow-up. ^{18}F -FDG PET/CT is recognized as a highly specific and highly sensitive method for the differential diagnosis of malignant tumors. Its recognized diagnostic threshold for malignant tumors is the SUVmax to 2.5. However, some clinical data indicate that SUVmax values for malignant pulmonary nodules that less than 1 cm in diameter are less than 2.5. Therefore, in early studies, the clinical value of ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis of small diameter pulmonary nodules remains controversial. In order to minimize the measurement error of SUVmax and improve the accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT diagnosis, many SUVmax auxiliary diagnostic methods, optimized reconstruction algorithms and combined application of radioactive imaging agents have been derived. This article will investigate the advances in the differential diagnosis of ^{18}F -FDG PET/CT for solitary pulmonary nodules less than 1 cm in diameter.

Key words: Small size solitary pulmonary nodules; ^{18}F -FDG PET/CT; Research progress

Chinese Library Classification(CLC): R734.2; R445.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)06-1193-04

前言

孤立性肺结节的定义为肺内单发的直径小于 3 cm 的软组织结节,不伴有与之相关的肺不张或淋巴结肿大^[1]。临床数据显示,每年约有 0.2-2%的 X 线胸片以及 10-40%的胸部 CT 中可发现孤立性肺结节的存在^[2]。直径小于 1 cm 的孤立性肺结节的

检出率也呈上升趋势,2011 年的一项美国国家肺癌筛查试验(National Lung Screening Trial, NLST)显示约有 39%的参与者存在直径大于 4 mm 的孤立性肺结节^[3]。而利用 ^{18}F -FDG PET/CT 进行代谢成像是公认评估恶性肿瘤的最有效的影像检查手段。它通过测量感兴趣区域的 SUVmax 来获得 ^{18}F -FDG 放射性的半定量数值,且以 SUVmax 达到 2.5 作为的临界阈值。

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划项目(2015CB931800);国家自然科学基金项目(81471724, 81627901)

作者简介:滕月(1992-),硕士研究生,电话:18845130337, E-mail:18304636833@163.com

Δ 通讯作者:孙夕林(1981-),博士,博士后,博士研究生导师,主要研究方向:肿瘤分子成像, E-mail:sunxilin@ems.hrbmu.edu.cn

(收稿日期:2019-05-23 接受日期:2019-06-18)

但对于部分直径小于 1 cm 的恶性肺内小结节来说,该诊断标准仍存在争议。为了更准确地诊断肺内小结节,降低肺内小结节 SUVmax 的测量误差,衍生出许多辅助诊断指标及不同方式的 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描,与此同时 PET/CT 的重建算法和扫描硬件也在不断更迭升级以提高诊断的敏感性和特异性。本文将综述 ^{18}F -FDG PET/CT 对于鉴别诊断直径小于 1 cm 孤立性肺结节的研究进展。

1 概述

1.1 孤立性肺结节的病理类型

孤立性肺结节依据病理类型可分为良性的局灶性纤维化、局灶性出血灶、嗜酸性粒细胞肺炎、肺组织的子宫内膜异位症以及恶性的细支气管肺泡癌、高分化腺癌、胃腺癌的肺转移瘤等^[4]。大多数恶性肺结节具有边缘模糊、细毛刺、磨玻璃密度等形态特征,相反的,良性肺结节则更多表现为表面光滑、形态规则、存在钙化灶等^[5]。除了需要形态学方面的评估,相关危险因素的分析也起到至关重要的参考作用,相关危险因素是依据吸烟史、家族史、性别及人种等将孤立性肺结节患者进一步分为低危人群和高危人群^[6]。而患者则可以遵循 2017 年孤立性肺结节 Fleischner 学会指南^[7]进行随访观察。

1.2 ^{18}F -FDG PET/CT 的成像原理及孤立性肺结节分类

^{18}F -FDG 作为 PET/CT 检查中应用最广泛的显像剂,它是一种具有一定放射活性的葡萄糖类似物。人体内细胞获能方式主要为有氧糖酵解和无氧糖酵解,而进行无氧糖酵解的乏氧状态是大多数原发性恶性肿瘤的常见特点^[8]。 ^{18}F -FDG 被注射到体内后,会通过血液运输到达病灶周围的营养血管内, ^{18}F -FDG 和葡萄糖共享细胞膜上的转运蛋白,但与体内普通的葡萄糖不同的是, ^{18}F -FDG 进入细胞被己糖激酶磷酸化后无法进一步代谢,从而积聚于摄取的细胞内,其产生的放射活性也被量化成 SUV 数值以作为半定量参考。当恶性孤立性肺结节直径足够小时,其所需的能量也随之减少,且若 PET 断层厚度大于肿瘤直径,可因部分容积效应的存在导致 SUVmax 降低,这也就成为了 ^{18}F -FDG PET/CT 在诊断该类肺结节时出现假阴性率的原因之一。

2 孤立性肺结节的常规 ^{18}F -FDG PET/CT 成像

第三版美国胸科医师学会循证临床实践指南指南(American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines, ACCP)强调了孤立性肺结节的定性诊断不能忽略其大小尺寸对诊断结果准确性的影响^[9]。在早期的一部分孤立性肺结节研究中显示,当其直径小于 1 cm 时,PET/CT 的鉴别诊断价值仍存在较大的争议。Khalaf 等人研究了 202 枚肺结节,以 SUVmax2.5 作为临界值,评估 PET/CT 诊断孤立性肺结节的敏感性、特异性和诊断准确率,结果显示直径小于 1 cm 的孤立性结节,其良性组与恶性组的 SUVmax 并无统计学差异^[10]。这也就显示常规 ^{18}F -FDG PET/CT 在诊断直径小于 1 cm 的肺结节时,其诊断效能并不显著,易出现较高的漏诊率。为了降低肺小结节 SUVmax 的测量误差,Shiono 等人提出了一种新的诊断肺部小直径结节的临床指标,即 SUV 指数^[11],它是指感兴趣区 SUVmax 与肝脏 SUVmean 的比值。该研究选取了 298 例存在肺部小结节的患者,结果显示良性肺部小结节的 SUV 指

数平均为 0.6,而肺部原发肿瘤和转移瘤的 SUV 指数分别为 1.2 和 1.5,该差异具有明显的统计学意义。这也就证实了将 SUV 指数 0.6 设定为诊断良恶性肺部小结节的阈值具有十分可观的临床意义。相似地,Obrzut 等人利用孤立性肺结节感兴趣区与小脑中中部感兴趣区的 SUVmax 比值(lesion-to-cerebellum ratio,LCR)^[12]来定性诊断肺内小结节,也取得了不错的临床研究结果。

SUVmax 作为 ^{18}F -FDG PET/CT 鉴别诊断孤立性肺结节最为常用的半定量指标,它的数值测定受到多种因素的影响,例如感兴趣区的划定、呼吸运动、部分容积效应等,这些因素都会影响鉴别诊断肺内小结节的相关临床评价指标^[13]。因此采取病灶 SUVmax 与显像剂摄取稳定组织 SUVmax 的比值可以减轻个体化差异及呼吸运动等情况所造成的测量误差。

3 孤立性肺结节的双时相 ^{18}F -FDG PET/CT 成像

伴随着孤立性肺结节研究的不断深入,部分 SUVmax 小于 2.5 的孤立性肺结节仍可能为恶性肿瘤这一事实得到了许多临床研究的证明^[14],许多高分化腺癌以及细支气管细胞癌在常规 PET/CT 检查中表现为显像剂的低摄取,与此同时,一些炎症、结核以及肉芽肿性病变也可表现为显像剂的高摄取^[15]。而双时相 PET/CT 显像则被认为可以弥补常规 PET/CT 显像的这一诊断偏差。在双时相 PET/CT 检查图像上,恶性病灶的 SUVmax 会随着时间的推移而逐渐递增,而良性病灶的 SUVmax 则会呈现较稳定的状态^[16]。徐荣等人选取了 120 名患者进行双时相 PET/CT 对不同直径孤立性肺结节的价值分析,研究中的诊断参数为滞留指数 Δ SUV,即 Δ SUV = (SUV 延迟 - SUV 早期) / SUV 早期 $\times 100\%$ 。结果显示,诊断直径小于 1 cm 的孤立性肺结节时,以 Δ SUV > 7.3% 作为诊断良恶性的阈值,ROC 曲线下对应的 PET/CT 显像的灵敏度、特异性、准确性均明显高于其他直径组的标准阈值 Δ SUV > 10%^[17]。在利用双时相 PET/CT 判断恶性肺小结节来源方面,Pahk 等人进行了一次相关研究,研究发现虽然直径小于 1 cm 的恶性肺结节的 SUVmax 和滞留指数均明显低于较大尺寸的恶性肺结节,但转移瘤性肺结节比原发性恶性肺结节具有更高的 SUV 延迟和滞留指数^[18]。

4 孤立性肺结节的双示踪剂 PET/CT 成像

众所周知,肿瘤病灶是一种由多种代谢活动相互影响、相互作用而构成的一种微环境。最为常用的放射性示踪剂 ^{18}F -FDG 并不是一种特异性肿瘤示踪剂,它只是通过监测病灶内的糖代谢率来反映病灶的代谢情况,进而对病灶进行半定量诊断。除此之外,目前的研究还发现了能反映细胞增殖情况的 ^{18}F -氟胸苷(FLT)、体现核酸代谢的 ^{11}C -蛋氨酸(MET)以及用于乏氧显像的 ^{18}F -米索硝唑(FMISO)等众多放射性显像剂。单一的示踪剂只能反映出一种代谢情况,而双示踪剂 PET/CT 则尽可能全面地展现肿瘤病灶的微环境状况,对于肺内小结节的鉴别诊断也就更加全面。田嘉禾等人研究了 ^{18}F -FLT 与 ^{18}F -FDG 相结合的双示踪剂 PET/CT 对诊断肺结节的临床评估^[19]。结果显示 ^{18}F -FDG/ ^{18}F -FLT 的 SUVmax 比值可以很好地区分肿瘤、炎症及结核这三类型的肺结节,其临界阈值为 0.4-0.9 时效果尤佳,但此种双示踪剂 PET/CT 对于直径小于 1 cm 孤立性肺结

节的病理类型诊断仍不十分乐观。而 Hsieh 等人研究了 ^{11}C -MET 与 ^{18}F -FDG 相结合的 PET/CT 对于部分在常规 ^{18}F -FDG PET/CT 显像上表现为高摄取的良性肺结节具有更好的鉴别能力^[20],然而该研究选取的肺结节的直径均在 2 cm 左右,因此该双示踪剂 PET/CT 能否有效降低直径小于 1 cm 的肺小结节的假阳性率仍有待继续研究。

5 应用其它新兴成像技术的 ^{18}F -FDG PET/CT 成像

5.1 4D PET/CT

4D PET/CT,又称为具有呼吸门控的 PET/CT,是近年来新兴的一种 PET/CT 检查形式。传统的 PET/CT 在胸部影像检查方面,显像易受到患者呼吸运动的影响,即使是一次微小的浮动也会导致图像上病灶大小的过多预估,进而使得感兴趣区 SUVmax 测量的不准确性。目前,4D PET/CT 的呼吸门控主要细分为基于时相和基于振幅的这两种形式,且临床研究中均获得较出色的成果^[21]。Farid 等人选取了 32 名患者来对比基于时相的 4D PET/CT 与常规 PET/CT 在诊断肺内小结节方面的准确率,其中 15 名研究对象的肺内小结节直径小于 1 cm。所有研究对象均进行常规 PET/CT 和 4D PET/CT 这两种检查,并比较同一肺结节在这两种检查方式下分别的 SUVmax 以及两者的差异率(%Diff SUVmax)。结果显示常规 PET/CT 诊断的肺结节的平均 SUVmax 为 2.5,4D PET/CT 的平均 SUVmax 为 3.2,研究对象总体的 SUVmax 差异率为 38%,直径在 1 cm 以下的肺结节的 SUVmax 差异率为 45%,直径在 1 cm 以上的肺结节的 SUVmax 差异率为 31%^[22]。该研究表明了相比于常规的 PET/CT,具有呼吸门控的 4D PET/CT 对于直径在 1 cm 以下肺结节的 SUVmax 测量更为精准,能有效避免呼吸运动及部分容积效应所带来的误差。类似地,Grootjans 等人也进行了基于振幅的 4D PET/CT 的相关研究^[23]。研究选取了双肺叶不同位置的结节病灶,比较各自在常规 PET/CT 和基于振幅的 4D PET/CT 的 SUVmean 及尺寸容积,结果显示与常规 PET/CT 相比,所有肺叶内的结节病灶的 SUVmean 测量均得到不同程度的增加,尤以双肺上叶显著。

5.2 利用贝叶斯惩罚相似性重建算法的 PET/CT

一直以来,PET/CT 普遍应用迭代算法中的有序子集期望最大化(ordered subset expectation maximisation,OSEM)重建算法来进行图像重建,而它的一个主要缺点就是在完成全部扫描前,图像噪声会随着每次迭代重建而增加,最终导致病灶 SUVmax 测量的低估,这一现象在尺寸较小的病灶上表现得更加明显。近期,一种新研发的迭代算法,即贝叶斯惩罚相似性(Bayesian penalized likelihood,BPL)重建算法受到了研究者的关注^[24]。它通过其特有的补偿函数大大降低了传统 OSEM 算法在重建过程中产生的噪声,从而使得直径较小的病灶的 SUV 测量更加准确。Teoh 等人对 120 例孤立性肺结节病例进行回顾性分析,分别比较应用新型 BPL 算法和传统 OSEM 算法的 PET/CT 对肺结节鉴别诊断的应用。结果显示应用 BPL 算法的 PET/CT 在信号背景比和信号噪声比这两方面均明显优于应用 OSEM 算法的 PET/CT,且其差异有显著的统计学意义。除此之外,前者在诊断直径小于 1 cm 肺小结节时的 SUVmax 平均增长率比直径大于 1 cm 的肺结节有统计学意义的

增高^[25]。Howard 等人也进行了相似的研究,其研究结果也同样肯定了应用 BPL 算法的 PET/CT 在诊断肺小结节方面的优越性,同时强调在噪声补偿宽度 β 值为 150 时,其降噪效果最佳^[26]。

5.3 基于硅光电倍增管(silicon photomultiplier, SiPM)的 PET/CT

PET/CT 对于微小病灶诊断能力的优越性是其灵敏度的最核心体现。近期,随着设备技术的进步,具备新型硅基光电倍增管 PET/CT 成像系统被研发,即数字化 SiPM PET/CT。该新型 PET/CT 与以往 PET/CT 相比,最突出的优点是可以实现全息技术实现全信号采集,达到更好的示踪剂注射量与信号采集量之间的平衡,进而达到较高的空间分辨率。许多研究者们都对这种新型的 PET/CT 系统进行了成像测试。David F.C.Hsu 等人依据国际电子生产商协会(National Electrical Manufacturers Association,NEMA)NU-2 标准对该新型 PET/CT 的容积分辨率进行了测试^[27],结果显示在距离系统中心 1、10 和 20 cm 的滤波反投影重建的径向/切向/轴向空间分辨率的平均半最大值全宽度(Full Widths at Half Maximum,FWHM)分别为 4.10、4.19、4.48 mm,5.47、4.49、6.01 mm 和 7.53、4.90、6.10 mm。同样地,Zhang 等人也对该新型 PET/CT 进行了 NEMA NU-2 测试,其结果显示在轴向/径向/切向的空间分辨率(以 FWHM 计算)分别为距离系统中心 1 cm 的 3.96、4.01、4.01 mm 以及距离系统中心 20 cm 的 5.81、5.83、4.95 mm^[28]。除了具有毫米级的病灶诊断敏感性,目前研发的众多新型 SiPM PET/CT 还采用了最先进的 ultra TOF、Q.clear 等超级迭代重建算法,相较于 BPL 算法拥有更强的图像信噪比,使得成像中的微小病灶能更清晰地显示,更精准地测量微小病灶的 SUVmax。不仅如此,正是全息数字化的实现,该新型 SiPM PET/CT 还可以大大缩减扫描所需时间,这也就进一步减轻了患者呼吸运动可能造成伪影的几率^[29]。虽然目前该新型 SiPM PET/CT 未广泛应用于鉴别诊断肺内小结节,但凭借其出色的空间分辨率与图像信噪比,相信会对未来的临床应用具有重要的意义。虽然目前 SiPM PET/CT 未广泛应用于鉴别诊断肺内小结节,但凭借其出色的空间分辨率,相信会对未来的临床应用具有重要的意义。

6 小结与展望

孤立性肺结节在一定程度上可能是肺部恶性肿瘤或转移瘤的一种早期表现,参照 2017 年美国国立综合癌症网络颁布的肺癌临床指南报道,I-IV 期肺癌患者的 5 年生存率分别为 47%、26%、8.4%及 1.6%^[30],因此能早期准确地鉴别诊断孤立性肺结节对患者的治疗方案和预后指导均有不容小视的意义。 ^{18}F -FDG PET/CT 在诊断直径小于 1 cm 的孤立性肺结节方面,早期的研究结果显示并不乐观,大量文献均表明 PET/CT 以 SUVmax 2.5 为临界阈值将会导致一部分肺内小结节的误诊或遗漏,其中原因主要分为两大类,一是部分恶性肺内小结节的病理类型决定了其 ^{18}F -FDG 的摄取量确实较低;二是由于患者呼吸运动所造成 SUVmax 测量的不准确和部分容积效应的加剧,这两大因素导致了 PET/CT 鉴别诊断肺内小结节假阴性率的增加和准确率的下降。然而在实际临床工作中,我们可以采取适当的 SUV 指数或 SUV 差异率来降低呼吸运动或个体化差异所造成的 SUVmax 测量误差,从而有效降低 PET/CT 诊断的假阴性率。虽然目前 4D PET/CT 和 SiPM PET/CT 仍未普

遍应用,但相信未来 ^{18}F -FDG PET/CT 在诊断直径小于 1 cm 的肺内小结节方面会发挥出巨大的临床诊断潜力,早期且精准地鉴别诊断早期的肺癌患者,提高患者的生存率和生活质量。

参考文献(References)

- [1] Ruilong Z, Daohai X, Li G, et al. Diagnostic value of ^{18}F -FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(1): 67-75
- [2] Divisi D, Barone M, Zaccagna G, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a review[J]. Ann Med, 2017, 49(7): 626-35
- [3] National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening [J]. The New England journal of medicine, 2011, 365(5): 395-409
- [4] Sim YT, Poon FW. Imaging of solitary pulmonary nodule-a clinical review [J]. Quantitative imaging in medicine and surgery, 2013, 3(6): 316-326
- [5] Vlahos I, Stefanidis K, Sheard S, et al. Lung cancer screening: nodule identification and characterization[J]. Transl Lung Cancer Res, 2018, 7(3): 288-303
- [6] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017[J]. Radiology, 2017, 284(1): 228-243
- [7] McDonald JS, Koo CW, White D, et al. Addition of the Fleischner Society Guidelines to Chest CT Examination Interpretive Reports Improves Adherence to Recommended Follow-up Care for Incidental Pulmonary Nodules[J]. Academic radiology, 2017, 24(3): 337-344
- [8] Salem A, Asselin MC, Reymen B, et al. Targeting Hypoxia to Improve Non-Small Cell Lung Cancer Outcome [J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(1)
- [9] Alberts WM. Introduction to the Third Edition: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2013, 143 (5 Suppl): 38S-40S
- [10] Khalaf M, Abdel-Nabi H, Baker J, et al. Relation between nodule size and ^{18}F -FDG-PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules [J]. J Hematol Oncol, 2008, 1:13
- [11] Shiono S, Yanagawa N, Abiko M, et al. Noninvasive Differential Diagnosis of Pulmonary Nodules Using the Standardized Uptake Value Index[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 21(3): 236-241
- [12] Obrzut S, Pham RH, Vera DR, et al. Comparison of lesion-to-cerebellum uptake ratios and standardized uptake values in the evaluation of lung nodules with ^{18}F -FDG PET[J]. Nucl Med Commun, 2007, 28(7): 7-13
- [13] Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, et al. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements [J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(2): 310-320
- [14] Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al. ^{18}F -FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense?[J]. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 2007, 48(11): 1761-1766
- [15] Iwano S, Ito S, Tsuchiya, et al. What causes false-negative PET findings for solid-type lung cancer?[J]. Lung cancer, 2013, 79(2): 132-136
- [16] Alkhawaldeh K, Bural G, Kumar R, et al. Impact of dual-time-point ^{18}F -FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules [J]. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2008, 35(2): 246-252
- [17] 徐荣,邵明岩,陈小华,等. ^{18}F -FDG PET/CT 双时相显像对不同大小的孤立性肺结节的诊断价值[J].南昌大学学报(医学版), 2016, 56 (6): 28-32
- [18] Pakh K, Chung JH, Kim S, et al. Predictive value of dual-time ^{18}F -FDG PET/CT to distinguish primary lung and metastatic adenocarcinoma in solitary pulmonary nodule [J]. Tumori, 2018, 104 (3): 207-212
- [19] Tian J, Yang X, Yu L, et al. A multicenter clinical trial on the diagnostic value of dual-tracer PET/CT in pulmonary lesions using 3'-deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine and ^{18}F -FDG[J]. J Nucl Med, 2008, 49(2): 186-194
- [20] Hsieh HJ, Lin SH, Lin KH, et al. The feasibility of ^{11}C -methionine-PET in diagnosis of solitary lung nodules/masses when compared with ^{18}F -FDG-PET[J]. Ann Nucl Med, 2008, 22(6): 533-538
- [21] Frood R, Mcdermott G, Scarsbrook A. Respiratory-gated PET/CT for pulmonary lesion characterisation promises and problems[J]. Br J Radiol, 2018, 91: 20170640
- [22] Farid K, Poullias X, Alifano M, et al. Respiratory-gated imaging in metabolic evaluation of small solitary pulmonary nodules: ^{18}F -FDG PET/CT and correlation with histology[J]. Nucl Med Commun, 2015, 36(7): 722-727
- [23] Grootjans W, de Geus-Oei LF, Meeuwis AP, et al. Amplitude-based optimal respiratory gating in positron emission tomography in patients with primary lung cancer[J]. Eur Radiol, 2014, 24(12): 3242-3250
- [24] Vallot D, Caselles O, Chaltiel L, et al. A clinical evaluation of the impact of the Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm on PET FDG metrics[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(11): 979-984
- [25] Teoh EJ, McGowan DR, Bradley KM, et al. Novel penalised likelihood reconstruction of PET in the assessment of histologically verified small pulmonary nodules[J]. Eur Radiol, 2016, 26(2): 576-584
- [26] Howard BA, Morgan R, Thorpe MP, et al. Comparison of Bayesian penalized likelihood reconstruction versus OSEM for characterization of small pulmonary nodules in oncologic PET/CT[J]. Ann Nucl Med, 2017, 31(8): 623-628
- [27] Hsu DFC, Ilan E, Peterson WT, et al. Studies of a Next-Generation Silicon Photomultiplier Based Time-of-Flight PET/CT System [J]. J Nucl Med, 2017, 58(9): 1511-1518
- [28] Zhang J, Maniawski P, Knopp MV. Performance evaluation of the next generation solid-state digital photon counting PET/CT system[J]. EJNMMI Res, 2018, 8(1): 97
- [29] Wagatsuma K, Miwa K, Sakata M, et al. Comparison between new-generation SiPM-based and conventional PMT-based TOF-PET/CT[J]. Phys Med, 2017, 42: 203-210
- [30] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2017, 15 (4): 504-535