

КОРРЕКЦИЯ ЭФФЕКТА ЧАСТИЧНОГО ОБЪЕМА У БОЛЬНЫХ С ОЧАГАМИ В ЛЕГКИХ ПРИ ПЭТ/КТ ^{11}C -МЕТИОНИНОМ

Тлостанова М.С., Чипига Л.А.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова»
Минздрава России. г. Санкт-Петербург, Россия.

Цель исследования. Изучить влияние эффекта частичного объема (ЭЧО) на информативность ПЭТ/КТ ^{11}C -метионином в дифференциальной диагностике очагов в легких. **Материалы и методы.** ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином проведена 52 больным злокачественными опухолями (ЗО), 9 – доброкачественными опухолями (ДО), 50 – воспалительными заболеваниями (ВЗ). Сканирование пациентов и фантома NEMA IEC PET Body проводили на аппарате «Discovery 690» с использованием единого протокола. Исследование пациентов начиналось через 15-20 минут после введения ^{11}C -метионина в дозе 300 МБк/м². В ходе работы рассчитывались коэффициенты восстановления (КВ) радиоактивности, максимальные и восстановленные стандартизированные показатели захвата (Standardized Uptake Value-SUV) радиофармпрепарата (РФП), изучалась взаимосвязь между размерами и значениями SUV, различия между SUV_{макс} и SUV_{восст}, определялись чувствительность, специфичность, диагностическая точность (ДТ), положительное и отрицательное прогностические значения (ППЗ и ОПЗ) метода.

Результаты. Размеры очагов у больных ЗО были достоверно меньше ($p < 0,0001$), чем у пациентов с ВЗ и ДО и составили, в среднем, $15,4 \pm 0,95$ мм (медиана 12 мм) и $21,7 \pm 0,95$ мм (медиана 20 мм) соответственно. Максимальное занижение SUV_{макс} на 22-65% установлено в очагах размерами 8-12 мм. При размерах очагов 22-37 мм наблюдалось завышение SUV_{макс} на 1-6% ($p \geq 0,05$). Чувствительность, специфичность, ДТ, ППЗ и ОПЗ при нескорректированном SUV_{макс} $> 2,3$ и скорректированном SUV_{восст} $> 3,1$ составили 82,7% и 84,6%, 66,1% и 94,9%, 73,4% и 90,0%, 68,2% и 93,6%, 81,3% и 87,5% соответственно. В выборке пациентов с размерами очагов 8-12 мм при SUV_{макс} $> 2,1$ чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином составила 70,4%, специфичность – 100% (площадь под кривой 0,80). При SUV_{восст} $> 2,7$ чувствительность увеличилась до 96,3%, специфичность осталась на уровне 100% (площадь под кривой 0,99).

Заключение. Метод коррекции ЭЧО значительно увеличивает информативность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином в дифференциальной диагностике маленьких очагов в легких.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{11}C -метионин, очаги в легких, стандартизированные показатели захвата, коэффициенты восстановления, эффект частичного объема, фантом NEMA IEC PET Body.

Контактный автор: Тлостанова М.С., e-mail: tlostanovamarina@gmail.com.

Для цитирования: Тлостанова М.С., Чипига Л.А. Коррекция эффекта частичного объема у больных с очагами в легких при ПЭТ/КТ ^{11}C -метионином. REJR 2021; 11(3):107-119. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-107-119.

Статья получена: 30.04.21

Статья принята: 30.08.21

PARTIAL VOLUME EFFECT CORRECTION IN PET/CT WITH ¹¹C-METHIONINE FOR THE PATIENTS WITH LUNG LESIONS

Tlostanova M.S., Chipiga L.A.

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies. Saint Petersburg, Russia.

Purpose. To evaluate the impact of partial volume effect (PVE) on the diagnostic information obtained from PET/CT examinations with ¹¹C-methionine for the differential diagnostics of lung lesions.

Material and methods. PET/CT with ¹¹C-methionine was performed for 52 patients with malignant tumors, 9 patients with benign lesions and 50 patients with inflammations. Patients and phantom NEMA IEC PET Body were scanned on the PET/CT Discovery 690 with the same clinical protocol for lung. The patient scan was performed in 15-20 minutes after injection of 300 MBq/m² of ¹¹C-methionine. Recovery coefficients (RC), maximum standardized uptake values (SUV_{max}) in the images and SUV_{max} corrected by RC (SUV_{correct}) as well as their relative differences were estimated for each patient. The impact of lesion size on the SUV, sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, positive and negative prognostic values.

Results. Lesion size of patients with malignant tumors was significantly lower (15.4 ± 0.95 mm, 12 mm median) (p<0,0001) compared to the size benign lesions and inflammations (21.7 ± 0.95 mm, 20 mm median) respectively. The maximum underestimation of SUV_{max} by 65% on average (22-65%) was determined for lesions of 8-12 mm size. The overestimation of SUV_{max} by 1-6% (p≥0.05) was determined for the lesions of 22-37 mm size. Sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, positive and negative prognostic values of method for SUV_{max}>2.3 vs SUV_{correct}>3.1 were 82.7% vs 84.6%, 66.1% vs 94.9%, 73.4% vs 90.0%, 68.2% vs 93.6%, 81.3% vs 87.5% respectively. Sensitivity of PET/CT with ¹¹C-methionine was 70.4% and specificity was 100% (area under the curve 0.80) for patients with lesions of 8-12 mm and SUV_{max}>2.1. Sensitivity increased to 96.3%, and specificity remained 100% (area under the curve 0.99) for SUV_{correct}>2.7.

Conclusion. PVE correction method significantly increased the diagnostic information of PET/CT with ¹¹C-methionine for the differential diagnostics of lung lesions.

Keywords: PET/CT, ¹¹C-methionine, lung lesion, standardized uptake values, recovery coefficients, partial volume effect, NEMA IEC PET Body phantom.

Corresponding author: Tlostanova M.S., e-mail: tlostanovamarina@gmail.com

For citation: Tlostanova M.S., Chipiga L.A. Partial volume effect correction in PET/CT with ¹¹C-methionine for the patients with lung lesions. REJR 2021; 11(3):107-119. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-107-119.

Received: 30.04.21

Accepted: 30.08.21

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) является одним из основных методов выявления, дифференциальной диагностики и оценки эффективности лечения различных онкологических заболеваний. Технические характеристики современных гибридных сканеров и разнообразие радиофармпрепаратов (РФП) позволяют не только визуализировать, но и количественно измерять практически любые биохимические процессы, протекающие в организме человека. Однако точность количественных вели-

чин зависит от ряда факторов: размера очага, детектирующей системы аппарата, вводимого радионуклида, его активности, протокола сканирования и алгоритма реконструкции данных [1-6]. Все они могут оказывать влияние на получаемые при ПЭТ количественные показатели, искажая их и, тем самым, снижая информативность ПЭТ/КТ.

В данной работе изучалось влияние на точность количественных измерений такого физического фактора как эффект частичного объема (ЭЧО). ЭЧО обусловлен ограничениями в пространственном разрешении ПЭТ и возникает при оценке маленьких очагов. К

главным проявлениям ЭЧО относятся размытие границ изучаемого объекта на трехмерном ПЭТ-изображении, возникающее из-за смещения детектируемого сигнала из очага в окружающие ткани, а также занижение стандартизированных показателей захвата РФП, наблюдающееся вследствие суммирования и последующего усреднения радиоактивности в опухоли и близлежащих тканях [1, 2, 7]. Искусственное занижение показателей накопления РФП влечет за собой недооценку биологической агрессивности опухоли и, как следствие, увеличение числа ложноотрицательных результатов. Смещение регистрируемого сигнала в опухоли на прилежащие структуры приводит к тому, что на томосцинтиграммах размеры небольших очагов кажутся существенно больше, чем есть на самом деле [2].

В зарубежных странах для коррекции ЭЧО, а также минимизации вариабельности количественных показателей, полученных на сканерах различных производителей, Европейская ассоциация ядерной медицины в 2010 году запустила программу аккредитации для медицинских учреждений, выполняющих ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в рамках многоцентровых клинических исследований [8, 9]. Разработанные технологические стандарты были созданы на основе фантомных исследований и стали частью обязательной процедуры контроля качества ПЭТ-изображений [10]. В России данное направление только начинает развиваться, а сама технология в настоящее время носит рекомендательный характер [11]. Согласно методическим указаниям Роспотребнадзора, стабильность количественных параметров должна оцениваться и контролироваться на основе ПЭТ-исследований специализированного фантома NEMA IEC PET Body Phantom Set (National Electrical Manufacturers Association, США). По результатам сканирования фантома в зависимости от размеров патологических очагов рассчитываются коэффициенты восстановления (КВ) радиоактивности, позволяющие корректировать измеренные количественные показатели до истинных (эталонных) значений. Важно отметить, что на сегодняшний день технология оценки качества ПЭТ-изображений разработана для работы с РФП на основе 18F. С другими радионуклидами, в частности с 11С, подобные исследования носят единичный характер. Тем не менее, в некоторых публикациях авторы сообщают о том, что поскольку характеристики распада 11С схожи с 18F, то контроль за точностью количественного измерения может осуществляться с применением тех же

процедур [3, 12, 13].

Цель исследования.

Изучение влияния ЭЧО на информативность ПЭТ/КТ с 11С-метионином в дифференциальной диагностике очагов в легких.

Материалы и методы.

Исследования с фантомом.

Исследования проводили в отделении радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России. Подготовка специализированного фантома NEMA IEC PET Body Phantom Set к сканированию заключалась в заполнении его основного объема и сфер раствором с радионуклидом 11С. Сферы фантома диаметрами 10, 13, 17, 22 и 28 мм применялись для имитации очагов в легких, основным объемом фантома служил аналог соседних с очагом анатомических структур. Объемная активность раствора радионуклида 11С в основном объеме фантома была в 14 раз ниже, чем в сферах. Фантом сканировали на ПЭТ/КТ «Discovery 690» (GE, General Electric, USA) один раз с использованием клинического протокола сбора данных и реконструкции изображения (табл. №1).

Анализ изображений фантома заключался в измерении радиоактивности в основном объеме фантома, сферах, а также вычислении отношений сфера-основной объем фантома. Радиоактивность раствора с 11С измеряли с помощью поверенного дозиметра «CurieMontor 4» (относительная погрешность измерения 5%). Дополнительно для учета остатка активности в шприце проводили измерение шприца после введения в фантом раствора с 11С. Для каждой сферы объема интереса определяли с помощью автоматического оконтуривания для измерения максимального значения объемной активности. Пример оконтуривания и измерения максимального значения объемной активности в сферах представлен на рис. 1.

Для оценки воспроизводимости радиоактивности в очагах в легких на томосцинтиграммах рассчитывали КВ, которые являются безразмерным количественным параметром и определяются по формуле 1.

$$KB = \frac{A_{\text{изобр}}}{A_{\text{введ}}}$$

где $A_{\text{изобр}}$ – значение максимальной объемной активности в сфере, зарегистрированное при ее оконтуривании на изображениях ПЭТ (кБк/мл);

$A_{\text{введ}}$ – значение максимальной введенной в сферу объемной активности, зарегистрированное при подготовке фантома к сканированию (кБк/мл).

Таблица №1. Параметры протокола сбора данных и реконструкции изображения.	
Параметры протокола сбора данных	
Время одной кровати, мин	3,0
Режим сканирования	WB
Перекрытие кроватей	11
Параметры реконструкции	
Метод реконструкции	VPFX (аналог ToF)
Количество iter/subset	2/24
Фильтр реконструкции	Cutoff 6,4
Матрица изображения	192x192
Размер пикселя	3,64x3,64
Толщина среза, мм	3,27

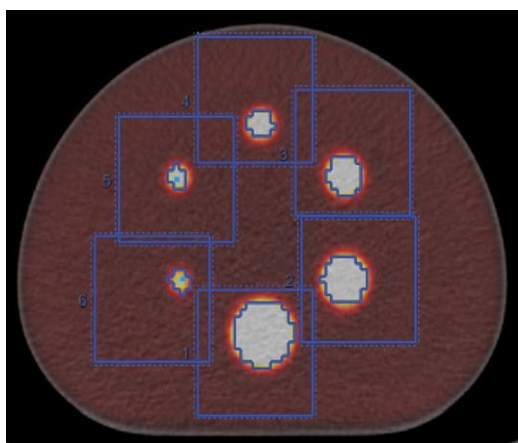


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

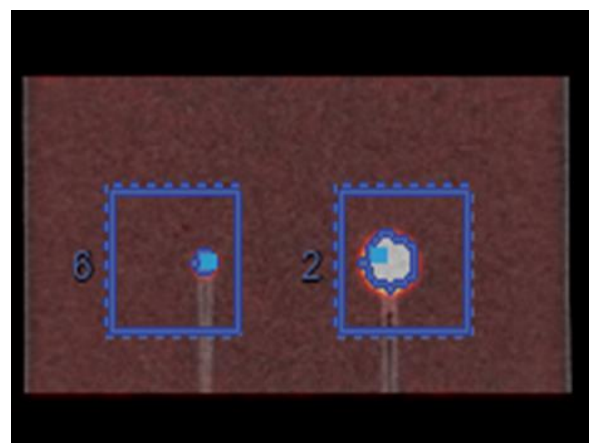


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1. Пример оконтуривания и измерения максимального значения объёмной активности в сферах в аксиальной (А) и корональной (Б) проекциях.

Fig. 1. Example of the contour imaging of spheres and measurement of maximum value of activity concentration in axial (A) and coronal (B) projections.

Исследования пациентов.

Сканирование пациентов было выполнено на ПЭТ/КТ «Discovery 690» с использованием клинического протокола, указанного в табл. №1. Результаты ПЭТ/КТ с 11С-метионином проанализированы у 111 больных с очагами в легких, имеющими различную природу. Распределение пациентов в зависимости от морфологического диагноза представлено в табл. №2.

При включении пациентов в исследование по данным КТ к очагам в легких предъявлялись следующие требования: форма округлая или сферическая; средний линейный размер 8-30 мм; структура солидная

или субсолидная; размер солидной части ≥8 мм. У всех больных отсутствовали признаки плеврита, лимфаденопатии и онкологический анамнез. Средние линейные размеры очагов измеряли с учетом рекомендаций международного сообщества Флейшнера [14].

Во всех случаях ПЭТ/КТ с 11С-метионином выполнялась с помощью единой методики. Исследование ограничивалось сканированием органов грудной клетки и начиналось через 15-20 минут после внутривенного введения 11С-метионина с активностью 300 МБк на единицу площади поверхности тела пациента. Протокол исследования заключался в выполнении топограммы, КТ

Таблица №2. Распределение пациентов в зависимости от морфологического диагноза.

Морфологический диагноз	Число больных (n=111)
<u>Злокачественные опухоли (ЗО)</u>	52
-плоскоклеточный рак	6
-аденокарцинома	41
-типичный карциноид	5
<u>Доброкачественные опухоли (ДО)</u>	9
-хондрогамартома	8
-мальформация	1
<u>Воспалительные заболевания (ВЗ)</u>	50
-туберкулемы	37
-нетуберкулезный микобактериоз	12
-хронический абсцесс	1

без контрастного усиления для коррекции аттенуации, позитронно-эмиссионной томографии.

Постпроцессинговая обработка данных заключалась в визуальной оценке компьютерных, позитронно-эмиссионных и совмещенных томограмм, а также проведении полуколичественного анализа. Измерение показателей SUV проводили путем автоматического оконтуривания области интереса (volume of interest-VOI) в специализированной программе на рабочей станции AW 4.7 (GE). Диагностически значимыми уровнями захвата РФП в очагах в легких считали SUV_{макс}, нормализованные на безжировую (мышечную) массу тела (lean body mass (LBM)-corrected SUV-SUL). Вычисление SUV_{макс} осуществлялось программным комплексом автоматически по формуле 2.

$$SUV_{\text{макс}} = \frac{A_{\text{VOI}}}{\left(\frac{A_{\text{введ}}}{LBM}\right)}$$

где, AVOI – значение радиоактивности в области интереса (МБк/мл);

Аввед – значение общей введенной активности пациенту, скорректированной на безжировую (мышечную) массу тела (МБк)/кг).

Восстановленные значения максимальных показателей SUV (SUV_{восст}) вычисляли по формуле 3.

$$SUV_{\text{восст}} = \frac{SUV_{\text{макс}}}{KB}$$

где, SUV_{макс} – значение максимального уровня захвата РФП в очаге в легком, зарегистрированное при его оконтуривании на изображении (г/мл);

KB – отношение объемной активности в сфере фантома, зарегистрированное при ее оконтуривании на изображении, к введенной в сферу объемной активности, зафиксиро-

ванной при подготовке фантома к сканированию.

Статистическая обработка данных.

Анализ статистической совокупности проводился общепринятыми методами вариационной статистики на персональном компьютере с помощью стандартных пакетов программ Microsoft Office Excel 2010 и MedCalc v. 19.2.0. Для выявления принадлежности изучаемых признаков нормальному распределению или распределению, отклоняющемуся от нормального, с помощью методов описательной статистики вычисляли и сравнивали следующие показатели: средняя арифметическая величина, стандартная ошибка среднего значения, медиана, 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Достоверность различий между средними величинами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Для изучения взаимосвязи между переменными вычислялся коэффициент корреляции Пирсона (r). Качественную характеристику связи между оцениваемыми переменными оценивали с использованием шкалы Чеддока. Методы визуального представления данных отражали графически в виде гистограмм и ящичковых диаграмм. Значения на ящичковых диаграммах демонстрировали минимальные и максимальные значения, 25% и 75% проценты, а также средние значения изучаемых переменных. Выбросами считали значения, лежащие в диапазонах, превышающих высоту ящика от его верхней и нижней границы в 1,5 раза. Чувствительность и специфичность метода определялись с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) характеристической кривой, отражающей результаты бинарной классификации, при которой модель предсказывает вероятность

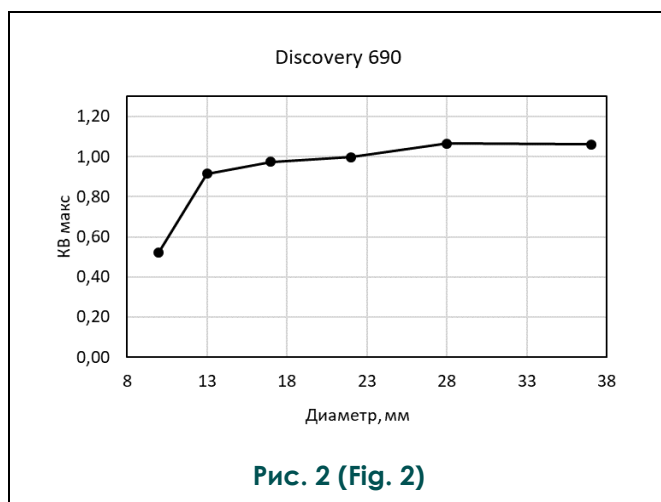


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. KB радиоактивности, интерполированные для неизвестных (промежуточных) диаметров очагов в легких.

Fig. 2. Interpolated RC for the intermediary size of the lung lesions.

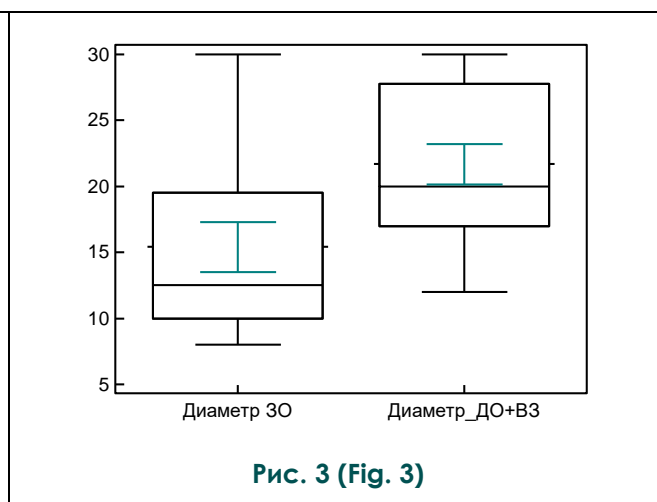


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. Диаграммы размаха значений средних линейных размеров очагов в легких у больных РЛ, ДО и ВЗ.

Fig. 3. Distributions of the mean values of the lung lesions size for patients with malignant tumors, benignant lesions and inflammations.

того, что наблюдение относится к одному из двух классов. При этом точками отсечения являлись показатели SUV_{макс} и SUV_{восст}. Дополнительно рассчитывали диагностическую точность (ДТ), положительное прогностическое значение (ППЗ) и отрицательное прогностическое значение метода (ОПЗ).

Результаты исследований с фантомом.

Для расчета SUV_{восст} в очагах в легких, по имеющемуся набору диаметров сфер фантома, KB были интерполированы для неизвестных (промежуточных) размеров очагов в легких (рис. 2).

Из рис. 2 видно, что при различных диаметрах очагов KB радиоактивности изменялись относительно значения 1,0. Значения KB <1,0 наблюдались при размере очагов от 8 до 21 мм и указывали на занижение SUV_{макс}. При больших диаметрах очагов KB были выше 1,0, что свидетельствовало о завышении уровней SUV_{макс}. Максимальная недооценка уровней объемной активности от 22% до 65% регистрировалась при диаметре сфер от 8 до 12 мм. При размерах сфер от 13 до 21 мм занижение значений радиоактивности не превышало 8%. При диаметрах сфер 22-37 мм наблюдалось незначительное (в пределах 1-6%) завышение значений.

Результаты исследований пациентов.

При визуальном анализе данных ПЭТ/КТ с 11С-метионином в проекции очагов, имеющих злокачественную и воспалительную природу, наблюдалась гиперфикса-

ция РФП различной интенсивности. У пациентов с доброкачественными опухолями в проекции патологического очага повышенного накопления РФП не отмечалось.

Средние линейные размеры очагов в легких у 52 (46,8%) больных 30 были достоверно (p<0,0001) ниже, чем у пациентов с ДО и ВЗ легких, варьировали в пределах 8-30 мм, медиана составила 12 мм (95% ДИ 11-16 мм), среднее значение – 15,4 ± 0,95 мм (95% ДИ 13,5-17,3 мм). У 59 (53,2%) пациентов с ДО и ВЗ легких размеры очагов определялись в пределах 12-30 мм, медиана составила 20 мм (95% ДИ 19-24 мм), среднее значение – 21,7 ± 0,95 (95% ДИ 20,2-23,2 мм) (рис. 3).

В таблице №3 представлены данные о значениях SUV_{макс} и SUV_{восст} в очагах в легких.

Как видно из таблицы №3, достоверные различия между значениями SUV_{макс} и SUV_{восст} регистрировались при их сопоставлении в пределах всей статистической совокупности (p=0,0168), в группе пациентов с размерами очагов 8-12 мм (p<0,0001) и больных 30 (p<0,0001). Кроме того, SUV_{макс}, а также SUV_{восст} у больных 30 были значительно выше (p<0,0001), чем у пациентов с НЗ и ДО. В выборке пациентов с размерами очагов более 13 мм, а также у больных ДО и ВЗ, статистически значимых различий между SUV_{макс} и SUV_{восст} не обнаружено (p=0,9340 и p=0,8378 соответственно).

Для изучения взаимосвязи между размерами очагов в легких и показателями SUV_{макс}, а также SUV_{восст}, в зависимости

Таблица №3. Значения SUV_{макс} и SUV_{восст} в очагах в легких.

Характеристики выборки/число очагов (n)	SUV _{макс} (г/мл)	SUV _{восст} (г/мл)
ЗО, ДО, ВЗ (n=111)	Минимальное значение 0,9 Максимальное значение 13,5 Среднее значение 2,9±0,17 (95% ДИ 2,6-3,2) Медиана 2,5 (95% ДИ 2,3-2,6)	Минимальное значение 0,9 Максимальное значение 12,7 Среднее значение 3,4±0,18 (95% ДИ 3,0-3,7) Медиана 3,0 (95% ДИ 2,6-3,4)
ЗО (n=52)	Минимальное значение 1,4 Максимальное значение 13,5 Среднее значение 3,6±0,28 (95% ДИ 3,1-4,2) Медиана 3,1 (95% ДИ 2,6-3,6)	Минимальное значение 2,4 Максимальное значение 12,7 Среднее значение 4,7±0,25 (95% ДИ 4,2-5,2) Медиана 4,4 (95% ДИ 3,8-4,9)
ДО+ВЗ (n=59)	Минимальное значение 0,9 Максимальное значение 8,2 Среднее значение 2,2±0,03 (95% ДИ 1,9-2,5) Медиана 2,1 (95% ДИ 1,9-2,3)	Минимальное значение 0,9 Максимальное значение 7,7 Среднее значение 2,2±0,14 (95% ДИ 1,9-2,5) Медиана 2,2 (95% ДИ 1,9-2,4)
Размеры очагов 8-12 мм (n=30) ЗО-27, ВЗ-3	Минимальное значение 1,4 Максимальное значение 3,9 Среднее значение 2,5±0,12 (95% ДИ 2,2-2,7) Медиана 2,4 (95% ДИ 2,1-2,6)	Минимальное значение 2,4 Максимальное значение 6,6 Среднее значение 4,4±0,21 (95% ДИ 4,0-4,9) Медиана 4,4 (95% ДИ 3,8-4,9)
Размеры очагов 13 мм и более (n=81) ЗО-25, ДО, ВЗ-47, ДО-9	Минимальное значение 0,9 Максимальное значение 13,5 Среднее значение 3,2±0,24 (95% ДИ 2,8-3,7) Медиана 2,5 (95% ДИ 2,3-2,9)	Минимальное значение 0,9 Максимальное значение 12,7 Среднее значение 3,2±0,23 (95% ДИ 2,7-3,7) Медиана 2,5 (95% ДИ 2,2-2,9)

от морфологического диагноза, данные параметры были сопоставлены (рис. 4-7).

Как видно из рисунков 3, 5, у больных ЗО, а также пациентов с ВЗ и ДО регистрировалась достоверная, прямая, заметная и умеренная корреляционная зависимость между значениями SUV_{макс} и размерами очагов ($r > 0,3$). После применения КВ (рис. 4, б) радиоактивности взаимосвязь между размерами очагов в легких и SUV_{восст} не наблюдалась ($r < 0,3$).

Для определения влияния нескорректированных и скорректированных значений SUV на информативность ПЭТ/КТ был проведен ROC-анализ характеристических кривых до и после применения КВ радиоактивности (табл. №4).

По данным ROC-анализа нескорректированных данных при применении порогового значения SUV_{макс} > 2,3 правильно были идентифицированы 43 (82,7%) больных ЗО. У 9 пациентов со средними размерами очагов около 9 мм из-за значительного занижения уровней SUV_{макс} были получены ложноотрицательные результаты (табл. №4). У 39

(66,1%) больных ВЗ и ДО зарегистрированы истинно отрицательные данные. В то же время в 20 случаях, в группе пациентов с ВЗ легких, из-за высокого, сопоставимого с раком легкого, поглощения РФП в очагах туберкулеза были получены ложноположительные результаты.

По данным ROC-анализа скорректированных данных с помощью КВ радиоактивности, при использовании предварительно заданного порогового значения SUV (SUV_{восст} > 2,3), чувствительность ПЭТ/КТ существенно увеличилась с 82,7% до 100%. Причиной этому стало восстановление уровней радиоактивности в злокачественных очагах размерами 8-12 мм. Однако на фоне роста показателя чувствительности наблюдалось значительное увеличение числа ложноположительных результатов с 20 до 26 случаев, прежде всего за счет пациентов с туберкулезом. Специфичность метода при предварительно заданном пороговом значении SUV_{восст} уменьшилась с 66,1% до 55,9%.

По данным ROC-анализа скорректированных данных при уровне отсечки

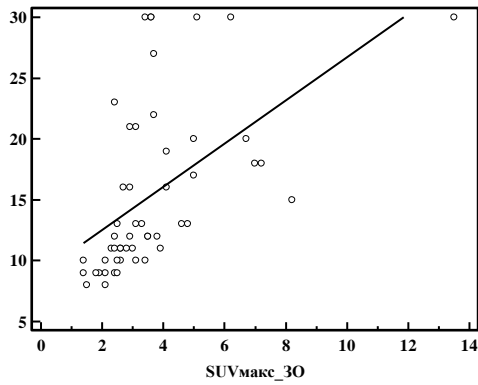


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Кривая регрессии между размерами очагов и значениями SUVмакс у больных ЗО ($r=0,53$ 95% ДИ 0,30-0,70; $p=0,0001$).

Fig. 4. Regression curve between lesion size and SUVmax for the patients with malignant tumors ($r=0.53$ 95% C.I. 0.30-0.70; $p=0.0001$).

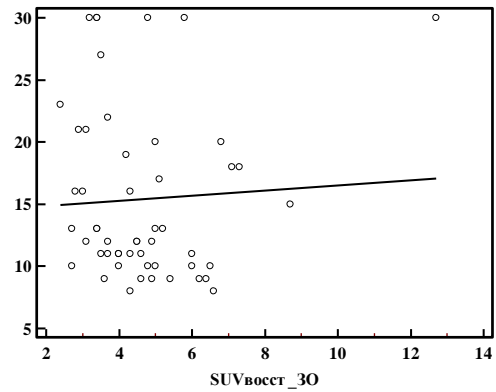


Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. Кривая регрессии между размерами очагов и значениями SUVвосст у больных ЗО ($r=0,07$ 95% ДИ - 0,22-0,32; $p=0,7066$).

Fig. 5. Regression curve between lesion size and SUVcorrect for the patients with malignant tumors ($r=0.07$ 95% C.I. 0.22-0.32; $p=0.7066$).

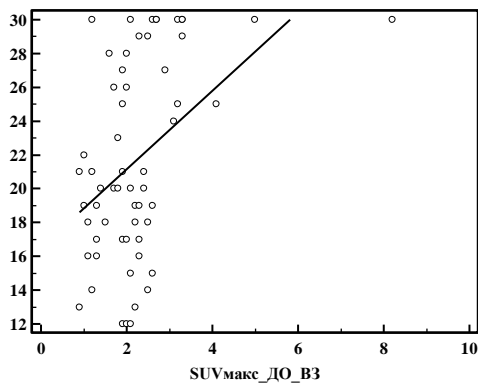


Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 6. Кривая регрессии между размерами очагов и значениями SUVмакс у больных ДО и ВЗ легких ($r=0,32$ 95% ДИ 0,07-0,53; $p=0,0126$).

Fig. 6. Regression curve between lesion size and SUVmax for the patients with benignant lesions and inflammations ($r=0.32$ 95% C.I. 0.07-0.53; $p=0.0126$).

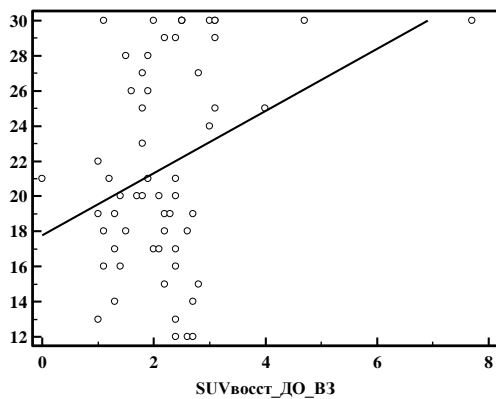


Рис. 7 (Fig. 7)

Рис. 7. Кривая регрессии между размерами очагов и значениями SUVвосст у больных ДО и ВЗ легких ($r=0,25$ 95% ДИ -0,01-0,47; $p=0,0603$).

Fig. 7. Regression curve between lesion size and SUVcorrect for the patients with benignant lesions and inflammations ($r=0.25$ 95% C.I. 0.01-0.47; $p=0.0603$).

SUVвосст>3,1 чувствительность метода увеличилась незначительно, с 82,7% до 84,6%. Истинно положительные результаты были получены у 44 из 52 больных ЗО. В 8 случаях, у пациентов с минимально инвазивными аденокарциномами, вследствие низкого захвата РФП, были получены ложноотрицательные результаты. Специфичность метода при пороговом значении, рассчитанном в ходе ROC-анализа, значительно увеличилась с

66,1% до 94,9%.

Поскольку при фантомных исследованиях максимальная недооценка уровней объемной радиоактивности наблюдалась в сферах с наименьшими диаметрами, после стратификации статистических данных в зависимости от размера, информативность метода была проанализирована отдельно, в выборке из 30 больных (27 – ЗО, 3 – ВЗ) с минимальными размерами очагов от 8 до 12

Таблица №4. Информативность ПЭТ/КТ с 11С-метионином в дифференциальной диагностике очагов в легких до и после применения КВ радиоактивности.

Показатели информативности	Пороговое значение SUV _{макс} >2,3	Предварительно заданное пороговое значение SUV _{восст} >2,3	Пороговое значение по данным ROC-анализа SUV _{восст} >3,1
Чувствительность, % (95% ДИ)	82,7 (69,7-91,8)	100 (93,2-100)	84,6 (71,9-93,1)
Специфичность, % (95% ДИ)	66,1 (52,6-77,9)	55,9 (42,4-68,8)	94,9 (85,9-98,9)
Диагностическая точность, %	73,4	76,6	90,0
ППЗ, %	68,2	66,6	93,6
ОПЗ, %	81,3	100	87,5
Площадь под кривой (95% ДИ)	0,80 (0,71-0,87)	-	0,95 (0,89-0,98)

мм. Результаты ROC-анализа характеристических кривых у больных ЗО, ВЗ и ДО легких с очагами размерами 8-12 мм представлены на рис. 7.

Согласно полученным результатам при пороговом значении SUV_{макс}>2,1 чувствительность ПЭТ/КТ с 11С-метионином в дифференциальной диагностике очагов в легких размерами 8-12 мм составила 70,4% (95% ДИ 49,8-86,2), специфичность – 100% (95% ДИ 29,2-100,0), площадь под кривой – 0,80 (95% ДИ 0,62-0,92).

При уровне отсечки SUV_{восст}>2,7 чувствительность увеличилась до 96,3% (95% ДИ 81,0-99,9), специфичность осталась на уровне 100% (95% ДИ 29,2-100,0), площадь под кривой – 0,99 (95% ДИ 0,87-1,0).

Таким образом, применение экспериментально установленных КВ радиоактивности с 11С показало, что у больных с небольшими (8-12 мм) размерами очагов в легких наблюдалось максимальное «занижение» значений SUV_{макс}, которое, согласно фантомным исследованиям, достигало 22-65%. Восстановление величины SUV_{макс} в патологических очагах до истинных значений нивелировало статистическую взаимосвязь между уровнями накопления РФП и размерами очагов, что, в конечном итоге, способствовало увеличению информативности ПЭТ/КТ с 11С-метионином в дифференциальной диагностике очагов в легких. Максимальные показатели чувствительности и специфичности метода наблюдались при применении КВ радиоактивности в группе пациентов с наименьшими размерами очагов от 8 до 12 мм.

Обсуждение.

Технические характеристики современных гибридных сканеров, а также разнообразие РФП, позволяют количественно оценивать скорость метаболизма и транспорта различных биологически активных веществ (БАВ), выраженность лиганд-рецепторных взаимодействий, экспрессию генов, апоптоз злокачественных клеток, а также ангиогенез опухоли и т. д. Для этих целей чаще всего используют максимальные значения стандартизированного показателя захвата РФП. Величина SUV отражает интенсивность накопления РФП в выбранной области интереса и зависит от объема, в котором распределена данная активность [8, 9]. В зависимости от уровней SUV у онкологических больных разрабатывается тактика динамического наблюдения, выбирается способ, а иногда и объем оперативного вмешательства, проводится ранняя оценка ответа злокачественной опухоли на проведенное лечение, прогнозируется течение заболевания, формируется план лучевой терапии, намечается область биопсии, а также определяется природа образования. В связи с важностью клинических задач, которые решаются с помощью количественных ПЭТ-показателей, точность их измерений, без преувеличения, приобретает большое практическое значение.

Согласно данным литературы, на точность показателей SUV оказывают влияние размер очага, детектирующая система аппарата, вводимый радионуклид, его активность, протокол сканирования и алгоритм реконструкции данных [5, 12, 15]. Следует отметить, что в клинической практике воз

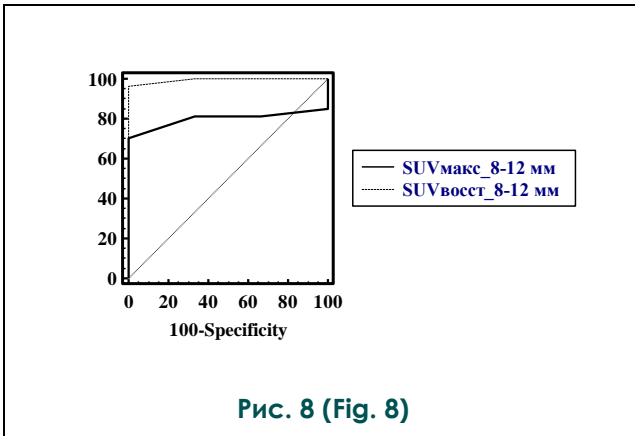


Рис. 8 (Fig. 8)

Рис. 8. Бинарная классификация очагов в легких со средними линейными размерами 8-12 мм до и после применения КВ радиоактивности.

Fig. 8. Binary classification of lung lesions with the size of 8-12 mm before and after correction with RC.

действие некоторых из этих факторов сопряжено со снижением информативности ПЭТ/КТ. Так, маленький размер очага, в 2-3 раза превышающий разрешающую способность ПЭТ (5-7 мм), обуславливает возникновение ЭЧО [1-3, 7, 16]. Негативное влияние ЭЧО при обработке ПЭТ-изображений приводит к получению ложноотрицательных результатов из-за неудовлетворительной визуализации патологических очагов, «размытии» границ маленьких опухолей, а также занижении уровней захвата РФП. Важно учитывать, что пространственное разрешение ПЭТ/КТ для разных изотопов отличается, так как зависит от энергии позитронного излучения радионуклидов, материала, в котором аннигилируют позитроны, а также местоположения изучаемого объекта в поле зрения томографа [13]. Свой вклад в точность количественных величин вносят и современные алгоритмы постпроцессинговой реконструкции данных ПЭТ. Известно, что применение время пролетной технологии (Time-of-Flight, ToF) и функции рассеяния точки (point spread function, PSF) может сопровождаться переоценкой уровней захвата РФП и, в некоторых случаях, приводит к получению ложноположительных результатов [4-6, 17, 18]. В ходе нашей работы у пациентов с очагами 22-37 мм наблюдалось незначительное (в пределах 1-6%) завышение значений SUVмакс.

В зарубежных странах самым распространённым и легко воспроизводимым способом коррекции ЭЧО в маленьких опухолях

при ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) является использование КВ радиоактивности, определяемых в ходе фантомных исследований [8-10]. Метод предназначен для коррекции значений поглощения РФП в небольших очагах, имеющих округлую или сферическую форму, характеризующихся однородным распределением радиотрейсера. Применение КВ позволяет улучшить значения радиоактивности и не влияет на качество ПЭТ-изображения [17]. В отечественной практике с 2020 года по рекомендации Роспотребнадзора технология отнесена к мероприятиям, осуществляемым в рамках контроля качества ПЭТ-изображений, и предложена к использованию при работе с РФП на основе 18F [11]. С другими радионуклидами, в частности с 11С, подобные исследования носят единичный характер. В некоторых зарубежных публикациях сообщается, что поскольку характеристики распада 11С схожи с 18F, то контроль за точностью количественных измерений может осуществляться с применением тех же процедур [3, 12].

К настоящему времени накоплен достаточно большой массив литературных данных, касающихся коррекции ЭЧО при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. Однако основное число публикаций посвящено точности, сопоставимости и воспроизводимости количественных измерений, выполняемых на сканерах различных медицинских учреждений при оценке эффективности лечения злокачественных опухолей. О воздействии ЭЧО на информативность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике злокачественных опухолей сообщения носят немногочисленный характер. Так, в одной из таких работ, выполненной Hickeson M. с соавторами (2002), изучалось влияние ЭЧО на информативность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике очагов в легких у 47 пациентов [18]. Во всех случаях данные ПЭТ/КТ подтверждались результатами морфологического исследования. Авторы пришли к выводу, что применение КВ радиоактивности у больных с очагами менее 20 мм позволило увеличить диагностическую точность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ с 59% до 85%. В то же время для поражений более 20 мм информативность метода после коррекции ЭЧО существенно не изменилась. Единственным злокачественным новообразованием в этой работе, которое было ошибочно признано доброкачественным при использовании как скорректированных, так нескорректированных значений SUV, была не накапливающая 18F-ФДГ бронхиолоальвеолярная карцинома. В связи с полученными

ми результатами, авторы признали необходимость коррекции уровней захвата РФП в маленьких очагах в легких.

В 2017 году был опубликован систематический обзор, посвященный изучению влияния точности количественных измерений на информативность ПЭТ/КТ, у больных различными онкологическими заболеваниями [15]. Объединенные статистические данные включали метаанализ шести исследований, выполненных с целью изучения влияния ЭЧО и методов его коррекции, на возможности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике 679 очагов в легких, имеющих различную этиологическую природу. В ходе работы авторы пришли к заключению о том, что ЭЧО имеет ограниченное влияние на точность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике очагов в легких. По их мнению, применение скорректированных значений SUV оказывало заметное воздействие на уровни захвата РФП только при размере очагов менее 30 мм. При больших диаметрах очагов влияние ЭЧО не наблюдалось. Среди основных причин локального воздействия ЭЧО на точность метода исследователи обозначили разнообразие используемых методик коррекции ЭЧО, погрешность в измерении размеров очагов, а также отсутствие стратификации наблюдений в зависимости от морфологического диагноза и размеров новообразований. По их мнению, при выполнении статистического анализа данных, включающих одновременно как большие, так и маленькие опухоли, общее влияние ЭЧО на точность метода уменьшалось. Кроме того, исследователи отметили снижение информативности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при использовании предварительно заданных пороговых показателей SUV, по сравнению со значениями, полученными в результате ROC-анализа характеристических кривых.

Результаты нашей работы, полученные на основе фантомных исследований с 11С, в целом согласуются с данными приведенных авторов, изучавших влияние ЭЧО при ПЭТ/КТ с РФП на основе 18F. Анализ собственных данных показал, что при ПЭТ/КТ с 11С-метионином ЭЧО в очагах размерами 8-12 мм оказывает сильное негативное влияние на точность количественных измерений, занижая расчетные значения SUV_{макс} на 22-65%. В ходе нашего исследования экспериментально установленные КВ радиоактивности были применены к 111 очагам в легких со средними линейными размерами 8-30 мм. У больных ЗО размеры очагов были достоверно ниже, чем у пациентов с ДО и ВЗ легких. Именно на эту группу пациентов со

ЗО пришлось основное число наблюдений, при которых потребовалась коррекция уровней поглощения 11С-метионина. Поскольку размеры очагов при ВЗ и ДО превышали 12 мм и составили, в среднем, около 22 мм (медиана 20 мм), то согласно фантомным исследованиям, ЭЧО у этих больных был выражен минимально, а значит и коррекция уровней поглощения РФП не оказывала значимого влияния на полуколичественные показатели SUV. Так, при статистической обработке результатов достоверные различия между значениями SUV_{макс} и SUV_{восст} были подтверждены в пределах всего массива данных, прежде всего за счет выборки пациентов с маленькими ЗО, а также при сравнении нескорректированных и скорректированных значений накопления РФП у больных ЗО по сравнению показателями, определяемыми при НЗ и ДО. У пациентов с размерами очагов более 13 мм, а также у больных ДО и ВЗ, статистически значимых различий между SUV_{макс} и SUV_{восст} не обнаружено. Проведенный корреляционный анализ показал, что применение КВ радиоактивности нивелировало взаимосвязь между значениями SUV_{макс} и размерами очагов. Согласно данным бинарной классификации, применение скорректированных значений стандартизированных показателей захвата РФП позволило значимо увеличить информативность ПЭТ/КТ с 11С-метионином в дифференциальной диагностике очагов в легких, достигая максимальных значений чувствительности и специфичности метода в выборке пациентов с очагами размерами 8-12 мм.

Таким образом, применение КВ радиоактивности, рассчитанных на основе фантомных исследований, является эффективным методом коррекции ЭЧО при ПЭТ/КТ с 11С-метионином. В ходе нашей работы технология продемонстрировала большое практическое значение в дифференциальной диагностике очагов в легких, имеющих небольшие размеры. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что коррекция ЭЧО должна проводиться в рутинной клинической практике, особенно в случаях, когда стандартизированные показатели захвата РФП используются для стратификации пациентов на основе порогового значения.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Basu S., Alavi F. Partial volume correction of standardized uptake values and the dual time point in FDG-PET imaging: should these be routinely employed in assessing patients with cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 1527-29. DOI: 10.1007/s00259-007-0467-5.
2. Soret M., Bacharach, S.L., Buvat, I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J. Nucl. Med. Of. Publ. Soc. Nucl. Med.* 48, 932–945 (2007). DOI:10.2967/jnumed.106.035774.
3. Frey E., Humm J., Ljungberg M. Accuracy and Precision of Radioactivity Quantification in Nuclear Medicine Images. *Semin Nucl Med.* 2012; 42 (3): 208-18. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.11.003.
4. Teoh E. J., McGowan D. R., Bradley K. M., Belcher E., Black E., Gleeson F. V. Novel penalized likelihood reconstruction of PET in the assessment of histologically verified small pulmonary nodules. *Eur Radiol.* 2016; 26: 576-584. DOI: 10.1007/s00330-015-3832-y.
5. Lindstrom E, Sundin A, Trampal C, Lindsjo L, Ilan E, Danfors T. et al. Evaluation of penalized-likelihood estimation reconstruction on a digital time-of-flight PET/CT scanner for (18)F-FDG whole-body examinations. *J Nucl Med.* 2018; 59 (7): 1152-1158. DOI:10.2967/jnumed.117.200790.
6. Kurita Y., Ichikawa Y., Nakanishi T., Tomita Y., Hasegawa D., Murashima S. et al. The value of Bayesian penalized likelihood reconstruction for improving lesion conspicuity of malignant lung tumors on 18F FDG PET/CT: comparison with ordered subset expectation maximization reconstruction incorporating time of flight model and point spread function correction. *Annals of Nuclear Medicine.* 2020; 34: 272-27. DOI: 10.1007/s12149-020-01446-x.
7. Bettinardi V., Castiglioni I., De Bernardi E., Gilardi M. C. PET quantification: strategies for partial volume correction. *Clin Transl Imaging.* 2014; 2: 199-218. DOI 10.1007/s40336-014-0066-y.
8. Boellaard R., O'Doherty M. J., Weber W. A., Mottaghy F. M., Lonsdale M. N., Stroobants S. G. et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 181-200. DOI 10.1007/s00259-009-1297-4.
9. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J.G., Giammarile F., Tatsch K., Eschner W. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42 (2): 328-54. DOI:10.1007/s00259-014-2961-x.
10. NEMA Standards Publication. NEMA NU2-2018. Performance measurement for Positron Emission Tomographs (PET). National Electrical Manufacturer Association. 2018; VA, USA.
11. Методические указания МУК 2.6.7.3651-20 «Методы контроля в ПЭТ-диагностике для оптимизации радиационной защиты». Роспотребнадзор, Москва. 2020, 34 с.
12. Muellauer J., Willimayer R., Goertzen A.L., Wanek T., Langer O., Birkfellner W. et al. 18F, 11C and 68Ga in small animal PET imaging. *Nuklearmedizin.* 2013; 52 (6): 250-261. DOI: 10.3413/Nukmed-0578-13-04.
13. Lodge M. A., Leal J. P., Rahmim A., Sunderland J. J., Frey E. C. Measuring PET Spatial Resolution Using a Cylinder Phantom Positioned at an Oblique Angle. *J Nucl Med.* 2018; 59 (11): 1768-1775. DOI: 10.2967/jnumed.118.209593.
14. MacMahon H., Naidich D., Goo J., Lee K.C, Leung A., Mayo J.R. et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017; 284 (1): 228-243. DOI:10.1148/radiol.2017161659.
15. Cysouw, M.C.F., Kramer, G.M., Schoonmade, L.J., Boellaard, R., de Vet H.C.W., Hoekstra, O.S. Impact of partial-volume correction in oncological PET studies: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2017; 44 (12): 2105-2116. DOI: 10.1007/s00259-017-3775-4.
16. Gallivanone F., Canevari C., Gianolli L., Salvatore C., Rosa P. A. D., Gilardi M. C. et al. A Partial Volume Effect Correction Tailored for 18F-FDG-PET Oncological Studies. *BioMed Research International.* 2013, Article ID 780458, 12 pages. DOI.org/10.1155/2013/780458.
17. Meechai T., Tepmongkol S., Pluempitwiriyaawej C. PhPartial-volume effect correction in positron emission tomography brain scan image using super-resolution image reconstruction. *Br J of Radiol. online.* 2015; 88 (1046): 20140119. DOI: 10.1259/bjr.20140119.
18. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H., Adam L.-E., Lacorte L. et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29 (12): 1639-47. DOI: 10.1007/s00259-002-0924-0.

References:

1. Basu S., Alavi F. Partial volume correction of standardized uptake values and the dual time point in FDG-PET imaging: should these be routinely employed in assessing patients with cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 1527-29. DOI: 10.1007/s00259-007-0467-5.
2. Soret M., Bacharach, S.L., Buvat, I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J. Nucl. Med. Of. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2007; 48: 932-945. DOI:10.2967/jnumed.106.035774.
3. Frey E., Humm J., Ljungberg M. Accuracy and Precision of Radioactivity Quantification in Nuclear Medicine Images. *Semin Nucl Med.* 2012; 42 (3): 208-18. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.11.003.
4. Teoh E. J., McGowan D. R., Bradley K. M., Belcher E., Black E., Gleeson F. V. Novel penalised likelihood reconstruction of PET in the assessment of histologically verified small pulmonary nodules. *Eur Radiol.* 2016; 26: 576-584. DOI: 10.1007/s00330-015-3832-y.
5. Lindstrom E, Sundin A, Trampal C, Lindsjo L, Ilan E, Danfors T. et al. Evaluation of penalized-likelihood estimation reconstruction on a digital time-of-flight PET/CT scanner for (18)F-FDG whole-body examinations. *J Nucl Med.* 2018; 59 (7): 1152-1158. DOI:10.2967/jnumed.117.200790.
6. Kurita Y., Ichikawa Y., Nakanishi T., Tomita Y., Hasegawa D., Murashima S. et al. The value of Bayesian penalized likelihood reconstruction for improving lesion conspicuity of malignant lung tumors on 18F FDG PET/CT: comparison with

- ordered subset expectation maximization reconstruction incorporating time of flight model and point spread function correction. *Annals of Nuclear Medicine*. 2020; 34: 272-27. DOI: 10.1007/s12149-020-01446-x.
7. Bettinardi V., Castiglioni I., De Bernardi E., Gilardi M. C. PET quantification: strategies for partial volume correction. *Clin Transl Imaging*. 2014; 2: 199-218. DOI 10.1007/s40336-014-0066-y.
8. Boellaard R., O'Doherty M. J., Weber W. A., Mottaghy F. M., Lonsdale M. N., Stroobants S. G. et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37: 181-200. DOI 10.1007/s00259-009-1297-4.
9. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J.G., Giammarile F., Tatsch K., Eschner W. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42 (2): 328-54. DOI:10.1007/s00259-014-2961-x.
10. NEMA Standards Publication. NEMA NU2-2018. Performance measurement for Positron Emission Tomographs (PET). National Electrical Manufacturer Association. 2018; VA, USA.
11. Metodicheskie ukazaniya MUK 2.6.7.3651-20 «Metody kontrolya v PET-dagnostike dlya optimizacii radiacionnoj zashchity». Rospotrebnadzor, Moskva. 2020. 34 p. (in Russian).
12. Muellauer J., Willimayer R., Goertzen A.L., Wanek T., Langer O., Birkfellner W. et al. 18F, 11C and 68Ga in small animal PET imaging. *Nuklearmedizin*. 2013; 52 (6): 250-261. DOI: 10.3413/Nukmed-0578-13-04.
13. Lodge M. A., Leal J. P., Rahmim A., Sunderland J. J., Frey E. C. Measuring PET Spatial Resolution Using a Cylinder Phantom Positioned at an Oblique Angle. *J Nucl Med*. 2018; 59 (11): 1768-1775. DOI: 10.2967/jnumed.118.209593.
14. MacMahon H., Naidich D., Goo J., Lee K.C, Leung A., Mayo J.R. et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017; 284 (1): 228-243. DOI:10.1148/radiol.2017161659.
15. Cysouw, M.C.F., Kramer, G.M., Schoonmade, L.J., Boellaard, R., de Vet H.C.W., Hoekstra, O.S. Impact of partial-volume correction in oncological PET studies: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017; 44 (12): 2105-2116. DOI: 10.1007/s00259-017-3775-4.
16. Gallivanone F., Canevari C., Gianolli L., Salvatore C., Rosa P. A. D., Gilardi M. C. et al. A Partial Volume Effect Correction Tailored for 18F-FDG-PET Oncological Studies. *BioMed Research International*. 2013, Article ID 780458, 12 pages. DOI.org/10.1155/2013/780458.
17. Meechai T., Tepmongkol S., Pluempitiwiriyaewej C. PhPartial-volume effect correction in positron emission tomography brain scan image using super-resolution image reconstruction. *Br J of Radiol. online*. 2015; 88 (1046): 20140119. DOI: 10.1259/bjr.20140119.
18. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H., Adam L.-E., Lacorte L. et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 (12):1639-47. DOI: 10.1007/s00259-002-0924-0.