

(表紙)

表 題 乳がん骨転移における骨シンチグラフィーと FDG-PET の画像感度に関与する因子に関する研究

論 文 の 区 分 論文博士

著 者 名 杉原 勉

所 属 社会医療法人昌林会 安来第一病院  
乳腺外科

2018年 10月 15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 消化器疾患学消化器外科学  
職名・氏名 教授 佐田 尚宏

## 目次

1.	はじめに	2
2.	研究方法	4
3.	結果	7
4.	考察	14
5.	おわりに	18
6.	謝辞	19
7.	引用論文	20

## 1. はじめに

骨は乳がんの遠隔転移の好発部位であり、遠隔転移全体の 65%を占め、その約半数が初発として骨転移を生ずる(1, 2)。従来骨シンチグラフィーは、比較的安価で骨全体を評価可能なことより、骨転移の検索において幅広く使用されてきた(3)。骨シンチグラフィーはその作用機序から、集積は非特異的であり、がんの骨転移巣のみならず、関節症、骨折、炎症のような良性病変にも集積するために偽陽性が生じる。その結果として経験豊富な核医学医でさえも、しばしば骨転移と良性病変との識別に困難な場合がある(4, 5)。

<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography(以下、FDG-PET)はがんの進行度、再発部位の描出、治療効果の評価において有用であり、そして特に乳がんの骨転移の検索における有用性についての報告がある(6, 7)。乳がん骨転移において、FDG-PET/Computed tomography(以下、FDG-PET/CT)は溶骨性骨転移にて、一方骨シンチグラフィーは造骨性骨転移にて、それぞれ感度が高いことを多くの著者が報告している(8-10)。乳がん骨転移において、2008 年のメタアナリシスでは骨シンチグラフィーと FDG-PET ではどちらが骨転移の検出に優れているという結論は出なかった(11)。2013 年のメタアナリシスでは乳がん骨転移における FDG-PET/CT の骨シンチグラフィーに比べての優位性が示された(12)。ところが、これまでの研究においては、骨転移と原発腫瘍の特徴についてはあまり議論されなかった。FDG が集積しない造骨性骨転移では、浸潤性乳管癌よりも浸潤性小葉癌が多かったとの報告がある(13)。

今回の研究において我々は乳がん骨転移における FDG-PET と骨シンチグラフィーの比較をさらに拡大して検討した。CT 画像形態から骨転移巣を‘造骨型’、‘溶骨型’、‘混合型’、‘変化なし’に分類した。また骨シンチグラフィーと

FDG-PET の感度や集積に影響を及ぼす様々な因子についても調査し、骨シンチグラフィと PDG-PET による骨転移診断における利点・欠点を明らかにすることを試みた。

## 2. 研究方法

### 2.1 研究対象

対象は 2013 年 2 月から 2016 年 12 月までにがん研究会有明病院に於いて乳がんが証明された骨転移疑いの患者である。骨シンチグラフィーにて骨転移を疑われ、その撮影前後 1 か月以内に FDG-PET/CT を施行された患者を登録した。単発や診断に苦慮した患者では、骨生検にて病理学的な骨転移診断を試みた。生検が困難あるいは多発骨転移が疑われる事例において骨転移の診断は CT、MRI (Magnetic resonance imaging) 等の他の画像診断法の結果および臨床経過から骨転移と診断した。手術材料など（原発巣）から得られた組織型、核異型度、ホルモン受容体 (Estrogen receptor; 以下、ER) および HER2 (human epidermal growth factor receptor2) 発現状況などの腫瘍の情報を診療録から得た。

我々は、また骨転移診断時における全身薬物治療の化学療法やホルモン治療の影響についても調査した。患者を骨転移診断時において無治療、化学療法（ホルモン併用を含む）、ホルモン治療の群に分けた。

### 2.2 画像撮影および評価方法

骨シンチグラフィーは、technetium-99m methylene disphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP、富士フイルム RI ファーマ) 740MBq を静脈注射の約 3 時間後に撮影した。全身像は 2 検出器型ガンマカメラ (ADAC、東芝、GE) に低エネルギー用高分解能コリメータ装着し撮影し、収集マトリックスサイズは  $256 \times 1024$ 、エネルギーピークは 140keV を中心として 15% の幅を持たせた。全身像のスキャン速度は毎分 20cm であった。

PET 検査は 4MBq/kg の FDG を静脈投与の少なくとも 6 時間絶食として、注射 1 時間後に Aquiduo PET-CT 装置（東芝）あるいは Discovery 600 PET-CT 装置（GE）を使用して頭部から大腿中央部までの全身像の撮影をした。1 ベッドあたり 2 - 3 分のデータ収集を行った。PET 画像は 8mm ガウスフィルター、128×128 マトリックス（1 ピクセル 3.9mm）および 81 スライス（1 スライス 2mm）を使用し、オゼム法で再構築した。全身 CT スキャンは以下のパラメーターで実施した。120kv；自動被曝制御装置（ノイズレベル：SD10）；512×512 マトリックス；ビームピッチ, 0.94；2mm×16 列モード。標準化取り込みの最大値（Maximum of standardized uptake value；以下、SUV<sub>max</sub>）は代表的な（集積の最も高い）骨転移部位で計測した。

CT は GE-discovery 750HD（64 列、GE ヘルスケア・ジャパン）によって撮影された。CT スキャンは厚さ 2mm、幅 5mm で再現された。CT スキャンでの骨転移部位は造骨性および溶骨性変化の程度にて‘造骨型’、‘溶骨型’、‘混合型’および‘変化なし’の四つに視覚的に分類した。FDG-PET、骨シンチグラフィおよび CT 画像は二人の核医学医によって各々評価した。不一致数は骨シンチグラフィが 88 例中 2 例、CT が 88 例中 7 例、FDG が 88 例中 2 例であった。不一致例は二人の核医学医で議論し最終的な結果を決めた。

### 2.3 統計解析方法

第一段階：骨転移の 4 つの CT 形態別の骨シンチグラフィと FDG-PET の感度を求めた。分割表の解析はフィッシャーの正解確率検定を使用した。

第二段階：CT 形態、全身治療の種類、原発巣の特徴別の骨シンチグラフィおよび FDG-PET の感度を検討した。分割表の解析はフィッシャーの正確確

率検定を使用した。

第三段階:第二段階の検定で有意差が示された因子についての骨転移部位の FDG-SUV<sub>max</sub> を比較した。データはマン・ホイットニーの U 検定を用いて統計解析した。患者数が少ないため多変量解析は行わなかった。統計解析ソフト (SPSS version 24; IBM 社) を使用した。P 値が 0.05 未満の場合を有意とした。

## 2.4 倫理審査委員会承認状況

本検討は、がん研究会有明病院の研究倫理審査委員会 (IRB) の承認を得て実施された (IRB 承認番号; 2015-1151)。

### 3. 結果

#### 3.1 患者背景

2.1 の研究対象で記載した、2013 年 2 月から 2016 年 12 月までにがん研究会  
有明病院にて乳がんが証明された骨転移疑い患者 149 例中、骨転移の確定診断  
が得られかつ 1 ヶ月以内に骨シンチグラフィーと FDG-PET/CT 検査が施行された  
症例は 88 例であった。88 例の患者の骨転移診断時の年齢の中央値は 60 歳（31  
歳から 85 歳の範囲）であった。88 例中 35 例で骨転移を疑う部位の生検あるい  
は手術を行い、31 例で病理組織診断にて骨転移の確認が得られた。その他の 57  
例は画像や臨床経過から骨転移と診断した。骨転移はその CT 形態によって分類  
した：‘造骨型’が 16 例、‘溶骨型’が 31 例、‘混合型’が 21 例、‘変化な  
し’が 20 例であった。CT 形態上変化がない 20 例においては 6 例が生検、4 例  
が MRI、10 例がその後の CT 形態上の変化にて、それぞれ最終的に骨転移と診断  
した。図 1 に CT 形態上変化がない症例を示す。患者は 51 歳女性で右乳がん術  
後 10 年目である。骨シンチグラフィーにおいて左大腿小転子部位に高集積を認  
めるも（図 1 -A）、CT では同部位の形態上の変化を認めなかった（図 1 -B, C）。  
そのため左大腿部の評価目的に FDG-PET/CT を実施し、FDG の集積を認めた（図  
1 -D, E）。その後の CT ガイド下生検にて骨転移であることを病理組織学的に確  
認した。

患者背景を表 1 に示す。3 つの画像モダリティである CT、骨シンチグラフ  
ィー、FDG-PET の感度はそれぞれ 77% (68/88)、89% (78/88)、94% (83/88) で  
あった。CT の 4 つの形態別に基づく骨シンチグラフィーおよび FDG-PET を表  
2 に示す。骨シンチグラフィーの感度は‘造骨型’が 94% (15/16)、‘溶骨型’  
が 90% (28/31)、‘混合型’が 100% (21/21)、‘変化なし’が 70% (14/20) で



あった。骨シンチグラフィーの感度において‘変化なし’（70%、14/20）は他の3型の症例に比べて有意に低かった（ $P=0.008$ ）。FDG-PETの感度は‘造骨型’が69%（11/16）、他の形態では100%であった。FDG-PETの感度において‘造骨型’は他の3型の症例に比べて有意に低かった（ $P<0.001$ ）。様々な因子と骨シンチグラフィーおよびPDG-PETとの感度の関係を表3に示す。組織型、ER発現の有無、HER2発現の有無、全身薬物療法の種類に関しての骨シンチグラフィーとPDG-PETの感度において統計的な有意な差は認めなかった。FDG-PETの感度にて核異型度1と核異型度2・3との間で有意差を認めた（ $P=0.032$ ）。

CT形態、原発巣の組織型および核異型度と $SUV_{max}$ の関係は表4に示す。 $SUV_{max}$ は88例中77例にて測定可能であった。CT形態（造骨型とその他）と核異型度（1と2・3）は先行解析にて有意差を認めたために選択した。組織型（浸潤性乳管癌と浸潤性小葉癌）はこの研究の主要調査テーマのために含めた。造骨型の $SUV_{max}$ は他のCT形態のそれと比べて有意に低かった（ $P=0.009$ ）。核異型度1の $SUV_{max}$ は核異型度2・3のそれと比べて有意に低かった（ $P=0.011$ ）。浸潤性小葉癌の $SUV_{max}$ の中央値（4.5）は浸潤性乳管癌のそれ（6.7）と比べて低かったが、統計学的な有意差を認めなかった（ $P=0.103$ ）。

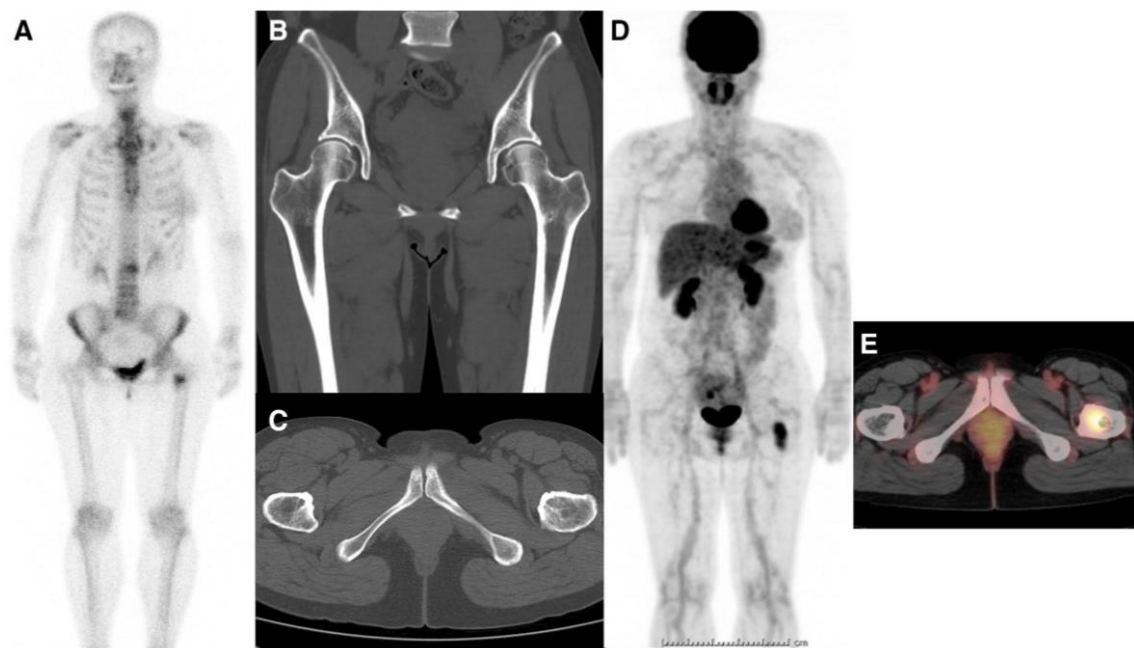


図 1

51 歳女性で右乳がん術後 10 年目。腫瘍マーカー（carcinoembryonic antigen : CEA）が上昇したため骨シンチグラフィーを施行した。骨シンチグラフィーにおいて左大腿小転子部位に高集積を認める（図 1 -A）。CT では同部位の形態上の変化を認めなかった（図 1 -B, C）。そのため左大腿部の評価目的に FDG-PET/CT を実施し、FDG の集積を認めた（図 1 -D, E）。同部位に CT ガイド下針生検を実施し病理組織的な骨転移を確定した。

（文献 19 より改変引用）

表 1 患者背景

骨転移の病理組織確認	
あり	31
なし	57
組織型	
浸潤性乳管癌	76
浸潤性小葉癌	7
核異型度	
1	17
2	32
3	14
不明	25
ホルモン受容体 (ER)	
陽性	77
陰性	11
HER2	
陽性	51
陰性	37
全身薬物療法	
なし	49
ホルモン治療	37
化学療法	2

(文献 19 より改変引用)

表 2 骨転移の CT 形態別の骨シンチグラフィーと FDG-PET の感度

CT 形態	骨シンチグラフィー		FDG	
造骨型	94%	(15/16)	69%	(11/16)
溶骨型	90%	(28/31)	100%	(31/31)
混合型	100%	(21/21)	100%	(21/21)
変化なし	70%	(14/20)	100%	(20/20)
計	89%	(78/88)	94%	(83/88)

(文献 19 より改変引用)

表 3 CT 形態および患者背景と骨シンチグラフィーと FDG 感度

	骨シンチグラフィー			FDG		
	陽性	陰性	P 値	陽性	陰性	P 値
造骨性 vs その他 (CT)						
造骨	15	1	0.682	11	5	<0.01
その他	63	9		72	0	
変化なし vs その他 (CT)						
変化なし	14	6	0.008	20	0	0.266
その他	64	4		63	5	
組織型						
浸潤性乳管癌	69	7	0.367	72	4	0.449
浸潤性小葉癌	5	2		7	0	
その他	4	1		4	1	
ホルモン受容体(ER)						
陰性	10	1	0.636	10	1	0.496
陽性	68	9		73	4	
HER2						
陰性	32	5	0.415	35	2	0.65
陽性	46	5		48	3	
核異型度						
1	13	4	0.22	14	3	0.032
2	30	2		32	0	
3	12	2		13	1	
全身薬物療法						
なし	45	4	0.463	46	3	1
ホルモン治療	31	6		35	2	
化学療法	2	0		2	0	

(文献 19 より改変引用)

表 4. FDG SUV<sub>max</sub> と CT 形態、原発巣の組織型および核異型度

	患者数	中央値	範囲	P 値
CT 形態				
造骨型	14	4.85	1.5-13.7	<b>0.009</b>
その他	63	7.1	2.3-28.1	
組織型				
浸潤性乳管癌	66	6.7	1.5-28.1	0.103
浸潤性小葉癌	7	4.5	2.8-14.1	
核異型度				
1	13	5	2-19.4	<b>0.011</b>
2 および 3	41	8.8	1.5-28.1	

(文献 19 より改変引用)

#### 4. 考察

我々の意図した本研究の意義は、乳がん骨転移の診断における FDG-PET/CT の役割を明確にすることである。すなわち、乳がん骨転移診断は、従来骨シンチグラフィが中心的な役割を担ってきたが、近年では、FDG-PET/CT が、普及し、乳がん骨転移診断の主役が置き換わりつつある。我々は、この流れが果たして正しいものかを検証する目的で今回の検討を行った。

乳がん骨転移における FDG-PET と骨シンチグラフィの診断の精度に関しては数多くの研究がある。2008 年のメタアナリシスでは骨転移の描出における FDG-PET と骨シンチグラフィのどちらが優れているかについての結論が至らなかった(11)。ところが 2013 年のメタアナリシスにて、FDG-PET/CT が骨シンチグラフィより乳がんの骨転移の感度および正診率が高かったと報告された(12)。先行する報告では FDG-PET において溶骨性骨転移では感度が高い一方、造骨性骨転移では低いことが示されている(8-10、14)。造骨性骨転移における FDG の集積の減少は以下のシナリオで説明できると考えられる。造骨性骨転移巣内での骨芽細胞増生の結果として骨基質が増加し、相対的にがん細胞密度が減少するため FDG の集積の低下につながると考えられる。なぜなら FDG の取り込みは、組織内におけるグルコース代謝および細胞密度に依存するからである(14)。本研究において、CT 形態上の造骨型骨転移における FDG-PET の  $SUV_{max}$  および感度は他の 3 つの形態と比べて有意に低かった。我々の研究ではまた CT 形態上の変化がないと骨シンチグラフィの感度が低いことも示された。PET 装置は近年 CT も備わっており、FDG-PET/CT は FDG の集積と CT の特徴を使用して包括的な評価が可能となった。

FDG の集積程度に影響する他の要素は組織型の違いが関与する可能性がある。過去の研究では原発巣では、浸潤性小葉癌は浸潤性乳管癌に比べて乳がん

の原発巣の FDG の取り込みが低いことが報告されている (15-18)。浸潤性小葉癌における FDG の取り込みの低さは他の乳がんの一般的な組織型と比べて細胞密度や増殖率の低下、グルコース輸送体の数の少なさが原因であることが説明できる (16, 18)。Dashevsky らは乳がん骨転移における組織型と FDG の取り込みについて比較した (13)。彼らは FDG の取り込みがない造骨型骨転移は浸潤性乳管癌よりも浸潤性小葉癌において一般的であることを報告している。我々の研究結果では彼らの結果に一致しなかった。我々の浸潤性小葉癌症例での骨転移巣にはすべて FDG の取り込みがあった (7 例中 7 例)。7 例中 3 例において CT 形態上の変化がなく、残りの 4 例は CT 形態上溶骨型であった。浸潤性小葉癌と浸潤性乳管癌における FDG-SUV<sub>max</sub> の中央値はそれぞれ 4.5 と 6.7 であったが、両者において統計学的な有意差は認めなかった (P=0.103)。この結果不一致の理由としては我々の研究における症例数の少なさ (7 例) が関係しているかもしれない。他の要因としては、我々の研究の骨転移は新たに診断されたものだが、何症例かは補助療法を受けていた。浸潤性小葉癌 7 例中、5 例は補助療法を受けていなかったが、2 例がホルモン療法中に骨転移の診断に至っている。乳がん原発巣において浸潤性小葉癌に FDG の集積が低いことが数多くの報告がある (15-18)。しかし骨転移においての同様の報告は 1 報のみであったので、検討を加えた (13)。骨転移における組織型と FDG の取り組みの関係性を明らかにするにはさらなる研究が必要であると考えられる。

我々は核異型度と FDG の取り込みの関係性について明らかにした。すなわち、核異型度 1 の患者の骨転移の FDG の取り込み (感度と SUV<sub>max</sub>) は核異型度 2-3 の骨転移巣と比べて有意に低かった。言い換えると、原発巣の核異型度の低い骨転移における FDG の取り込みは原発巣の核異型度が高い骨転移よりも低いと言える。この所見は今回初めて判明したことであるが、本研究における



症例数が十分でないために今後の研究にて明らかにする必要がある。我々の研究ではデータは示していないが核異型度と CT 形態との間の有意な相関は認めなかった。

本研究における制約としては、後ろ向きの研究であり、および症例数、特にサブグループにおいて少ないことである。症例数が少ないため多変量解析を行うことが困難であった。他の制約としては 88 例中 31 例しか骨転移の病理学的な診断が確認されておらず、57 例は臨床的な骨転移の診断であった。骨転移の画像上の個数と生検実施した内訳としては、単発が 36 例中 20 例、2～4 個（オリゴ骨転移）が 24 例中 9 例、多発が 22 例中 5 例、びまん性（全身性）が 6 例中 1 例であった。生検を試みた 35 症例のうち、4 症例において確定病理診断が得られなかった。実際生検により確定病理診断に至ったのは単発が 19 例、2～4 個が 8 例、多発が 4 例、びまん性が 0 例であった。骨転移生検結果はすべて腺癌であった。具体的な組織型、核異型度、ER 発現の有無、HER2 発現の有無との検証は症例が少ないこともあり検証作業は行わなかった。しかし転移病巣の腫瘍特性は原発巣と異なることもあり、骨転移における腫瘍特性と FDG の取り組みの関係性を明らかにするにはさらなる骨転移の病理学的な確定を得た症例を集積した研究が必要と考えられた(20)。我々は CT 形態上変化がない（骨梁間型）患者における骨転移の臨床的な診断の難しいことを経験した。CT 形態の変化がない患者は 20 例であった。CT 形態上変化がない患者の最終的な診断は次のように行った。6 例は骨生検、4 例は MRI の経過観察にて、10 例は CT でのその後の変化であった。

骨シンチグラフィは実臨床においてまだ使用されているが、CT が備わった単一光子放射断層撮影（SPECT-CT）の開発にて二次元の骨シンチグラフィ（Planar 像）が古いモダリティーとなった。しかし、Bone Navi システムのよ

うな人工知能を使用したコンピューター補助診断の検討も planar 像を用いて行われており、従来の骨シンチグラフィ（Planar 像）もまだ臨床現場で活躍するとともに、新しい研究対象としても用いられている。今回の患者では骨病変に対して SPECT-CT は実施されていない。なお、Bone Navi システムは今回は対象としていない。

結論として、乳がん骨転移の患者において骨シンチグラフィと FDG-PET の診断精度を再評価した。CT、骨シンチグラフィ、FDG-PET の感度はそれぞれ 77% (68/88)、89% (78/88)、94% (83/88) であった。88 例中 31 例において病理組織的な骨転移の診断を得た。我々は骨転移診断において CT における形態は重要な要素と考えた。CT 形態上変化がないと骨シンチグラフィでも陰性であることがあった。造骨型ではしばしば FDG-PET にて陰性を示した。FDG-PET/CT は優れた骨転移診断法として臨床的有用性がある。なぜなら FDG と CT 両方のデータを一回の検査で得ることができ、互いの画像が双方の弱点を埋め合わせることが可能だからである。我々はさらに FDG の集積に影響を及ぼすさまざまな要因の分析を行った。重要なこととして、FDG の低集積は造骨型骨転移や乳がん原発部位の核異型度が低い骨転移において見られた。組織型を含む他の要因では有意差が示されなかった。これらの結果は骨転移を解釈する上で参考になる可能性がある。

## 5. おわりに

骨シンチグラフィーおよび FDG-PET を用いた乳がん骨転移の診断において CT 上の形態上変化は重要な関連因子である。

## 6. 謝辞

本論文を書き終えるにあたり、研究の推進に終始適切なご指導をいただきました、がん研有明病院 核医学部 部長 小泉満先生、乳腺内科部長 伊藤良則先生に深く感謝いたします。

そして、研究にあたり、自治医科大学一般外科・消化器外科部門をご紹介くださり、貴重なご指導を頂いた、がん研有明病院血液腫瘍科部長 畠清彦先生に深く感謝いたします。

自治医科大学外科学講座消化器一般外科学部門前教授安田是和先生、および最後まで研究の継続のためご尽力くださった同教授佐田尚宏先生に深く感謝いたします。

## 7. 引用文献

- 1) Lee YT. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. *J Surg Oncol.* 1983; 23:175-80.
- 2) Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2942-53.
- 3) Roberts CC, Daffner RH, Weissman BN, Bancroft L, Bennett DL, Blebea JS, Bruno MA, Fries IB, Germano IM, Holly L, Jacobson JA, Luchs JS, Morrison WB, Olson JJ, Payne WK, Resnik CS, Schweitzer ME, Seeger LL, Taljanovic M, Wise JN, Lutz ST. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease. *J Am Coll Radiol.* 2010; 7:400-9.
- 4) Tryciecky EW, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med.* 1997; 27:142-51.
- 5) Arano Y. Recent advances in <sup>99m</sup>Tc radiopharmaceuticals. *Ann Nucl Med.* 2002; 16:79-93.
- 6) Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J, Biersack HJ. Value of <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res.* 1997; 17:1687-92.

- 7)Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Nasu S, Suzuki Y, Yasuda S, Shohtsu A. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer. Comparison with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2001; 22:875-9.
- 8)Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by  $^{18}\text{F}$ FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesion. *J Clin Oncol*. 1998; 16:3375-9.
- 9)Huyge V, Garcia C, Vanderstappen A, Alexiou J, Gil T, Flamen P. Progressive osteoblastic bone metastases in breast cancer negative on FDG-PET. *Clin Nucl Med*. 2009; 34:417-20.
- 10)Uematsu T, Yuen S, Yukisawa S, Aramaki T, Morimoto N, Endo M, Furukawa H, Uchida Y, Watanabe J. Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184:1266-73.
- 11)Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2008; 33:97-101.
- 12)Rong J, Wang S, Ding Q, Yun M, Zheng Z, Ye S. Comparison of  $^{18}\text{F}$ FDG PET-CT and

bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013; 22:86-91.

13)Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, Gönen M, Corben AD, Jochelson MS, Hudis CA, Morrow M, Ulaner GA. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: Importance of histologic subtype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42:1666-1673.

14)Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, Suzuki T, Nishimura T. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32:1253-8.

15)Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, Dankerl A, Glatting G, Reske S, Mattfeldt T. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:1317-23.

16)Avril N, Rosé CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, Weber W, Ziegler S, Graeff H, Schwaiger M. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000; 18:3495-502.

17)Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Jänicke F, Nathrath W, Schwaiger M. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med*. 2001; 42:9-16.

- 18) Bos R, van Der Hoeven JJ, van Der Wall E, van Der Groep P, van Diest PJ, Comans EF, Joshi U, Semenza GL, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Molthoff CF. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2002; 20:379-87.
- 19) Sugihara T, Koizumi M, Koyama M, Terauchi T, Gomi N, Ito Y, Hatake K, Sata N. Bone metastases from breast cancer: associations between morphologic CT patterns and glycolytic activity on PET and bone scintigraphy as well as explorative search for influential factors. *Ann Nucl Med.* 2017; 31:719-25.
- 20) Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, Oldfield M, Dranitsaris G, Tomlinson G, Laupacis A, Tannock IF, Clemons M. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30:587-92.