

## ·综述·

## 氨基酸类正电子显像在胶质瘤中的研究进展

程林 程竞仪

201321, 上海市质子重离子医院核医学科; 200032 上海, 复旦大学附属肿瘤医院核医学科

通信作者: 程竞仪, Email: jingyi.cheng@sphic.org.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.009

**【摘要】** 胶质瘤是神经系统中较常见的疾病之一, 严重危害人类健康, 其预后取决于分期、手术切除情况、组织学分类、病理分级等。氨基酸类正电子显像剂如  $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸( $^{11}\text{C}$ -MET)、 $^{18}\text{F}$ -酪氨酸( $^{18}\text{F}$ -FET)等在胶质瘤 PET 显像中有较为广泛的应用。 $^{11}\text{C}$ -MET 和  $^{18}\text{F}$ -FET 作为氨基酸类显像剂既可以反映人体内的氨基酸转运、代谢和蛋白质合成, 又可以对胶质瘤进行早期诊断、分级、鉴别坏死与复发、放疗靶区的勾画及判断预后等, 对其临床诊疗有较大的价值。笔者就两种氨基酸类显像剂在胶质瘤中的应用现状进行综述。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 甲硫氨酸; 酪氨酸; 正电子发射断层显像术

**Research progress on glioma imaging using amino acid PET** Cheng Lin, Cheng Jingyi

Department of Nuclear Medicine, Shanghai Proton and Heavy Ion Center, Shanghai 201321, China;

Department of Nuclear Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Cheng Jingyi, Email: jingyi.cheng@sphic.org.cn

**【Abstract】** Glioma is one of the common diseases of the nervous system, and it poses hazards to human health. Prognosis of glioma depends on staging, surgical resection, histological classification, and pathological grading. Both  $^{11}\text{C}$ -L-methionine and  $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl tyrosine are popular amino acid tracers used in PET imaging of brain tumors and reflect amino acid transport, metabolism, and protein synthesis in vivo. A literature overview on the role of amino acid PET in glioma is provided in terms of diagnostic accuracy, grading, differentiation of tumor recurrence and radiation necrosis, radiotherapy planning, and prognosis.

**【Key words】** Glioma; Methionine; Tyrosine; Positron-emission tomography

胶质瘤是颅脑中枢神经系统较常见的原发性肿瘤, 约占脑肿瘤的 40%~45%, 依据细胞分化程度分为星形细胞瘤、少突细胞瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤等<sup>[1]</sup>。胶质瘤危害很大, 预后取决于患者年龄、分期、手术切除情况、组织学分类、病理分级等<sup>[2]</sup>。MRI 是目前胶质瘤中应用最为广泛的影像学手段, 有较高的软组织分辨率, 在早期诊断、放疗规划、病例随访、预后评估等方面均起到很大的作用<sup>[3]</sup>。MRI 增强通常是高级别肿瘤的征象, 但是许多手术或放疗后的患者, 由于血脑屏障破坏, 可以出现非特异性的强化<sup>[4]</sup>, 另外抗血管生成治疗也会影响 MRI 的判断<sup>[5]</sup>, 这些因素都会干扰 MRI 诊断的准确性。

近年来随着 PET 广泛应用于多种肿瘤, 其诊断、分期以及预后预测方面的价值逐渐受到临床的

肯定。 $^{18}\text{F}$ -FDG 是目前临床上应用最广的 PET/CT 正电子显像剂, 其在胶质瘤中的聚集可反映肿瘤细胞的侵袭性, 但是  $^{18}\text{F}$ -FDG 在炎性细胞中的代谢程度也较高, 正常的脑灰质中亦有极高的本底, 不利于区分肿块及周围的正常脑组织, 限制了其应用。因此近年来以  $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸( $^{11}\text{C}$ -L-methionine,  $^{11}\text{C}$ -MET)和  $^{18}\text{F}$ -酪氨酸(O-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl)-L-thro-sine,  $^{18}\text{F}$ -FET)为主的氨基酸类显像剂在胶质瘤显像中得到了较好的发展和应用。本文主要就两种氨基酸类显像剂在胶质瘤中的应用现状进行综述。

### 1 氨基酸类正电子显像机制

现在的研究认为, 正常人大脑内的神经元多为分化终末细胞, 没有明显的蛋白质合成代谢, 因此

正常脑组织对氨基酸需求量少,呈低摄取;而在脑肿瘤组织中,肿瘤细胞生长迅速,蛋白质合成加速,氨基酸需求增加,呈高摄取,这是氨基酸正电子显像的理论基础<sup>[6]</sup>。在脑肿瘤显像中,氨基酸类显像剂与<sup>18</sup>F-FDG相比的优势是本底摄取较低、肿瘤细胞摄取较高,可以更好地发现肿瘤、显示边界等。

氨基酸类正电子显像主要依靠L转运体的穿膜转运体(包括L转运体1、L转运体2、L转运体3和L转运体4),其中L转运体1广泛表达于人肿瘤细胞中,对氨基酸转运、肿瘤细胞存活和生长起关键作用;L转运体2主要负责转运小的中性氨基酸;L转运体3和L转运体4选择性地转运苯丙氨酸。这类转运体主要由浓度梯度驱使,因此受细胞内氨基酸代谢的影响<sup>[7]</sup>。另外还有一些例如谷氨酰胺、阳离子氨基酸转运体等在氨基酸正电子显像中也得到研究<sup>[7]</sup>。

## 2 氨基酸类正电子显像诊断原发性脑胶质瘤及分级

脑胶质瘤的分级不同,其临床表现、治疗方法及预后也不相同。低级别胶质瘤(WHO I和II级)治疗以手术为主,要求尽量切除病灶,术后辅以放疗,预后较好;而高级别胶质瘤(WHO III和IV级)呈浸润生长,累及范围广泛,有时不能切除全部病灶,只要求切除部分瘤灶,术后再进行放疗控制残余肿瘤组织,预后不良<sup>[8]</sup>。因此,对脑胶质瘤做出准确的分级诊断对指导治疗和判断预后十分重要。很多研究显示,无论低级别胶质瘤或者高级别胶质瘤,氨基酸类正电子显像诊断的价值均较高<sup>[9-13]</sup>。Santoni等<sup>[11]</sup>回顾性分析<sup>11</sup>C-MET PET联合MRI或CT诊断脑胶质瘤的准确率,结果显示采用MRI和CT联合诊断的准确率为67.92%,而进一步联合<sup>11</sup>C-MET PET诊断的准确率提高至96.22%。该研究提示,作为功能显像的<sup>11</sup>C-MET PET是脑胶质瘤解剖显像的有利补充。单独使用<sup>11</sup>C-MET PET显像也有很高的临床应用价值,Yamane等<sup>[12]</sup>回顾性分析20例脑胶质瘤患者的<sup>11</sup>C-MET PET显像,结果显示灵敏度、特异度和准确率分别为83.3%,75%和81.3%。依据<sup>11</sup>C-MET PET显像结果,该20例患者中有5例由观察转为治疗。<sup>18</sup>F-FET由于具有较长的半衰期受到了临床的关注。Grosu等<sup>[13]</sup>对42例脑肿瘤患者(包括胶质瘤和脑转移瘤)同日进行<sup>11</sup>C-MET PET和<sup>18</sup>F-FET PET显像,结果发现,无论在

脑皮质还是病灶区,两种显像剂的摄取具有相关性( $r$ 值分别为0.78和0.84),T/NT值差异无统计学意义( $2.36\pm 1.01$ 和 $2.33\pm 0.77$ ),其中17例患者的胶质瘤GTV的勾画无明显差异,<sup>11</sup>C-MET PET和<sup>18</sup>F-FET PET显像区分肿瘤及放疗后改变的灵敏度和特异度均为91%和100%,提示两种氨基酸类显像剂能提供类似的诊断及治疗相关信息。最近的一篇文献总结了13项<sup>18</sup>F-FET PET研究,研究中有超过462例原发性脑肿瘤患者进行<sup>18</sup>F-FET PET显像,汇总结果发现:<sup>18</sup>F-FET PET灵敏度为75%~100%,特异度为38%~100%,曲线下面积为0.84,同时当T/NT值为1.6~2.1时可以作为一个阈值,区别肿瘤及非肿瘤组织<sup>[14]</sup>。该研究提示,单独使用<sup>18</sup>F-FET PET显像也有很高的临床应用价值。

既往脑胶质瘤主要依据MRI图像中病灶是否增强来界定高级别和低级别<sup>[5]</sup>,但有14%~45%的III级胶质瘤MRI并不增强,而部分增强病灶的术后病理为I或II级<sup>[6]</sup>。<sup>11</sup>C-MET或<sup>18</sup>F-FET均能提供一定的胶质瘤分级信息。Galldiks等<sup>[17]</sup>回顾性分析12例MRI无增强或增强小于1 cm<sup>3</sup>而后证实为胶质瘤III级的患者,所有患者<sup>11</sup>C-MET PET显像病灶体积均显著大于MRI增强病灶[( $20.8\pm 18.8$ ) cm<sup>3</sup> vs. ( $0.29\pm 0.25$ ) cm<sup>3</sup>,  $P < 0.001$ ],分析结果可能是<sup>11</sup>C-MET PET显像提供了更多有肿瘤活性的区域,而这些区域不能被MRI增强或T2序列显示,提示PET和MRI的结合可以提供更准确的肿瘤体积以及分级信息。另有较多的文献针对<sup>18</sup>F-FET对胶质瘤的分级进行了阐述,如动态显像中时间-活度曲线区分低级别及高级别胶质瘤等<sup>[18-20]</sup>。最近Albert等<sup>[21]</sup>对314例脑胶质瘤(包括131例低级别和183例高级别)患者行<sup>18</sup>F-FET PET显像进行了研究,结果发现早期显像(即注射后5~15 min,常规显像为注射后20~40 min)T/NT的最大值与组织学分级相关:高级别胶质瘤中,早期与常规显像的T/NT最大值分别为3.9 vs. 3.3( $P < 0.001$ ),而低级别的T/NT最大值分别为2.2 vs. 2.1( $P < 0.05$ ),早期显像的T/NT最大值诊断高级别胶质瘤的灵敏度为77%,常规显像为70%( $P < 0.001$ ),分析发现其结果与高级别胶质瘤在早期即高摄取<sup>18</sup>F-FET有关,研究提示如果动态<sup>18</sup>F-FET PET显像不能实施时,早期静态显像中的T/NT最大值可以作为胶质瘤分级的一个选择。

### 3 氨基酸类正电子显像鉴别胶质瘤复发与放疗后改变

由于放疗或者其他手段治疗胶质瘤后导致血脑屏障损伤,使得增强CT或者MRI在鉴别放疗后损伤或复发上存在较大难度。氨基酸类显像剂在代谢水平进行显像,可以提供更准确的信息。Zhao等<sup>[22]</sup>研究发现,采用<sup>11</sup>C-MET动态模式采集可以鉴别胶质瘤病灶和肉芽肿性病变:炎性病灶对<sup>11</sup>C-MET的摄取在最初分布后呈一个指数级的下降,而胶质瘤病灶则逐渐上升,具体表现形式为SUV<sub>max</sub>的峰谷比(2 min的SUV<sub>max</sub>与15 min的SUV<sub>max</sub>比值),肉芽肿病变为1.1,肿瘤病灶为1.03,两者差异具有统计学意义( $P<0.001$ )。Jena等<sup>[23]</sup>对26例胶质瘤患者进行<sup>18</sup>F-FET PET/MRI显像,结果发现,复发病灶的T/NT最大值和平均值均显著大于坏死病灶(T/NT最大值分别为 $4.12\pm 1.69$  vs.  $2.02\pm 0.97$ ,  $P<0.05$ ; T/NT平均值分别为 $2.78\pm 1.29$  vs.  $1.27\pm 0.69$ ,  $P<0.05$ );当MRI波谱分析胆碱肌酸比值 $\geq 1.42$ 且最大T/NT $\geq 2.11$ 时,灵敏度为100%,特异度为71.4%;当MRI波谱分析胆碱肌酸比值 $\geq 1.42$ 且平均T/NT $\geq 1.44$ 时,灵敏度为88.07%,特异度为85.7%。该研究认为,尽管数据样本量较小,但<sup>18</sup>F-FET PET/MRI在鉴别胶质瘤复发及坏死上仍有重要意义。

### 4 氨基酸类正电子显像在胶质瘤放疗靶区勾画中的作用

CT及MRI在界定脑肿瘤范围中均存在一定的局限性,可能高估或低估肿瘤实际范围。Momose等<sup>[24]</sup>回顾性分析该中心88例拟行二次伽马刀放疗的脑肿瘤患者,其中MRI组勾画靶区范围为T1加权增强的区域,<sup>11</sup>C-MET PET/MRI组勾画范围为<sup>11</sup>C-MET摄取T/NT值大于1.4的区域,研究结果显示,<sup>11</sup>C-MET PET/MRI组勾画的平均靶区体积小于MRI组(分别为 $6.87\text{ cm}^3$  vs.  $10.90\text{ cm}^3$ ,  $P=0.0497$ )。该研究随访了两组的中位生存期,<sup>11</sup>C-MET PET/MRI组的中位生存期长达18.1个月,显著高于MRI组的8.6个月( $P=0.01$ ),研究结果分析发现可能与放疗体积小导致边界剂量高,从而降低复发率有关。Schinkelshoek等<sup>[25]</sup>研究发现,由于进行了脑肿瘤<sup>11</sup>C-MET PET显像,31例患者中有20例在MRI基础上进行了靶区修改,所有修改后的病灶体积都

明显缩小 [<sup>11</sup>C-MET PET组( $18.3\pm 20.0$ )  $\text{cm}^3$  vs. MRI组( $65.9\pm 50.6$ )  $\text{cm}^3$ ,  $P<0.001$ ];放疗过程中,综合了<sup>11</sup>C-MET PET和MRI的显像结果发现,<sup>11</sup>C-MET MRI组总生存率和无病生存率均较单纯MRI组高,分别为10.4个月和3.6个月,8.5个月和3.0个月(均 $P$ 值 $<0.05$ )。该研究结果提示,<sup>11</sup>C-MET PET可以提供更多代谢水平的信息,使得<sup>11</sup>C-MET PET联合MRI不仅提高了治疗的准确性,而且改善了预后。Rieken等<sup>[26]</sup>回顾性分析41例脑胶质瘤患者的<sup>18</sup>F-FET显像,结果显示,基于MRI和<sup>18</sup>F-FET PET/CT勾画的GTV、计划靶区体积(plan target volume, PTV)差异无统计学意义[GTV分别为( $18.59\pm 19.03$ ) mL vs. ( $22.19\pm 26.88$ ) mL,  $P=0.21$ ; PTV分别为( $36.48\pm 34.32$ ) mL vs. ( $61.96\pm 50.94$ ) mL,  $P=0.12$ ]。也有文献得出不同的结论,Niyazi等<sup>[27]</sup>研究发现,按照<sup>18</sup>F-FET摄取勾画的靶区较MRI大30%;Piroth等<sup>[28]</sup>则研究发现,基于<sup>18</sup>F-FET摄取勾画的靶区为MRI增强区域的两倍(样本量22)。以上研究结果认为,<sup>18</sup>F-FET的勾画范围在T/NT值大于1.5或1.6时,<sup>18</sup>F-FET显像可以从代谢层面发现更多的微浸润,显示更大的靶区体积,也有可能与实践样本量相关,其结果有待进一步研究。

### 5 氨基酸类正电子显像评估原发性脑胶质瘤预后

影响原发性脑胶质瘤预后的因素多为肿瘤分级、年龄、评分、O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶启动子甲基化、增殖指数(如Ki67)等。有研究表明,氨基酸类正电子显像也可以对胶质瘤起到预后评价作用<sup>[29-32]</sup>。Takano等<sup>[30]</sup>回顾性分析20例WHO II级胶质瘤患者的<sup>11</sup>C-MET PET显像,所有患者均未接受过手术以及放化疗,结果发现T/NT值以2.0为分界可以预测患者的无进展生存期(progression free survival, PFS),当T/NT值 $<2.0$ 时,中位PFS为( $64.2\pm 7.2$ )个月;而T/NT值 $\geq 2.0$ 时,中位PFS仅为( $18.6\pm 6.9$ )个月,两者差异具有统计学意义( $P=0.004$ )。Gempt等<sup>[31]</sup>回顾性分析152例胶质瘤患者<sup>18</sup>F-FET PET显像资料(39例WHO II级,26例WHO III级,87例WHO IV级),结果发现,当T/NT值 $\leq 1.6$ ,无患者死亡;当 $1.6<T/NT$ 值 $\leq 3$ ,中位生存期25.6个月(95% CI: 16.5%);当T/NT值 $>3$ ,中位生存期仅为14.0个月(95% CI: 11.7~16.2%)。Jansen等<sup>[32]</sup>则对<sup>18</sup>F-

FET 动态显像进行回顾性分析发现, 最小达峰时间 (time to peak, TTP) $>12.5$  min 患者的总生存期较 $\leq 12.5$  min 患者显著延长(31.8 vs. 15.6 个月,  $P=0.001$ ), 同时 WHO III 级患者最小 TTP $<12.5$  min 与 WHO IV 患者预后差异无统计学意义(PFS: 9.3 vs. 10.3 个月,  $P=0.92$ ; 总生存期: 21.4 vs. 14.2 个月,  $P=0.30$ )。该研究结果认为, 胶质瘤  $^{18}\text{F}$ -FET 动态显像中最小 TTP 可以作为一个有价值的非侵入性预后因子, 并且可以识别高侵袭性的 WHO III 级胶质瘤, 给治疗提供更多的信息。

## 6 其他氨基酸类显像剂

其他氨基酸类显像剂如  $^{11}\text{C}$ -色氨酸、 $^{18}\text{F}$ -多巴, 也是通过 L 穿膜转运体进行代谢。研究发现,  $^{11}\text{C}$ -色氨酸曾主要用于神经影像的研究, 而用于胶质瘤时, 它可以区分 MRI 不能鉴别的低级别的星形胶质细胞瘤和少突胶质细胞瘤<sup>[33]</sup>, 但同样  $^{11}\text{C}$ -色氨酸的半衰期仅 20 min, 并且目前仅有单中心在研究<sup>[34]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -多巴可以反映多巴胺的合成代谢, 用于基底神经节显像。近年来的研究发现,  $^{18}\text{F}$ -多巴在诊断低级别胶质瘤中显著优于  $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>[35-36]</sup>, 但是目前多数研究仅依赖 SUV 值<sup>[37]</sup>, 并且  $^{18}\text{F}$ -多巴在基底神经节较高的生理摄取对部分肿瘤显像存在一定的干扰<sup>[38]</sup>。

## 7 结语及展望

近年氨基酸类正电子显像在胶质瘤中得到了较好的发展, 尤其是  $^{18}\text{F}$ -FET 因为其较长的半衰期、理想的生物分布, 得到了越来越多的应用。并且随着 PET/MRI 的进一步普及以及 MRI 的一些特殊序列如弥散张量成像、波普成像等的有序开展, 正电子 PET 与 MRI 的多模态分子融合显像将会给诊断提供更多有价值的信息<sup>[39-40]</sup>。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 程林负责收集文献、进行综述的起草和最终版本修订; 程竞仪负责综述命题的提出、论文审阅以及最终版本修订。

## 参 考 文 献

- [1] Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daude H, et al. French brain tumor DataBase: 5-Year histological results on 25 756 cases[J]. Brain Pathology, 2011, 21(6): 633-644. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2011.00491.x.
- [2] Kros JM. Grading of gliomas: the road from eminence to evidence[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2011, 70(2): 101-109. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31820681aa.
- [3] 任彦, 庞浩鹏, 狄宁宁, 等. 脑胶质瘤体素内不相干运动弥散加权成像与 T1 动态对比增强磁共振成像相关性研究[J]. 肿瘤影像学, 2016, 25(3): 223-232.  
Ren Y, Pang HP, Di NN, et al. Correlative assessment of perfusion-related parameters of intravoxel incoherent motion with dynamic contrast enhancement in MR imaging of gliomas[J]. Oncoradiology, 2016, 25(3): 223-232.
- [4] Van Den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, et al. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(18): 2905-2908. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4998.
- [5] Reddy K, Westerly D, Chen C. MRI patterns of T1 enhancing radiation necrosis versus tumour recurrence in high-grade gliomas[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013, 57(3): 349-355. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2012.02472.x.
- [6] Zitron IM, Kamson DO, Kioussis S, et al. In vivo metabolism of tryptophan in meningiomas is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase 1[J]. Cancer Biol Ther, 2013, 14: 333-339. DOI: 10.4161/cbt.23624.
- [7] Van Waarde A, Elsinga PH. Proliferation markers for the differential diagnosis of tumor and inflammation[J]. Curr Pharm Des, 2008, 14(31): 3326-3339.
- [8] Nabors LB, Ammirati M, Bierman PJ, et al. Central nervous system cancers[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(9): 1114-1151.
- [9] Galldiks N, Kracht LW, Berthold F, et al.  $^{11}\text{C}$ -L-methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors[J]. J Neurooncol, 2010, 96(2): 231-239. DOI: 10.1007/s11060-009-9953-x.
- [10] 黄喆慜, 葛璟洁, 张慧玮, 等. 基于  $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸 PET 显像的肿瘤代谢体积参数在脑胶质瘤诊断中的应用价值研究[J]. 肿瘤影像学, 2016, 25(3): 252-256, 278.  
Huang ZM, Ge JJ, Zhang HW, et al. Diagnostic value of volume based parameters by  $^{11}\text{C}$ -methionine PET imaging in glioma patients[J]. Oncoradiology, 2016, 25(3): 252-256, 278.
- [11] Santoni M, Nanni C, Bittoni A, et al.  $^{11}\text{C}$ -methionine positron emission tomography in the postoperative imaging and followup of patients with primary and recurrent gliomas[J/OL]. ISRN Oncol, 2014: 463152[2017-01-12]. <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/463152/>. DOI: 10.1155/2014/463152.
- [12] Yamane T, Sakamoto S, Senda M. Clinical impact of  $^{11}\text{C}$ -methionine PET on expected management of patients with brain neoplasm[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(4): 685-690. DOI: 10.1007/s00259-009-1302-y.
- [13] Grosu AL, Astner ST, Riedel E, et al. An interindividual comparison of O-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl- $^{11}\text{C}$ ]methionine (Met)-PET in patients with brain gliomas and metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81(4): 1049-1058. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.002.
- [14] Dunet V, Rossier C, Buck A, et al. Performance of  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyltyrosine ( $^{18}\text{F}$ -FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and Metaanalysis[J]. J Nucl Med, 2012,

- 53(2): 207–214. DOI: 10.2967/jnumed.111.096859.
- [15] Leung D, Han X, Mikkelsen T, et al. Role of MRI in primary brain tumor evaluation[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(11): 1561–1568.
- [16] Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, et al. The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series[J]. *Surg Neurol*, 1998, 49(4): 436–440.
- [17] Galldiks N, Kracht LW, Dunkl V, et al. Imaging of non- or very subtle contrast-enhancing malignant gliomas with <sup>11</sup>C-methionine positron emission tomography[J]. *Mol Imaging*, 2011, 10(6): 453–459.
- [18] Calcagni ML, Galli G, Giordano A, et al. Dynamic O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy[J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(10): 841–847. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182291b40.
- [19] Jansen NL, Graute V, Armbruster L, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(6): 1021–1029. DOI: 10.1007/s00259-012-2109-9.
- [20] Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, et al. Hot spots in dynamic (18)F-FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(3): 307–316. DOI:10.1093/neuonc/nuq196.
- [21] Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, et al. Early static (18)F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(6): 1105–1114. DOI: 10.1007/s00259-015-3276-2.
- [22] Zhao S, Kuge Y, Yi M, et al. Dynamic <sup>11</sup>C-methionine PET analysis has an additional value for differentiating malignant tumors from granulomas: an experimental study using small animal PET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(10): 1876–1886. DOI: 10.1007/s00259-011-1865-2.
- [23] Jena A, Taneja S, Gambhir A, et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis: Single-Session multiparametric approach using simultaneous O-(2-[<sup>18</sup>F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET/MRI[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(5): e228–236[2017-01-10]. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=26859208>. DOI: 10.1097/RLU.00000000000000000001152.
- [24] Momose T, Nariai T, Kawabe T, et al. Clinical benefit of <sup>11</sup>C-methionine PET imaging as a planning modality for radiosurgery of previously irradiated recurrent brain metastases[J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(11): 939–943. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000561.
- [25] Schinkelshoek M, Lopci E, Clerici E, et al. Impact of <sup>11</sup>C-methionine positron emission tomography/computed tomography on radiation therapy planning and prognosis in patients with primary brain tumors[J]. *Tumori*, 2015, 100(6): 636–644. DOI:10.1700/1778.19268.
- [26] Rieken S, Habermehl D, Giesel FL, et al. Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 109(3): 487–492. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.043.
- [27] Niyazi M, Geisler J, Siefert A, et al. FET-PET for malignant glioma treatment planning[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(1): 44–48. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.03.001.
- [28] Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, et al. Integrated boost IMRT with FET-PET adapted local dose escalation in glioblastomas. Results of a prospective phase II study[J]. *Strahlenther Oncol*, 2012, 188(4): 334–349. DOI: 10.1007/s00066-011-0060-5.
- [29] Smits A, Westerberg E, Ribom D. Adding <sup>11</sup>C-methionine PET to the EORTC prognostic factors in grade 2 gliomas[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(1): 65–71. DOI: 10.1007/s00259-007-0531-1.
- [30] Takano K, Kinoshita M, Arita H, et al. Diagnostic and prognostic value of <sup>11</sup>C-methionine PET for nonenhancing gliomas[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 37(1): 44–50.
- [31] Gempt J, Bette S, Ryang YM, et al. <sup>18</sup>F-fluoro-ethyl-tyrosine positron emission tomography for grading and estimation of prognosis in patients with intracranial gliomas[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(5): 955–962. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.01.022.
- [32] Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, et al. Prognostic significance of dynamic <sup>18</sup>F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(1): 9–15. DOI: 10.2967/jnumed.114.144675.
- [33] Juhász C, Muzik O, Chugani DC, et al. Differential kinetics of  $\alpha$ -[<sup>11</sup>C]methyl-L-tryptophan on PET in low-grade brain tumors[J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(3): 409–415. DOI: 10.1007/s11060-010-0327-1.
- [34] Kamson DO, Mittal S, Robinette NL, et al. Increased tryptophan uptake on PET has strong independent prognostic value in patients with a previously treated high-grade glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(10): 1373–1383. DOI: 10.1093/neuonc/nou042.
- [35] Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, et al. <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(7): 1025–1035. DOI: 10.1007/s00259-013-2384-0.
- [36] Jacob MJ, Pandit AG, Jora C, et al. Comparative study of (18)F-DOPA, (13)N-Ammonia and F18-FDG PET/CT in primary brain tumors[J]. *Indian J Nucl Med*, 2011, 26(3): 139–143. DOI: 10.4103/0972-3919.103996.
- [37] Wardak M, Schiepers C, Cloughesy TF, et al. <sup>18</sup>F-FLT and <sup>18</sup>F-FDOPA PET kinetics in recurrent brain tumors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(6): 1199–1209. DOI: 10.1007/s00259-013-2678-2.
- [38] Eidelberg D, Takikawa S, Dhawan V, et al. Striatal <sup>18</sup>F-dopa uptake: absence of an aging effect[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, 13(5): 881–888. DOI: 10.1038/jcbfm.1993.110.
- [39] Combs SE, Bruckner T, Mizoe JE, et al. Comparison of Carbon ion radiotherapy to photon radiation alone or in combination with temozolomide in patients with high <sup>18</sup>F-grade gliomas: explorative hypothesis-generating retrospective analysis[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(1): 132–135. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.026.
- [40] 高艳, 赵晋华. PET/MRI 融合显像在脑胶质瘤诊断和治疗中的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015, 39(1): 71–79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.015.
- Gao Y, Zhao JH. The advancement of PET/MRI on the diagnosis and treatment of brain gliomas[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2015, 39(1): 71–79.