



Роль методов радионуклидной диагностики в нейроонкологии

Скворцова Т.Ю.¹, Judov N.^{2,3}, Plotkin M.⁴, Stoffels G.², Galldiks N.^{2,5}, Красикова Р.Н.¹, Langen K.J.^{2,3,6}

¹ ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, ул. Академика Павлова, 9, Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация

² Институт нейронаук и ядерной медицины, научный центр Юлиха, Wilhelm-Johnen-Straße, D-52425 Jülich, Germany

³ Университет Ахена, отдел ядерной медицины, Templergraben 55, 52062 Aachen, Germany

⁴ Институт ядерной медицины Вивантеса, Landsberger Allee 49, 10249 Berlin, Germany

⁵ Кельнский университет, отдел неврологии, Kerperner 62, 50937 Köln, Germany

⁶ Исследовательское объединение Юлих-Ахен (ИОЮА), секция «Мозг», Wilhelm-Johnen-Straße, 52425 Jülich, Germany

Скворцова Татьяна Юрьевна, к. м. н., вед. науч. сотр. лаборатории нейровизуализации, радиолог, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук; orcid.org/0000-0003-0392-7576

Judov Natalie, бакалавр, Институт нейронаук и ядерной медицины, научный центр Юлиха; Университет Ахена, отдел ядерной медицины; orcid.org/0000-0002-3909-9306

Plotkin Michail, д. м. н., доктор философии, профессор, руководитель Института ядерной медицины Вивантеса; orcid.org/0000-0002-2477-4591

Stoffels Gabriele, д. м. н., Институт нейронаук и ядерной медицины, научный центр Юлиха; orcid.org/0000-0001-7114-1941

Galldiks Norbert, д. м. н., доктор философии, профессор, Институт нейронаук и ядерной медицины, научный центр Юлиха; Кельнский университет, отдел неврологии; orcid.org/0000-0002-2485-1796

Красикова Раиса Николаевна, к. х. н., заведующая лабораторией радиохимии, ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук; orcid.org/0000-0002-4201-7949

Langen Karl-Josef, д. м. н., доктор философии, профессор, Институт нейронаук и ядерной медицины, научный центр Юлиха; Университет Ахена, отдел ядерной медицины; Исследовательское объединение Юлих-Ахен (ИОЮА), секция «Мозг»; orcid.org/0000-0003-1101-5075

Резюме

В диагностике опухолей головного мозга в последние годы все большее значение приобретает позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратами класса аминокислот, и во многих диагностических центрах она уже стала дополнительным методом обследования наряду с магнитно-резонансной томографией (МРТ). Для ПЭТ-диагностики менингиом наиболее перспективными представляются маркеры соматостатиновых рецепторов. ПЭТ обеспечивает важными дополнительными сведениями при диагностике изменений головного мозга неясного генеза и предоставляет более точную информацию о границах опухоли, что необходимо при проведении биопсии, нейрохирургического вмешательства и лучевой терапии. Кроме того, ПЭТ с мечеными аминокислотами помогает оценить прогноз заболевания, дифференцировать продолженный рост опухоли от неспецифического лечебного патоморфоза головного мозга, а также оценить эффективность проводимого лечения в более ранние сроки, чем это возможно при МРТ.

Ключевые слова: обзор; позитронно-эмиссионная томография; однофотонная эмиссионная компьютерная томография; опухоли головного мозга; радиофармпрепараты класса аминокислот; O-(2-¹⁸F-фторэтил)-L-тирозин; ⁶⁸Ga-DOTATOC.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Скворцова Т.Ю., Judov N., Plotkin M., Stoffels G., Galldiks N., Красикова Р.Н., Langen K.J. Роль методов радионуклидной диагностики в нейроонкологии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2020; 101(4): 221–34. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-4-221-234>

Для корреспонденции: Скворцова Татьяна Юрьевна, E-mail: tanya@ihb.spb.ru

Статья поступила 26.12.2019

После доработки 13.03.2020

Принята в печать 17.03.2020

The Role of Radionuclide Diagnostic Methods in Neuro-Oncology

Tatiana Yu. Skvortsova¹, Natalie Judov^{2, 3}, Mikhail Plotkin⁴, Gabriele Stoffels², Norbert Galldiks^{2, 5}, Raisa N. Krasikova¹, Karl-Josef Langen^{2, 3, 6}

¹ Bechtereve Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, ul. Akademika Pavlova, 9, Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

² Institute of Neuroscience and Medicine, Jülich Research Centre, Wilhelm-Johnen-Straße, D-52425 Jülich, Germany

³ Department of Nuclear Medicine, RWTH University of Aachen, Templergraben 55, 52062 Aachen, Germany

⁴ Vivantes Institute of Nuclear Medicine, Landsberger Allee 49, 10249 Berlin, Germany

⁵ Department of Neurology, University of Cologne, Kerpener 62, 50937 Köln, Germany

⁶ Jülich–Aachen Research Alliance (JARA), Section Brain, Wilhelm-Johnen-Straße, 52425 Jülich, Germany

Tatiana Yu. Skvortsova, Cand. Med. Sc., Leading Researcher of Neurovisualization Laboratory, Radiologist, Bechtereve Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences; orcid.org/0000-0003-0392-7576

Natalie Judov, Bachelor of Science, Institute of Neuroscience and Medicine, Jülich Research Centre, Department of Nuclear Medicine; RWTH University of Aachen; orcid.org/0000-0002-3909-9306

Mikhail Plotkin, Dr. Med. Sc., Professor, Vivantes Institute of Nuclear Medicine; orcid.org/0000-0002-2477-4591

Gabriele Stoffels, Dr. Med. Sc., Institute of Neuroscience and Medicine, Jülich Research Centre; orcid.org/0000-0001-7114-1941

Norbert Galldiks, Dr. Med. Sc., Professor, Institute of Neuroscience and Medicine, Jülich Research Centre; Department of Neurology, University of Cologne; orcid.org/0000-0002-2485-1796

Raisa N. Krasikova, Cand. Chem. Sc., Head of Radiochemistry Laboratory, Bechtereve Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences; orcid.org/0000-0002-4201-7949

Karl-Josef Langen, Dr. Med. Sc., Professor, Institute of Neuroscience and Medicine, Jülich Research Centre, Department of Nuclear Medicine; RWTH University of Aachen; Jülich–Aachen Research Alliance (JARA), Section Brain; orcid.org/0000-0003-1101-5075

Abstract

In recent years, positron emission tomography (PET) with amino acid radiopharmaceuticals has assumed increasing importance in the diagnosis of brain tumors and it has already become an additional method of examination along with magnetic resonance imaging (MRI) in many diagnostic centers. The markers of somatostatin receptors seem to be most promising for the PET diagnosis of meningiomas. PET provides important additional information in the diagnosis of brain changes of unknown origin and more accurate information about tumor boundaries, which is necessary for biopsy, neurosurgery, and radiation therapy. In addition, labeled amino acid PET aids in the assessment of disease prognosis, in the differentiation of continued tumor growth from nonspecific therapeutic pathomorphism of the brain, and in the evaluation of treatment efficiency at an earlier time than is possible with MRI.

Keywords: review; positron emission tomography; single-photon emission computed tomography; brain tumors; amino acid radiopharmaceuticals; O-(2-[¹⁸F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET); [⁶⁸Ga]DOTATOC.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Skvortsova TY, Judov N, Plotkin M, Stoffels G, Galldiks N, Krasikova RN, Langen KJ. The role of radionuclide diagnostic methods in neuro-oncology. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020; 101(4): 221–34 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-4-221-234>

For corresponding: Tatiana Yu. Skvortsova, E-mail: tanya@ihb.spb.ru

Received 26.12.2019

Revised 13.03.2020

Accepted 17.03.2020

Введение

Глиомы являются вторыми по распространенности первичными опухолями головного мозга после менингиом и занимают 4–5-е место по встречаемости на 100 тыс. населения в год [1], при этом частота встречаемости метастазов в головной мозг все же выше и составляет 8–14 случаев

на 100 тыс. населения в год [2]. Традиционная терапия церебральных глиом включает в себя хирургическое лечение, облучение и химиотерапию [3]. Успехи лечения измеряются продолжительностью и качеством жизни пациента, но и сегодня эти показатели для злокачественных глиом остаются неудовлетворительными.

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным веществом (КВ) является основным методом в диагностике и дифференциальной диагностике опухолей головного мозга, оттеснившим на второй план компьютерную томографию (КТ). Применение контрастного усиления при МРТ позволяет уточнить структуру, локализацию и объем образований, взаимоотношения с окружающими тканями, состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). КТ по-прежнему имеет большое значение в экстренной диагностике при подозрении на объемное образование головного мозга, если требуется оптимальное отображение костных структур, а также при наличии противопоказаний к проведению МРТ. Кроме того, КТ необходима при планировании лучевой терапии (ЛТ) и проведении стереотаксических хирургических вмешательств.

Хотя МРТ позволяет получить изображения с высоким разрешением анатомических изменений в головном мозге, дифференцировать опухоль от неспецифических изменений все-таки сложно. Такая дифференцировка затруднена, например, при отеке окружающих тканей мозга, вызванных опухолями с интактным ГЭБ. Операция, радио- и химиотерапия могут привести к появлению неспецифических изменений мозга, обусловленных проведенным лечением, с нарушением ГЭБ и, следовательно, накоплением КВ при МРТ, которые трудно отличить от рецидива опухоли [4]. В настоящее время значительный вклад в решение этой диагностической проблемы может внести позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратами (РФП) класса аминокислот.

Наиболее часто используемым в онкологии РФП является 2-¹⁸F-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (¹⁸F-ФДГ). Однако при диагностике опухолей головного мозга ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ дает весьма ограниченную информацию из-за высокого фонового накопления глюкозы в здоровой ткани мозга, в особенности в его кортикальных отделах. В отличие от ¹⁸F-ФДГ, аминокислоты, меченные радионуклидом, показывают низкий уровень метаболизма в нормальном веществе головного мозга, и большинство опухолей могут быть выявлены благодаря высокой контрастности между опухолью и непораженной тканью мозга. Особым свойством аминокислот является то, что они проходят неповрежденный ГЭБ, и таким образом могут быть визуализированы контрастно-негативные участки опухоли [5]. Кроме того, с помощью меченых аминокислот можно с высокой точностью дифференцировать продолженный рост опухоли (ПРО) от терапевтически индуцированного накопления КВ в ложе первичной опухоли в результате некроза после химиолучевого воздействия [6].

В центре внимания данной статьи находится ПЭТ с аминокислотами и маркерами соматостатиновых рецепторов (СР), которая отличается расширенным диагностическим спектром в нейронекологии и может внести свой вклад в уточнение диагноза у значительной части пациентов при неясном результате МРТ. Кроме того, представлены краткий обзор ранее использованных РФП для ПЭТ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), а также последние разработки и роль функционально-ориентированных методов МР-визуализации.

Обзор радиофармацевтических препаратов для ПЭТ и ОФЭКТ

Аналог глюкозы. ¹⁸F-ФДГ наиболее часто используется в качестве РФП для ПЭТ в диагностике злокачественных опухолей, что обусловлено повышенной экспрессией переносчиков глюкозы, а также ее высоким уровнем метаболизма в клетках опухоли [7]. Накопление ¹⁸F-ФДГ в церебральных глиомах коррелирует со степенью злокачественности опухоли и прогнозом для пациента [8, 9]. Из-за высокого метаболизма глюкозы в нормальной ткани головного мозга сложно с помощью ¹⁸F-ФДГ дифференцировать опухоль от здоровой ткани и определить ее границы. При отсроченном сканировании (3 ч после инъекции) наблюдается повышение контраста между опухолью и нормальным веществом головного мозга, однако низкозлокачественные опухоли показывают низкий захват ¹⁸F-ФДГ, что затрудняет их визуализацию [10]. Было предложено использовать ¹⁸F-ФДГ для выявления малигнизации доброкачественных опухолей [11], а также для дифференциальной диагностики продолженного роста злокачественных глиом и лучевого некроза [12]. Однако ранее рекомендованное использование ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ для разграничения ПРО и лечебного патоморфоза рассматривается критически из-за часто встречаемого неспецифического накопления КВ [13, 14].

Аминокислоты. На протяжении уже многих лет для получения информации о метаболизме в опухолях головного мозга помимо ¹⁸F-ФДГ успешно используются радиоактивно меченные аминокислоты. Поскольку аминокислоты отличаются низким уровнем фонового накопления в нормальной ткани, с их помощью можно добиться более четкого разграничения опухоли от здоровой ткани. В настоящее время наиболее широко используемыми аминокислотами в диагностике опухолей мозга являются: L-¹¹C-метил-метионин (¹¹C-MET), O-(2'-¹⁸F-фторэтил)-L-тирозин (¹⁸F-ФЭТ) и 6-L-¹⁸F-фтор-3,4-дигидроксифенилаланин (¹⁸F-ФДОФА) [15, 16]. Повышенное потребление аминокислот клетками опухоли обусловлено

их активным транспортом с помощью переносчика L-аминокислот (через специальные подтипы LAT1 и LAT2) [17]. Поскольку ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ и ^{18}F -ФДОФА проходят через неповрежденный ГЭБ, их накопление в опухолях происходит независимо от накопления КВ при МРТ. Таким образом, могут быть представлены опухоли, которые не накапливают КВ.

Сравнительные исследования показали, что визуальные изображения опухоли с помощью ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ и ^{18}F -ФДОФА очень похожи, хотя их транспортные системы не являются идентичными. В то же время скорость накопления ^{18}F -ФЭТ в доброкачественных и злокачественных опухолях различается, а при применении ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДОФА такого различия не наблюдается [18, 19]. ^{18}F -ФДОФА является предшественником дофамина, что способствует повышенному захвату данного РФП в полосатом теле и может мешать разграничению опухоли в этом регионе [20]. Применение ^{11}C -МЕТ ограничено малым периодом полураспада радионуклида – углерода-11 (20,4 мин), поэтому его использование возможно только в диагностических центрах с собственным циклотроном.

Напротив, аналоги аминокислот ^{18}F -ФЭТ и ^{18}F -ФДОФА, меченные изотопом фтора-18, могут транспортироваться на более дальние расстояния от циклотрона. Лучшей аминокислотой на сегодняшний день считается ^{18}F -ФЭТ [21–23]. Применение ^{18}F -ФЭТ для проведения диагностики опухолей с помощью ПЭТ было впервые разрешено в 2014 г. в Швейцарии. Хотя высокий уровень захвата ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ и ^{18}F -ФДОФА новообразованиями головного мозга имеет большое значение для прогнозирования развития злокачественности опухоли, накопление этих РФП не является специфичным для опухолевого процесса. Высокий захват меченых аминокислот наблюдается также в отдельных случаях абсцессов головного мозга, в очагах острой воспалительной демиелинизации, при инфарктах мозга, гематомах и эпилептических припадках [24]. С другой стороны, низкий захват меченых аминокислот совсем не исключает наличия опухоли, так как примерно треть доброкачественных опухолей не визуализируется при ПЭТ с маркерами аминокислот [5, 25]. Тем не менее ПЭТ с мечеными аминокислотами является более точным и чувствительным методом, чем ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, и рекомендована группой RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) в качестве предпочтительного метода в диагностике опухолей головного мозга [26, 27].

Маркеры соматостатиновых рецепторов.

Менингиомы, независимо от степени анаплазии, обладают высоким уровнем экспрессии СР, в особенности 2-го подтипа [28, 29]. В последние годы

были разработаны ПЭТ-лиганды с высокой аффинностью к соматостатиновым рецепторам. К их числу относятся маркеры DOTATOC, DOTANOC и DOTATATE, меченные изотопом галлий-68. Вследствие высокой аффинности указанных РФП к СР и высокой степени экспрессии СР менингиомами ПЭТ с маркерами СР позволяет выявить сравнительно небольшие узлы менингиом и определить границы опухоли существенно точнее, чем ОФЭКТ.

Другим преимуществом этих РФП является возможность их синтеза в ПЭТ-центрах, не оснащенных циклотроном (изотоп ^{68}Ga с периодом полураспада 68 мин производится в $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -генераторе). Применение ПЭТ с маркером СР ^{68}Ga -DOTATOC было впервые описано M. Henze et al. [30]. Использование маркера ^{68}Ga -DOTATATE может быть предпочтительнее по сравнению с маркерами DOTATOC или DOTANOC для диагностики менингиом в связи с более высоким накоплением в опухолевой ткани [31].

ПЭТ с маркерами СР может повысить выявляемость менингиом и обладает преимуществом перед МРТ с КВ при диагностике фалькс-менингиом и менингиом основания черепа [32]. Проспективное исследование на 21 пациенте с менингиомами продемонстрировало более высокую чувствительность предоперационной ПЭТ с маркерами СР по сравнению с данными МРТ для детекции опухолевой ткани (90% против 79%, $p = 0,049$) при сравнимой специфичности и положительной прогностической значимости обоих методов (как для опухолей *de novo*, так и для рецидивов). Данные были получены на основании гистологического анализа 115 образцов ткани (81 проба с опухолью, 34 – без опухоли). Была найдена значимая положительная корреляция между максимальной величиной стандартизированного уровня накопления (standardized uptake value – SUV) ^{68}Ga -DOTATATE и экспрессией СР 2-го подтипа [33]. Включение ПЭТ с маркером СР ^{68}Ga -DOTATOC в процедуру планирования лучевой терапии позволяет уменьшить объем облучаемой ткани на 73% [34]. Проведенное нами проспективное исследование по сравнению значимости ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATOC и МРТ для планирования стереотаксической лучевой терапии менингиом убедительно показало преимущества ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATOC, результат которой позволил скорректировать объем облучения в 58% случаев. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATOC оказалась особенно информативна при инфильтрации костных структур основания черепа и менингиоматозе [35–37]. Внедрение ПЭТ/КТ с маркерами СР для планирования ЛТ менингиом позволит снизить токсичность облучения и повысить его эффективность за счет ограничения объема облучения и более точной фокусировки на опухолевую ткань [38, 39].

Радиофармпрепараты для ОФЭКТ. В ряде исследований опухолей головного мозга были использованы РФП, являющиеся неспецифическими опухолевыми маркерами: таллий-201 (^{201}Tl), технеций-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), в частности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин. При применении ^{201}Tl для повышенного захвата РФП клетками опухоли имеют значение региональный кровоток, жизнеспособность кардиомиоцитов и активность мембранной Na-K-АТФазы. При использовании $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмина кроме кровотока играют роль сохранность потенциала митохондрий, уровень обмена веществ и ангиогенеза в опухолевой ткани [40]. Эти РФП не накапливаются в нормальной ткани мозга, но показывают повышенное накопление в регионах с нарушенным ГЭБ. Однако в случае лучевого некроза проницаемость ГЭБ не приводит к их повышенному накоплению. В церебральных глиомах накопление этих РФП коррелирует со степенью злокачественности опухоли и прогнозом. Диагностику с использованием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмина усложняет их повышенный захват в сосудистых сплетениях желудочков мозга, чего не наблюдается при применении ^{201}Tl . В качестве РФП для ОФЭКТ были использованы также аналоги аминокислот: ^{123}I -йод- α -метилтирозин (^{123}I -АМТ) и пара- ^{123}I -йод-L-фенилаланин (^{123}I -ФАЛ) [41, 42]. Результаты ОФЭКТ и ПЭТ с РФП класса аминокислот схожи, но недостатком ОФЭКТ является меньшее пространственное разрешение. Кроме того, вследствие широкой доступности фторированных аналогов аминокислот и высокой стоимости аминокислот, меченных йодом-123, последние радиотрейсеры почти не используются.

В связи с высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов менингиомами для их визуализации была предложена ОФЭКТ с маркером соматостатиновых рецепторов октреотид ^{111}In (^{111}In -DTPA-octreotide) [43]. Однако из-за низкого пространственного разрешения метода менингиомы объемом менее 10 мл при ОФЭКТ не выявляются [44]. По этой причине метод ОФЭКТ не нашел широкого клинического применения в диагностике менингиом.

Дополнительные радиофармпрепараты для ПЭТ. Накопление маркера пролиферации 3'-деокси-3'- ^{18}F -фтортимидина (^{18}F -ФЛТ) коррелирует со степенью злокачественности опухоли головного мозга и прогнозом [45]. ^{18}F -ФЛТ накапливается только в участках опухоли с поврежденным ГЭБ, что усложняет определение истинных границ опухоли [46, 47]. Далее были использованы предшественники фосфолипидов – N-метил- ^{11}C -холин или ^{18}F -фторэтилхолин в качестве маркеров скорости синтеза клеточных мембран [48]. Накопление этих РФП также коррелирует со степенью анапла-

зии глиом и сильно зависит от степени повреждения ГЭБ. Только часть опухоли с поврежденным ГЭБ может быть визуализирована при использовании N-метил- ^{11}C -холина или ^{18}F -фторэтилхолина, так как эти РФП не проходят через ГЭБ [49, 50]. Для выявления гипоксии в опухолях используют маркер гипоксии ^{18}F -фторомизонидазол [51]. В недавнем исследовании было показано, что на основании данных о гипоксии можно дифференцировать глиобластому и менее злокачественные глиомы [52].

Еще одной интересной мишенью для РФП в диагностике опухолей головного мозга является митохондриальный белок-транслокатор (translocator protein – TSPO), уровень которого значительно повышается в клетках опухолей [53]. Новое исследование ОФЭКТ с радиотрейсером ^{123}I -CLINDE показало высокий уровень TSPO в областях мозга, прилегающих к опухоли, где впоследствии был обнаружен опухолевый рост [54]. До сих пор ни один из этих РФП в клинической практике не превзошел возможностей трейсеров аминокислот (^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ и ^{18}F -ФДОФА) в диагностике опухолей.

Клиническое применение ПЭТ с аминокислотами

Дифференциальный диагноз церебральных новообразований. Большинство объемных образований головного мозга хорошо выявляется и характеризуется при помощи МРТ. Тем не менее встречаются сложные ситуации, когда должно быть решено, нуждается ли пациент в инвазивной диагностике с помощью биопсии, или же он может быть оставлен под динамическим наблюдением. В этих случаях ПЭТ с аминокислотами эффективна для выбора диагностической тактики. В 97% случаев неопластического процесса средний индекс накопления ^{18}F -ФЭТ (отношение опухоль / неизменная кора головного мозга) выше чем 1,9 был прогностически неблагоприятным показателем и указывал на необходимость гистологической верификации [5]. Наблюдаемое в отдельных случаях накопление аминокислот при абсцессах мозга, демиелинизирующих процессах, инфарктах головного мозга, гематомах и эпилептических приступах может приводить к ложно позитивным результатам, как уже упоминалось выше [24]. Низкое или отсутствующее накопление аминокислоты не исключает опухолевого процесса, так как 30% всех доброкачественных глиом и примерно 5% всех глиом не накапливают радиофармпрепарат [5, 25], что, однако, является благоприятным прогностическим фактором [55, 56].

Определение границ опухоли и проведение биопсии. Одним из важных аспектов в диагностике церебральных глиом является определение

границ опухоли и выявление наиболее агрессивных внутриопухолевых участков. Получение репрезентативных проб ткани имеет решающее значение для гистологической диагностики, прогноза и планирования дальнейшего лечения. Известная гистологическая неоднородность глиальных опухолей не находит своего достоверного отображения при МРТ, особенно при отсутствии накопления КВ. При ПЭТ-исследованиях глиом локальный максимум накопления ^{18}F -ФДГ и меченых аминокислот, как правило, топографически совпадает. Однако ПЭТ с мечеными аминокислотами обладает более высокой чувствительностью, чем ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [57–59].

В последних исследованиях упоминается также важность динамического режима сканирования при использовании ^{18}F -ФЭТ. Участки опухоли с ранним пиком кривой накопления ^{18}F -ФЭТ свидетельствуют о высокозлокачественном процессе с неблагоприятным прогнозом, а при доброкачественных опухолях указывают на злокачественную трансформацию [60–62]. В ходе нескольких исследований проведены сравнение границ опухолей по результатам МРТ и ПЭТ с мечеными аминокислотами и сопоставление с данными гистологического обследования. Было доказано, что ПЭТ более точно контурирует границы опухоли и ее величину, чем КТ и МРТ [63–66].

Исследование, в котором для планирования резекций злокачественной опухоли использовали ПЭТ с ^{11}C -МЕТ, в 80% случаев показало отличия от предоперационного планирования на основе МРТ [67]. В нем было продемонстрировано, что полная резекция участков опухоли с накоплением ^{11}C -МЕТ приводила к значительному увеличению

выживаемости пациентов по сравнению с частичной резекцией. Аналогичные результаты были получены при применении ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ [68–70]. Эти данные подтверждают, что предоперационная диагностика с помощью ПЭТ с мечеными аминокислотами значительно повышает эффективность операции и продлевает жизнь пациенту. Примеры оптимального определения локализации новообразования и его границ с помощью ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ по сравнению с МРТ показаны на рисунках 1, 2.

Точное определение распространенности опухолевого процесса с помощью ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ имеет большое значение при планировании ЛТ [71–73]. В некоторых центрах ПЭТ с аминокислотами применяется на этапе подготовки к лучевому лечению, особенно в сочетании с высокоточной ЛТ, при высоких дозах радиации и при повторном облучении ПРО [74–77]. Различия в визуализации глиобластомы с помощью МРТ и ПЭТ продемонстрированы на рисунке 2. Тем не менее достоверные данные, подтверждающие влияние ПЭТ на эффективность ЛТ, пока отсутствуют. Первое проспективное исследование, в котором приняли участие 22 пациента со злокачественными опухолями головного мозга, показало, что эскалация доз облучения в области накопления ^{18}F -ФЭТ не приводит к улучшению продолжительности жизни пациентов [73].

Определение степени злокачественности глиом и прогноза. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ уже упоминалась как относительно надежный метод дифференциации доброкачественных и злокачественных глиом и определения прогноза [7, 8]. В последнем метаанализе авторы пришли к выводу, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ не является столь информативным методом, как представлялось ранее, но и ^{18}F -ФЭТ-

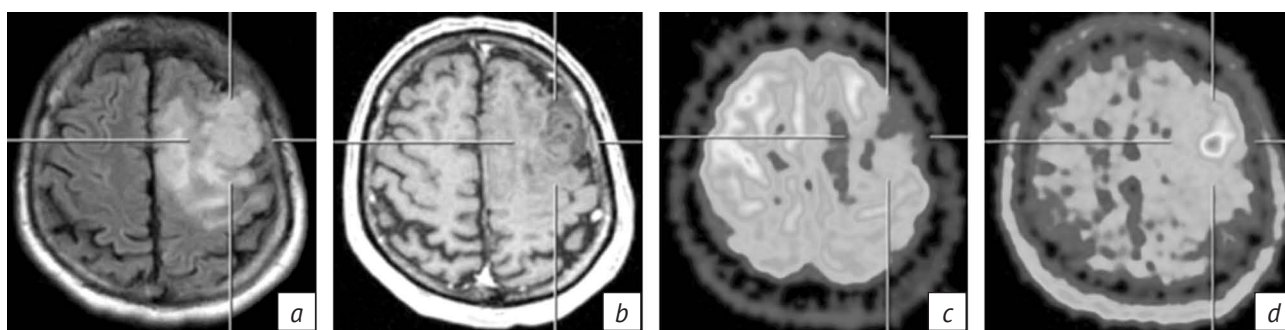


Рис. 1. Глиома 2-й ст. злокачественности левой лобной доли (собственное наблюдение).

Аксиальные срезы головного мозга на суправентрикулярном уровне при МРТ (a, b) и ПЭТ (c, d): FLAIR-ИП (a) и T1-ВИ с контрастным усилением (b), ^{18}F -ФДГ-ПЭТ (c) и ФЭТ-ПЭТ (d). МРТ демонстрирует глиому левой лобной доли без контрастного усиления. При ^{18}F -ФДГ-ПЭТ опухоль характеризуется гипометаболизмом глюкозы. Однако при ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в контрастнегативной опухоли наблюдается локально высокий уровень накопления ^{18}F -ФЭТ, что указывает на участки опухоли с высокой пролиферативной активностью

Fig. 1. Grade II glioma in the left frontal lobe (the authors' own observation).

Brain axial sections at the supraventricular level on MRI (a, b) and PET (c, d): FLAIR-impulse sequence (IS) (a), and contrast-enhanced (CE) T1WI (b), ^{18}F -FDG-PET (c), and FET-PET (d) MRI. Non-CE MRI demonstrates left frontal lobe glioma. The tumor on ^{18}F -FDG-PET is characterized by glucose hypometabolism. However, the tumor negative on CE PET with ^{18}F -FET exhibits locally high ^{18}F -FET accumulation, which indicates tumor areas with high proliferative activity

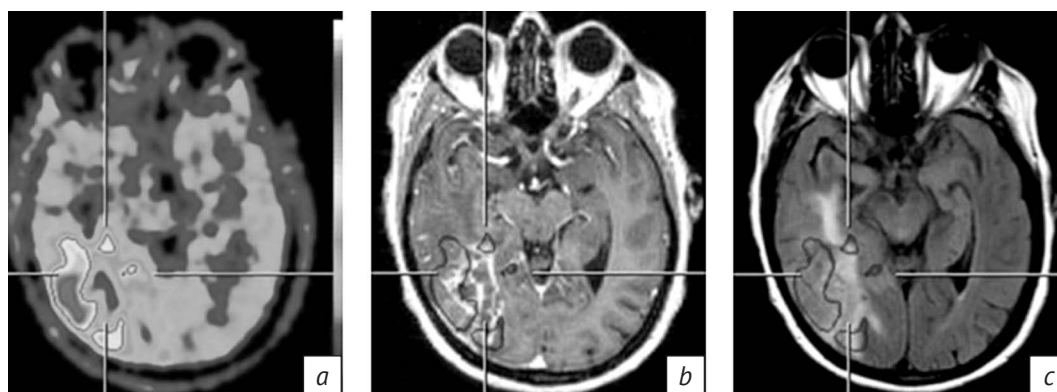


Рис. 2. Глиобластома правой височной доли (собственное наблюдение).

Аксиальные срезы головного мозга: ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ (a) и МРТ – T1-ВИ с контрастным усилением (b) и FLAIR-ИП (c). Наложение участков высокого захвата ^{18}F -ФЭТ (контур в левой нижней части) на участки постконтрастного усиления магнитно-резонансного сигнала (b) демонстрирует, что изображения опухоли при ПЭТ и МРТ не коррелируют. Участки высокого захвата ^{18}F -ФЭТ выходят за пределы не только контрастопозитивной части глиомы, но и границ гиперинтенсивного сигнала на T2-FLAIR (c) и, таким образом, идентифицируют участки опухоли, которые не были представлены с помощью МРТ. Область внутриопухолевого центрального некроза представлена зоной отсутствия захвата ^{18}F -ФЭТ и дефектом накопления контрастного вещества

Fig. 2. Glioblastoma in the right temporal lobe (the authors' own observation).

Brain axial sections: ^{18}F -FET-PET (a) and MRI – CE T1WI (b), FLAIR-IS (c). Superposition high ^{18}F -PET uptake areas (lower left contour) upon post-CE MR signal ones (b) demonstrates that the tumor images do not correlate on PET and MRI. The high ^{18}F -FET uptake areas are beyond not only the contrast-positive part of the glioma, but also the hyperintense T2-FLAIR signal boundaries (c), and thus identify the tumor areas that were not represented by MRI. The area of intratumoral central necrosis is represented by the region of absent ^{18}F -FET uptake and by defect in contrast agent accumulation

ПЭТ не превосходит возможностей ^{18}F -ФДГ [78]. Большинство исследований показало, что при ПЭТ с мечеными аминокислотами оценка степени злокачественности глиальной опухоли по интенсивности накопления ^{18}F -ФЭТ для отдельно взятого пациента невозможна [78]. Это связано отчасти с относительно высоким накоплением аминокислот олигодендроглиомами, которые по сравнению с астроцитомами имеют лучший прогноз [79, 80]. Причина кроется, возможно, в высокой плотности клеток и сосудов опухоли по сравнению с астроцитомами [81, 82]. Точность статической ПЭТ с аминокислотами для дифференцирования злокачественных глиом от доброкачественных составляет 70–80% [80, 83].

В некоторых исследованиях сообщается, что ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ в динамическом режиме сбора данных дает дополнительную информацию при дифференцировании злокачественных и доброкачественных глиом. Злокачественные новообразования показывают типичный ранний пик кривой накопления ^{18}F -ФЭТ с последующим падением его концентрации через 10–15 мин. При доброкачественных глиомах наблюдается непрерывное нарастание захвата ^{18}F -ФЭТ в опухоли на протяжении 50 мин после инъекции. При анализе динамики ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ в выбранных регионах опухоли точность разграничения между злокачественными и доброкачественными глиомами в некоторых исследованиях возросла до 90% [80, 84, 85]. В недавнем исследовании сообщается, что при

определении степени злокачественности опухоли статическое сканирование в первые 5–15 мин после инъекции достигает точности 77% [86], при этом в предыдущих исследованиях высокие чувствительность и специфичность динамической ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ не были достигнуты.

В то время как прогностическая значимость индекса накопления РФП при захвате аминокислот клетками опухоли является спорной, многие исследования сообщают о важности биологического объема опухоли (biological tumor volume – BTV) при первичной диагностике в качестве независимого прогностического фактора [69, 70, 87]. Важный вклад в оценку степени злокачественности и прогноза церебральных глиом могут внести динамическое ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ-сканирование и использование параметрического анализа неоднородности опухоли [61, 88].

ПЭТ с аминокислотами играет важную роль прежде всего при оценке прогноза у пациентов с доброкачественными глиомами, на долю которых приходится примерно 15% всех астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей. Больные с доброкачественными глиомами и низким захватом ^{11}C -MET имеют более длительную продолжительность жизни, чем пациенты с высоким захватом ^{11}C -MET [56]. В одном исследовании установлено, что преимущество от оперативного вмешательства будут иметь лишь больные с гиперфиксацией ^{11}C -MET в глиоме [89]. Авторы проспективного исследования пришли к выводу, что накопление

^{18}F -ФЭТ и распространение опухоли (диффузное или очаговое), представленное с помощью МРТ, являются статистически значимыми предикторами у пациентов с доброкачественными опухолями [90]. Динамическая ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ также может помочь в идентификации локусов злокачественной трансформации в доброкачественных глиомах [60, 62, 91–93].

Диагностика опухолевого прогресса и рецидива. С помощью традиционной МРТ сложно отличить продолженный рост опухоли от ятрогенных изменений головного мозга, поскольку вновь растущая опухоль, также как и некротические ткани, после лучевой или химиотерапии может сопровождаться патологическим накоплением КВ [94]. При рецидивах доброкачественных глиом накопление КВ часто отсутствует, так что при МРТ невозможно отличить опухоль от отека или от лучевой лейкопатии. В диагностике ПРО МРТ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. Специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ около 50% также делает нецелесообразным использование этого РФП для диагностики рецидивов глиом [13, 14], хотя недавние исследования сообщают, что специфичность может быть несколько повышена с помощью совмещенной ПЭТ/КТ [95, 96]. ^{11}C -МЕТ-ПЭТ обладает довольно высокой чувствительностью при выявлении рецидива, однако специфичность метода для разграничения метаболически активных участков опухоли и незлокачественных изменений, равная 70–75%, не является оптимальной [97–100]. Предположительная причина кроется в высоком захвате ^{11}C -МЕТ макрофагами [101, 102]. В ряде публикаций отмечены очень высокие чувствительность и специфичность (90–100%) ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ и ^{18}F -ФДОФА-ПЭТ при дифференциальном диагнозе между истинным прогрессированием глиомы и псевдопрогрессией [103–105]. В этом вопросе

при исследовании 124 пациентов была достигнута точность до 93% с помощью статической и динамической ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ [6]. Пример рецидива глиобластомы, выявленной на МРТ и ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ, показан на рисунке 3.

Кроме того, ПЭТ с аминокислотами может быть использована для дифференциации между рецидивом опухоли и некрозом тканей после радиохимиотерапии метастазов головного мозга. Как и при вновь растущей опухоли, ^{11}C -МЕТ-ПЭТ достигает здесь только средних значений чувствительности и специфичности (70–80%) [99, 106]. ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ с использованием индекса накопления РФП и динамических параметров при дифференцировании рецидива/прогрессии метастаза и лучевого поражения головного мозга достигает 95% чувствительности и 91% специфичности [107]. При ^{18}F -ФДОФА-ПЭТ с применением статических параметров наблюдались чувствительность до 81% и специфичность до 84% [108]. Другое исследование с ^{18}F -ФДОФА-ПЭТ сообщает о чувствительности и специфичности метода более 90% и его превосходстве над МР-перфузией [109].

Мониторинг терапии. На контрольных МРТ-сканах изменения размеров опухоли и накопления КВ позволяют делать выводы об эффективности проводимой терапии. Однако следует отметить, что достоверность этого метода ограничена, так как с помощью МРТ невозможно определить истинные границы опухоли. При мониторинге терапии ^{18}F -ФДГ-ПЭТ дает ограниченную информацию из-за высокого потребления глюкозы неспецифическими реактивными изменениями тканей головного мозга [13]. Преимущества ПЭТ с мечеными аминокислотами (^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФЭТ) для оценки терапевтического эффекта после операции, радио- и химиотерапии подтверждены в многочисленных исследованиях [110–116]. Снижение

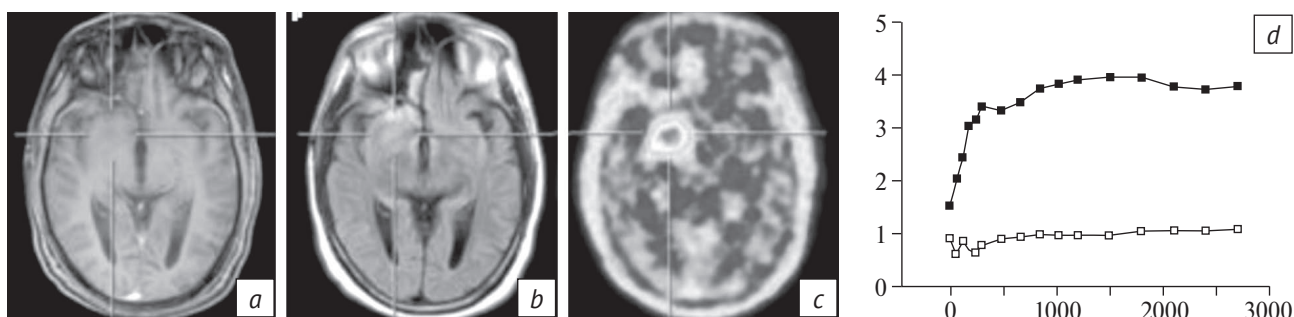


Рис. 3. Глиобластома 4-й ст. злокачественности, состояние после лучевой и химиотерапии (собственное наблюдение).

Аксиальные срезы T1-ВИ с контрастным усилением (a), T2-FLAIR (b) и ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ (c) с кривой накопления РФП (d). В то время как МРТ не подтверждает прогрессирование опухоли, высокий захват ^{18}F -ФЭТ при ПЭТ показывает рецидив глиобластомы (c) с кривой накопления РФП по типу «плато» (d)

Fig. 3. Grade IV glioblastoma; its status after radio- and chemotherapy (the authors' own observation).

Axial sections of CE T1WI (a), T2-FLAIR (b), and ^{18}F -FET-PET (c) with a RP accumulation curve (d). While MRI fails to confirm tumor progression, the high uptake of ^{18}F -FET on PET shows glioblastoma recurrence (c) with a plateau RP accumulation curve (d)

накопления аминокислот является надежным признаком эффективного действия терапии как на этапе послеоперационной терапии, так и при лечении рецидива опухоли. Проспективное исследование ценности ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ для контроля эффективности ЛТ у пациентов с глиобластомами показало значительное удлинение безрецидивной и общей выживаемости, если после завершения радиотерапии индекс накопления снижается более чем на 10% [112, 113]. Кроме того, ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ оказалась полезной при мониторинге экспериментальной терапии, например локальной химио- и радиомунотерапии [113, 114].

Многообещающие результаты ПЭТ с аминокислотами были достигнуты при мониторинге таргетной терапии препаратом бевацизумаб, который является ингибитором ангиогенеза. МРТ может показать быстрое снижение накопления КВ после применения бевацизумаба, которое, однако, не связано с эффективностью проводимого лечения и обозначается как псевдоответ. При использовании ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ можно получить данные об эффективности антиангиогенетической терапии [117, 118]. С помощью ^{18}F -ФДОФА-ПЭТ были достигнуты аналогичные результаты. У пациентов, принимающих бевацизумаб, наблюдалось снижение накопления ^{18}F -ФДОФА и увеличение продолжительности жизни почти в 3,5 раза [119].

Способность ПЭТ визуализировать метаболизм опухоли делает этот метод незаменимым инструментом для планирования и оценки эффективности инновационных подходов к лечению опухолей мозга. Например, ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ позволяет эффективно оценивать результаты локальной термотерапии с магнитными наночастицами. Метод основан на контролируемой гипертермии опухоли, в которую предварительно с помощью стереотаксической системы имплантируются металлосодержащие наночастицы [120]. Особое значение ^{18}F -ФЭТ-ПЭТ для оценки эффективности нанотерапии обусловлено тем, что артефакты, вызванные имплантацией металлосодержащих частиц, не позволяют использовать для этой цели МРТ или КТ [121].

Альтернативные методы на основе МРТ

Передовые методики МРТ, например перфузионная и диффузионно-взвешенная МРТ, протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H -МРС), позволяют получить важные физиологические сведения, выходящие за рамки обычной МРТ. Однако эти методы обладают низкой специфичностью [122]. МР-перфузия дает сведения о степени злокачественности опухоли и целесообразна при планировании биопсии. Но потенциал этого метода для регистрации размеров опухоли является спорным [123]. Диффузионно-взвешенное

изображение при сопоставлении с гистопатологическим контролем оказалось малоприменимым для определения размеров опухоли [124].

Для дифференцирования церебральных новообразований уже много лет используется ^1H -МРС. С помощью ^1H -МРС *in vivo* могут быть обнаружены и количественно определены метаболиты, которые образуются в результате так называемого сдвига резонансных сигналов протонов в зависимости от химической среды в пораженных тканях мозга. Опухолевые процессы, например, обычно характеризуются увеличением соотношения маркера клеточной мембраны холина и низким соотношением N-ацетиласпартата. ^1H -МРС, как и ПЭТ с аминокислотами, позволяет получить информацию о метаболизме мозга, которая обеспечивает более точное разграничение между опухолью и неспецифическими изменениями. Хотя обследование в принципе может быть выполнено практически любым МР-томографом, качество изображения зависит от мощности магнитной катушки.

Следует отметить, что качество обследования ухудшается из-за артефактов восприимчивости, особенно у пациентов с опухолями в области основания черепа, базальных отделах лобных и височных долей, а также после хирургического вмешательства [125]. Хотя функциональная МРТ доступна уже много лет и ее важность неоспорима, этот метод сфокусирован на оценке локализации функций мозга и не является альтернативой ПЭТ-диагностике. Тот факт, что ПЭТ с аминокислотами используется прежде всего нейроонкологическими центрами, которые обладают полным спектром функциональной МР-диагностики, говорит о востребованности ПЭТ в диагностике опухолей головного мозга.

Заключение

Диагностика церебральных опухолей в эпоху высокоточных структурных МР-изображений связана с многочисленными проблемами, которые можно решить благодаря использованию ПЭТ с аминокислотами. Этот метод позволяет получить специфическое представление о распространении опухолевой ткани, что дает неоспоримые преимущества при планировании биопсии, нейрохирургического вмешательства и лучевой терапии. Кроме того, метод дает возможность с высокой специфичностью дифференцировать рецидивы опухолей от неспецифических посттерапевтических изменений, дает ценную прогностическую информацию в диагностике доброкачественных глиом и полезен для оценки эффективности проводимой терапии.

Группа RANO рекомендует использовать ПЭТ с аминокислотами: при первичной диагностике опухолей головного мозга – для дифференцирования новообразований при неясной МРТ; после

постановки диагноза – для определения границ опухоли при планировании операции и лучевой терапии; на ранних стадиях лечения – для дифференциации между псевдопрогрессией и истинной прогрессией опухоли; на поздних стадиях – для дифференциации между рецидивом и радионекрозом, а также при мониторинге терапии. ПЭТ с маркерами соматостатиновых рецепторов является многообещающим методом для диагностики распространенных и рецидивных менингиом.

В заключение следует отметить, что улучшение диагностической точности может существенно повлиять на тактику лечения пациентов с опухолями головного мозга. Внедрение гибридных ПЭТ/МРТ-сканеров позволяет комбинировать высокую специфичность ПЭТ с высокой разрешающей способностью МРТ и может способствовать более широкому внедрению ПЭТ со специфическими туморотропными РФП в клиническую нейроонкологию.

Литература [References]

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2014; 16 (Suppl 4): PMC4193675. doi: 10.1093/neuonc/nou223
- Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012; 14: 48–54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y
- Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): 395–403. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7
- Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22(6): 6338. doi: 10.1097/WCO.0b013e328332363e
- Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, Stoffels G, Feisberg J, Sabel M, et al. Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med.* 2013; 54(2): 229–35. doi: 10.2967/jnumed.112.109603
- Galldiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tscherpel C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol.* 2015; 17(9): 1293–300. doi: 10.1093/neuonc/nov088
- Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med.* 2007; 48(9): 1468–81. doi: 10.2967/jnumed.106.037689
- Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, et al. Prediction of pathology and survival by FDG-PET in gliomas. *J Neurooncol.* 2003; 64(3): 227–37. doi: 10.1023/A: 1025665820001
- Yoon JH, Kim JH, Kang WJ, Sohn CH, Choi SH, Yun TJ, et al. Grading of cerebral glioma with multiparametric MR imaging and 18F-FDG-PET: concordance and accuracy. *Eur Radiol.* 2014; 24(2): 380–9. doi: 10.1007/s00330-013-3019-3
- Prieto E, Marti-Climent JM, Dominguez-Prado I, Garrastachu P, Díez-Valle R, Tejada S, et al. Voxel-based analysis of dual-time-point 18F-FDG PET images for brain tumor identification and delineation. *J Nucl Med.* 2011; 52(6): 865–72. doi: 10.2967/jnumed.110.085324
- DeWitte O, Levivier M, Violon P, Salmon I. Prognostic value positron emission tomography with [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *J Neurosurg.* 1996; 39(3): 470–6. doi: 10.1097/00006123-199609000-00007
- Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE, Friedman AH, Hanson MW, Burger PC, et al. Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1991; 29(4): 347–55. doi: 10.1002/ana.410290403
- Basu S, Alavi A. Molecular imaging (PET) of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* 2009; 19(4): 625–46. doi: 10.1016/j.nic.2009.08.012
- Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography? *Am J Neurorad.* 1998; 19(3): 407–13.
- Galldiks N, Langen KJ. Applications of PET imaging of neurological tumors with radiolabeled amino acids. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 59(1): 70–82.
- Fedorova O, Kuznetsova O, Stepanova M, Maleev V, Belokon Yu, Wester HJ, et al. A facile direct nucleophilic synthesis of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine([18F]FET) without HPLC purification. *J Rad Nucl Chem.* 2014; 301: 505–12. doi: 10.1007/s10967-014-3121-2.
- Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, Floeth F, Stoffels G, Bauer D, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol.* 2006; 33(3): 287–94. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002
- Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of (1)(8)F-FET and (1)(8)F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro Oncol.* 2014; 16(3): 434–40. doi: 10.1093/neuonc/ntt199
- Moulin-Romsee G, D'Hondt E, de Groot T, Goffin J, Sciort R, Mortelmans L, et al. Non-invasive grading of brain tumours using dynamic amino acid PET imaging: does it work for 11C-methionine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34(12): 2082–7. doi: 10.1007/s00259-007-0557-4
- Cicone F, Filss CP, Minniti G, Rossi-Espagnet C, Papa A, Scaringi K, et al. Volumetric assessment of recurrent or progressive gliomas: comparison between F-DOPA PET and perfusion-weighted MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42(6): 905–15. doi: 10.1007/s00259-015-3018-5
- Galldiks N, Langen KJ, Pope WB. From the clinician's point of view – What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? *Neuro Oncol.* 2015; 17(11): 1434–44. doi: 10.1093/neuonc/nov118
- Hamacher K, Coenen HH. Efficient routine production of the 18F-labelled amino acid O-2-18F fluoroethyl-L-tyrosine. *Appl Radiat Isot.* 2002; 57(6): 853–6. doi: 10.1016/S0969-8043(02)00225-7
- Krasikova R, Orlovskaya V, Stepanova M, Fedorova O. The effect of reaction media and phase transfer catalyst on the fluorination yield and enantiomeric purity in asymmetric synthesis of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Curr Org Chem.* 2013; 17(19): 2159–63. doi: 10.2174/13852728113179990108

24. Hutterer M, Hau P, Langen KJ, Galldiks N. Pitfalls of [F18]-FET PET in the diagnostics of brain tumors. *Der Nuklearmediziner*. 2015; 38(4): 295–303. doi: 10.1055/s-0035-1564177
25. Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology*. 1998; 50(5): 1316–22. doi: 10.1212/wnl.50.5.1316
26. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol*. 2016; 18(9): 1199–208. doi: 10.1093/neuonc/now058
27. Langen KJ, Watts C. Neuro-oncology: amino acid PET for brain tumours – ready for the clinic? *Nature Reviews Neurology*. 2016; 12(7): 375–6. doi: 10.1038/nrneuro.2016.80
28. Schulz S, Pauli SU, Schulz S, Händel M, Dietzmann K, Firsching R, Höllt V. Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent over expression of somatostatin receptor subtype sst2A. *Clin Cancer Res*. 2000; 6(5): 1865–74.
29. Dutour A, Kumar U, Panetta R, Ouafik L, Fina F, Sasi R, Patel YC. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. *Int J Cancer*. 1998; 76(5): 620–7. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980529)76:5<620::AID-IJC2>3.0.CO;2-S
30. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, Kowalski J, Becker DW, Doll J, et al. PET imaging of somatostatin receptors using [68Ga]-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med*. 2001; 42(7): 1053–6.
31. Soto-Montenegro ML, Peña-Zalbidea S, Mateos-Pérez JM, Oteo M, Romero E, Morcillo MÁ, Desco M. Meningiomas: a comparative study of 68Ga-DOTATOC, 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE for molecular imaging in mice. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111624. doi: 10.1371/journal.pone.0111624
32. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG, Haberkorn U, Haufe S, Combs SE, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of 68Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(9): 1409–15. doi: 10.1007/s00259-012-2155-3
33. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Pöschl J, et al. Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med*. 2015; 56(3): 347–53. doi: 10.2967/jnumed.114.149120
34. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M, Huber P, Schulz-Ertner D, Hoess A, et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(1): 222–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.006
35. Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, Steffen I, Denecke T, et al. Potential impact of (68)Ga-DOTATOC PET/CT on stereotactic radiotherapy planning of meningiomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(2): 310–8. doi: 10.1007/s00259-009-1270-2
36. Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P, et al. Contribution of (68)Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85(1): 68–73. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.021
37. Graf R, Plotkin M, Steffen IG, Wurm R, Wust P, Brenner W, et al. Magnetic resonance imaging, computed tomography, and 68Ga-DOTATOC positron emission tomography for imaging skull base meningiomas with intracranial extension treated with stereotactic radiotherapy – a case series. *Head Face Med*. 2012; 8: 1. doi: 10.1186/1746-160X-8-1
38. Gehler B, Paulsen F, Oksüz MO, Hauser TK, Eschmann SM, Bares R, et al. [68Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol*. 2009; 4: 56. doi: 10.1186/1748-717X-4-56
39. Combs SE, Welzel T, Habermehl D, Rieken S, Dittmar JO, Kessel K, et al. Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and 68Ga-DOTATOC-PET. *Acta Oncol*. 2013; 52(3): 514–20. doi: 10.3109/0284186X.2013.762996
40. Schillaci O, Filippi L, Manni C, Santoni R. Single-photon emission computed tomography/computed tomography in brain tumors. *Semin Nucl Med*. 2007; 37(1): 34–47. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2006.08.003
41. Hellwig D, Ketter R, Romeike BF, Schaefer A, Farmakis G, Grgic A, et al. Prospective study of p-[123I]iodo-L-phenylalanine and SPECT for the evaluation of newly diagnosed cerebral lesions: specific confirmation of glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(12): 2344–53. doi: 10.1007/s00259-010-1572-4
42. Langen KJ, Pauleit D, Coenen HH. 3-[(123I)]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol*. 2002; 29(6): 625–31. doi: 10.1016/S0969-8051(02)00328-1
43. Schmidt M, Scheidhauer K, Luyken C, Voth E, Hildebrandt G, Klug N, et al. Somatostatin receptor imaging in intracranial tumors. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25(7): 675–86.
44. Bohuslavizki KH, Brenner W, Braunsdorf WE, Behnke A, Tinne-meyer S, Hugo HH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of meningioma. *Nucl Med Commun*. 1996; 17(4): 302–10.
45. Collet S, Valable S, Constans JM, Lechapt-Zalcman E, Roussel S, Delcroix N, et al. [(18)F]-fluoro-L-thymidine PET and advanced MRI for preoperative grading of gliomas. *NeuroImage Clin*. 2015; 8: 448–54. doi: 10.1016/j.nicl.2015.05.012
46. Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Sasakawa Y, Ichikawa T, et al. 11C-methionine(MET) and 18F-fluorothymidine(FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(11): 2009–17. doi: 10.1007/s00259-008-0847-5
47. Nowosielski M, DiFranco MD, Putzer D, Seiz M, Recheis W, Jacobs AH, et al. An intra-individual comparison of MRI, [18F]-FET and [18F]-FLT PET in patients with high-grade gliomas. *PLoS ONE*. 2014; 9(4): e95830. doi: 10.1371/journal.pone.0095830
48. Giovannini E, Lazzeri P, Milano A, Gaeta MC, Ciarmiello A. Clinical applications of choline PET/CT in brain tumors. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(1): 121–7. doi: 10.2174/1381612820666140915120742
49. Ohtani T, Kurihara H, Ishiuchi S, Saito N, Oriuchi N, Inoue T, Sasaki T. Brain tumour imaging with carbon-11 choline: comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28(11): 1664–70. DOI: 10.1007/s002590100620
50. Sollini M, Sghedoni R, Erba PA, Cavuto S, Froio A, De Berti G, et al. Diagnostic performances of [18F]fluorocholine positron emission tomography in brain tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 62(2): 209–19. doi: 10.23736/S1824-4785.17.02807-2
51. Kobayashi H, Hirata K, Yamaguchi S, Terasaka S, Shiga T, Houkin K. Usefulness of FMISO-PET for glioma analysis. *Neurol Med Chir*. 2013; 53(11): 773–8. doi: 10.2176/nmc.ra2013-0256
52. Hirata K, Terasaka S, Shiga T, Hattori N, Magota K, Kobayashi H, et al. [18F]-Fluoromisonidazole positron emission tomography may differentiate glioblastoma multiforme from less malignant

- nant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(5): 760–70. doi: 10.1007/s00259-011-2037-0
53. Winkler A, Boisdard R, Awde AR, Dubois A, Thézé B, Zheng J, et al. The translocator protein ligand [18F]DPA-714 images glioma and activated microglia in vivo. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(5): 811–23. doi: 10.1007/s00259-011-2041-4
 54. Jensen P, Feng L, Law I, Svarer C, Knudsen GM, Mikkelsen JD, et al. TSPO imaging in glioblastoma multiforme: a direct comparison between 123I-CLINDE SPECT, 18F-FET PET, and gadolinium-enhanced MR imaging. *J Nucl Med*. 2015; 56(9): 1386–90. doi: 10.2967/jnumed.115.158998
 55. Smits A, Baumert BG. The clinical value of PET with amino acid tracers for gliomas WHO grade II. *Int J Mol Imaging*. 2011; 2011: 372509. doi: 10.1155/2011/372509
 56. Smits A, Westerberg E, Ribom D. Adding 11C-methionine PET to the EORTC prognostic factors in grade 2 gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(1): 65–71. doi: 10.1007/s00259-007-0531-1
 57. Pauleit D, Stoffels G, Bachofner A, Floeth FW, Sabel M, Herzog H, et al. Comparison of (18)F-FET and (18)F-FDG PET in brain tumors. *Nucl Med Biol*. 2009; 36(7): 779–87. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2009.05.005
 58. Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Lipszyc M, et al. Combined use of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in 45 positron emission tomography-guided stereotactic brain biopsies. *J Neurosurg*. 2004; 101(3): 476–83. doi: 10.3171/jns.2004.101.3.0476
 59. Plotkin M, Blechschmidt C, Auf G, Nyuyki F, Geworski L, Denecke T, et al. Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas. *Eur Radiol*. 2010; 20: 2496–502. doi: 10.1007/s00330-010-1819-2
 60. Galldiks N, Stoffels G, Ruge MI, Rapp M, Sabel M, Reifenberger G, et al. Role of O-(2-[18F-fluoroethyl]-L-tyrosine PET as a diagnostic tool for detection of malignant progression in patients with low-grade glioma. *J Nucl Med*. 2013; 54(12): 2046–54. doi: 10.2967/jnumed.113.123836
 61. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med*. 2015; 56(1): 9–15. doi: 10.2967/jnumed.114.144675
 62. Unterrainer M, Schweisthal F, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Fendler WP, et al. Serial 18F-FET PET imaging of primarily 18F-FET-negative glioma – does it make sense? *J Nucl Med*. 2016; 57(8): 1177–82. doi: 10.2967/jnumed.115.171033
 63. Kracht LW, Miletic H, Busch S, Jacobs AH, Voges J, Hoevels M, et al. Delineation of brain tumor extent with [11C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(21): 7163–70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0262
 64. Lopez WO, Cordeiro JG, Albicker U, Doostkam S, Nikkhah G, Kirch RD, et al. Correlation of (18)F-fluoroethyl tyrosine positron emission tomography uptake values and histomorphological findings by stereotactic serial biopsy in newly diagnosed brain tumors using a refined software tool. *Onco Targets Ther*. 2015; 8: 3803–15. doi: 10.2147/OTT.S87126
 65. Mosskin M, Ericson K, Hindmarsh T, von Holst H, Collins VP, Bergström M, et al. Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol*. 1989; 30(3): 225–32.
 66. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 2005; 128(3): 678–87. doi: 10.1093/brain/awh399
 67. Pirotte BJ, Levivier M, Goldman S, Massager N, Wikler D, Dewitte O, et al. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2009; 64(3): 471–81. doi: 10.1227/01.NEU.0000338949.94496.85
 68. Buchmann N, Klasner B, Gempt J, Bauer JS, Pyka T, Delbridge C, et al. (18)F-fluoroethyl-L-tyrosine positron emission tomography to delineate tumor residuals after glioblastoma resection: a comparison with standard postoperative magnetic resonance imaging. *World Neurosurg*. 2016; 89: 420–6. doi: 10.1016/j.wneu.2016.02.032
 69. Piroth MD, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G, Kaiser HJ, Galldiks N, et al. Prognostic impact of postoperative, pre-irradiation (18)F-fluoroethyl-L-tyrosine uptake in glioblastoma patients treated with radiochemotherapy. *Radiother Oncol*. 2011; 99(2): 218–24. doi: 10.1016/j.radonc.2011.03.006
 70. Suchorska B, Jansen NL, Linn J, Kretschmar H, Janssen H, Eigenbrod S, et al. Biological tumor volume in 18F-FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology*. 2015; 84(7): 710–9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001262
 71. Grosu AL, Weber WA. PET for radiation treatment planning of brain tumours. *Radiother Oncol*. 2010; 96(3): 325–7. doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.001
 72. Rosenschold PM, Costa J, Engelholm SA, Lundemann MJ, Law I, Ohlhues L, Engelholm S. Impact of [18F]-fluoro-ethyl-tyrosine PET imaging on target definition for radiation therapy of high-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2015; 17(5): 757–63. doi: 10.1093/neuonc/nou316
 73. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Schaar S, Stoffels G, et al. Integrated boost IMRT with FET-PET-adapted local dose escalation in glioblastomas. Results of a prospective phase II study. *Strahlenther Onkol*. 2012; 188(4): 334–9. doi: 10.1007/s00066-011-0060-5
 74. Levivier M, Massager N, Wikler D, Lorenzoni J, Ruiz S, Devriendt D, et al. Use of stereotactic PET images in dosimetry planning of radiosurgery for brain tumors: clinical experience and proposed classification. *J Nucl Med*. 2004; 45(7): 1146–54.
 75. Rickhey M, Koelbl O, Eilles C, Bogner L. A biologically adapted dose-escalation approach, demonstrated for 18F-FET-PET in brain tumors. *Strahlenther Onkol*. 2008; 184(10): 536–42. doi: 10.1007/s00066-008-1883-6
 76. Rieken S, Habermehl D, Giesel FL, Hoffmann C, Burger U, Rief H, et al. Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2013; 109(3): 487–92. doi: 10.1016/j.radonc.2013.06.043
 77. Weber DC, Zilli T, Buchegger F, Casanova N, Haller G, Rouzaud M, et al. [(18)F]Fluoroethyltyrosine-positron emission tomography-guided radiotherapy for high-grade glioma. *Radiat Oncol*. 2008; 3: 44. doi: 10.1186/1748-717X-3-44
 78. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of 18F-versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2016; 18(3): 426–34. doi: 10.1093/neuonc/nov148
 79. Manabe O, Hattori N, Yamaguchi S, Hirata K, Kobayashi K, Terasaka S, et al. Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(6): 896–904. doi: 10.1007/s00259-015-2996-7

80. Pöppel G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34(12): 1933–42. doi: 10.1007/s00259-007-0534-y
81. Stockhammer F, Plotkin M, Amthauer H, van Landeghem FK, Woiciechowsky C. Correlation of F-18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake with vascular and cell density in non-contrast-enhancing gliomas. *J Neurooncol*. 2008; 88(2): 205–10. doi: 10.1007/s11060-008-9551-3
82. Wyss MT, Hofer S, Hefti M, Bärtschi E, Uhlmann C, Treyer V, Roelcke U. Spatial heterogeneity of low-grade gliomas at the capillary level: a PET study on tumor blood flow and amino acid uptake. *J Nucl Med*. 2007; 48(7): 1047–52. doi: 10.2967/jnumed.106.038489
83. Скворцова Т.Ю., Захс Д.В., Гурчин А.Ф. ПЭТ с [11C]-метионином в диагностике глиальных опухолей головного мозга. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2016; 27(4): 61–9. [Skvortsova TYu, Zakhs DV, Gurchin AF. PET using [11C]methionine for assessment of cerebral gliomas. *Journal of Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2016; 27(4): 61–9 (in Russian).]
84. Calcagni ML, Galli G, Giordano A, Taralli S, Anile C, Niesen A, et al. Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine(F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy. *Clin Nucl Med*. 2011; 36(10): 841–7. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182291b40
85. Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32(4): 422–9. doi: 10.1007/s00259-004-1705-8
86. Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Mille E, et al. Early static(18)F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(6): 1105–14. doi: 10.1007/s00259-015-3276-2
87. Galldiks N, Dunkl V, Kracht LW, Vollmar S, Jacobs AH, Fink GR, et al. Volumetry of [(1)(1)C]-methionine positron emission tomographic uptake as a prognostic marker before treatment of patients with malignant glioma. *Mol Imaging*. 2012; 11(6): 516–27. doi: 10.2310/7290.2012.00022
88. Pyka T, Gempt J, Hiob D, Ringel F, Schlegel J, Bette S, et al. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(1): 133–41. doi: 10.1007/s00259-015-3140-4
89. Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H, Nilsson A, Långström B, et al. Positron emission tomography(11)C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer*. 2001; 92(6): 1541–49. doi: 10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1541::AID-CNCR1480>3.0.CO;2-D
90. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med*. 2007; 48: 519–27. doi: 10.2967/jnumed.106.037895
91. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, Suchorska B, Lutz J, Eigenbrod S, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(6): 1021–29. doi: 10.1007/s00259-012-2109-9
92. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, et al. Hot spots in dynamic(18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol*. 2011; 13(3): 307–16. doi: 10.1093/neuonc/nuq196
93. Thon N, Kunz M, Lemke L, Jansen NL, Eigenbrod S, Kreth S, et al. Dynamic F-FET PET in suspected WHO grade II gliomas defines distinct biological subgroups with different clinical courses. *Int J Cancer*. 2015; 136(9): 2132–45. doi: 10.1002/ijc.29259
94. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010; 28(11): 1963–72. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541
95. Santra A, Kumar R, Sharma P, Bal C, Kumar A, Julka PK, et al. F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: comparison with contrast enhanced MRI. *Eur J Radiol*. 2012; 81(3): 508–13. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.080
96. Tripathi M, Sharma R, Varshney R, Jaimini A, Jain J, Souza MM, et al. Comparison of F-18 FDG and C-11 methionine PET/CT for the evaluation of recurrent primary brain tumors. *Clin Nucl Med*. 2012; 37(2): 158–63. doi: 10.1097/RLU.0b013e318238f51a
97. Minamimoto R, Saginoya T, Kondo C, Tomura N, Ito K, Matsuo Y, et al. Differentiation of brain tumor recurrence from post-radiotherapy necrosis with 11C-Methionine PET: visual assessment versus quantitative assessment. *PloS ONE*. 2015; 10(7): e0132515. doi: 10.1371/journal.pone.0132515
98. Nihashi T, Dahabreh IJ, Terasawa T. Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: a meta-analysis. *AJNR Am J Neurorad*. 2013; 34(5): 944–50. doi: 10.3174/ajnr.A3324
99. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med*. 2008; 49(5): 694–9. doi: 10.2967/jnumed.107.048082
100. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Гурчин А.Ф., Савинцева Ж.И. Диагностическая точность ПЭТ с [11C]метионином в разграничении продолженного роста первичных церебральных опухолей и лучевых поражений головного мозга. Медицинская визуализация. 2011; 6: 80–92. [Skvortsova TYu, Brodskaya ZL, Gurchin AF, Savintseva ZhI. Diagnostic accuracy of PET using [11C]methionine in differential diagnosis of primary brain tumor recurrence from radiation-induced brain injury. *Medical Visualization*. 2011; 6: 80–92 (in Russian).]
101. Salber D, Stoffels G, Pauleit D, Reifenberger G, Sabel M, Shah NJ, et al. Differential uptake of [18F]FET and [3H]L-methionine in focal cortical ischemia. *Nucl Med Biol*. 2006; 33(8): 1029–35. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2006.09.004
102. Salber D, Stoffels G, Pauleit D, Oros-Peusquens AM, Shah NJ, Klauth P, et al. Differential uptake of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine, L-3H-methionine, and 3H-deoxyglucose in brain abscesses. *J Nucl Med*. 2007; 48(12): 2056–62. doi: 10.2967/jnumed.107.046615
103. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, Hutterer M, Rapp M, Sabel M, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(5): 685–95. doi: 10.1007/s00259-014-2959-4
104. Karunanithi S, Sharma P, Kumar A, Khangembam BC, Bando-padhyaya GP, Kumar R, et al. 18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(7): 1025–35. doi: 10.1007/s00259-013-2384-0
105. Popperl G, Gotz C, Rachinger W, Gildehaus FJ, Tonn JC, Tatsch K. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31(11): 1464–70. doi: 10.1007/s00259-004-1590-1

106. Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K, Takami T, et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurg.* 2003; 98(5): 1056–64. doi: 10.3171/jns.2003.98.5.1056
107. Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, Piroth MD, Sabel M, Ruge MI, et al. Role of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med.* 2012; 53(9): 1367–74. doi: 10.2967/jnumed.112.103325
108. Lizarraga KJ, Allen-Auerbach M, Czernin J, DeSalles AA, Yong WH, Phelps ME, et al. (18F)-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *J Nucl Med.* 2014; 55(1): 30–6. doi: 10.2967/jnumed.113.121418
109. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, et al. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42(1): 103–11. doi: 10.1007/s00259-014-2886-4
110. Сковцова Т.Ю., Бродская З.Л., Савинцева Ж.И., Гурчин А.Ф. Современные проблемы мониторинга лечения церебральных глиом и возможности повышения точности диагностики при ПЭТ с 11С-метионином. Лучевая диагностика и терапия. 2014; 5(2): 5–16. doi: 10.22328/2079-5343-2014-2-5-16 [Skvortsova TYu, Brodskaya ZL, Savintseva ZhI, Gurchin AF. Imaging challenges in the assessment of posttreatment gliomas and opportunities to improve the accuracy of diagnosis using PET with [11C]methionine. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2014; 5(2): 5–16 (in Russian). doi: 10.22328/2079-5343-2014-2-5-16]
111. Galldiks N, Langen K, Holy R, Pinkawa M, Stoffels G, Nolte KW, et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using [18F]Fluoroethyl-L-Tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med.* 2012; 53(7): 1048–57. doi: 10.2967/jnumed.111.098590
112. Piroth MD, Pinkawa M, Holy R, Klotz J, Nussen S, Stoffels G, et al. Prognostic value of early [18F]fluoroethyltyrosine positron emission tomography after radiochemotherapy in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80(1): 176–84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.055
113. Popperl G, Goldbrunner R, Gildehaus FJ, Kreth FW, Tanner P, Holtmannspötter M, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of convection-enhanced delivery of paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32(9): 1018–25. doi: 10.1007/s00259-005-1819-7
114. Popperl G, Götz C, Rachinger W, Schnell O, Gildehaus FJ, Tonn JC, et al. Serial O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for monitoring the effects of intracavitary radioimmunotherapy in patients with malignant glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33(7): 792–800. doi: 10.1007/s00259-005-0053-7
115. Galldiks N, Kracht LW, Burghaus L, Ullrich RT, Backes H, Brunn A, et al. Patient-tailored, imaging-guided, long-term temozolomide chemotherapy in patients with glioblastoma. *Mol Imaging.* 2010; 9(1): 40–6. doi: 10.2310/7290.2010.00002
116. Galldiks N, Kracht LW, Burghaus L, Thomas A, Jacobs AH, Heiss WD, et al. Use of 11C-methionine PET to monitor the effects of temozolomide chemotherapy in malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33(5): 516–24. doi: 10.1007/s00259-005-0002-5
117. Galldiks N, Filss CP, Goldbrunner R, Langen KJ. Discrepant MR and [(18)F]Fluoroethyl-L-Tyrosine PET imaging findings in a patient with bevacizumab failure. *Case Rep Oncol.* 2012; 5(3): 490–4. doi: 10.1159/000342480
118. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, Waitz D, Tinkhauser G, Kostroń H, et al. O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET predicts failure of antiangiogenic treatment in patients with recurrent high-grade glioma. *J Nucl Med.* 2011; 52(6): 856–64. doi: 10.2967/jnumed.110.086645
119. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(13): 3550–59. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1440
120. Gneveckow U, Jordan A, Scholz R, Brüß V, Waldöfner N, Ricke J, et al. Description and characterization of the novel hyperthermia- and thermoablation-system MFH 300F for clinical magnetic fluid hyperthermia. *Med Phys.* 2004; 31(6): 1444–51. doi: 10.1118/1.1748629
121. Plotkin M, Gneveckow U, Meier-Hauff K, Amthauer H, Feussner A, Denecke T, et al. 18F-FET PET for planning of therapy using magnetic nanoparticles in recurrent glioblastomas. *Int J Hyperthermia.* 2006; 22(4): 319–25. doi: 10.1080/02656730600734128
122. Herholz K, Coope D, Jackson A. Metabolic and molecular imaging in neuro-oncology. *Lancet Neurol.* 2007; 6(8): 711–24. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70192-8
123. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol.* 2010; 9(9): 906–20. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70181-2
124. Pauleit D, Langen KJ, Floeth F, Hautzel H, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, et al. Can the apparent diffusion coefficient be used as a noninvasive parameter to distinguish tumor tissue from peritumoral tissue in cerebral gliomas. *J Magn Reson Imaging.* 2004; 20(5): 758–64. doi: 10.1002/jmri.20177
125. Stadlbauer A, Prante O, Nimsky C, Salomonowitz E, Buchfelder M, Kuwert T, et al. Metabolic imaging of cerebral gliomas: spatial correlation of changes in O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Nucl Med.* 2008; 49(5): 721–9. doi: 10.2967/jnumed.107.049213