

# AGYTUMOR VIZSGÁLATA JELÖLT AMINOSAV ANALÓGOKKAL MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ

(EANM Procedure Guidelines for Brain Tumour Imaging using Labelled Amino Acid Analogues)

Authors: Vander Borgh T., Asenbaum S., Bartenstein K., Halldin C., Kapucu Ö., Van Laere K., Varrone A., Tatsch K.

Fordította: Pávics László

## **1. Háttér információk és definíciók**

Az agyi tumorsejtekben megnövekedett aminosavtranszport a transzporter rendszer overexpresszióját eredményezi és a tumor érellátásának, és a tumorsejtek proliferációjának eltéréséhez vezet. A hagyományos radiológiai képalkotó vizsgálatokkal szemben a jelölt aminosavval végzett vizsgálatok előrelépést jelentenek az agytumorkok diagnosztikájában. Az FDG-vel összevetve nagyobb kontraszttal rajzolódnak ki a kóros területek, mert a normál agyszöveti felvétel lényegesen alacsonyabb és sokkal tumorspecifikusabb, valamint a gyulladásos folyamatok a jelölt aminosavak felvételét kevésbé befolyásolják.

A PET vizsgálatokban leggyakrabban használt izotóppal jelölt aminosav a [methyl-11C]-L-methionin (MET). Tekintetbe véve ennek a radiofarmakonnak a hátrányait (rövid felezési idő, komplex metabolizmus, megváltoztatott aminosav struktúra), számos fluorozott és jódozott aminosavat fejlesztettek ki. Ezek közé tartozik a 3-[123I] iodo-a-methyl-L-tyrosine (IMT) SPET, valamint az O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET leképezésre, melyek a MET-al azonos specifikus L-aminosav transzporterrel jutnak az intracelluláris térbe, de nem épülnek be a proteinekbe. Akkumulációjuk gyors az agytumorban és független a vér-agy gát károsodásától. A 18F-al jelölt aminosavak közül a FET terjedt el könnyű szintézise, nagy in vivo stabilitása és a gyors agy és tumor felvételi kinetikája miatt. További természetes és mesterséges aminosavakat jelöltek meg, de ezekkel jelen protokoll nem foglalkozik. A különböző felvételi kinetikájuk, vér-clearanceük és a proteinszintézisben betöltött szerepük ellenére a MET, IMT és FET hasonló diagnosztikus jelentőséggel bír, ez magyarázza alábbiakban a közös tárgyalásukat.

## **2. Leggyakoribb indikációk**

### **2. 1. Életképes tumorszövet detektálása.**

A CT és MRI nem tudja elkülöníteni a differenciált életképes tumorszövetet a kezelés indukálta, nem-neoplasztikus elváltozásoktól, mint oedema, postoperatív változások, postirradiációs nekrosis. A jelölt aminosavak alkalmasabbak az alacsony malignitású recidívák kimutatására.

## **2. 2. Tumor kiterjedése.**

Az izotóppal jelölt aminosavval végzett vizsgálatok a CT és MRI vizsgálatoknál alkalmasabbak a tumorok valós kiterjedésének meghatározására mind az alacsony, mind a magas malignitású tumorok esetén. A low-grade tumorokat körülvevő oedema CT és MRI vizsgálattal nem különíthető el a tumorsejt infiltrálta területekről. Anaplasticus astrocytomában és glioblastomában látható kontraszthalmozás szintén nem mutatja pontosan a daganat kiterjedését. A jelölt aminosavval végzett vizsgálatok az alacsony malignitású daganatokban pontosabbak, mint az FDG-PET vizsgálat, mert az FDG felvétel alacsonyabb, mind a cortexben és a basalis ganglionokban. Az izotóppal jelölt aminosavak felvétele alacsonyabb a normál agyszövetben, nagyobb kontraszttal rajzolódnak ki a kóros eltérések. Ezzel szemben a normál agyszövetnek magas az FDG felvétele, így a tumor kiterjedésének megítélése a daganat glükózmetabolizmusán alapul. FET-al a nagy vénák intenzíven ábrázolódnak, ez a vér-pool aktivitás meghaladja a normál agyszövet FET felvételét.

## **2. 3. A biopszia helyének meghatározása.**

Stereotaxiás biopszia a gold standard a gliomák malignitásának meghatározásában, bár a histopatológiai grading pontosságát rontja a mintavétel lehetséges hibája, vagy a gliomák ismert heterogenitása így nem jelzi pontosan minden esetben az agydaganat biológiai viselkedését és a betegség prognózisát. A sztereotaxiás biopszia helyét a jelölt aminosavval végzett vizsgálat alapján ajánlott megválasztani.

## **2. 4. Non-invasiv tumor-grading.**

Az izotóppal jelölt aminosav vizsgálatok szerepe a tumor gradingben ellentmondásos. Az FDG-PET vizsgálat jobbnak bizonyul a tumor malignitási fokának meghatározásában. MET és IMT felvétel a sejt proliferációs aktivitásával, a MET felvétel a kisérdenzitással mutat összefüggést. Az aminosav vizsgálatok elősegíthetik a magas malignitású gliomák és a histológiailag benignus agytumorok, vagy a nem tumoros eredetű laesiok elkülönítését. A MET felvétel a WHO Grade II és III tumorok önálló prognosztikai faktora. Oligodendroglioma és oligo-astrocytoma felvétele magasabb lehet, mint a high-grade gliomáknak.

## **2. 5. Terápiatervezés.**

A jelölt aminosav vizsgálatok az anatómiai képalkotó vizsgálatokkal együtt pontosabban határozzák meg resectio vagy besugárzás előtt a tumor volumenét.

## **2. 6. Tumor recidíva.**

Jelölt aminosav felvétel változása előjelezheti a locoregionalis chemo-vagy radioterápiára adott választ, és lehetőséget adhat a sebészi kezelését követően a residualis tumorszövet kimutatására.

## **3. Kontraindikáció**

**3. 1. Terhesség** (a szoptatást 24 órára fel kell függeszteni).

**3. 2. Kooperáció hiánya.**

## **4. Módszertan**

### **4.1. A beteg előkészítése**

4. 1. 1. Beteg előkészítés a vizsgálat előtt

A beteget részletesen tájékoztatni kell a vizsgálat menetéről.

4. 1. 2. Az injekciót megelőző teendők

- Legalább 4 órás éhhoni állapot szükséges és stabil metabolikus állapot.

Mivel az L-aminosav transzporter egy cserélő transzporter, a plazma aminosav koncentráció hatása a MET, FET és IMT felvételére összetett. Egyrészt a természetes L-aminosavak kompetitív módon gátolják a transzport rendszert, csökkentik a jelölt aminosav felvételt a tumorszövetben. Másrészt, előzetes aminosav "feltöltés" növeli a tumor jelölt-aminosav felvételét. A jelöletlen intracelluláris aminosavak az L-transzporter segítségével kijutnak a plazmába, és jelölt aminosavra cserélődnek.

- A felvétel előtt a hólyag kiürítése javasolt a maximális komfort érdekében, majd a vizsgálatot követően ismét, hogy minimalizálja a sugárterhelést.

### **4. 2. A vizsgálat megkezdéséhez szükséges információk**

- Anamnézis, különös tekintettel a neuro-pszichiátriai esetekre, jelen neurológiai és pszichiátriai status. Műtét, besugárzás, agyi trauma.
- A beteg kooperációja, 30-60 percig képes feküdni. Amennyiben szedatívum szükséges, akkor azt a képalkotás előtt 1 órával adjuk.

- Egyéb képalkotó vizsgálatok eredményei (CT, MRI).

#### 4. 2. 1. Óvintézkedések

A vizsgálat teljes ideje alatt a beteg felügyelete szükséges, különös tekintettel, a rohamokkal járó daganatos betegségek eseteiben.

### 4. 3. Radiofarmakon

#### 4. 3. 1. Radiofarmakon

- 3-[123I] Iodo-a-methyl-L-tyrosine (IMT)
- [Methyl-11C]-L-methionine (MET)
- O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)

#### 4. 3. 2. Radiofarmakon preparálás

A radiofarmakon azonnal felhasználható formában érkezik.

#### 4. 3. 3. Minőségellenőrzés

Radiokémiai tisztaság és további minőségellenőrzés a felhasználási javallat szerint történik.

#### 4. 3. 4. Alkalmazott aktivitás

- IMT: 100-400 MBq (általában 185 MBq)
- MET: 200-250 MBq
- FET: 200-250 MBq

Az aktivitás ajánlások MET és FET esetén full ring dedikált PET-rendszerhez 3D-módú felvételhez javasoltak. Az alkalmazott aktivitás növelhető 2D-módú felvételnél és a különböző készülékeknél az eltérő érzékenység miatt. Gyermekekben, a felnőttekben alkalmazott aktivitás meghatározott aránya javasolt testsúly alapján az EANM Paediatric Task Group javaslata szerint.

## 5. Sugárterhelés

(Felnőtt)

Radiofarmakon	A legnagyobb elnyelt dózist kapó szervek (mGy/MBq)	Effektív dózis (mSv/MBq)
IMT	húgyhólyag fala 0,047	0,0073
MET	húgyhólyag fala 0,027	0,0052
FET	húgyhólyag fala 0,060	0,0156

Az adatok az irodalomból származnak. (5, 12, 13).

## 6. Adatgyűjtés

### 6. 1. Az injekció beadásától az adatgyűjtésig eltelt idő

- IMT: 15 perc p.i.
- Számos centrumban 40 perces dinamikus felvételsorozat készül közvetlenül a MET vagy FET injekciót követően. Leletezéshez a 20-40 perc (p.i.) adatait használják.
- Standard felvételi paraméterek javasoltak, hogy az ismételt vizsgálatok, illetve a külön esetek összehasonlíthatóak legyenek.

### 6. 2. Képpalkotás

#### 6. 2. 1. A beteg pozicionálása

- A felvétel előtt a hólyag kiürítése javasolt, a maximális komfort érdekében, majd a vizsgálatot követően ismét, hogy minimalizálja a sugárterhelést.
- A beteget részletesen informálni kell a vizsgálat menetéről, és lehetőség szerint kényelmesen kell pozicionálni. Mivel a postprocesszálas lehetővé teszi az esetleges ferde beállítás korrigálását, a beteg kényelme (ami a mozgási műtermékek esélyét csökkenti) fontosabb, mint a fej egyenes beállítása. A beteget fel kell szólítani, hogy kerülje az akaratlagos mozgásokat, és kérni kell az aktív együttműködését, amennyiben ez nem lehetséges, szedálásra lehet szükség. A beteg fejét lazán lehet rögzíteni, szoros rögzítés nem ajánlott.
- Ha mozgási műtermékek várhatók, szekvenciális adatgyűjtés javasolt, így a nem megfelelő adatokat nem használják a rekonstrukcióhoz.

#### 6.2.2. MET vagy FET pozitron emissziós tomográfia (PET)

Felvételi paraméterek agyi MET és FET vizsgálathoz dedikált PET rendszerrel:

- Transzmissziós kép. Amennyiben az alkalmazott attenuáció korrekció a transzmissziós felvételen alapul, általában jobb eredmény érhető el, ha a transzmissziós felvételt a MET vagy FET injektálása előtt végezzük. Ha további feldolgozás, újraszeletelés történik, a felvételt a radiofarmakon beadása után végezzük. A begyűjtött impulzusszám és a postprocesszálás elétérő a különböző PET-rendszerek között. A 16 cm-nél nagyobb axiális látómezejű full ring dedikált PET kamerák esetén a transzmissziós adatgyűjtés során több mint 100 millió impulzus begyűjtése szükséges (10-20 perc).
- Emissziós kép. Az aminosav felvétel semiquantitativ mérése, mint tumor-háttér aránymérés használatos. Célszerű a vizsgálatokat standard felvételi és rekonstrukciós paraméterek alapján végezni, hogy a betegek későbbi vizsgálati és más esetek összehasonlíthatóak legyenek.

### 6. 3. Kiegészítő beavatkozások

Általában nincsen szükség intervencióra a vizsgálat során.

### 6. 4. Képfeldolgozás

#### 6. 4. 1. PET rekonstrukció

Transaxialis képek rekonstruálása történik (128 x 128 pixel), a pixel méret általában 2-4 mm. A PET rendszer felbontásától függően a végső felbontás 5-8 mm FWHM, ez általában megfelelő felbontást és zajszintet eredményez. Gyakran használt filterek Hanning vagy Shepp-Logan.

#### 6. 4. 2. SPECT rekonstrukció

##### 6. 4. 2. 1. A projekciós adatok áttekintése

- A projekciós adatokat át kell tekinteni mozi módban a filterezés előtt, hogy kizárhassuk a mozgási és egyéb lehetséges műtermékeket. A sinogram áttekintése is hasznos lehet.

##### 6. 4. 2. 2. Rekonstrukció

- módszerek: szűrt visszavetítés vagy iteratív rekonstrukció
- a teljes agy volument rekonstruálni kell
- a legnagyobb pixelfelbontás használatos, 1 pixel vastagság

##### 6. 4. 2. 3. Filterezés

- Mindhárom dimenzióban szűrni kell (x, y, z). Ez elérhető, vagy a projekciós adatok 2-dimenziós prefilterezésével vagy 3 dimenziós postfilterezéssel.
- Low-Pass (e.g. Butterworth) filterek használatosak. Resolution recovery vagy spatially varying

filterek csak óvatosan használhatók, mert műterméket okozhatnak, ezért nem javasolt alkalmazásuk.

#### 6. 4. 2. 4. Attenuáció korrekció

Attenuáció korrekció feltétlenül szükséges.

Módszerei:

- Kalkulált homogén korrekciós mátrix használata Chang szerint (lineáris attenuációs koefficiens 123I:  $\mu = 0.10 - 0.12 \text{ cm}^{-1}$ ). Alakkövető kontúr használatos, ha lehet. A kontúrnak tartalmazni kell a teljes fejet, nem csak a szürkeállományt. A kontúrt minden egyes transaxialis szeleten meg kell határozni, és ellenőrizni kell minden egyes szeleten mielőtt a korrigált szeleteket vizsgáljuk.
- Mért korrekciós mátrix használata, pl. szimultán mért transzmissziós scan vagy CT kép alapján.

#### 6. 4. 2. 5. Reorientáció

- A transaxialis szeleteket 3 egymásra merőleges síkban kell ábrázolni. Az orientáció standardizálásához a transversalis síkot anatómiai orientációnak megfelelően (pl. AC-PC vonal) határozzuk meg.

#### 6. 4. 2. 6. Összehasonlító kiértékelés

- A tumor radiofarmakon felvétele ROI technikával határozható meg. A ROI meghatározása függ a klinikai kérdéstől (a maximális felvételt mutató terület, vagy a morfológiai eltérésnek (CT, MRI) megfelelő terület felvétele.)

## 7. Interpretáció, leletezés

### 7. 1. A kiértékelés kritériumai

#### 7. 1. 1. Vizuális értékelés

- A vizuális értékelés során alaposan végig kell nézni a felvételeket mozgási vagy attenuációs artefaktumok kizárására.
- A képeket fontos összevetni a morfológiai képképző vizsgálatok képeivel (CT, MRI). Az interpretációhoz ismerni kell a morfológiai változásokat. Számos eseten ajánlott a képek fúziója az identikus CT vagy MRI felvételekkel (pl. biopszia előtt a tumor metabolikusan legaktívabb területének meghatározása.)
- Célszerű a felvételeket monitoron értékelni, mert itt lehetőség van színskálát, háttérlevonás változtatni. A nem megfelelő thresholding és a nem-lineáris színskála használata artefaktumokat

eredményezhet, és téves pozitív eredményhez vezethet.

#### 7. 1. 2. Mennyiség meghatározás (kvantifikáció)

- A kvantitatív értékelés segíti a vizuális értékelést és objektivizálja a tumor radiofarmakon felvételét.
- Általában transversalis vagy ferde metszetet használnak ROI analízisre. Vagy azt a metszetet használják melyen a tumor legintenzívebben ábrázolódik, vagy a teljes tumor volument lefedő szeleteket.
- A kvantitatív mérés a tumor-háttér arányon alapul. A pontos küszöbérték függ a tracer típusától, a ROI technikától és a klinikai kérdéstől. Az irodalomban használt tanulmányokkal lehet összehasonlítani.

### 7.2. Leletezés

#### 7. 2. 1. Általános adatok

A leletnek tartalmazni kell a beteg adatait, név egyéb azonosító, születési dátum, a leletező orvos, orvosok neve, a vizsgálat típusa ideje, radiofarmakon, beadott aktivitás, anamnesis, a vizsgálatot indokló ok.

#### 7. 2. 2. Leíró rész

##### 7. 2. 2. 1. Vizsgálat módszerek és anyagok

A leletnek tartalmazni kell a felvételi paramétereket, mely anatómiai régiókról készült a vizsgálat. Az esetleges szedáció ideje, alkalmazott gyógyszer neve, a beadott dózis.

##### 7. 2. 2. 2. Nyilatkozni kell, hogy az aminosav felvétel normális vagy kóros, nyilatkozni kell a kóros felvétel

lokalizációjáról, intenzitásáról, kiterjedéséről. Az értékelés módja, vizuális, szemi kvantitatív.

##### 7. 2. 2. 3. A leletben nyilatkozni kell azokról az esetleges körülményekről, melyek a vizsgálat

szenzitivitását

és specificitását befolyásolhatták.(pl. mozgás).

##### 7. 2. 2. 4. A leletben válaszolni kell a klinikai kérdésre.

##### 7. 2. 2. 5. A morfológiai vizsgálatok (CT, MRI) eredményei elengedhetetlenek a leletezéshez. Jelen

vizsgálatot képileg is össze kell vetni az egyéb képalkotó és funkcionális vizsgálatokkal.

#### 7.2.3. Véleményalkotás



7.2.3.1. Lehetőség szerint pontos diagnózist kell adni, mely az elfogadott betegség-specifikus képeken alapul.

7.2.3.2. Az interpretáció alapul a vizuális értékelésen, és igen fontos a mennyiségi értékelés, nyilatkozni kell:

- kóros agyi aminosav felvétel látható-e
- kiterjedése és megjelenése (inhomogén, homogén)

7. 2. 4. Szükség esetén ismételt vizsgálatot vagy további vizsgálatokat kell ajánlani, mely igazolhatja a feltételezett diagnózist.

## **8. Minőségellenőrzés**

EANM ajánlása szerint.

## **9. Hibaforrások**

- Műtermékek (mozgás, nem megfelelő felvételi protokoll, kamera hiba)
- Nem megfelelő attenuáció korrekció
- Fiziológiás MET felvétel a hipofízisben és ritkán a plexus chorioideusban, szemben az IMT-vel
- Az agyi felvétel kis regionális különbségei.
- Téves negatív eredmény hozzávetőlegesen 20 % kezeletlen low-grade gliomában, különösen, ha gyéren vascularizált. Téves negatív eredményt mutathat, bár nagyon ritkán a már kezelt recurrens low-grade glioma
- Magas tumor felvétel nem jelent minden esetben magas grádusú gliomát (oligodendroglioma, low-grade desmoplastic infantil ganglioglioma, pilocytic astrocytoma)
- Gyenge jelölt aminosav felvételt mutathat agyi haematoma, vagy közeli időpontban történt sebészi és/vagy radioterápia)
- Cerebralis abscessus
- Akut vagy subakut ischaemiás laesio, a postischaemiás hyperperfusios terület
- Focalis corticalis dysplasia

## **10. Ajánlott irodalom**

1. Jager PL, Vaalburg W, Pruijm J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J.Nucl.Med.* 2001; 42: 432-445.

2. Langen KJ, Pauleit D, Coenen HH. 3-[<sup>123</sup>I]iodo- $\alpha$ -methyl-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl.Med.Biol.* 2002; 29: 631.
3. Laverman P, Boerman OC, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2002; 29:681-690.
4. Kracht LW, Miletic H, Busch S, Jacobs AH, Voges J, Hoevels M, Klein JC, Herholz K, Heiss WD. Delineation of brain tumor extent with [<sup>11</sup>C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology. *Clin.Cancer Res.* 2004; 10: 7163-7170.
5. Pauleit D, Floeth F, Herzog H, Hamacher K, Tellmann L, Müller HW, Coenen HH, Langen KJ. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2003; 30: 519-524.
6. Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Vandesteene A, Salmon I, Brotchi J, Levivier M. Comparison of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>11</sup>C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas. *J.Nucl.Med.* 2004; 45: 1293-1298.
7. Riemann B, Papke K, Hoess N, Kuwert T, Weckesser M, Matheja P, Wassmann H, Heindel W, Schober O. Noninvasive grading of untreated gliomas: a comparative study of MR imaging and 3-(iodine 123)-L-alpha-methyltyrosine SPECT. *Radiology* 2002; 225: 567-574.
8. Kracht LW, Friese M, Herholz K, Schroeder R, Bauer B, Jacobs A, Heiss WD. Methyl- [<sup>11</sup>C]- L-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2003; 30:868-873.
9. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S. Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J.Neurosurg.* 2001; 95: 746-750.
10. Levivier M, Massager N, Wikler D, Lorenzoni J, Ruiz S, Devriendt D, David P, Desmedt F, Simon S, Van HP, Brotchi J, Goldman S. Use of stereotactic PET images in dosimetry planning of radiosurgery for brain tumors: clinical experience and proposed classification. *J.Nucl.Med.* 2004; 45: 1146-1154.
11. Lahoutte T, Caveliers V, Franken PR, Bossuyt A, Mertens J, Everaert H. Increased tumor uptake of 3-(<sup>123</sup>I)-Iodo-L-alpha-methyltyrosine after preloading with amino acids: an in vivo animal imaging study. *J.Nucl.Med.* 2002; 43: 1201-1206.
12. Deloar HM, Fujiwara T, Nakamura T, Itoh M, Imai D, Miyake M, Watanuki S. Estimation of internal absorbed dose of L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine using whole-body positron emission tomography. *Eur.J.Nucl.Med.* 1998; 25: 629-633.
13. Schmidt D, Langen KJ, Herzog H, Wirths J, Holschbach M, Kiwit JC, Ziemons K, Coenen HH, Muller-Gartner H. Whole-body kinetics and dosimetry of L-3-<sup>123</sup>I-iodoalpha-methyltyrosine. *Eur.J.Nucl.Med.* 1997; 24: 1162-1166.
14. Kuwert T, Morgenroth C, Woesler B, Matheja P, Palkovic S, Vollet B, Samnick S, Maasjosthusmann U, Lerch H, Gildehaus FJ, Wassmann H, Schober O. Uptake of iodine-123-alpha-methyl tyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. *Eur.J.Nucl.Med.* 1996; 23: 1345-1353.
15. Kuwert T, Woesler B, Morgenroth C, Lerch H, Schafers M, Palkovic S, Matheja P, Brandau W, Wassmann H, Schober O. Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123-alpha-methyl tyrosine. *J.Nucl.Med.* 1998; 39: 23-27.
16. Weber WA, Dick S, Reidl G, Dzewas B, Busch R, Feldmann HJ, Molls M, Lumenta CB, Schwaiger M, Grosu AL. Correlation between postoperative 3-[(<sup>123</sup>I)]iodo-L $\alpha$ -methyltyrosine uptake and survival in patients with gliomas. *J.Nucl.Med.* 2001; 42: 1144-1150.

17. Van Laere K, Ceyskens S, Van Calenbergh F, de Groot T, Menten J, Flamen P, Bormans G, Mortelmans L. Direct comparison of (18)F-FDG and (11)C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging* 2005; 32: 39-51.
18. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Muller HW, Zilles K, Coenen HH, Langen KJ. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005; 128:678-687.
19. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur.J.Nucl.Med.* 1999; 26: 1363-1378.

**A módszertani útmutató kibocsátásának dátuma : Version 3.0 2006. május 16.**