뇌종양에서 PET의 임상이용

서울대학교 의과대학 핵의학교실
정준기

Application of PET in Brain Tumor

June-Key Chung, M.D.
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The annual incidence of primary brain tumors is 7-19 cases per 100,000 people. The unique capacity of visualizing biochemical processes allows PET to determine functional metabolic activities of the brain tumors. Like other malignant tumors, F-18 FDG has been used commonly in the imaging of brain tumors. FDG PET is valuable in grading malignancy, predicting prognosis, monitoring treatment, differentiating tumor recurrence from radiation necrosis, and detecting primary lesion in metastatric brain tumors. Among amino acids labeled with positron emitters, C-11 methionine is used clinically. Tumor delineation is much better with methionine PET than with FDG PET. Low grade gliomas, in particular, are better evaluated with methionine than with FDG. PET opens another dimension in brain tumor imaging. PET imaging has clearly entered the clinical area with a profound impact on patient care in many indications. **(Korean J Nucl Med 2002;36;19-27)**

key words : brain tumor, F-18 FDG, C-11 methionine, PET.

뇌 종양은 전체암의 1.4% 정도만 차지하고 있지만 암 관련 사망률은 높아 전체의 2.3%에 달한다. 원발성 뇌종양은 인구 10만명당 7~19명에서 해 마다 발생하고, 미국에서는 매년 약 17,500건의 새로운 뇌종양이 진단되고 있다. 특히 15세~54세 사이의 활동기 남자에서는 원발성 뇌종양이 전체 암관련 사망률중 3위를 차지하고 있다.1) 유아기에서는 발생 빈도가 비교적 높으나 청소년기에는 감소되고 25세 이후부터는 점차 증가되어 65~79세 사이에 인구 10만명당 18~19명이 나타난다고 보고되어 있다. 특히 20세 이후에 성인에서는 신경교종(glioma)이 전체 원발성 뇌종양의 90%를 차지하고 있다.

뇌종양에서 PET의 임상이용은 원발성 및 전이성 뇌암에서 F-18 FDG가 가장 흔히 사용되고 있으며 일부 C-11 methionine이 이용되고 있다. 뇌종양에서 PET를 이용하여 국소 혈류량이나 산소대사량을 측정한 연구가 있었으나 일관적인 성적이 없었고, 임상적 가치는 적다. 현재 연구가 진행중이긴 하나 benzodiazepine 수용체나 polymine 대사에 관계되는 방사성핵종 물질을 뇌종양에서 사용할 가능성이 있다.

1. FDG 영상

뇌종양에서 FDG의 섭취에 영향을 미치는 여러 가지 인자가 있다. 대표적으로 혈액의 포도당 농도

Received Feb. 7, 2002; accepted Feb. 7, 2002
Corresponding author: June-Key Chung, M.D.
Department of Nuclear Medicine,
Seoul National University College of Medicine,
28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 02-760-3376, Fax: 745-7690
jkchung@plaza.snu.ac.kr

이다. 혈액내 포도당 농도가 증가되어 있는 경우에는 정상 뇌의 피질과 뇌종양에서 모두 FDG 섭취가 감소하고, 특히 정상 뇌 피질에서 섭취 감소가 더 심하게 나타난다. 환자가 뇌부종을 치료할 목적으로 Dexamethasone을 사용하는 경우에는 뇌종양보다는 정상 뇌 피질 FDG의 대사에 영향을 주게된다. 또한 방사선치료나 항암제치료가 뇌종양과 정상 뇌에서 FDG 섭취에 영향을 주며 환자의 연령도 무시 못 할 인자의 하나이다. 따라서 뇌종양에서 FDG 섭취는 여러 가지 인자를 복합적으로 고려하여 분석하여야 한다. 현재 중요한 임상 적응증은 다음과 같다.

1) 악성도 평가 및 예후 예측

중추신경계에서 생기는 뇌종양 중 가장 많은 것이 원발성 신경교종(glioma)이다. 원발성 신경교종은 병리학적으로 양성에서부터 악성까지 다양하고 병리학적 소견이 환자의 치료와 예후를 추정하는데 중요하다. PET은 신경교종 환자에서 중요한 임상정보를 제공하여 준다. 종양의 조직학적 소견이 악성일수록 FDG 축적이 증가한다(그림 1, 2). 1982년 Di Chiro은 Grade I, II에서 포도당 대사율이 0.21 ± 0.10, Grade III에서 0.30 ± 0.15, Grade IV에서 0.41 ± 0.20μmol/g/min으로 악성도가 증가할수록 FDG 축적이 증가되는 것을 보고하였다.[2]

또한 FDG 축적이 증가됨에 따라 예후가 나쁘다. 종양과 배후방사능의 비가 1.4 이상인 경우에 평균 생존율이 5개월이었으나, 1.4 이하인 경우에는 평균 생존율이 19개월이었다. 또한 다항목 분석에서 FDG 축적이 환자의 나이나 재발암의 숫자 등 다른 인자와 상관없이 예후를 나타낸다고 보고하였다.[3] 그러나 예외인 경우도 있어 유년기에 나타나는 pilocytic astrocytoma에서는 양성인 종양에서도 FDG 섭취가 증가되어 있다.[4] 이 양성종양에서는 MR이나 CT에서도 조영제 증강 소견이 있어 아마도 포도당 대사의 증가보다는 포도당운반체 발현이 많아져 FDG 섭취가 증가되는 것으로 이해되고 있다.

Barker 등은 55명의 악성 신경교종환자에서 수술이나 방사선 치료 후에 병소의 FDG 섭취 정도를 가지고 환자의 예후를 예측할 수 있다고 보고하였다.[3] FDG 섭취가 주위 뇌피질의 섭취보다 증가되어 있는 경우 환자의 평균 생존 기간은 10개월이었으나 FDG 섭취가 주위 정상 뇌의 섭취보다 감소되어 있는 경우는 평균 생존 기간이 20개월로 의미있게 길었다. 또한 Aolzer 등[5]은 FDG 섭취가 Karnofsky performance score (KPS)와 상관관계가 있다고 보고하였다. 특히 이들 환자의 예후는 종양의 조직학적 분류보다도 FDG 대사율과 더 밀접한 관계가 있는 것이 밝혀졌다. 수막종(meningioma)에서는 FDG 섭취는 신경교종 보다는 적지만 종양의 악성도와 관계가 있고, 종양의 성장속도와 반비례 한다. 또한 FDG 섭취가 이 종양의 예후, 재발 가능성과 관계가 있다.

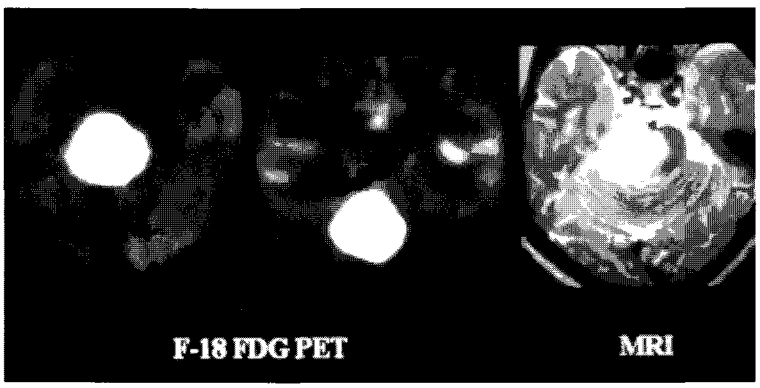

Figure 1. F-18-FDG PET and MRI findings of a patient with anaplastic astrocytoma. FDG PET shows a markedly increased uptake in the tumor of the pons.

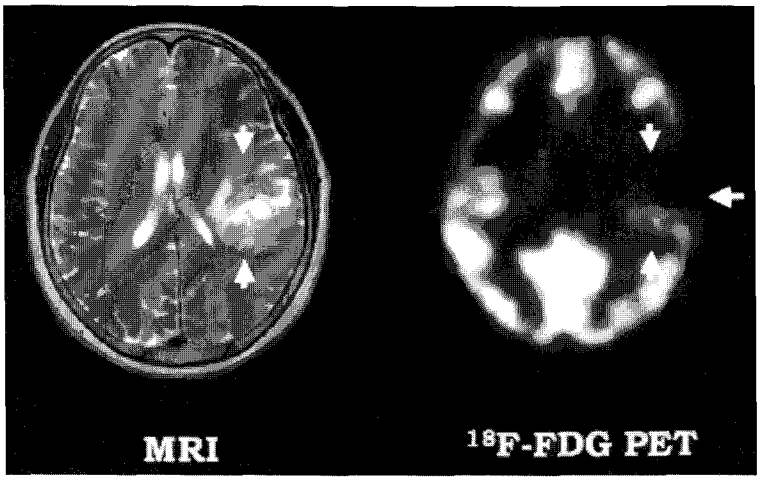

Figure 2. MRI and F-18-FDG PET findings of a patient with low grade astrocytoma. FDG PET shows a decreased uptake in the tumor of the left temporoparietal lobe.

병리학적으로 악성인 신경교종에서 FDG 섭취가 증가하고 대부분의 양성 신경교종에서는 FDG 섭취가 저하되어 있다. 그러나 양성 신경교종에서도 49~85%에서 궁극적으로 악성으로 전환되고 이러한 경우에 예후가 불량하게 된다. 이러한 환자에서 FDG PET으로 경과관찰을 해서 FDG 섭취가 증가되기 시작하면 악성으로의 병리학적 전환을 의심할 수가 있다. De Witte 등은 28명에 양성 신경교종환자에서 추적 관찰하여 9명 환자에서 섭취증가가 나타났고, 이중 8명에서 병리학적으로 악성전환이 나타나고 예후가 나쁜 것을 보고하였다.[6] 따라서 양성 신경교종환자에서 FDG 섭취가 증가되기 시작하면 세포의 악성변화를 의미하게 되고 적극적인 치료가 필요하게 된다. 보통 악성으로의 전환은 4년 정도 시간이 걸리므로 이 보고자들은 2년마다 FDG PET으로 경과 관찰할 것을 권고하였다.

그러나 다른 뇌종양에서는 조직학적 악성도와 FDG 섭취와의 상관관계는 아직 밝혀져 있지 않다. 또한 아미노산 대사를 알 수 있는 C-11 methionine은 FDG 만큼 악성도와 밀접한 상관관계가 없다. 이러한 현상은 뇌종양에서 대사물질의 축적이 대사의 항진정도와도 비례하지만 혈뇌장벽(blood-brain barrier)의 변화에 의해서도 좌우되기 때문이다. 한편 Herholz 등[7]은 FDG의 축적이 악성도뿐만 아니라 세포의 밀집도에 의해서도 좌우된다고 보고하였다.

2) 치료효과의 판정

방사선이나 항암제 치료 시 FDG을 이용하면 치료에 대한 반응을 초기에 예측할 수 있다. 즉 종양에서 포도당대사가 떨어져 FDG 섭취가 감소되기 시작하면 치료효과가 있다는 증거가 되고, 이는 실제 종양의 크기가 해부학적인 영상법에서 감소되는 것보다 먼저 나타난다. De Witte 등은 뇌종양에서 항암제 치료 전과 치료 24시간 후의 FDG 섭취변화가 환자의 예후와 관계가 있다고 보고하였다.[8] 그러나 항암제의 치료효과를 FDG의 변화로 미리 예측할 수 있는지에 대해서는 더 많은 예의 분석이 필요하다.

방사선치료의 효과를 평가하는데도 FDG PET이 사용될 가능성이 있다. 그러나 모든 환자에서 방사선치료후 초기에 FDG 섭취가 증가되고 치료에 반응함에 따라서 섭취가 감소되나 재발이 없이도 치료 후 수개월까지 FDG 섭취가 증가된다는 보고도 있다.[9] 그러나 이러한 경우에도 뇌종양이 남아 있는 경우에는 뇌종양 주변의 섭취가 불균형적이고 FDG 섭취가 계속 남아 있는 부위를 CT guided stereotactic biopsy를 할 수 있다. 소아의 수와세포종(medulloblastoma)에서 방사선치료 후 FDG 섭취변화가 종양의 치료정도와 정비례한다는 보고도 있다.

Table 1. Accuracy of PET in Differentiation of Radiation Injury from Tumor Recurrence[11]

Study	n	Pathology	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Patronas et al.	5	Low-grade glioma	100	100		
Doyle et al.	9	High-grade glioma	100	100		
Di Chiro et al.	95	Glioma + metastases	100	100		
Valk et al.	38	Glioma	81	88	79	89
Janus et al.	20	Glioma	83	63	77	71
Davis et al.	35	Glioma, lymphoma metastases	83	No data		
Kahn et al.	19	Glioma (n=17), other(n=2)	81	40		
Kim et al.	33	Glioma + metastases	80	94	92	85
Ricci et al.	31	Glioma	86	56	80	46

PPV, positive predictive values; NPV, negative predictive values.

3) 재발의 판정

대부분의 뇌종양에서 수술 후에 방사선치료를 하고 경우에 따라서 항암제치료를 한다. 다발성 전이성 병소인 경우에는 보통 전 뇌에 방사선치료를 시도하고 있다. 그러나 방사선치료 후 5~37%에서 뇌조직에 방사선괴사가 나타나고, 방사선괴사의 임상증세는 전이성 혹은 재발성 뇌종양의 증세과 비슷하고, CT나 MRI에서도 비슷한 소견을 보인다. 즉 CT나 MRI에서 재발종양과 방사선괴사 모두 혈뇌장벽을 파괴하여 조영제 증강소견이 보이고 어느 소견도 이 둘의 감별에 유용하지 않다. FDG PET은 악성 신경교종에서 방사선괴사를 재발성 뇌종양과 감별하는데 유용하여 80~90% 예민도와 50~90% 특이도를 보인다(표 1).[10] 즉 방사선괴사에서는 FDG의 섭취가 없으나 재발종양에서는 섭취증가가 관찰된다. 그러나 최근에 방사선치료를 받았거나 신경교종의 악성도가 낮거나 종양 크기가 작은 경우에 위음성을 보인다. 한편 방사선괴사에 의해서 염증성 변화가 생기거나 임상적으로 뚜렷하지 않은 경련이 있는 경우에 위양성으로 나타날 수 있다. FDG PET의 또 다른 유용성은 재발성 암이 의심되는 경우에 적절한 조직검사의 위치를 찾을 수 있다는 점이다. 재발성 암이 의심되는 경우에 대부분의 경우에서는 재조직검사를 하기 어렵기 때문에 FDG 섭취여부로 환자의 예후를 판정할 수가 있다.[11]

신경교종과 마찬가지로 신경계의 림프종에서도 FDG 섭취가 강하게 증가되어 있다. 특히 AIDS 환자에서 합병증으로 생기는 림프종과 기회감염을 감별하는데 FDG PET이 도움을 준다. 그러나 뇌 전이에서는 정상 뇌보다 FDG 섭취가 감소되어 냉소로 나타나는 경우가 흔하다.[10]

4) 전이암의 평가

뇌종양의 절반은 원발성 종양이 아니고 전신에 다른 곳에서 생긴 암의 뇌전이이다. 뇌전이가 의심되는 경우에 지금까지는 여러 방사선학적인 방법으로 전신을 촬영하였으나 원발성 병소를 찾아내는 것이 용이하지 않은 경우가 많았다. FDG PET을 이용한 전신스캔은 이러한 경우에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 우리 교실에서도 전이성 뇌종양이 의심되는 경우에 전신 FDG PET을 수행하여 79%의 예민도와 94%의 특이도로 원발병소를 찾을 수 있었다. 특히 전이암의 77명중 61명에서 전신 FDG PET으로 원발 부위를 찾았고 위음성인 16명 중 7명은 다른 검사에서도 원발 부위를 못찾는 metastases of unknown origin이었다(표 2).

2. 아미노산 영상

C-11표지 methionine, valine, leucine 등이 개발되었으나 임상적으로 C-11 methionine이 쓰이고 있고, 최근에는 F-18 fluorotyrosine이 개발되었다.

1) C-11 methionine

초기 연구에서는 C-11 methionine의 섭취가 뇌종양에서 단백질의 합성률을 반영한다고 생각하였다.

Table 2. The Results of FDG PET Study on Diagnosis of Brain Tumors

PET findings	Primary brain tumor	Metastatic brain tumor
Lesions only in the brain	47	16*
Additional uptakes in other organs	3	61

* seven patients of them were cases of metastases of unknown origin.

그러나 methionine이 다른 대사과정을 거치는 경우가 많이 있어 정량적인 분석이 어렵고, FDG와는 달리 혈뇌장벽의 변화에 의해서도 영향을 받기 때문에 현재로는 진정한 단백질 합성을 의미하기보다는 세포막에서의 운반을 methionine 섭취가 반영한다고 생각하고 있다. Methionine 섭취와 뇌종양의 병리학적 등급과는 물론 상관관계는 있지만 FDG 만큼 뚜렷한 차이는 없다. 또한 methionine 섭취와 환자의 예후가 밀접한 관계가 있다는 보고도 없다. 그렇지만 methionine PET이 확실히 유용한 경우가 있다. 대표적인 예로 등급이 낮은 신경교종에서 FDG PET보다 methionine PET이 병소를 뚜렷하게 보여준다(그림 3).[12] FDG 섭취가 낮은 뇌 전이암이나 수막종에서 methionine이 유용하게 사용될 수 있다(그림 4). 또한 림프종에서도 methionine 섭취가 방사선 치료 후에 나타나는 치료효과를 분석하는데 유용하다고 보고되어 있다.[13]

Kaschten 등[14]은 53명의 신경교종환자에서 FDG와 methionine 섭취를 비교하여 보았다. 신경교종환자에서 FDG 섭취와 methionine 섭취는 유의한 상관관계(상관계수 0.78)를 보이고 있었고 전반적으로 FDG 섭취가 methionine 섭취보다는 높게 나타났다. 다른 보고와는 달리 methionine 섭취와 신경교종환자의 예후가 FDG보다 좋은 상관관계를 가지고 있었다. 같은 등급이지만 2등급의 핍지교종(oligodendroglioma) 환자에서 2등급의 성상세포종(astrocytoma) 또는 핍성상세포종(oligoastrocytoma)보다 FDG와 methionine 섭취가 증가되는 것을 알 수 있었다. 핍지교세포(oligodendroglia)에서 myelin 합성이 증가하기 때문에 종양의 대사와는 관계없이 FDG와 methionine 섭취가 증가되는 것으로 이해할 수가 있겠다.

FDG와 methionine PET이 모두 신경교종에서 유용하게 쓰일 수 있지만 임상적인 경우에 따라 방사

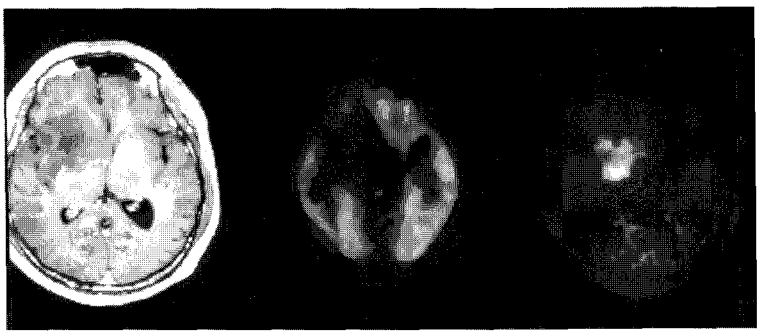

Figure 3. MRI, F-18-FDG PET and C-11-methionine PET findings of a patient with low garde astrocytoma. FDG PET shows a decreased uptake in the tumor, but methionine PET revealed a increased uptake in the tumor.

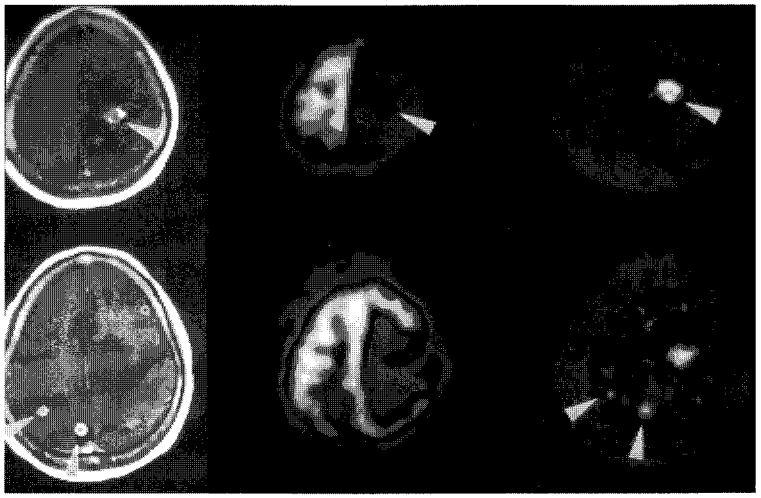

Figure 4. MRI, F-18=FDG PET and C-11-methionine findings of a patient with metastatic brain tumor. FDG PET shows defects in the tumors, and cannot easily delineate tumors. Methionine PET shows increased uptake in the tumors.

성의약품의 선택이 달라질 수 있다. 예를 들면 악성 신경교종에서 FDG 섭취는 methionine 섭취보다 증가되어 있지만 양성 신경교종에서 종양의 범위를 영상화하는데는 methionine PET이 더 유리하다. Goldman 등[15]은 악성 신경교종에서 부위에 따라 methionine과 FDG의 섭취가 다른 것을 발견하고 조직학적 검사로 병리적인 소견을 얻어 상관관계를 분석하였다. 조직 검사상 악성변화가 있는 정도에 따라서 methionine과 FDG 섭취는 서로 비슷한 정도로 증가하였다. 그러나 종양 조직내에 괴사가 있는 경우에 FDG 변화보다도 methionine의 변화가 더 뚜렷이 감소하는 것을 관찰할 수가 있었다. 이러한 이유로는 괴사가 있는 경우에 종양에 침투한 대식세포와 괴사직전의 종양세포에서 FDG의 섭취가 증가하기 때문이다.[16] FDG 섭취량보다 methionine 섭취량이 살아있는 종양세포의 양과 정비례한다는 것을 시사하여 준다. 따라서 악성 신경교종에서 정확한 조직학적 검사위치를 결정할 때 FDG PET 보다 methionine PET이 우수하다고 생각할 수가 있다.

핍지교종은 원발성 뇌종양의 4-10%를 차지하고 있고 병리학적으로 양성과 악성으로 나눌 수가 있다. 이 두 종류는 예후가 많이 틀려서 양성인 경우는 약 10년, 악성인 경우는 약 3년의 평균 수명을 보인다. 지금까지는 조직학적 검사로 구별하여야 하지만 뇌 조직 검사는 전체 종양중 아주 미량의 부분을 채취하는 것이 때문에 진단에 어려움이 있다. 이러한 경우에 FDG와 methionine PET이 도움을 줄 수가 있다. Derlon[17]는 이 두 질환을 FDG PET도 구별하지만 특히 methionine PET이 확실하게 구별할 수 있다고 보고하였다.

Nuutinen 등[18]은 양성 신경교종에서 초기에 치료 방침을 정할 때 methionine PET이 유용하다고 보고하였다. 즉 종양에 methionine 섭취가 높은 양성 신경교종에서는 수술을 시행 하고 즉시 방사선치료를 병합하여야 하나, methionine 섭취가 낮은 종양에서는 방사선치료를 조심스럽게 시도하여야 한다고 하였다. 또한 방사선치료 후에 methionine 섭취의 변화가 없거나 감소되어 있는 환자에서 장기간 추적하여 양호한 예후를 보이는 것을 알 수가 있었고, 초기 치료 후 종괴의 재발을 MRI보다 methionine PET이 더 일찍 발견할 수 있다고 보고하였다.

Ogawa 등[19]은 FDG 보다도 C-11 methionine이 종양의 재발을 더 확실하게 감별진단할 수 있다고 보고하였다. 우리 교실에서도 뇌종양 치료 후 재발을 methionine PET이 91%의 정확도로 찾아내어, MRI보다 월등히 우수한 것이 확인되었다.[12]

2) 기타 아미노산 화합물

C-11 tyrosine이 methionine 보다 단백질 합성을 더 잘 반영하여 준다. Tyrosine은 혈액내 농도가 낮고 단백질로 바로 결합되기 때문에 적절하게 약력학적 분석을 하면 뇌종양에서 단백질 합성률을 정량화 할 수 있다. 그러나 이렇게 측정한 단백질 합성률이 실제 암세포의 분열속도를 반영하여 주는지에 대한 명확한 근거는 없다. Weber 등[20]은 원발성 종양에서 C-11 methionine와 F-18 fluoroethyltyrosine PET을 비교하여 보았다. 종양에서 fluoroethyltyrosine의 섭취는 정상 회백질의 섭취보다 유의하게 증가되어 있었고 13명의 암환자에서 모두 methionine과 fluoroethyltyrosine 섭취가 증가되어 있었다. 정상조직과의 섭취비는 두 방사성의약품 사이에 차이가 없었고 비슷한 상관관계(상관계수 0.98)를 얻을 수 있었다. F-18은 반감기가 110분으로 반감기가 20분으로 짧은 C-11보다 임상적으로 더 유용하게 쓰일 수 있을 것으로 기대한다.

다른 여러 가지 방사성의약품 예를 들면 F-18 fluorophenylalanine, C-11 amino cyclobutane carboxylic acid (ACBC) 등이 이용 가능한 약품으로 제시되고 있지만 현재 임상에서 사용되고 있지는 않다.

3. 기타 대사 영상

1) C-11 choline

MR spectrospcopy에서 choline 신호를 분석하여 뇌종양을 찾는데 사용하고 있다. 이러한 시도를 PET에 이용하여 Hara 등[21]은 31명의 뇌종양 환자에서 C-11 choline의 섭취가 모두 증가되고 뇌 혈종이나 뇌경색에서는 감소된다고 보고하였다. 그러나 1명의 결핵성 수막염에서 위양성으로 나타나 더 많은 수에 임상자료가 필요하다.

2) C-11 thymidine

방사성의약품의 뇌종양 섭취는 확실히 종양세포의 분열속도와 정비례한다. 핵산대사를 영상화하는 PET이 뇌종양에서 하나의 방편으로 사용할 수가 있다. 뇌종양의 악성도, 성장률의 예측 등에 사용될 가능성이 있다.

3) 기 타

C-11 deprenyl은 monoamine oxidase B 등과 결합을 하고 그 외 도파민 D2 수용체와 반응하는 여러 물질 C-11 raclopride, C-11 methylspiperone 등이 뇌종양 영상에 사용할 수가 있다. 신경교 세포(glial cell)는 benzodiazepine 수용체를 가지고 있고 여기서 생긴 종양은 benzodiazepine 수용체의 수가 많다.

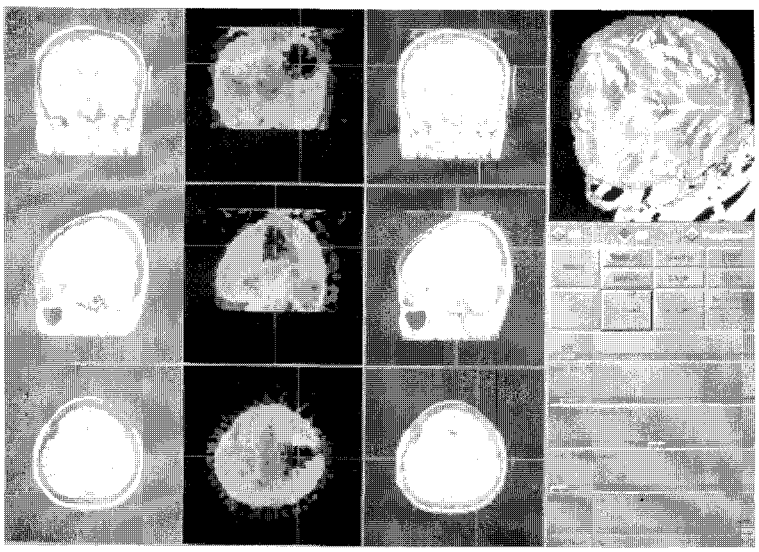

Figure 5. Images of MRI, F-18-FDG PET and coregistrated images of MRI and FDG PET. Using coregistrated images, lesions can be better defined.

C-11 PK11195을 사용한 PET 연구에서 신경교종의 악성도와 수용체의 발현이 밀접한 관계가 있는 것이 밝혀져 있다. 또한 polyamine 대사도 악성도가 높을수록 항진되어 있는 것이 밝혀져 있다.

참고문헌

1. Prados MD, Wilson CB. Neoplasms of the central nervous system. In: Holland JF, Frei F, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR eds. *Cancer medicine,* vol. 1. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997. p. 1471-514.
2. Di Chiro G, Delapaz RL, Brooks RA, Sokoloff L, Kornblith PL, Smith BH et al. Glucose utilization of cerebral glioma measured by F-18 and PET. *Neurology* 1982;32:1323-29.
3. Barker FG, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. F-18-fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer* 1997;79:115-26.
4. Fulham MJ, Melisi JW, Nishimiya J, Dwyer AJ, Di Chiro G. Neuroimaging of juvenile pilocytic astrocytomas: An enigma. *Radiology* 1993;189:221-5.
5. Holzer T, Herholz K, Jeske J, Heiss WD. FDG-PET as a prognostic indicator in radiochemotherapy of glioblastoma. *J Comut Assist Tomogr* 1993;17:681-7.
6. De Witte O, Levivier M, Violon P, Salmon I, Damhaut P, Wikler D, et al. Prognostic value of positron emission tomography with [^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery* 1996;39(3):470-7.
7. Herholz K, Pietrzyk U, Voges J, Schroder R, Halber M, Treuer H, et al. Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytomas. A stereotactic PET Study. *J Neurosurg* 1993; 79(6):853-8.
8. De Witte O, Hildebrand J, Luxen A, Goldman S. Acute effect of carnustine on glucose metabolism in brain and glioblastoma. *Cancer* 1994;74:2836-42.
9. Marriott CJ, Throstad W, Akabani G, Brown MT, McLendon RE, Hanson MW, et al. Locally increased uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose after intracavitary administration of iodine-131-labeled antibody for primary brain tumors. *J Nucl Med* 1998;39:1376-80.
10. Hustinx R, Alavi A. SPECT and PET imaging of brain tumors. *Neuroimag Clin North Amer* 1999;9(4):751-66.
11. Langleben DD and Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 2000;41:1861-7.
12. Chung J-K, Kim YK, Kim SK, Lee J, Paek S, Yeo S, et al. Usefulness of ^{11}C-methionine PET in the evaluation of brain tumors that are hypo- or isometabolism on ^{18}F-FDG PET. *Eur J Nucl Med* 2002;29:176-82.
13. Ogawa T, Kanno I, Hatazawa J, Inugami A, Fujita H, Shimosegawa E, et al. Methionine PET for follow-up of radiation therapy of primary lymphoma of the brain. *Radiographics* 1994;14:101-10.
14. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deperez M, Degueldre C, Fiore GD, et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with Fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or Carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 1998;39(5):778-85.
15. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: A comparative study on PET-guided stereotactic biopsy. *J Nucl Med* 1997;38:1459-62.
16. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Takahashi T, Iwada K, et al. Methionine uptake by tumor tissue: a microautoradiographic comparison with FDG. *J Nucl Med* 1995;36:484-92.
17. Derlon JM, Chapon F, Noel MH, Khouri S, Benali K, Petit-Taboue MC, et al. Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlations between in vivo metabolic pattern and histopathology. *Eur J Nucl Med* 2000;27:778-87.
18. Nuutinen J, Sonninen P, Lehikoinen P, Sutinen E, Valavaara R, Eronen E, et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [^{11}C]methionine PET in patients with low-grade

astrocytoma. *Int J Radiation Oncology Bio Phys* 2000;48(1):43-52.

19. Ogawa T, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Higaso S, Fujita H, et al. Clinical value of PET with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose and l-methyl-[^{11}C]-methionine for the diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiologica* 1991;32:197-202.
20. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, et al. O-(2-[^{18}F]fluoroethyl) L-tyrosine and L-[methyl-^{11}C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000;27(5):542-49.
21. Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-C-11]choline. *J Nucl Med* 1997;38:842-7.