

Original article

뇌종양진단에 있어 ^{18}F -FET Brain PET/CT의 유용성에 대한 고찰

연규호¹, 류재광^{1,2}

¹서울아산병원 핵의학과, ²서울대학교 보건대학원

Consideration of the Usefulness of ^{18}F -FET Brain PET/CT in Brain Tumor Diagnosis

Kyu-Ho Yeon¹, Jae-Kwang Ryu^{1,2}

¹Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

²Graduated School of Public Health, Seoul National University, Seoul, Korea

*Corresponding Author : Jae Kwang Ryu, Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul, Republic of Korea, Tel: +82-2-3010-5421, E-mail: huhjoon11@naver.com

ABSTRACT

Purpose: ^{18}F -FET, a radiopharmaceutical based on a Tyrosine amino acid derivative using the Sodium-Potassium Pump-independent Transporter (System L) for non-invasive evaluation of primary, recurrent, and metastatic brain tumors, exhibits distinct characteristics. Unlike the widely absorbed ^{18}F -FDG in both tumor and normal brain tissues, ^{18}F -FET demonstrates specific uptake only in tumor tissue while almost negligible uptake in normal brain tissue. This study aims to compare and evaluate the usefulness of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FET Brain PET/CT quantitative analysis in brain tumor diagnosis. **Materials and Methods:** In 46 patients diagnosed with brain gliomas (High Grade: 34, Low Grade: 12), Brain PET/CT scans were performed at 40 minutes after ^{18}F -FDG injection and at 20 minutes (early) and 80 minutes (delay) after ^{18}F -FET injection. SUV_{max} and SUV_{peak} of tumor areas corresponding to MRI images were measured in each scan, and the SUV_{max} -to- SUV_{peak} ratio, an indicator of tumor prognosis, was calculated. Differences in SUV_{max} , SUV_{peak} , and SUV_{max} -to- SUV_{peak} ratio between ^{18}F -FDG and ^{18}F -FET early/delay scans were statistically verified using SPSS (ver.28) package program. **Results:** SUV_{max} values were 3.72 ± 1.36 for ^{18}F -FDG, 4.59 ± 1.55 for ^{18}F -FET early, and 4.12 ± 1.36 for ^{18}F -FET delay scans. The highest SUV_{max} was observed in ^{18}F -FET early scans, particularly in HG tumors (4.85 ± 1.44), showing a slightly more significant difference ($P < 0.0001$). SUV_{peak} values were 3.33 ± 1.13 for ^{18}F -FDG, 3.04 ± 1.11 for ^{18}F -FET early, and 2.80 ± 0.96 for ^{18}F -FET delay scans. The highest SUV_{peak} was in ^{18}F -FDG scans, while the lowest was in ^{18}F -FET delay scans, with a more significant difference in HG tumors ($P < 0.001$). SUV_{max} -to- SUV_{peak} ratio values were 1.11 ± 0.09 for ^{18}F -FDG, 1.54 ± 0.22 for ^{18}F -FET early, and 1.48 ± 0.17 for ^{18}F -FET delay scans. This ratio was higher in ^{18}F -FET scans for both HG and LG tumors ($P < 0.0001$), but there was no statistically significant difference between ^{18}F -FET early and delay scans. **Conclusion:** This study confirms the usefulness of early and delay scans in ^{18}F -FET Brain PET/CT examinations, particularly demonstrating the changes in objective quantitative metrics such as SUV_{max} , SUV_{peak} , and introducing the SUV_{max} -to- SUV_{peak} ratio as a new evaluation metric based on the degree of tumor malignancy. This is expected to further contributions to the quantitative analysis of Brain PET/CT images.

Key words: Brain tumor, ^{18}F -FET, SUV_{max} -to- SUV_{peak} ratio

서론

원발성 뇌종양은 성인의 경우 연간 100,000명당 약 14.8명 정도의 발병률을 보인다[1].

WHO (World Health Organization)에 의한 뇌종양 분류 기준은 4단계로 나누어지며, 1단계 및 2단계는 발현 과정이 장기화되고 아 작은 치명적이지 않은 저등급(Low Grade) 병변으로 분류된다. 이후 3단계 및 4단계는 치료하지 않고 방치할 경우 사망의 가능성이 높은 고등급(High Grade) 병변으로 분류된다[2]. 따라서 정확한 뇌종양의 진단 및 단계 부여는 안정적인 치료를 시작하고 질환의 예 후를 개선하는 데 임상적으로 매우 중요한 의미를 갖는다. 방사성 동위원소를 이용한 Brain PET/CT 검사는 뇌종양을 정확히 진단하 고 평가하는데 도움을 준다. 이때 이용되는 PET 영상용 방사성추적자에는 여러 가지가 있으며[3] 그 중 대표적으로 이전부터 연구 및 진단에 사용되어 뇌종양 진단의 표준으로 잘 알려진 ^{11}C -Methionine은 20분의 짧은 반감기를 가지고 있어서 Cyclotron이 없는 기 관에서는 임상에 적용하기 어려운 제한점이 있기에 최근까지도 계속 ^{18}F 에 표지된 방사성추적자가 개발되고 있다[4]. 그 중 가장 대 표적인 의약품으로 국내 식품의약품안전처(Korea Food & Drug Administration, KFDA)에 허가를 획득한 ^{18}F -FDOPA (6-(18)F-fluoro-L-dopa)가 있으며, 현재 일부기관에서 자체 생산 또는 일반적으로 협력업체를 통한 외부 구매로 사용 중에 있다. 대부분의 의약품들은 대체로 pH가 중성 상태에서 최종 합성이 대부분 이루어지지만, 예외적으로 ^{18}F -FDOPA는 pH 2~3의 강산성으로 합성이 진행되어 이 를 직접 환자에게 투여 시 심한 통증 및 체내 위험성을 유발 할 수 있기에 최종 합성 전이나 또는 주사 직전 반드시 중화 과정을 통한 pH 조절이 필요한 특징이 있다. 반면 최근 들어 소수 기관에서 사용 중인 ^{18}F -FET (O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine)의 경우는 생산 시 합성 과정이나 수율 면에서 모두 ^{18}F -FDOPA 보다 우수하고 생산이 상대적으로 용이하여 편리성이 높은 반면, 현재 우리나라에서는 식품의약품안전처(Korea Food & Drug Administration, KFDA) 허가 약제가 아닌 일반 조제실 제제로 분류되어 있기에, 공식적으로 완 제 의약품 형태로의 외부 판매 및 구매가 불가능 하여 Cyclotron과 합성 장치가 없는 의료기관에서는 사용상 어려움이 있는 게 단점 이다[5-8]. 현재 ^{18}F -FET 약제는 2018년 신의료기술평가위원회 심의를 통과하여 안전성과 유효성을 인정받았고, 2019년 일정 부분 보험급여가 적용되며 제도권 내로 안정하게 되어 임상에서 사용가능하게 되었다[9]. 이에 본 연구는 뇌종양 진단에 있어 앞으로 더 욱 활발한 연구 및 임상 사용이 기대되는 ^{18}F -FET 의약품의 영상 특성을 ^{18}F -FDG (18[F]Fluorodeoxyglucose) Brain PET/CT 영상과 상 호 비교하여 ^{18}F -FET Brain PET/CT의 유용성을 평가하고자 한다[10-13].

대상 및 방법

^{18}F -FDG와 ^{18}F -FET를 이용하여 Brain PET/CT 검사를 모두 진행하고, 뇌신경교종(HG:34명, LG:12명)으로 확진된 46명의 환자를 연구 대상으로 분석하였다. ^{18}F -FDG Brain PET/CT는 방사성의약품 주사 40분 경과 후 15분간 방출 영상 획득, ^{18}F -FET Brain PET/CT는 방사성의약품 주사 20분(초기) 및 80분(지연) 경과 후 20분간 방출 영상을 획득하였다. 사용된 장비는 Discovery 690 (General Electric Healthcare, USA), Discovery 690 Elite (General Electric Healthcare, USA), Discovery 710 (General Electric Healthcare, USA) PET/CT scanner를 사용하였으며, CT 및 PET 영상의 획득 및 재구성 조건은 아래 Table 1, Table 2 와 같다.

Table 1. Scan and reconstruction parameters for ^{18}F -FDG and ^{18}F -FET CT image.

Protocol	CT Scan Parameters				Reconstruction Parameters			
	kVp	mA	Rotation Time (sec/rot)	Detector Collimation (mm)	Pitch Speed (mm/rot)	Slice Thickness (mm)	Interval (mm)	
Brain	120	25	0.5	D690	40	0.984:1	3.75	3.27
				D710				
				D690	20	0.938:1		
				Elite				

Table 2. Scan and reconstruction parameters for ^{18}F -FDG PET image.

Protocol	PET Scan Parameters		Reconstruction Parameters				
			3D Iterative Reconstruction				
	Scan Duration	FOV (mm)	Recon Method (Iteration/subset)	FWHM (mm)	Matrix Size	Voxel Size (mm)	Zoom
FDG	15 min (5min*3F)	250	VPHD* (2/24)	2.0	256*256	0.98*0.98*3.27	1.0

*VPHD: VUE Point HD(Fully 3D Iterative Reconstruction, Non-TOF without PSF modeling)

Table 3. Scan and reconstruction parameters for ^{18}F -FET PET image.

Protocol	PET Scan Parameters		Reconstruction Parameters				
			3D Iterative Reconstruction				
	Scan Duration	FOV (mm)	Recon Method (Iteration/subset)	FWHM (mm)	Matrix Size	Voxel Size (mm)	Zoom
FET	20 min (5min*4F)	250	VPFX-S† (4/24)	2.0	256*256	0.98*0.98*3.27	1.0

†VPFX-S: VUE Point FX(Fully 3D Time-of-Flight Iterative Reconstruction, TOF-OSEM with PSF modeling)

1. ^{18}F -FDG Brain PET/CT와 ^{18}F -FET Brain PET/CT 영상의 정량 분석

전통적으로 종양의 악성 정도나 예후를 정량적으로 평가하는 주요 지표인 SUV_{max} 와 SUV_{peak} , 또한 뇌종양 진단 및 치료 계획에 도움을 주는 지표인 SUV_{max} 를 SUV_{peak} 로 나눈 $\text{SUV}_{\text{max-to-SUV}_{\text{peak}}}$ ratio, 마지막으로 종양 영역과 정상 조직 간의 상대적인 차이를 평가하는 데 사용되는 T/N(Tumor to Normal tissue) ratio를 각각의 영상에서 평가하였다. 평가는 MRI 영상과 일치하는 종양 부위에 관심 영역을 설정하여 SUV_{max} , SUV_{peak} 를 측정하고, $\text{SUV}_{\text{max-to-SUV}_{\text{peak}}}$ ratio를 다음의 (Eq. 1)을 통해 산출하였다.

$$\text{SUV}_{\text{max-to-SUV}_{\text{peak}} \text{ ratio}} = \frac{\text{SUV}_{\text{max}}}{\text{SUV}_{\text{peak}}} \quad (\text{Eq. 1})$$

또한, 병변이 없는 정상 소뇌 부위에서의 SUV_{max} 를 측정 후 T/N ratio를 다음 (Eq. 2)를 통해 산출하였다.

$$\text{T/N ratio} = \frac{\text{Tumor SUV}_{\text{max}}}{\text{Normal tissue SUV}_{\text{max}}} \quad (\text{Eq. 2})$$

이후 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 28을 사용하여 ^{18}F -FDG와 ^{18}F -FET 영상간 차이는 독립표본 T-검정법으로, ^{18}F -FET 영상에서 초기 및 지연 영상간의 차이는 대응표본 T-검정법으로 각각 유의수준 5% 수준에서 검증을 실시하였다.

결과

실험 결과 SUV_{max} 는 ^{18}F -FDG 3.72 ± 1.36 , ^{18}F -FET 초기 4.59 ± 1.55 , 지연 4.12 ± 1.36 으로 ^{18}F -FET 초기 영상에서 가장 높았으며, 고등급 종양에서 4.85 ± 1.44 로 조금 더 유의한 차이가 있었다($P < 0.0001$)(Fig. 1).

SUV_{peak} 는 ^{18}F -FDG 3.33 ± 1.13 , ^{18}F -FET 초기 3.04 ± 1.11 , 지연 2.80 ± 0.96 으로 ^{18}F -FDG 영상에서 높고 ^{18}F -FET 지연 영상에서 가장 낮았으며, 고등급 종양에서 더욱 유의한 차이가 있었다($P < 0.001$)(Fig. 2).

$\text{SUV}_{\text{max-to-SUV}_{\text{peak}}}$ ratio는 ^{18}F -FDG 1.11 ± 0.09 , ^{18}F -FET 초기 1.54 ± 0.22 , 지연 1.48 ± 0.17 으로 ^{18}F -FDG 영상보다 ^{18}F -FET 영상에서

고등급 종양 및 저등급 종양 모두 높았으나($P<0.0001$), ^{18}F -FET 초기와 지연 영상 간의 차이에서는 각각 $P=0.142$, $P=0.204$ 로 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 3).

T/N ratio는 ^{18}F -FDG 0.93 ± 0.58 , ^{18}F -FET 초기 3.69 ± 1.42 , 지연 3.42 ± 1.15 으로 ^{18}F -FET 초기 영상에서 가장 높았으며, 고등급 및 저등급 종양에서 ^{18}F -FDG와 ^{18}F -FET 초기 및 지연 영상 모두 유의한 차이가 있었지만($P<0.0001$), 저등급 종양에서 ^{18}F -FET 초기와 지연 영상 간의 차이에서는 $P=0.678$ 로 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 4).

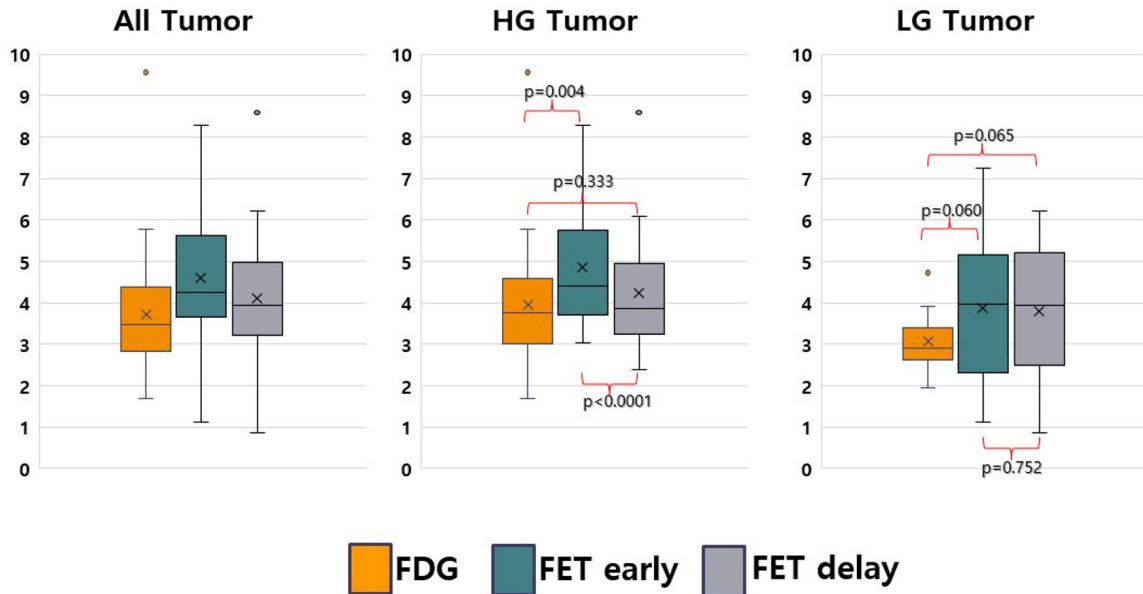


Fig. 1. The SUV_{max} values were 3.72 ± 1.36 for ^{18}F -FDG, 4.59 ± 1.55 for ^{18}F -FET early, and 4.12 ± 1.36 for ^{18}F -FET delayed images, ^{18}F -FET early's value is higher than the others, particularly in high-grade tumors (4.85 ± 1.44), showing more significant difference ($P<0.0001$).

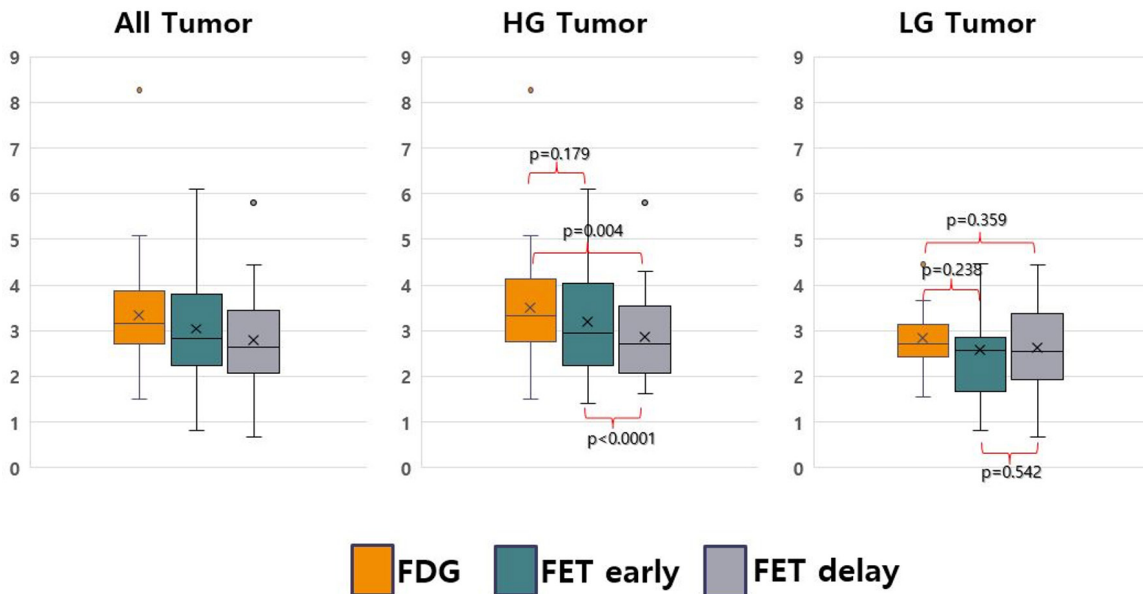


Fig. 2. The SUV_{peak} values were 3.33 ± 1.13 for ^{18}F -FDG, 3.04 ± 1.11 for ^{18}F -FET early, and 2.80 ± 0.96 for ^{18}F -FET delayed images. SUV_{peak} was more higher in ^{18}F -FDG images with a significant difference observed in high-grade tumors ($P<0.001$).

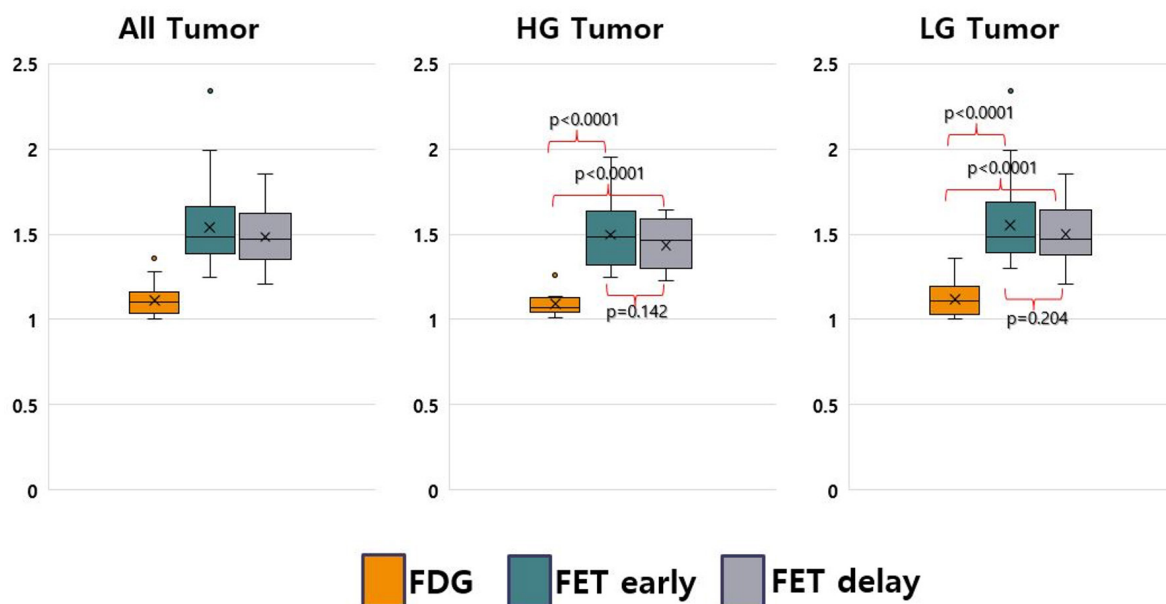


Fig. 3. The $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{SUV}_{\text{peak}}$ ratio was 1.11 ± 0.09 for ^{18}F -FDG, 1.54 ± 0.22 for ^{18}F -FET early, and 1.48 ± 0.17 for ^{18}F -FET delayed images. Early and delay ^{18}F -FET images ratio were higher than ^{18}F -FDG images in both high and low-grade tumors compared to ^{18}F -FDG images ($P < 0.0001$). However, there was no statistically significant difference between ^{18}F -FET early ($P = 0.142$) and delayed images ($P = 0.204$).

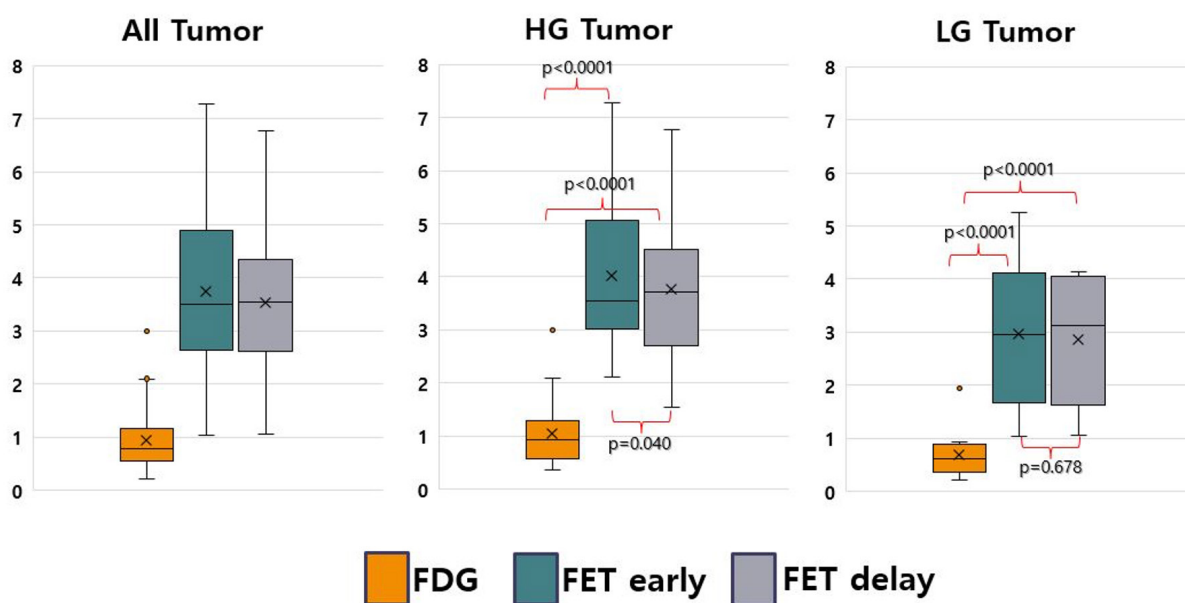


Fig. 4. The T/N ratio was 0.93 ± 0.58 for ^{18}F -FDG, 3.69 ± 1.42 for ^{18}F -FET early, and 3.42 ± 1.15 for ^{18}F -FET delayed images. ^{18}F -FET early images ratio was higher than the other images, showing a significant difference in both high and low-grade tumors compared to ^{18}F -FDG ($P < 0.0001$). However, there was no statistically significant difference between ^{18}F -FET early and delayed images in low-grade tumors ($P = 0.678$).

고찰

본 연구는 뇌종양 진단에 사용되고 있는 ^{18}F -FDG와 ^{18}F -FET를 이용한 Brain PET/CT 영상을 중심으로 정량적 수치들을 비교 분석하여 ^{18}F -FET 영상 검사의 상대적인 유용성을 확인하고자 하였다. ^{18}F -FET 영상에서 SUV_{peak} 값을 제외한 SUV_{max} , $\text{SUV}_{\text{max-to-SUV}_{\text{peak}}}$ ratio, T/N ratio의 정량분석 수치가 모두 ^{18}F -FDG 영상보다 높게 측정됨을 확인하였고 이는 통계적으로도 매우 유의한 차이를 보였다.

일반적으로 ^{18}F -FDG와 ^{18}F -FET를 이용한 Brain PET/CT 영상 모두 종양의 확인이 가능하다고 보고되고 있으나, 좀 더 예민하고 정확한 뇌종양만의 병기 설정 및 원격 전이 유무 확인을 위해서라면 ^{18}F -FET 영상 검사에서 더욱 민감도를 높일 수 있으며, 이는 추가적인 동적 검사 또는 시간차를 두고 2회 진행하는 초기, 지연 영상 검사에서의 섭취 양상을 비교함으로써 더욱 정확성을 높일 수 있다[14-17]. ^{18}F -FET 검사에서 추가적인 동적 검사 진행은 대부분 주사 직후부터 30-40분간 영상을 연속적으로 획득하는데, 이는 통상적인 정적 검사만을 기본으로 생각하는 환경에서는 추가 진행시간 마련 등의 문제로 기타 여러 가지 실무 현장에서의 어려움이 발생할 가능성이 존재한다.

^{18}F -FET의 대뇌 섭취 양상은 종양의 병기에 따라 다른 양상을 보이는데, 이는 ^{14}C -Methionine 또는 ^{18}F -FDOPA 등의 동일 아미노산 방사성추적자에서는 관찰되지 않는 ^{18}F -FET의 특별한 특징으로[8, 18] 고등급 종양에서는 초기에 최대 섭취를 보인 후 시간이 지남에 따라 섭취가 감소하는 반면, 저등급 종양에서는 섭취가 완만하게 증가 또는 일정하게 유지되는 경향을 보인다. 따라서 본 논문에서도 저등급 종양보다는 고등급 종양에서 측정된 정량 값들이 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 또한 초기 영상에서의 SUV_{max} , $\text{SUV}_{\text{max-to-SUV}_{\text{peak}}}$ ratio, T/N ratio의 정량분석 수치가 지연 영상에 비해 높게 나오는데, 이는 시간이 지날수록 종양 조직에 비해 뇌 조직에서의 배후방사능 섭취가 서서히 소실되면서 나타난 차이로 이해할 수 있겠다.

결론

본 연구는 ^{18}F -FET Brain PET/CT 검사와 ^{18}F -FDG Brain PET/CT 검사의 정량분석 수치를 비교하였고, ^{18}F -FET Brain PET/CT 검사에서 SUV_{peak} 값을 제외한 다른 모든 정량분석 수치가 ^{18}F -FDG Brain PET/CT 검사보다 상대적으로 높은 값을 보여주었으며, 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 또한 ^{18}F -FET Brain PET/CT 검사에서 초기 및 지연 영상 획득 진행의 유용성을 확인하였으며, 특히 종양의 중증도 차이에 따라 SUV_{max} , SUV_{peak} , T/N ratio 같은 객관적 정량 지표의 변화 및 새로운 평가 지표로 $\text{SUV}_{\text{max-to-SUV}_{\text{peak}}}$ ratio를 제시함으로써 Brain PET/CT 영상 분석에 도움을 줄 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008;113(Suppl 7):1953-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23741>
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
3. Sharma A, McConathy J. Overview of PET tracers for brain tumor imaging. *PET Clin*. 2013;8(2):129-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2013.02.001>
4. Katsanos AH, Alexiou GA, Fotopoulos AD, Jabbour P, Kyritsis AP, Sioka C. Performance of ^{18}F -FDG, ^{11}C -methionine, and ^{18}F -FET PET for glioma grading: a meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2019;44(11):864-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000002654>
5. Yu J, Zheng J, Xu W, Weng J, Gao L, Tao L, et al. Accuracy of ^{18}F -FDOPA positron emission tomography and ^{18}F -FET positron emission tomography for differentiating radiation necrosis from brain tumor recurrence. *World Neurosurg*. 2018;114:e1211-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.179>

6. Kang R, Lee J, Ko H, Ryu J, Nam K. A study on analysis of contrasts and variation in SUV with the passage of uptake time in ^{18}F -FDOPA brain PET/CT. *Korean J Nucl Med Technol*. 2019;23(1):10-5. Retrieved from <https://koreascience.kr/article/JAKO201924064455610.pdf>
7. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, et al. Prognostic significance of dynamic ^{18}F -FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med*. 2015;56(1):9-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.114.144675>
8. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of ^{18}F -FET and ^{18}F -DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro Oncol*. 2014;16(3):434-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/not199>
9. Kim SH, Kim SH, Lee K, Ko J. [^{18}F]플루오로에틸-L-티로신 양전자방출단층촬영/양전자방출전산화단층촬영. *신의료기술평가 보고서*. 2018;1(10):1-109. Retrieved from <https://www.dbpia.co.kr/Journal/articleDetail?nodeId=NODE09899584>
10. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of ^{18}F -FET versus ^{18}F -FDG PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2016;18(3):426-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nov148>
11. 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: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2009.05.005>
12. Mercieca S, Belderbos J, van Loon J, Gilhuijs K, Julyan P, van Herk M. Comparison of SUVmax and SUVpeak based segmentation to determine primary lung tumor volume on FDG PET-CT correlated with pathology data. *Radiother Oncol*. 2018;129(2):227-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2018.06.028>
13. Minamimoto R, Saginoya T, Kondo C, Tomura N, Ito K, Matsuo Y, et al. Differentiation of brain tumor recurrence from post-radiotherapy necrosis with ^{11}C -methionine PET: visual assessment versus quantitative assessment. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132515. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132515>
14. Langen KJ, Stoffels G, Filss C, Heinzel A, Stegmayr C, Lohmann P, et al. Imaging of amino acid transport in brain tumours: positron emission tomography with O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Methods*. 2017;130:124-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2017.05.019>
15. Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, et al. Dynamic O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy. *Clin Nucl Med*. 2011;36(10):841-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182291b40>
16. Weckesser M, Langen KJ, Rickert CH, Kloska S, Straeter R, Hamacher K, et al. O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(4):422-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-004-1705-8>
17. Calcagni ML, Galli G, Giordano A, Taralli S, Anile C, Niesen A, et al. Dynamic O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine (^{18}F -FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy. *Clin Nucl Med*. 2011;36(10):841-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182291b40>
18. 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: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-007-0534-y>
19. Moulin-Romsée 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 ^{11}C -methionine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(12):2082-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-007-0557-4>