



· 专家述评 ·



管一晖，主任医师，教授，博士研究生导师。复旦大学附属华山医院核医学科/PET中心主任，国家老年疾病临床医学研究中心（华山）PI，复旦大学中西医结合研究院分子影像暨转化医学中心所长，复旦大学医学功能与分子影像研究所副所长。中国医院协会医学影像中心分会副主任委员，上海市中西医结合学会核医学专业委员会副主任委员，中国医学装备协会核医学装备与技术专业委员会常务委员，上海市抗癌协会肿瘤核医学专业委员会副主任委员，上海市医师协会核医学医师分会顾问。长期从事肿瘤、神经系统疾病的分子影像诊断及研究工作。在*Nature Communications*、*Molecular Psychiatry*、*Alzheimer's & Dementia*、*eBioMedicine*、*Journal of Nuclear Medicine*、*European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*等杂志发表论文近200篇。主持国家自然科学基金3项，以及上海市申康重大临床研究疑难疾病精准诊治攻关项目、复旦大学先导项目、上海市科学技术委员会重点项目及产学研项目、国家重大慢性非传染性疾病防控研究项目等多项课题。曾获得中国石油和化学工业联合会技术发明三等奖、教育部技术进步二等奖、上海市科学技术三等奖等多项奖项。曾荣获全国优秀科技工作者、优秀华山人名誉称号。《肿瘤影像学》《中华核医学与分子影像学杂志》常务编委。

脑肿瘤的PET/MRI研究进展及展望

管一晖

复旦大学附属华山医院核医学科/PET中心，上海 200235

[摘要] 正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）与氨基酸示踪剂所提供的脑肿瘤（尤其是胶质瘤）的生物学特征已超越了传统结构磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI），可用于脑肿瘤初始诊断、肿瘤边缘的描绘、手术和放射治疗的计划制订、残留肿瘤的评估及治疗后反应的评估。PET/MRI一体化成像允许在一次检查中同时获取PET和功能MRI序列多个参数，减少扫描时间，氨基酸PET与功能MRI [弥散加权成像（diffusion-weighted imaging, DWI）或灌注加权成像（perfusion weighted imaging, PWI）] 空间分布一致性虽然存在争议，但毋庸置疑的是，多模态检查模式对脑胶质瘤的功能学评估提供了重要的互补信息。本述评旨在简述脑肿瘤各种氨基酸示踪剂，以及对氨基酸PET/MRI在胶质瘤治疗中的临床应用的实际理解，另外还概述了新型放射性示踪剂转化进展，展望氨基酸PET/MRI放射组学、机器学习和成本效益方面的未来应用前景。

[关键词] 脑肿瘤；胶质瘤；正电子发射断层成像；磁共振成像

中图分类号：R739.41；R445.2；R445.6 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2024.02.002

Advances and prospects of PET/MRI of brain tumors GUAN Yihui (Department of PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China)

Correspondence to: GUAN Yihui E-mail: guanyihui@hotmail.com

[Abstract] Positron emission tomography (PET) and amino acid tracers provide a biological characterization of brain tumors (especially gliomas) beyond conventional structural magnetic resonance imaging (MRI), and can be used for initial diagnosis of brain tumors, mapping of tumor margins, planning of surgery and radiation therapy, evaluation of residual tumors, and evaluation of post-treatment response. Integrated PET/MRI allows simultaneous acquisition of PET and multiple parameters including functional

基金项目：国家自然科学基金（82302337）

通信作者：管一晖 E-mail: guanyihui@hotmail.com

MRI sequences in a single examination, reducing scan time. While the consistency of the spatial distribution of amino acid PET with functional MRI [diffusion-weighted imaging (DWI) or perfusion weighted imaging (PWI)] is controversial. There is no doubt that the multimodal examination model provides important complementary information for the functional assessment of brain gliomas. This review aimed to provide a concise overview of the various amino acid tracers in brain tumors, as well as a practical understanding of the clinical applications of amino acid PET/MRI in the treatment of glioma, in addition to an overview of the progress in the transformation of novel radioactive tracers, the prospects for future applications in amino acid PET/MRI radiomics and machine learning and cost-effectiveness.

[Key words] Brain tumor; Glioma; Positron emission tomography; Magnetic resonance imaging

检测脑肿瘤的常规神经成像方式是对比增强磁共振成像 (contrast-enhanced magnetic resonance imaging, CE-MRI), 这是脑肿瘤临床管理策略的关键部分, 应用于包括诊断、治疗反应评估及预后预测等方面^[1]。神经MRI在初诊中起着关键作用, 但不能完全确定肿瘤的特征。标准MRI有其不可避免的应用局限性, 如传统MRI技术在预后预测方面的效能有限, 与肿瘤遗传谱数据的相关性有限, 而肿瘤遗传谱数据对于肿瘤患者的预后预测越来越重要^[2]。另外, 标准MRI因不能区分治疗反应 (包括放射性坏死) 与肿瘤进展, 在反应评估和治疗监测方面的应用也受到限制。鉴于以上限制, 显然需要更复杂、先进的神经成像模式以弥补现有标准成像的不足。非侵入性氨基酸正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 和功能MRI技术的异军突起将满足这一神经成像临床需求。特别是随着PET/MRI一体化成像系统的推广应用, 将进一步促进神经肿瘤成像能力的提升^[3]。

胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤, 占中枢神经系统原发性肿瘤的25%, 中枢神经系统恶性肿瘤的80%。尽管组织病理学检查仍然是神经胶质瘤诊断和分级的金标准, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2021年依据组织学和分子水平检测结果将中枢神经系统肿瘤合并为4级分类, 这种综合分类方法旨在提高客观性及诊断准确度, 对预后进行分层, 以更好地指导脑肿瘤患者的临床治疗。此外, 2023年11月神经肿瘤反应评价 (response assessment of neuro-oncology, RANO) 标准更新^[4], 主要包括PET及数据分析各项要点, 以补充MRI在胶质瘤的临床管理, 区分治疗相关的反应性改变与真正的肿

瘤进展, 推荐MRI术后随访的同时行氨基酸PET检查。胶质瘤在MRI上的增强特征是血脑屏障破坏的继发效应改变, 对神经胶质瘤的诊断既不敏感也不特异, 大多数低级别神经胶质瘤 (low grade glioma, LGG) 和多达1/3的高级别神经胶质瘤 (high grade glioma, HGG) 在MRI上没有增强^[5]。与此同时, 其他包括感染、脱髓鞘疾病和放射性坏死等情况, 也可能表现出MRI强化特征。因此, MRI特殊功能序列显像和分子显像PET有助于应对这些临床诊断的挑战。

1 ¹⁸F-FDG和氨基酸类PET探针

¹⁸F-FDG PET长期以来被用于各种肿瘤的成像, 在脑胶质瘤中的葡萄糖高代谢可能是由增殖过程引起的能量需求增加、癌基因表达引起的葡萄糖转运体过表达和己糖激酶活性失调共同作用的结果^[6]。因此, 依据¹⁸F-FDG代谢的高、低差异可以区分LGG和HGG^[7], 另外通过半定量参数, ¹⁸F-FDG PET也有助于鉴别原发性中枢神经系统淋巴瘤与胶质母细胞瘤^[8]。尽管¹⁸F-FDG PET在脑肿瘤中有临床用途, 但其应用受到较多限制。首先, 因为它在正常灰质中有很高的生理性摄取, 这可能使LGG的检测具有挑战性。此外, 区分炎症性与肿瘤性病变也同样困难。因此, 人们的注意力转向PET示踪剂的开发和评价, 如标记氨基酸类似物, 它们可以通过特异性转运体轻易地穿过完整的血脑屏障。此外, PET/MRI的引入已经彻底改变了脑肿瘤成像, 其允许对形态、功能、各代谢靶点进行综合评估。神经肿瘤学中靶向氨基酸转运体1和2的氨基酸PET示踪剂显像胶质瘤的证据正在增加^[9], ¹¹C-MET、¹⁸F-FET、¹⁸F-FDOPA也是应用最为广泛的氨基酸类探针。近年来亦有将¹⁸F-FACBC示踪剂用于胶

质瘤显像,且被纳入神经肿瘤疗效评估组所发布的针对成人弥漫型胶质瘤的RANO 2.0中。这些示踪剂的脑肿瘤成像已被证明效能相当^[10-11],并且针对¹¹C-MET^[12]和¹⁸F-FET^[13]建立了相应的肿瘤摄取阈值以勾画未经治疗的胶质瘤的代谢体积,此类探针在肿瘤性病变与非肿瘤性病变、HGG与LGG、假性进展与复发鉴别中具有重要作用;另外氨基酸PET在胶质瘤分子病理学标志物

IDH或1p/19q、脑中线胶质瘤H3K27M表型预测中亦有研究。¹⁸F-FET PET动态扫描通过生成时间-活度曲线来表征胶质瘤中FET动力学模式,在各种氨基酸探针中,FET动态扫描所获得的参数具备特定的附加临床价值,标准40或50 min的动态采集获得峰值时间、时间-活度曲线特征有助于区分HGG和LGG,可对脑肿瘤治疗假性进展或复发进行鉴别(表1)^[14]。

表1 各类氨基酸PET探针的显像方案及图像分析要点

探针	推荐注射剂量/mBq	静态采集方案	动态采集 (弹丸注射伊始开始)	勾画肿瘤体积设定阈值	重建方式
¹¹ C-MET	370~555	注射10 min后采集20 min	40 min	TBR 1.3	均推荐OSEM重建
¹⁸ F-FET	185~200	注射后20 min后采集20 min	40~50 min	TBR 1.6	
¹⁸ F-FDOPA	185~200	注射10~30 min后采集20 min	75 min	TBR 2.0	
¹⁸ F-FACBC	185~399	注射45~65 min开始采集20 min	60 min	TBR 2.0	

TBR: 肿瘤靶本比(tumor to background ratio)。

2 多模态PET/MRI在胶质瘤治疗中的对照研究

毫无疑问,新型PET分子探针和高级MRI序列的联合应用将有助于脑内病变的鉴别。EANM/EANO/RANO/SNMMI联合指南^[14]中关于在临床成像中使用氨基酸PET探针的应用通常分为4类:① 诊断和分级;② 无创肿瘤基因分型;③ 肿瘤边缘划定用于放射治疗计划;④ 疾病和治疗监测。而用于临床神经肿瘤成像的MRI技术主要是弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)和磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)。虽然关于最佳技术和实施的PET/MRI共识指南仍有待建立,但在PET/MRI扫描序列流程中添加多个功能学MRI序列是非常有必要的。迄今为止,只有极少数发表的研究真正评估了脑肿瘤患者使用氨基酸一体化PET/MRI的对比分析结果。这些研究^[15-17]主要集中在模式的可行性和一致性上,部分研究^[18]关注于诊断效能。双模态的研究主要在于比较氨基酸PET和功能MRI各自获得的信息,而血流灌注和氨基酸PET的对照组合研究报告较多,早期的比较研究^[19-20]报道了动态磁敏感对比增强灌注成像(dynamic susceptibility

contrast-enhanced PWI, DSC-PWI)脑血容量和氨基酸PET在空间分布和半定量参数的良好一致性,以及两者对脑肿瘤恶性组织的立体定向取材病理学对照研究^[20];也有研究^[21-22]证实,虽然血流灌注同氨基酸PET半定量值存在相关性,但两者空间一致性较差,特别是在LGG和治疗后胶质瘤中。Filss等^[15]发现,¹⁸F-FET的代谢体积要大于局部脑血容量图所提示的肿瘤大小。Göttler等^[23]利用PET/MRI分析了30例未经治疗的胶质瘤患者的¹⁸F-FET PET代谢数据与脑血流量参数之间的关系,早期¹⁸F-FET摄取与脑血容量的相关性高于晚期¹⁸F-FET摄取。此外,MRI和脑血容量参数之间的关系可以应用于动态和静态¹⁸F-FET PET扫描。这两种成像方式确定的脑血容量和肿瘤负荷显示出适度的重叠,这些发现表明¹⁸F-FET PET/MRI与脑血容量的联合显像为胶质瘤患者提供了互补的数据;空间不一致可能在一定程度上与脑血容量成像分辨率较低有关,并且容易受到易感性伪影影响,但是两者可了解肿瘤生物学特性提供补充信息,特别是在治疗胶质瘤中,有可能实现将肿瘤复发与治疗引起的变化或低生长潜力的组织进行区分。MRS可以作为PET的补

充,用于表征脑内病变代谢改变^[24]、PET阴性病变的活检计划(使用多体素MRS)^[16, 25]和肿瘤复发的检测,但关于MRS是否可提高灵敏度或特异度的研究结果并不完全一致,而且在磁共振扫描参数和体素大小的选择上也没有形成共识。研究^[26]报告称氨基酸PET高代谢和DWI弥散性降低区域的空间具有良好的一致性,并且DWI和PET联合有助于提高诊断准确度;而其他研究^[21, 27]则报道空间相关性较差,PET联合DWI诊断价值有限。在体积分析中,氨基酸PET显示的肿瘤体积较大,DWI和PWI是比MRS更强大的功能MRI技术,MRS受限于数据质量问题,包括有限的大脑采样,¹¹C-MET和¹⁸F-FDOPA PET优于DWI和PWI。关于氨基酸PET和PWI的空间相关性所产生的研究分歧,可能是肿瘤类型和/或PWI序列的不同产生差异。尽管如此,还不能断定这些模式在空间上对所有脑肿瘤都是一致的。

总体来说,探索氨基酸PET与功能MRI的大多数研究表明,氨基酸PET在区分肿瘤特征(如组织病理学分级、肿瘤体积、IDH突变和H3K27M突变)以及检测浸润方面优于功能MRI,可用于预测和诊断复发、预测生存期。新兴的功能MRI技术已显示出对未来神经肿瘤成像的价值。MRI指纹对氨基酸PET成像分析也有意义^[28];在初步研究^[29-30]中,酰胺质子转移(amide proton transfer, APT)成像和钠MRI在某些指标上优于氨基酸PET,考虑到两种成像模式提供了互补而非重复的信息,高级神经肿瘤成像的未来方向应该集中考察并验证利用氨基酸PET与功能MRI联合显像的综合能力上。

3 PET/MRI影像组学及机器学习在胶质瘤患者中的应用

PET/MRI影像组学通过提取基于像素的纹理特征联合临床、组织病理学和分子标志物等构建胶质瘤患者相应诊断、预后或预测的数学模型,以预测胶质瘤的等级、识别IDH突变和接受一线治疗后复发高风险的患者^[31]。¹⁸F-FET PET纹理特征预测IDH突变率为93%^[32];而¹¹C-MET PET纹理特征构建的机器学习模型则可预测中枢神经系统肿瘤等级^[33]。Carles等^[34]发现,复发性胶

质母细胞瘤患者的肿瘤和非肿瘤组织的FET放射学特征显著不同,纹理特征在预测进展时间和总生存期以及定位复发部位方面具有较佳的效能;FET-PET放射组学可能有助于预后评估和识别复发性胶质母细胞瘤患者以再次进行放射治疗。

Li等^[35]重点讨论了MRI多参数放射组学在预测胶质瘤患者肿瘤残留中的作用,共计选择12个多参数MRI放射组学特征来计算放射组学评分(Rad评分)以评估肿瘤异质性,Rad评分与¹⁸F-FET PET、肿瘤增殖状况(EGFR表达及Ki-67增殖指数)显著相关,其中基于MRI的Rad评分和临床特征构建预测肿瘤残留的列线图可区分有无肿瘤残留患者的总生存期,有助于帮助术前无条件进行氨基酸PET显像的患者改善预后。Bumes等^[36]通过¹⁸F-FET PET、MRS和机器学习向量机训练分类算法预测了34例WHO II/III级胶质瘤患者的IDH分子状态,其灵敏度、特异度及准确度分别为95.5%、75.0%及88.2%。总体而言,放射组学及机器学习研究需要继续优化改进放射组学算法,以构建个性化预测和预后模型,达到潜在地支持医疗决策的目的。

4 使用氨基酸PET/MRI监测胶质瘤治疗的成本-效果

将氨基酸PET与高级MRI序列添加到标准DCE-MRI方案中时表现优越,尽管费用增加,但研究人员和临床医师考虑双模检查是值得的,因为它们通常可提供多维度互补的信息。氨基酸PET对胶质瘤术后患者的已知益处是防止不必要的治疗及其不良反应。氨基酸PET/MRI适合临床使用,¹⁸F-FET PET是评价胶质母细胞瘤治疗反应最有用的方法^[37]。Heinzel等^[38]评估了FET-PET MRI引导活检诊断胶质瘤的成本效益,FET-PET MRI使正确诊断的可能性增加18.5%;在基线情况下,1个额外准确诊断的增量成本-效果比为6 405欧元,低于在疾病更严重程度情况下的增量成本-效果比(9 114欧元)。Heinzel等^[39]研究了贝伐单抗和伊立替康治疗复发性HGG的成本效益,发现在管理患者时额外使用FET-PET可能具有成本效益。Baguet等^[40]评估了对胶质母细胞瘤患者术后和使用替莫唑胺前进行随访PET扫

描的成本效益,基于总生存率的决策树显示,使用氨基酸PET识别无疗效应答者数量比常规MRI高57.14%。一体化PET/MRI扫描仪的成本效益分析仍有待研究,需要进一步研究来指导更新治疗指南,并适时纳入更多的PET探针,鼓励医保或保险公司对这些潜在的有价值的放射性检查药物进行报销^[41]。

5 未来展望:新型PET探针的研发是突破点之一

已有多个非氨基酸PET探针被证实在脑胶质瘤中表现为高摄取,但升高的PET探针信号通常不单纯由肿瘤细胞所摄取。谷氨酰胺在胶质瘤中的浓度升高与肿瘤细胞增殖及治疗耐药性相关。谷氨酰胺氟类似物¹⁸F-fluoroglutamine可将增殖性胶质瘤与稳定性肿瘤区分开来^[42]。细胞外基质、基质细胞、免疫细胞和血管构成促进肿瘤发生的肿瘤微环境,新的治疗方法将靶向调节肿瘤微环境细胞,所以需要发现相关的可活体成像生物标志物来识别从这种治疗中受益的个体^[43]。¹⁸F-DPA714(TSPO)PET/MRI用于成像胶质瘤相关的免疫抑制肿瘤微环境,用于靶向免疫治疗、药物靶向参与和临床反应评估^[44]。瘤内缺氧与治疗抵抗有关,需要对肿瘤缺氧亚区进行调强放射治疗。¹⁸F-FMISO,一种硝基咪唑衍生物,可实现缺氧细胞成像,且是胶质母细胞瘤的生物标志物,与总生存期相关^[45],并可鉴别PD-1单抗治疗的HGG患者的假性进展与复发^[46]。¹⁸F-GE180(一种新型TSPO配体),是肿瘤异质性的成像生物标志物,在胶质母细胞瘤中具有改善的结合亲和力和高TBR,TSPO-PET可以区分潜在侵袭性胶质瘤的形式,根据WHO胶质瘤分级,TSPO PET在高级别胶质瘤中几乎100%阳性^[47]。Arg-Gly-Asp肽是一种靶向血管生成的放射性示踪剂,可结合 $\alpha v \beta 3$ 整合素并监测抗血管生成治疗效果^[48]。成纤维细胞活化蛋白 γ 68标记成纤维细胞活化蛋白抑制剂⁶⁸Ga-FAPI在IDH野生型WHO IV级胶质瘤和IDH突变型WHO III/IV级胶质瘤中摄取量增高^[49]。⁶⁸Ga-PSMA在高级别胶质瘤中呈现为高摄取^[50],有助于识别肿瘤复发

及预测生存期。虽然非氨基酸示踪剂对肿瘤细胞成像是非特异性的,但它们仍然可能被用于更好地预测肿瘤范围及评价其生物学特性,或者评估其肿瘤微环境,为免疫调节治疗寻找新的突破点,前述研究仅在少量人群中进行,还需要后续大样本研究进行验证。

6 氨基酸PET探针的应用局限性

氨基酸PET和MRI联合成像比单独检查更佳,避免了单独成像技术的局限性。随着PET和MRI技术的发展,目前已经可以快速、有效地分析各种PET和MRI参数,其临床应用的主要障碍来自于PET/MRI检查的成本以及氨基酸PET探针的有限可用性。氨基酸探针有已知的局限性,在炎症、感染、术后区域和放化疗后会出现假阳性结果。由于部分体积效应,肿瘤体积小可能导致假阴性结果,基线扫描的获取有助于比较治疗前和治疗后的影像学结果。相当大比例(30%)的II级IDH突变胶质瘤表现为氨基酸探针低摄取或者无摄取,因此氨基酸PET阴性结果并不足以排除LGG^[51]。

7 总结与展望

在当前精准和个性化医疗的时代,氨基酸PET可以为脑肿瘤患者的临床管理提供超越MRI的生物学信息,氨基酸PET/MRI在区分胶质瘤复发和治疗后改变方面具有较为理想的效能。PET和MRI的联合应用与神经肿瘤学高度相关,在未来无论是在单独的系统上还是在一体成像系统上,其应用都会增加。总而言之,将氨基酸PET与先进的MRI相结合效果显著,应用前景可期,但需要更多的研究来确定最佳的用途,规范统一化扫描方案,使其临床转化价值最大化。

[参考文献]

- [1] VILLANUEVA-MEYER J E, MABRAY M C, CHA S. Current clinical brain tumor imaging [J]. *Neurosurgery*, 2017, 81(3): 397-415.
- [2] JONSSON P, LIN A L, YOUNG R J, et al. Genomic correlates of disease progression and treatment response in prospectively characterized gliomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5537-5547.
- [3] ALMANSORY K O, FRAIOLI F. Combined PET/MRI in brain glioma imaging [J]. *Br J Hosp Med Lond*, 2019, 80(7): 380-

- 386.
- [4] WEN P Y, VAN DEN BENT M, YOUSSEF G, et al. RANO 2.0: update to the response assessment in neuro-oncology criteria for high- and low-grade gliomas in adults [J] . *J Clin Oncol*, 2023, 41(33): 5187–5199.
- [5] SCOTT J N, BRASHER P M, SEVICK R J, et al. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study [J] . *Neurology*, 2002, 59(6):947–949.
- [6] HERHOLZ K, RUDOLF J, HEISS W D. FDG transport and phosphorylation in human gliomas measured with dynamic PET [J] . *J Neurooncol*, 1992, 12(2): 159–165.
- [7] DELBEKE D, MEYEROWITZ C, LAPIDUS R L, et al. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET [J] . *Radiology*, 1995, 195(1): 47–52.
- [8] ZHOU W Y, WEN J B, HUA F C, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: differentiation from glioblastoma and correlation with DWI [J] . *Eur J Radiol*, 2018, 104: 26–32.
- [9] ALBERT N L, WELLER M, SUCHORSKA B, 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 [J] . *Neuro Oncol*, 2016, 18(9): 1199–1208.
- [10] LAPA C, LINSSENMANN T, MONORANU C M, et al. Comparison of the amino acid tracers ¹⁸F-FET and ¹⁸F-DOPA in high-grade glioma patients [J] . *J Nucl Med*, 2014, 55(10): 1611–1616.
- [11] GROSU A L, ASTNER S T, RIEDEL E, et al. An interindividual comparison of O-(2- [¹⁸F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L- [methyl-¹¹C] methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(4): 1049–1058.
- [12] KRACHT L W, MILETIC H, BUSCH S, et al. Delineation of brain tumor extent with [¹¹C] L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology [J] . *Clin Cancer Res*, 2004, 10(21): 7163–7170.
- [13] PAULEIT D, FLOETH F, HAMACHER K, et al. O-(2- [¹⁸F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas [J] . *Brain*, 2005, 128(Pt 3): 678–687.
- [14] LAW I, ALBERT N L, ARBIZU J, et al. Joint EANO/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [¹⁸F] FDG: version 1.0 [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2019, 46(3): 540–557.
- [15] FILSS C P, GALLDIKS N, STOFFELS G, et al. Comparison of ¹⁸F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors [J] . *J Nucl Med*, 2014, 55(4): 540–545.
- [16] BISDAS S, RITZ R, BENDER B, et al. Metabolic mapping of gliomas using hybrid MR-PET imaging: feasibility of the method and spatial distribution of metabolic changes [J] . *Invest Radiol*, 2013, 48(5): 295–301.
- [17] HENRIKSEN O M, LARSEN V A, MUHIC A, et al. Simultaneous evaluation of brain tumour metabolism, structure and blood volume using [¹⁸F] -fluoroethyltyrosine (FET) PET/MRI: feasibility, agreement and initial experience [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(1): 103–112.
- [18] JENA A, TANEJA S, GAMBHIR A, et al. Glioma recurrence versus radiation necrosis: single-session multiparametric approach using simultaneous O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET/MRI [J] . *Clin Nucl Med*, 2016, 41(5): e228–e236.
- [19] SADEGHI N, SALMON I, TANG B N T, et al. Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas: preliminary results [J] . *J Magn Reson Imaging*, 2006, 24(5): 989–994.
- [20] DANDOIS V, ROMMEL D, RENARD L, et al. Substitution of ¹¹C-methionine PET by perfusion MRI during the follow-up of treated high-grade gliomas: preliminary results in clinical practice [J] . *J Neuroradiol*, 2010, 37(2): 89–97.
- [21] TIETZE A, BOLDSSEN J K, MOURIDSEN K, et al. Spatial distribution of malignant tissue in gliomas: correlations of ¹¹C-L-methionine positron emission tomography and perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging [J] . *Acta Radiol*, 2015, 56(9): 1135–1144.
- [22] CICONE F, FILSS C P, MINNITI G, et al. Volumetric assessment of recurrent or progressive gliomas: comparison between F-DOPA PET and perfusion-weighted MRI [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(6): 905–915.
- [23] GÖTTLER J, LUKAS M, KLUGE A, et al. Intra-lesional spatial correlation of static and dynamic FET-PET parameters with MRI-based cerebral blood volume in patients with untreated glioma [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(3): 392–397.
- [24] MORANA G, PICCARDO A, PUNTONI M, et al. Diagnostic and prognostic value of ¹⁸F-DOPA PET and ¹H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study [J] . *Neuro-oncology*, 2015, 17(12): 1637–1647.
- [25] WIDHALM G, KRSSAK M, MINCHEV G, et al. Value of ¹H-magnetic resonance spectroscopy chemical shift imaging for detection of anaplastic foci in diffusely infiltrating gliomas with non-significant contrast-enhancement [J] . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(5): 512–520.
- [26] KARAVAEVA E, HARRIS R J, LEU K, et al. Relationship between ¹⁸F FDOPA PET uptake, apparent diffusion coefficient (ADC), and proliferation rate in recurrent malignant gliomas [J] . *Mol Imaging Biol*, 2015, 17(3): 434–442.
- [27] RAHM V, BOXHEIMER L, BRUEHLMEIER M, et al. Focal changes in diffusivity on apparent diffusion coefficient MR imaging and amino acid uptake on PET do not colocalize in nonenhancing low-grade gliomas [J] . *J Nucl Med*, 2014, 55(4): 546–550.
- [28] HAUBOLD J, DEMIRCIOGLU A, GRATZ M, et al. Non-

- invasive tumor decoding and phenotyping of cerebral gliomas utilizing multiparametric ^{18}F -FET PET-MRI and MR Fingerprinting [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2020, 47(6): 1435–1445.
- [29] PARK J E, LEE J Y, KIM H S, et al. Amide proton transfer imaging seems to provide higher diagnostic performance in post-treatment high-grade gliomas than methionine positron emission tomography [J] . *Eur Radiol*, 2018, 28(8): 3285–3295.
- [30] SHYMANSKAYA A, WORTHOFF W A, STOFFELS G, et al. Comparison of ^{18}F fluoroethyltyrosine PET and sodium MRI in cerebral gliomas: a pilot study [J] . *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(1): 198–207.
- [31] LOHMANN P, MEIBNER A K, KOCHER M, et al. Feature-based PET/MRI radiomics in patients with brain tumors [J] . *Neurooncol Adv*, 2020, 2(Suppl 4): iv15–iv21.
- [32] LOHMANN P, LERCHE C, BAUER E K, et al. Predicting *IDH* genotype in gliomas using FET PET radiomics [J] . *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13328.
- [33] RUSSO G, STEFANO A, ALONGI P, et al. Feasibility on the use of radiomics features of ^{11}C -MET PET/CT in central nervous system tumours: Preliminary results on potential grading discrimination using a machine learning model [J] . *Curr Oncol*, 2021, 28(6): 5318–5331.
- [34] CARLES M, POPP I, STARKE M M, et al. FET-PET radiomics in recurrent glioblastoma: prognostic value for outcome after re-irradiation? [J] . *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 46.
- [35] LI X R, CHENG Y, HAN X, et al. Exploring the association of glioma tumor residuals from incongruent ^{18}F FET PET/MR imaging with tumor proliferation using a multiparametric MRI radiomics nomogram [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(3): 779–796.
- [36] BUMES E, WIRTZ F P, FELLNER C, et al. Non-invasive prediction of *idh* mutation in patients with glioma WHO II/III/IV based on F-18-FET PET-guided *in vivo* 1 h-magnetic resonance spectroscopy and machine learning [J] . *Cancers*, 2020, 12(11): 3406.
- [37] LANGEN K J, HEINZEL A, LOHMANN P, et al. Advantages and limitations of amino acid PET for tracking therapy response in glioma patients [J] . *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(2): 137–146.
- [38] HEINZEL A, STOCK S, LANGEN K J, et al. Cost-effectiveness analysis of FET PET-guided target selection for the diagnosis of gliomas [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2012, 39(7): 1089–1096.
- [39] HEINZEL A, MÜLLER D, LANGEN K J, et al. The use of O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine PET for treatment management of bevacizumab and irinotecan in patients with recurrent high-grade glioma: a cost-effectiveness analysis [J] . *J Nucl Med*, 2013, 54(8): 1217–1222.
- [40] BAGUET T, VERHOEVEN J, VOS F D, et al. Cost-effectiveness of [^{18}F] fluoroethyl-L-tyrosine for temozolomide therapy assessment in patients with glioblastoma [J] . *Front Oncol*, 2019, 9: 814.
- [41] EHMAN E C, JOHNSON G B, VILLANUEVA-MEYER J E, et al. PET/MRI: where might it replace PET/CT? [J] . *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(5): 1247–1262.
- [42] EKICI S, NYE J A, NEILL S G, et al. Glutamine imaging: a new avenue for glioma management [J] . *AJNR Am J Neuroradiol*, 2022, 43(1): 11–18.
- [43] XIAO Y, YU D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J] . *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753.
- [44] ZINNHARDT B, MÜTHER M, ROLL W, et al. TSPO imaging-guided characterization of the immunosuppressive myeloid tumor microenvironment in patients with malignant glioma [J] . *Neuro-oncology*, 2020, 22(7): 1030–1043.
- [45] LEIMGRUBER A, HICKSON K, LEE S T, et al. Spatial and quantitative mapping of glycolysis and hypoxia in glioblastoma as a predictor of radiotherapy response and sites of relapse [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(6): 1476–1485.
- [46] BARAJAS R F Jr, AMBADY P, LINK J, et al. ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO) PET/MRI hypoxic fraction distinguishes neuroinflammatory pseudoprogression from recurrent glioblastoma in patients treated with pembrolizumab [J] . *Neurooncol Pract*, 2022, 9(3): 246–250.
- [47] UNTERRAINER M, FLEISCHMANN D F, VETTERMANN F, et al. TSPO PET, tumour grading and molecular genetics in histologically verified glioma: a correlative ^{18}F -GE-180 PET study [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(6): 1368–1380.
- [48] ECHAVIDRE W, PICCO V, FARAGGI M, et al. Integrin- $\alpha\text{v}\beta 3$ as a therapeutic target in glioblastoma: Back to the future? [J] . *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1053.
- [49] RÖHRICH M, LOKTEV A, WEFERS A K, et al. IDH-wildtype glioblastomas and grade III/IV IDH-mutant gliomas show elevated tracer uptake in fibroblast activation protein-specific PET/CT [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(12): 2569–2580.
- [50] XIONG M, CHEN Z H, ZHOU C, et al. PSMA PET/MR is a new imaging option for identifying glioma recurrence and predicting prognosis [J] . *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2024, 19(3): 383–395.
- [51] ZHANG-YIN J T, GIRARD A, BERTAUX M. What does PET imaging bring to neuro-oncology in 2022? A review [J] . *Cancers*, 2022, 14(4): 879.

(收稿日期: 2024-03-01 修回日期: 2024-03-26)