

# MET-PET vid lågmalignt gliom

## Ger säker vägledning för att följa sjukdomsförlopp och behandling



**ANJA SMITS**, docent, överläkare, tf lektor, Neurocentrum, enheten för neurologi  
 anja.smits@neurologi.uu.se  
**IRINA SAVITCHEVA**, ST-läkare, avdelningen för nukleärmedicin;

båda Akademiska sjukhuset, Uppsala  
**DAN RIBOM**, med dr, överläkare, neurologmottagningen, Läns-sjukhuset, Halmstad

Lågmaligna gliom hos vuxna drabbar vanligtvis tidigare friska personer med genomsnittlig ålder av 40 år. Sjukdomen är något vanligare hos män (60 procent). Vanligaste debutsymtom är epileptiska anfall; hos 65–90 procent av alla patienter med lågmalignt gliom är epilepsi det första symtomet [1]. Histologiskt är tumörerna väldifferentierade och saknar andra malignitets-tecken såsom multipla mitoser, endotelcellsproliferation och nekros [2]. Hos vuxna är de allra flesta lågmaligna gliomen av malignitetsgrad II enligt WHO's gradering. De vanligaste formerna är astrocytom, oligodendrogliom och oligoastrocytom (eller blandtumörer) WHO-grad II, och i denna artikel används termen lågmalignt gliom för dessa tre tumörformer [3].

Medianöverlevnaden för patienter med lågmalignt gliom är 5–10 år, men det finns en stor variation i kliniskt förlopp. För vissa patienter har sjukdomen ett aggressivt förlopp med progress till högmalignt gliom, medan andra har stabil sjukdom i många år. Majoriteten av patienterna utvecklar så småningom en tumör av högre malignitetsgrad. Patienter med astrocytom löper relativt hög risk för tumörprogress och därmed kortare 5-årsöverlevnad, vilken brukar anges till knappt 50 procent [4]. Patienter med oligodendrogliom har den bästa prognosen med 5-årsöverlevnad runt 70–80 procent. Det finns fall beskrivna med oligodendrogliom, där patienten har överlevt i 30–40 år. Kliniskt betar sig oligoastrocytom som en »mellanform« av astrocytom och oligodendrogliom, och 5-årsöverlevnaden hos patienter med oligoastrocytom är runt 60–70 procent.

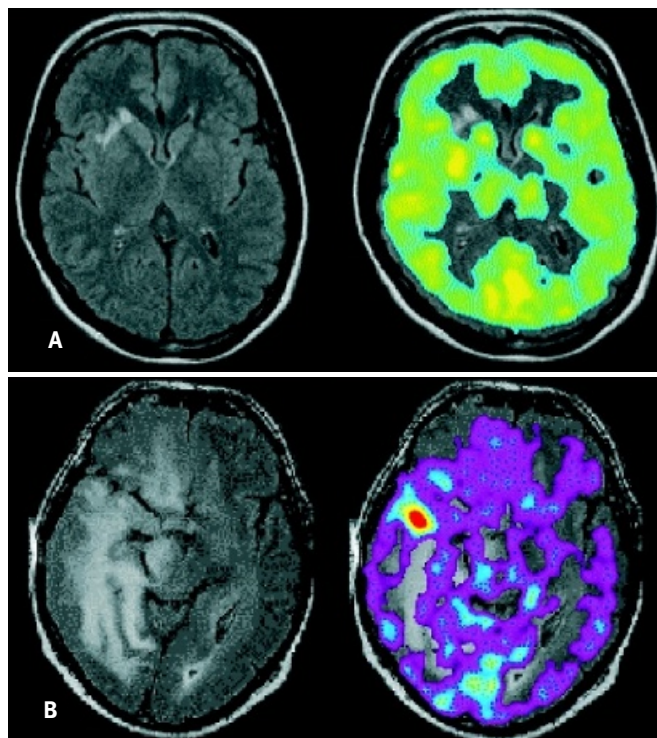
### Kliniskt omhändertagande – nationellt vårdprogram

Strikta riktlinjer saknas idag för vilka patienter som gynnas av en mer aggressiv terapi och vilka som i första hand bör följas. Såväl nationellt som internationellt har det funnits starka önskemål om enhetlig handläggning av patientgruppen, med avsikt att förbättra omhändertagandet och ge bra grund för kliniska studier.

Ett nationellt vårdprogram har därför nyligen utarbetats inom Cancerfondens nationella planeringsgrupp för CNS-tumörer med riktlinjer för ett strukturerat omhändertagande av de tre vanligaste histologiska typerna av gliom WHO-grad II (astrocytom, oligodendrogliom och oligoastrocytom) [5]. Vårdprogrammet baseras på resultaten av flera randomiserade fas III-studier av effekt och val av rätt tidpunkt för strålbehandling. En kort översikt av det aktuella kunskapsläget presenteras här.

### Kirurgisk behandling

Kontrollerade studier av kirurgisk behandling av lågmalignt



**Figur 1.** MET-PET för att differentiera mellan tumör och icke-tumör. **A.** MRT (till vänster) av en patient med misstänkt infarkt i höger hemisfär, där lågmalignt gliom inte kunde uteslutas. MET-PET (till höger) visar minskat upptag i det aktuella området och ger därmed stöd för infarktdiagnosen. **B.** MRT (till vänster) av en patient med en diffus och utbredd signalförändring i höger hemisfär som differentialdiagnostiskt kan vara vaskulärt orsakad eller av tumörgenes. MET-PET (till höger) visar tydligt ökat upptag av metionin i ett lokaliserat område, vilket talar för tumör.

gliom saknas, och den terapeutiska vinsten med kirurgisk resektion är därför inte säkert visad. Makroskopiskt radikal resektion av tumören anses dock vara förenad med bättre prognos och förlängd överlevnad [6]. Hos majoriteten är radikal resektion omöjlig på grund av tumörens läge och infiltration i om-

### SAMMANFATTAT

**Omhändertagande** av patienter med lågmalignt gliom är fortfarande en utmaning inom klinisk neuroonkologi. De flesta patienter genomgår kirurgisk resektion eller biopsi av tumören och får strålbehandling någon gång under sjukdomsförloppet.

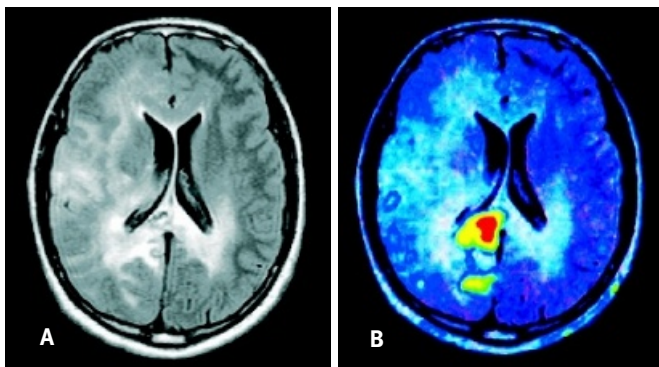
**Det kliniska förloppet** varierar dock starkt. Det är därför viktigt att välja rätt behandling och optimal tidpunkt för behandlingen. Vid låg risk för tumörprogress är det motiverat med en mer avvaktande attityd initialt med kliniska och radiologiska kontroller för att finna rätt tillfälle för behandling.

**Det saknas idag** kurativ behandling. Det är väl känt att

strålbehandling av hjärnan kan medföra allvarliga biverkningar, t ex kognitiva störningar med betydande försämring av livskvalitet. Behovet av alternativa behandlingsmetoder är stort, liksom av nya mätinstrument för att utvärdera effekten av nya behandlingar.

**Positronemissionstomografi (PET)** har visat sig vara ett värdefullt instrument för att monitorera sjukdomsförloppet hos patienter med lågmalignt gliom, identifiera patienter som lämpar sig för behandling och utvärdera terapivar.

**I denna artikel** diskuteras olika kliniska tillämpningar av <sup>11</sup>C-metionin-PET (MET-PET), illustrerade med några patientfall.



**Figur 2.** MET-PET som »guide« inför stereotaktisk biopsi.  
**A.** MRT med »fluid-attenuated inversion recovery-sequence« (FLAIR-sekvens) av en 47-årig man med stor tumörutbredning i höger och delvis vänster hemisfär. Tumören är diffus avgränsad, icke-expansiv och laddar inte kontrastmedel efter gadoliniuminjektion. Patienten har måttlig vänstersidig hemipares, nedsatt minne och fokala epileptiska anfall.  
**B.** MET-PET används för att lokalisera hot spot-områden i tumören, vilka representerar tumörens högsta metabola aktivitet. Histopatologisk diagnos (tillsammans med den radiologiska bilden) är förenlig med gliomatosis cerebri.

givande hjärna. Dessa patienter blir i stället föremål för partiell resektion eller diagnostisk biopsi. Partiell resektion har förmodligen ingen positiv effekt på patienternas överlevnad, men kan vara indicerad vid förhöjt intrakraniellt tryck, vid neurologiska bortfallssymtom som är direkt relaterade till masseffekt eller vid terapiresistent epilepsi.

### Strålbehandling

Effekten av strålbehandling för patienter med lågmalignt gliom har beskrivits i tre randomiserade studier. Studierna har fokuserats på strålningsdos (högdos mot lågdos) och tidpunkt under sjukdomsförloppet (direkt postoperativt eller vid progress).

**Dos.** Två oberoende randomiserade dos-responsstudier har inte visat någon skillnad i vare sig symptomfri överlevnad eller total överlevnad mellan de patienter som fick högdos strålbehandling och de som fick lågdos [7, 8]. Högdosgruppen (59,4 Gy) hade försämrad livskvalitet jämfört med lågdosgruppen (45 Gy) [9]. Med tanke på patienternas relativt långa förväntade överlevnad och strålbehandlingens potentiella allvarliga biverkningar är det motiverat med en relativt låg slutdos av 45–50 Gy (i  $\leq 2$  Gy-fraktioner, beroende på strålvolymen).

**Tidpunkt.** Nyligen har en interimrapport från EORTC-studien (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 22845 visat att tidig strålbehandling (adjuvant) ger något ökad symptomfri överlevnadstid. Ingen skillnad har påvisats i den totala överlevnaden mellan de patienter som fick tidig strålbehandling och de som fick strålbehandling vid progress [10].

### Kemoterapi

Dokumentationen för kemoterapi vid behandling av patienter med lågmalignt gliom är fortfarande begränsad, och det saknas prospektiva randomiserade studier [11]. PCV (prokarbazin,

**Figur 3.** MET-PET som prognostisk faktor vid sjukdomsdebut.  
**A.** Patient med lågmalignt gliom i vänster hemisfär, där MET-PET visar ett mycket lågt upptag i tumörområdet.  
**B.** Patient med en tumör av samma histologiska typ som patienten ovan i höger frontallob, där MET-PET visar tydlig hot spot i tumörens centrala område. Det högre upptaget av  $^{11}\text{C}$ -metionin vid sjukdomsdebut är korrelerat till sämre prognos med kortare överlevnad.

CCNU [lomustin] och vinkristin) har i fas II-studier hos patienter med oligodendrogliom och oligoastrocytom visat sig vara effektiv som initial terapi, dock med betydande toxicitet [12]. Temozolomid är ett peroralt cytostatikum som är godkänt för behandling av högmaligna gliom [13]. Hos patienter med progredierande lågmaligna gliom har fas II-studier med temozolomid, som både förstahands- och andrahandsbehandling efter PCV, visat lovande resultat [14, 15]. En nyligen påbörjad randomiserad fas III-EORTC-studie (EORTC 22033-26033), där flera centra i Sverige har anslutit sig, kommer att jämföra effekten av förstahandsbehandling med temozolomid gentemot effekten av strålbehandling hos patienter med lågmalignt gliom [16].

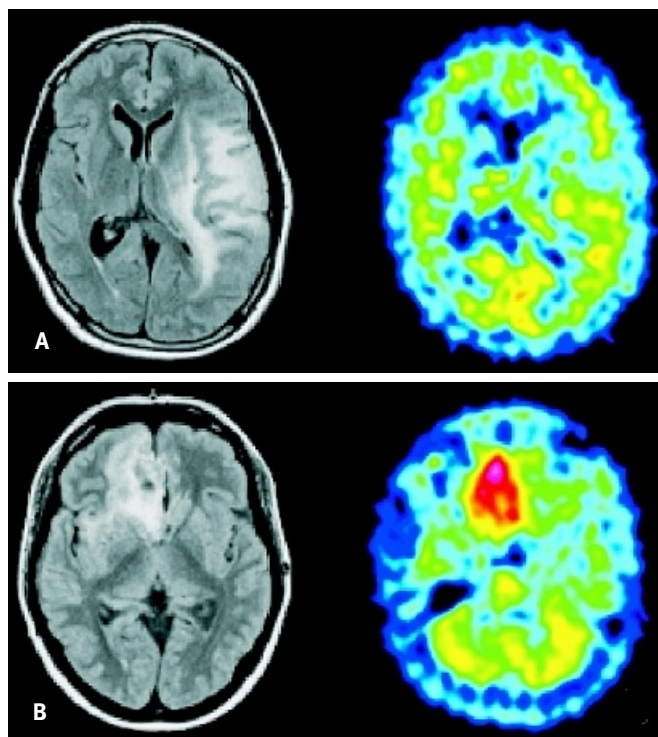
I allmänhet är oligodendrogliom mer känsliga för kemoterapi än övriga gliom. Denna kemoterapikänslighet har visats vara associerad med förlust av kromosom (»loss of heterozygosity«, LOH) 1p och 19q [17–19]. Finndet har varit något av ett genombrott inom klinisk neuroonkologi, och det har inneburit att molekylärdiagnostik av gliom som komplement till histopatologi införts i klinisk vardag. De flesta oligodendrogliom, men inte alla, uppvisar LOH 1p och/eller LOH 19q, medan endast ungefär hälften av alla oligoastrocytom har dessa kromosomförändringar.

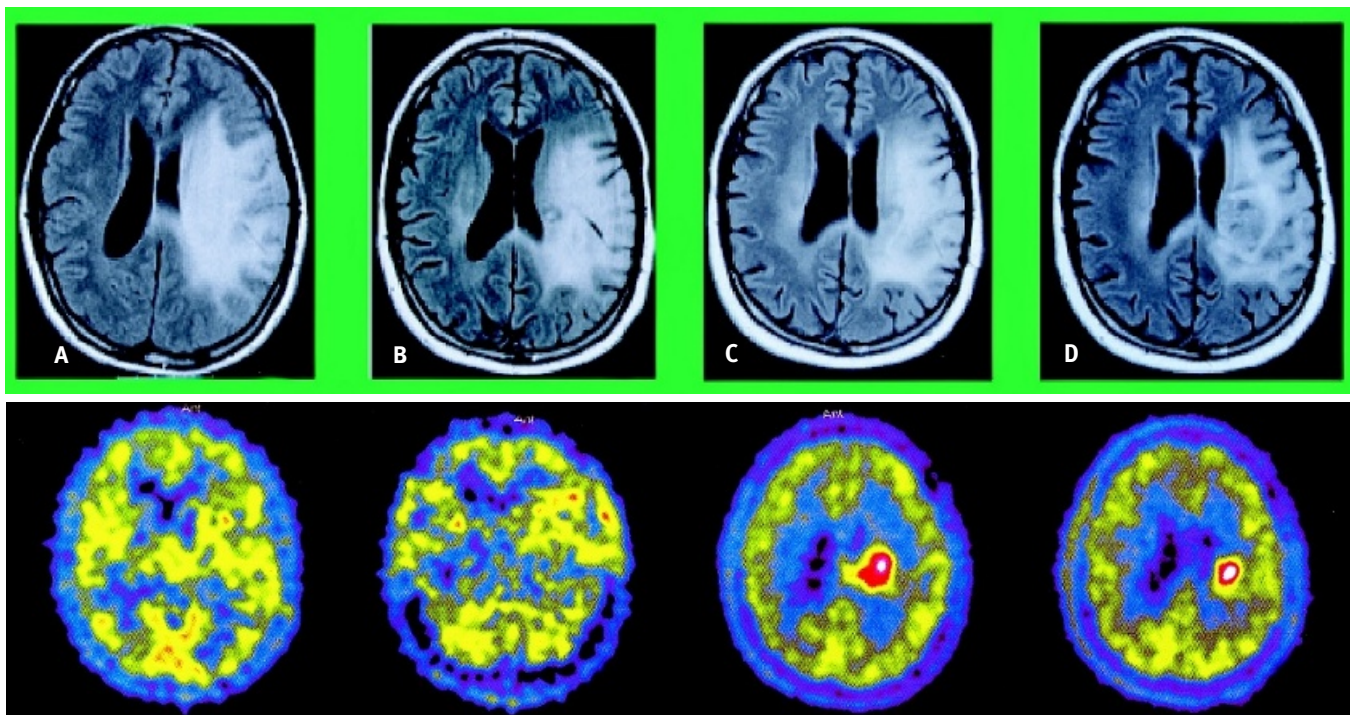
### Prognostiska faktorer: hög- och lågriskpatienter

Gynnsamma kliniska prognostiska faktorer för patienter med lågmalignt gliom är: ung ålder (<40 år), histologisk typ oligodendrogliom, gott kliniskt status (WHO-funktionsgrad  $\leq 1$ , epilepsi som enda symtom), relativt liten tumörmassa (diameter  $\leq 4$  cm) och avsaknad av kontrastuppladdning [20, 21]. Av dessa prognostiska faktorer har tumörens histologiska typ och patientens ålder vid insjuknandet störst betydelse.

### Behov av funktionella avbildningsmetoder

I det nationella vårdprogrammet rekommenderas att lågriskpatienter följs under sjukdomsförloppet, och vid första tecken på tumörprogress ska strålbehandling (eller kemoterapi med temozolomid inom ramen för den pågående EORTC-studien)





**Figur 4.** MET-PET för att identifiera tidig tumörprogress.

**A.** MRT med FLAIR-sekvens (fluid-attenuated inversion recovery-sequence) av en 24-årig tidigare frisk man som insjuknat med ett epileptiskt anfall; undersökningen visar en  $7 \times 4 \times 5$  cm stor tumör i vänster fronto-temporo-parietallob. MET-PET visar mycket lågt upptag i tumörområdet vid sjukdomsdebut. Stereotaktisk biopsi utfördes en månad senare, och PAD visade astrocytom WHO-grad II.

**B.** Ungefär 1,5 år senare har tumören en i stort oförändrad utbredning på MRT och saknar fortfarande någon säker kontrastuppladdning på T<sub>1</sub>-viktade bilder (visas inte). MET-PET ger hållpunkter för tidig tumörprogress genom ett antal nytillkomna områden i tumören med förhöjt metioninupptag, varav det högsta med ett SUV (standard uptake value) på 1,6. Patientens neurologiska status var oförändrad.

**C.** Ytterligare några månader senare fick patienten fler epileptiska anfall, och han genomgår strålbehandling. Ett år efter avslutad strålbehandling visar tumören en något minskad utbredning på MRT. MET-PET visar vid detta tillfälle dock tillkomst av ett nytt hot spot-område centralt beläget med ett SUV på 2,1. Även det totala metioninupptaget i tumören har ökat.

**D.** Ett år senare försämrades patientens tillstånd ytterligare, och han utvecklade en vänstersidig hemipares. MRT visar oförändrad tumörutbredning med tillkomst av ett område med kraftig kontrastuppladdning tydande på fokal malignifiering av tumören. MET-PET visar en motsvarande hot spot i detta område med ett SUV på 2,4.

erbjudas. I den optimala kliniska situationen finns tillgång till instrument för att identifiera lågrisk- och högriskpatienter, för att i tidigt stadium upptäcka tumörprogress hos dessa patienter och för att utvärdera effekten av olika behandlingsmetoder.

Speciellt för patienter med lågmalignt gliom med långsam tumörtillväxt finns ett stort behov av funktionella avbildningstekniker som avspeglar tumörens biologiska beteende. Sådana metoder behövs även vid kliniska behandlingsstudier som komplement till magnetresonanstomografi (MRT), där små volymförändringar av tumörmassa under pågående behandling inte ger tillfredsställande information angående behandlingssvar.

Positronemissionstomografi (PET) är en metod som med fördel kan användas för patienter med lågmalignt gliom som komplement till MRT. PET-teknikens höga känslighet och möjlighet till enkel kvantifiering av vävnadsfunktion ger stora fördelar jämfört med t ex SPECT (enfotonstomografi), som dock är ett billigare och mer allmänt tillgängligt alternativ. Under senare år har utvecklingen av mjukvaror för fusion av datortomografi (DT)/MRT med PET (PET-DT respektive PET-MRT) lett till ytterligare nya kliniska möjligheter.

#### Positronemissionstomografi och olika spårsubstanter

PET har använts inom onkologin i mer än 20 år. Den viktigaste

spårsubstanten inom cancerområdet är <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglukos (FDG), ett derivat från 2-deoxi-D-glukos, som används för att studera tidiga steg i glukosmetabolism. PET med <sup>18</sup>F-FDG används för att differentiera mellan cancerceller och godartade tumörförändringar och för att uppskatta tumörens malignitetsgrad [22]. Högmaligna hjärntumörer karakteriseras av hög glukosmetabolism, och ett samband mellan tumörcellernas histologiska bild och upptaget av <sup>18</sup>F-FDG har påvisats i många studier [23, 24].

Därmed har FDG-PET även fått en viktig roll för att hitta lämpliga målområden vid stereotaktisk biopsi av hjärntumörer [25, 26]. På grund av nervcellernas höga metabolism är bakgrundsopptaget vid FDG-PET i cerebrala kortext högt, vilket gör det svårt att visualisera lågmaligna gliom med avsevärt lägre glukosupptag än cerebrala kortext.

En av de mest användbara spårsubstanserna för PET i hjärnan är <sup>11</sup>C-metionin (MET). <sup>11</sup>C-metionin har en halveringstid på 20 minuter. Den märkta substansen syntetiseras strax före PET-undersökningen, vilket kräver tillgång till cyklotron. Upptaget av metionin styrs huvudsakligen av en specifik bärarmedierad transportmekanism [27, 28] och är korrelerat till tumörcellernas proliferationsaktivitet [29, 30]. Metioninupptaget påverkas av flera faktorer, t ex dess specifika aktivitet i plasma,

transport över blod-hjärnbarriären, intracellulär metabolism och metioninupptag i protein, vilket är den process som är av intresse för undersökningen [31, 32].

Trots att kvantifieringen av aminosyraupptag är svår och mindre exakt än analys av glukosmetabolism anses MET-PET mera lämplig än FDG-PET för att avbilda hjärntumörer [31-34]. Till skillnad från FDG är bakgrundsopptaget av MET i den friska hjärnan lågt, vilket möjliggör god differentiering mellan tumör och icke-tumörömråden.

Andra spårsubstanser utvecklade för PET kan vara av intresse för patienter med gliom, för att mäta både tumörcellernas aminosyraupptag och proliferation; dock är erfarenheten av dessa spårsubstanser fortfarande begränsad [35]. PET med spårsubstansen <sup>124</sup>I-IudR, en tymidinanalog, har använts för mätning av tumörens proliferationsaktivitet och har befunnits vara högspecifik [36]. Lågmaligna gliom har vanligtvis låg proliferation, och denna spårsubstans kan vara mera lämplig för högmaligna hjärntumörer.

### Kliniska tillämpningar av MET-PET

Vid Akademiska sjukhuset i Uppsala har vi stor erfarenhet av MET-PET vid handläggning av patienter med lågmaligna gliom i olika kliniska situationer. En översikt av denna breda kliniska tillämpning av MET-PET för vår patientgrupp presenteras här.

**Differentiera mellan (lågmalignt) gliom och icke-tumörömråden** (Figur 1). MET-PET kan med relativt stor säkerhet användas för att differentiera mellan lågmaligna gliom och icke-tumördiagnoser såsom ischemiska skador, reaktiv glios, kavernom, dysplasi och heterotopi. I en studie av 196 konsekutiva patienter med misstänkt lågmalignt gliom fann Herholz och medarbetare en 76-procentig sensitivitet och en 87-procentig specificitet i differentieringen mellan tumör och icke-tumör, vid en tröskel av 1,47 för SUV (standard uptake value, definieras som kvoten mellan det aktuella området och upptaget i motsvarande friska område i kontralaterala kortex) [37].

Däremot har MET-PET, enligt vår erfarenhet, begränsat värde vid differentiering mellan aktiv inflammation i hjärnan (såsom neurosarkoidos, cerebral vaskulit, limbisk encefalit) och lågmalignt gliom, eftersom inflammatoriska celler ofta uppvisar ökat metioninupptag.

**Identifiera målområden för stereotaktisk biopsi** (Figur 2). Den histopatologiska diagnosen av gliom är vägledande för värdering av patientens prognos och för val av fortsatt behandling. Speciellt vid stor tumörmassa kan det dock vara svårt att iden-

tifiera lämpliga tumörömråden med representativt tumörmaterial med hjälp av endast MRT. MET-PET används för att identifiera »hot spot«-områden, dvs områden i tumören med hög aktivitet som är mest representativa för tumörens biologiska beteende [38].

**Prognostisk markör vid sjukdomsdebut** (Figur 3). Vid sjukdomsdebut är det av stor vikt att identifiera patienter med hög risk för tumörprogress. Hos dessa patienter är det motiverat med mera aktiv strategi när det gäller tidig histologisk diagnos och adjuvant strålbehandling. Ett antal studier har visat samband mellan högt upptag av metionin i tumörens hot spot-områden vid sjukdomsdebut och sämre prognos förenad med kortare överlevnad för patienter med lågmalignt gliom [34, 39, 40].

**Identifiera tidig tumörprogress** (Figur 4). Ett vanligt problem vid klinisk utvärdering av patienter med lågmalignt gliom är bedömningen av stabil sjukdomsfas. Många patienter kan uppvisa långa stabila perioder av minimal tumörväxt på MRT och oförändrat kliniskt status. Det är dock sannolikt att det från radiologisk synpunkt inte finns någon stabil sjukdomsfas hos denna patientgrupp. Vid mätning av tumörvolym (och då inte endast mellan två uppföljande undersökningar utan under längre perioder) finns det hos nästan alla obehandlade patienter en långsam kontinuerlig tumörtillväxt. Tillväxthastigheten har visats vara specifik för varje tumör, och den påverkades inte alls eller endast marginellt av kirurgisk intervention [41].

Detta talar för att volymökning som enda radiologisk parameter inte är tillräcklig som mått på i vilken sjukdomsfas patienten befinner sig. Andra etablerade radiologiska parametrar som används för att påvisa tumörprogress, såsom kontrastuppladdning efter tillförsel av gadolinium eller tecken på ökat intrakraniellt tryck, uppträder ofta ganska sent och associeras med högmaligna tumörer. I sådana fall kan MET-PET användas för att identifiera tidpunkten för övergång till progressiv sjuk-

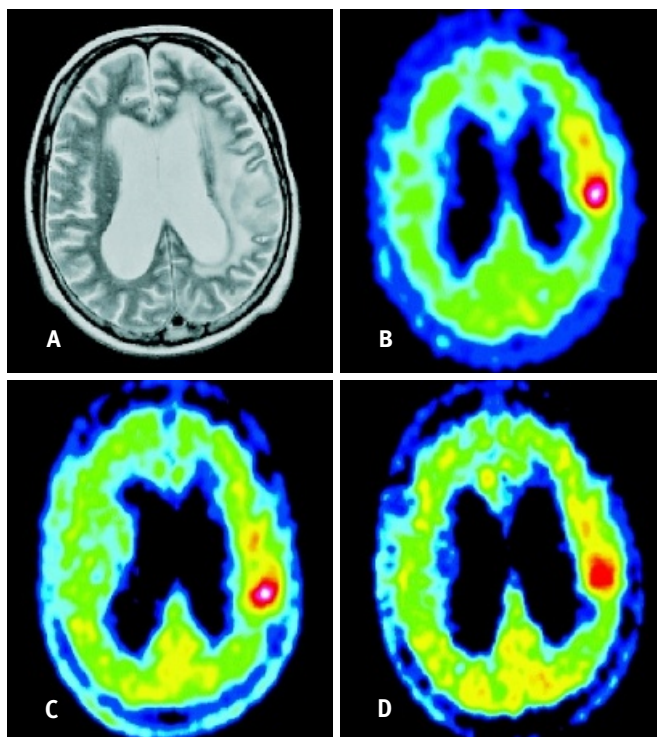
**Figur 5.** MET-PET för att monitorera respons under pågående behandling. MRT- och PET-bilder av en 42-årig man med ett astrocytom WHO-grad II. Patienten har erhållit strålbehandling och sedan haft stabil sjukdom under många år (visas inte). Sju år efter sjukdomsdebut uppvisade han kliniska tecken på tumörprogress i form av en högersidig hemipares och dysfasi.

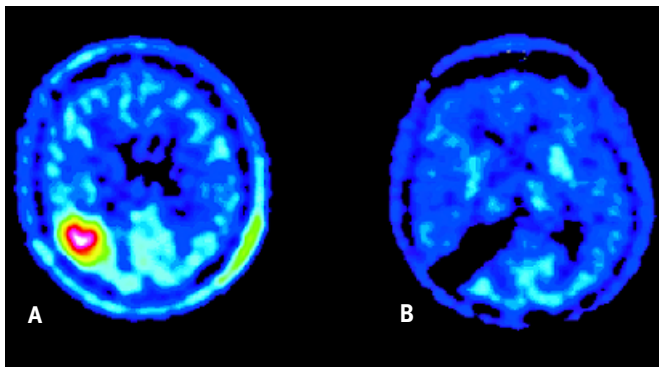
**A.** T2-viktade MRT-bilder visar då en diffust avgränsad icke-kontrastuppladdande tumörförändring i vänster fronto-parietallob.

**B.** MET-PET vid denna tidpunkt visar ett tydligt hot spot-område med ökat metioninupptag i tumörens centrala del (SUV [standard uptake value] 2,5). Behandling med temozolomid påbörjades.

**C.** Efter 4 kurer med temozolomid uppmäter SUV i hot spot-området 1,9 (minskning med 23 procent).

**D.** Efter ytterligare 19 temozolomidkurer syns ett fortsatt minskat metioninupptag i tumörens hot spot-område jämfört med senaste undersökning (21 procents minskning) och ett minskat totalt upptag i tumören (16 procents minskning). Kliniskt hade patientens neurologiska status markant förbättrats.





**Figur 6.** MET-PET för utvärdering av kvarstående tumör efter avslutad behandling. MET-PET av en 57-årig man med ett oligodendrogliom i höger parietallob; patienten behandlades med resektion och postoperativ strålning.

**A.** MET-PET före operation visar ökat metioninupptag i tumören.

**B.** Ett år efter avslutad strålbehandling finns inga tecken på kvarvarande aktiv tumör.

dom, innan MRT-förändringar eller klinisk försämring har skett [42].

**Monitorera behandlingssvar under pågående behandling**

(Figur 5). PET har använts i ett flertal studier för att utvärdera respons på behandling. Några studier har beskrivit PETs roll i uppföljning av patienter med lågmalignt gliom efter strålbehandling och kemoterapi [22, 43-47]. De flesta studierna är retrospektiva analyser och omfattar relativt få patienter. I den ny-

ligen påbörjade EORTC-studien av lågmaligna gliom med temozolomid i ena armen och strålbehandling i kontrollarmen (EORTC 22033-26033) kommer PET att användas som uppföljningsmetod som komplement till MRT [16]. Detta ger en unik möjlighet att utvärdera PET som uppföljningsmetod i relation till olika kliniska parametrar.

**Utvärdera tumörbördan efter avslutad behandling**

(Figur 6). Efter avslutad behandling är det av vikt att kartlägga eventuellt kvarstående aktiv tumörrest som utgångsläge inför fortsatt uppföljning. Postoperativa förändringar och effekter av strålbehandling gör det ofta svårt att med säkerhet uttala sig om kvarstående tumörrester med hjälp av DT eller MRT, och MET-PET kan i denna situation vara av värde.

**MET-PET – ett värdefullt instrument**

Patienter med lågmalignt gliom utgör en kliniskt heterogen patientgrupp för vilken det inte finns någon standardbehandling. Värdering av sjukdomsfas och prognosbestämning för den enskilda patienten bör vara en grund för omhändertagandet av dessa patienter. Det finns därför ett behov av funktionella avbildningsmetoder för klinisk utvärdering och uppföljning under sjukdomsförloppet. Våra erfarenheter har visat att MET-PET är ett värdefullt instrument i ett flertal kliniska situationer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna*

*Kommentera denna artikel på [www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)*

**REFERENSER**

3. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61:215-25.
4. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a north central cancer treatment group/radiation therapy oncology group/eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol.* 2002; 20:2267-76.
5. Smits A, Malmström A, Henriksson R; Cancerfondens nationella planeringsgrupp för hjärntumörer. Nationellt vårdprogram för vuxna patienter med gliom grad 2. 2005. <http://cns-tumorer.org/>
6. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg.* 2001;95: 735-45.
7. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:549-56.
8. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a NCCCTG-RTOG-ECOG study. *J Clin Oncol.* 2002;20:2267-76.
10. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52: 316-24.
16. van den Bent MJ, Stupp R, Brandes AA, Lacombe D. Current and future trials of the EORTC brain tumor group. *Onkologie.* 2004;27:246-50.
17. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90: 1473-9.
19. Reifenberger G, Louis DN. Oligodendroglioma: toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003;62:111-26.
21. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002;20:2076-84.
25. 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.
26. Levivier M, Wikler D Jr, Massager N, David P, Devriendt D, Lorenzoni J, et al. The integration of metabolic imaging in stereotactic procedures including radiosurgery: a review. *J Neurosurg.* 2002;97:542-50.
29. Sato N, Suzuki M, Kuwata N, Kuroda K, Wada T, Beppu T, et al. Evaluation of the malignancy of glioma using 11C-methionine positron emission tomography and proliferating cell nuclear antigen staining. *Neurosurg Rev.* 1999;22: 210-4.
32. Goldman S, Levivier M, Pirotte B, Brucher JM, Wikler D, Damhaut P, et al. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas. A study based on positron emission tomography-guided stereotactic biopsy. *Cancer.* 1996;78:1098-106.
37. Herholz K, Holzer T, Bauer B, Schroder R, Voges J, Ernestus RI, et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology.* 1998;50:1316-22.
39. Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H, Nilsson A, Långström B, et al. Positron emission tomography 11C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer.* 2001;92:1541-9.
41. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol.* 2003;53:524-8.
42. Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Uemura K. Long-term positron emission tomography evaluation of slowly progressive gliomas. *Eur J Cancer.* 1996;32A:1257-60.
47. Ribom D, Schoenmaekers M, Engler H, Smits A. Evaluation of 11C-methionine PET as a surrogate endpoint after treatment of grade 2 gliomas. *J Neurooncol.* 2005;71: 325-32.