



## **Gliomaların Tanısı ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) İzleyicilerinin (Tracer'larının) Güncel Kullanımı**

### **Diagnosis of Gliomas and Current Use of Positron Emission Tomography (PET) Tracers**

Uğur Akça<sup>1</sup>, Berna Özdem<sup>2</sup>, İbrahim Tekedereli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Alabama at Birmingham, Mühendislik Fakültesi, Biomedikal Mühendislik Bölümü,  
Birmingham, AL, USA

<sup>2</sup>Inonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

#### **ABSTRACT**

Gliomas are among the most common and complex tumors of the central nervous system, presenting significant challenges in diagnosis and treatment. Conventional imaging modalities often fail to fully capture the heterogeneous nature of glioma biology. Anatomical imaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) play a crucial role in determining tumor location and size but have limitations in assessing functional and metabolic processes. Positron emission tomography (PET), particularly with amino acid-based tracers, enables a more precise evaluation of glioma biology, improving diagnostic accuracy. Traditional FDG-PET is limited by the high glucose metabolism of normal brain tissue, which has led to the development of alternative tracers for glioma detection and monitoring. In this context, tracers targeting system L amino acid transporters such as <sup>11</sup>C-MET, <sup>18</sup>F-FET and <sup>18</sup>F-DOPA, along with system A amino acid transporter-based agents, provide significant contributions to diagnostic and therapeutic processes by enhancing tumor-to-brain contrast ratios. This review addresses the current challenges in glioma diagnosis and treatment while providing a comprehensive evaluation of the latest advancements in PET tracer applications. In the future, integrating these imaging techniques with molecular and genetic biomarkers is expected to facilitate the development of personalized and more effective strategies for glioma management.

**Keywords:** Amino acid-based tracer, FDG-PET, glioma, PET, pseudoprogression

#### **ÖZET**

Gliomalar, merkezi sinir sisteminin en yaygın ve karmaşık tümörleri arasında yer almakta olup, tanı ve tedavi süreçlerinde önemli zorluklar sunmaktadır. Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri, glioma biyolojisinin heterojen yapısını tam olarak yansıtmakta yetersiz kalabilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (CT) gibi anatomik görüntüleme teknikleri, tümör yerleşimini ve büyüklüğünü belirlemede kritik rol oynarken, fonksiyonel ve metabolik süreçleri anlamada sınırlamalar içermektedir. Pozitron emisyon tomografisi (PET), özellikle amino asit bazlı izleyicilerle glioma biyolojisinin daha hassas bir şekilde değerlendirilmesini sağlayarak, tanı doğruluğunu artırmaktadır. Geleneksel FDG-PET'in normal beyin dokusundaki yüksek glukoz metabolizması nedeniyle sınırlı kontrast sunması, gliomaların tespiti ve takibinde alternatif izleyicilerin geliştirilmesini teşvik etmiştir. Bu bağlamda, <sup>11</sup>C-MET, <sup>18</sup>F-FET ve <sup>18</sup>F-DOPA gibi sistem L amino asit taşıyıcılarını hedefleyen izleyiciler ile sistem A amino asit taşıyıcı bazlı ajanlar, tümör-beyin kontrast oranlarını artırarak tanı ve tedavi süreçlerine önemli katkılar sağlamaktadır. Bu derleme, gliomaların tanı ve tedavisinde mevcut zorlukları ele almakta ve PET izleyicilerinin klinik kullanımına yönelik güncel gelişmeleri kapsamlı bir şekilde değerlendirmektedir. Gelecekte, moleküler ve genetik biyobelirteçlerle entegre edilen bu tekniklerin, glioma yönetiminde kişiselleştirilmiş ve daha etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacağı öngörülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Amino asit bazlı tracer, FDG-PET, glioma, PET, psödoprogresyon

#### **Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Berna Özdem, Inonu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik  
Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye e-mail:bernaozdem@gmail.com

2025;34(4):305-314

doi:10.17827/aktd.1701145

**Geliş tarihi/ Received:** 17.05.2025

**Kabul tarihi/ Accepted:** 05.11.2025

## Giriş

Gliomalar, merkezi sinir sistemindeki (MSS) tümörlerin en yaygın ve karmaşık grubunu oluşturur<sup>1</sup>. Primer beyin tümörlerinin yaklaşık %30'unu ve malign primer beyin tümörlerinin %80'ini temsil eden gliomalar, yalnızca tedavi değil tanı açısından da ciddi zorluklar yaratmaktadır<sup>2</sup>. Glial hücrelerden kaynaklanan bu tümörler, astroglia, oligodendroglia ve ependim gibi hücre tiplerinin normal işlevlerini sürdüren moleküler mekanizmalarda meydana gelen genetik ve epigenetik bozulmaların yanı sıra sinyal yollarındaki düzensizliklerin etkisiyle ortaya çıkar<sup>3</sup>. Bu durum, hücresel proliferasyon, apoptozun baskılanması ve infiltratif büyüme gibi patolojik süreçleri aktive ederek, tümörlerin biyolojik davranışlarında ve tedaviye yanıtlarında önemli ölçüde heterojenliğe yol açar; böylece farklı klinik seyirler göstermelerine neden olur<sup>4</sup>. Gliomalar, histopatolojik ve moleküler özelliklerine göre sınıflandırılır; düşük dereceli gliomalar (Grade I-II) yavaş büyürken, yüksek dereceli gliomalar (Grade III-IV) hızlı büyüyen ve kötü prognoza sahip invaziv tümörlerdir. GBM (Glioblastoma multiforme), tüm primer merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin yaklaşık %15'ini ve tüm malign primer MSS tümörlerinin %50'sini oluşturur<sup>5,6</sup>. GBM'nin biyolojik karmaşıklığı ve hızlı ilerleyen yapısı, tanı sonrası yaşam beklentisini genellikle 12-15 ay ile sınırlar<sup>7,8</sup>. Tanıda geleneksel yöntemler arasında manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (CT) yer almakta olup, bu teknikler anatomik bilgiler sunsa da tümör biyolojisini ve metabolizmasını yeterince yansıtamamaktadır. Bu nedenle, fonksiyonel ve moleküler görüntüleme yöntemleri, özellikle Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), gliomaların heterojen yapısını anlamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede giderek daha fazla kullanılmaktadır. Geleneksel F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG) ve PET'in, normal beyin dokusunda yüksek glukoz metabolizması nedeniyle sınırlamaları bulunmaktadır. Bu durum, özellikle amino asit bazlı PET izleyicilerine olan ilgiyi artırmıştır. Bu derleme, gliomaların tanısında ve tedavi sürecinde karşılaşılan zorlukları ele alarak, amino asit bazlı PET izleyicilerinin klinik kullanımına yönelik güncel gelişmeleri kapsamlı bir şekilde incelemektedir.

## Yöntem

Bu derleme çalışmasında, gliomaların tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri ve PET izleyicilerinin güncel klinik kullanımı incelenmiştir. Literatür taraması, PubMed, Scopus ve Web of Science gibi veri tabanlarından 2000-2025 yılları arasındaki güncel çalışmalar temel alınarak yapılmıştır. Gliomaların insidansı, epidemiyolojisi, tanısal zorlukları ve metabolik görüntüleme yöntemleri analiz edilmiştir. Özellikle FDG-PET'in sınırlamaları ve amino asit bazlı PET izleyicilerinin tanısal doğruluğa katkıları değerlendirilerek multidisipliner yaklaşımlar tartışılmıştır.

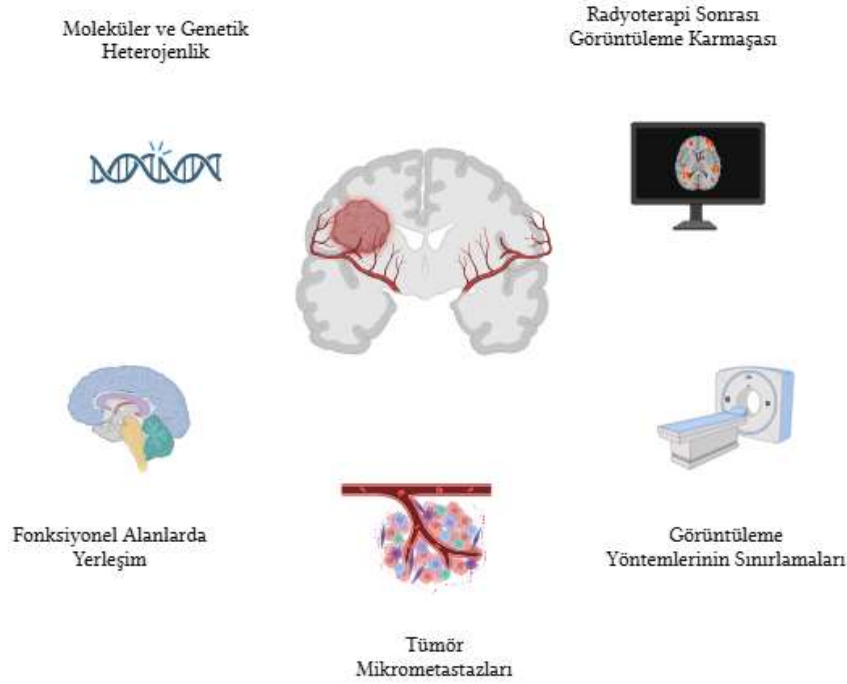
## Gliomaların İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü, MSS malignitelerinin yıllık insidansını yaklaşık 25.000 vaka olarak bildirmektedir<sup>9</sup>. Türkiye'de ise 2018 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre, beyin ve sinir sistemi tümörlerinin yaşa göre standardize edilmiş insidans hızları erkeklerde 100.000'de 8,2, kadınlarda ise 100.000'de 5,3 olarak raporlanmıştır<sup>10</sup>. Bu veriler, Türkiye'de yıllık yaklaşık 6.500 yeni vaka anlamına gelmektedir. Gliomalar, insidans oranlarının yanı sıra yaş, cinsiyet ve coğrafi bölgelere göre de farklılık gösterir. Gliomalar her yaşta görülebilse de, düşük dereceli gliomaların insidansı genellikle 35-45 yaş arasında zirve yaparken, yüksek dereceli gliomalar sıklıkla 70'li ve 80'li yaşlarda ortaya çıkmaktadır<sup>11</sup>. Çocukluk çağında gliomalar, tüm pediatrik MSS tümörlerinin %40-50'sini oluşturur. Bu yaş grubundaki gliomalar genellikle düşük derecelidir ve cerrahi tedaviye iyi yanıt verir. Bununla birlikte, nadir görülen yüksek dereceli gliomalar, çocukluk çağında daha karmaşık bir tedavi süreci gerektirmektedir<sup>12</sup>. Coğrafi olarak incelendiğinde, gliomalar Kuzey Amerika ve Avrupa'da daha sık görülürken, Asya ve Afrika'da insidans oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir<sup>13</sup>. Bu farklılıkların sebepleri arasında genetik yatkınlıklar, çevresel faktörler ve sağlık sistemlerindeki tanısal farklılıklar yer almaktadır.

## Gliomaların Klinik Özellikleri ve Tanısal Zorluklar

Gliomaların semptomları, tümörün anatomik lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve biyolojik davranışına bağlı olarak değişiklik gösterir<sup>14</sup>. Semptomlar genellikle yavaş bir şekilde geliştiğinden, hastalığın erken evrede tanısı güçleşebilmektedir. Bununla birlikte, bazı durumlarda ani nörolojik kötüleşmeler meydana gelir; bu da

acil müdahale gerektiren klinik tablolara yol açar. En sık görülen semptomlar arasında baş ağrısı, intrakraniyal basınç artışı ve buna bağlı belirtiler yer alır<sup>4</sup>. Gliomaların yaklaşık %30-40'ında epileptik nöbetler ilk belirtiler olarak ortaya çıkar. Bunun yanı sıra, bilişsel bozukluklar sıkça karşılaşılan diğer belirtiler arasındadır ve hafıza kaybı, dikkat eksikliği ile kişilik değişiklikleri şeklinde kendini gösterebilir<sup>15</sup>. Glioma tanısında karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, tümörlerin heterojen biyolojisi ve moleküler çeşitliliğidir. Moleküler biyobelirteçlerin çeşitliliği, gliomaların doğru bir şekilde sınıflandırılmasını zorlaştırmaktadır. (Şekil 1).



**Şekil 1. Gliomaların Tanısındaki Zorluklar**

Glioma tanısında karşılaşılan temel zorluklar Şekil 1'de özetlenmiştir. Moleküler ve genetik heterojenlik, gliomaların biyobelirteç çeşitliliği nedeniyle tanı ve sınıflandırmayı zorlaştırırken; fonksiyonel alanlarda yerleşim, tümörün motor korteks veya konuşma merkezi gibi kritik bölgelerde bulunması nedeniyle cerrahi planlama ve tanıda önemli zorluklar yaratmaktadır. Radyoterapi sonrası görüntüleme karmaşası, radyasyon nekrozu ile tümör nüksünün ayırt edilmesini güçleştirmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin sınırlamaları, mevcut tekniklerin glioma ile sağlıklı beyin dokusunu ayırt etmedeki yetersizliklerini ortaya koyarken; tümör mikro metastazlarının tespiti, erken yayılımı saptamada önemli bir tanısal eksiklik oluşturmaktadır. Bu zorlukların üstesinden gelmek için, modern görüntüleme yöntemleri ve özellikle PET tabanlı amino asit tracer'ları, daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlayarak tanıda önemli çözümler sunmaktadır.

## Histopatolojik ve Moleküler Tanı

Gliomaların kesin tanısı, biyopsi ile elde edilen dokuların histopatolojik ve moleküler incelemesine dayanır. Bu inceleme, tanının yanı sıra hastaların prognozunu ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik rol oynar. Örneğin, IDH (Isocitrate Dehydrogenase) mutasyonu, gliomaların prognostik sınıflandırmasında önemli bir rol oynar. IDH mutant gliomalar genellikle daha iyi prognoz ile ilişkilendirilirken, IDH wild-type gliomalar daha agresif bir seyir gösterir<sup>16</sup>. IDH, hücrel metabolizmada önemli bir enzimdir ve mutasyonları, glioma patogeneğinde etkili bir rol oynar<sup>17</sup>. Bunun yanı sıra MGMT (O6-Metilguanin-DNA Metiltransferaz) promotör metilasyonu, temozolomid gibi alkileyici ajanlara duyarlılığı belirlemede önemli bir prediktif belirteçtir. MGMT, DNA hasarını onarmaktan sorumlu bir enzimdir ve promotör bölgesinin metilasyonu bu onarım mekanizmasını baskılayarak tedaviye duyarlılığı artırır<sup>18</sup>. Ayrıca, 1p/19q (kromozom

1p ve 19q) kaybı, özellikle oligodendrogliomaların moleküler tanısında özgün bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bu genetik değişiklik, oligodendrogliomaların tanısının yanı sıra, tedaviye yanıt ve prognoz açısından da kritik bilgiler sunar; 1p/19q kaybına sahip tümörlerin radyoterapi ve kemoterapiye daha duyarlı olduğu bildirilmiştir<sup>19</sup>. Bu moleküler belirteçlerin tespiti, gliomaların doğru sınıflandırılması, kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması ve hastaların prognozlarının iyileştirilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Biyopsi, gliomaların kesin tanısı ve derecelendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte, örnekleme hatası, işlemsel zorluklar ve gözlemciler arası farklılıklar gibi sınırlılıkları da beraberinde getirir. Örneğin, biyopsi alınan küçük bir doku örneği tümörün tüm özelliklerini yansıtmayabilir; bu da tanıda ek bir sınırlama yaratabilmektedir.

## Tanısal Görüntüleme Yöntemleri ve Sınırlamaları

Modern görüntüleme yöntemleri, gliomaların tanısında ve tedavi planlamasında hayati bir rol oynar. Özellikle MRI ve PET gibi teknikler, gliomaların biyolojik özelliklerini ve yayılımını değerlendirme açısından vazgeçilmezdir. Gliomaların tanısında kullanılan farklı görüntüleme yöntemlerinin özellikleri ve klinik rolleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Gliomaların Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri ve Rollerinin Özeti**

| Yöntem                                     | Özellikleri                                                                                                                                                                                                                                       | Glioma Tanısındaki Rolü                                                                                  |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)</b> | Altın standart yöntemdir. Kontrastlı T1, FLAIR, DWI ve perfüzyon sekansları kullanılarak tümör yerleşimi ve biyolojik özellikler değerlendirilir <sup>57</sup> .                                                                                  | Tümör boyutu, yerleşimi, ödem ve vaskülaritenin değerlendirilmesinde etkilidir.                          |
| <b>Bilgisayarlı Tomografi (BT)</b>         | Acil durumlarda hızlı görüntüleme sağlar. Ancak yumuşak doku çözünürlüğü sınırlıdır <sup>58</sup> .                                                                                                                                               | Kanama ve kalsifikasyon gibi özelliklerin değerlendirilmesinde faydalıdır.                               |
| <b>Fonksiyonel MRI (fMRI)</b>              | Beyin aktivitesini haritalar ve kritik fonksiyonel alanları belirler <sup>59</sup> .                                                                                                                                                              | Cerrahi sırasında motor korteks ve konuşma merkezlerinin korunmasına yardımcı olur.                      |
| <b>Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI)</b>   | Beyaz madde yollarını görselleştirir <sup>60</sup> .                                                                                                                                                                                              | Cerrahi planlama sırasında sinir yollarının korunmasını sağlar.                                          |
| <b>Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)</b>  | Metabolik aktiviteyi değerlendirir. FDG, klasik bir tracer olmasına rağmen sınırlı özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle amino asit bazlı tracer'lar ( <sup>18</sup> F-FET, <sup>18</sup> F-FDOPA, <sup>11</sup> C-MET) geliştirilmiştir <sup>61</sup> . | Amino asit bazlı tracer'lar, tümör sınırlarının daha doğru belirlenmesini ve nükslerin tespitini sağlar. |

Yazar(lar) tarafından BioRender aracı kullanılarak özgün şekilde oluşturulmuştur.

## Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı Tomografi (BT), gliomaların tanı sürecinde acil görüntüleme aracı olarak kritik bir rol oynar. Özellikle akut nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda, intrakraniyal kanama, belirgin kitle etkisi, hidrosefali ve herniasyon gibi acil durumları değerlendirmek için ilk tercih edilen modalitedir. Kontrastsız BT kanama veya kalsifikasyon gibi hiperdens lezyonları tespit etmede etkilidir, ancak gliomalar genellikle hipodens veya izodens görünüme sahip olduğundan, BT ile tespit edilmesi güç olabilir<sup>20</sup>. Kontrastlı BT, kan-beyin bariyeri bozulmasını göstererek tümör alanlarını belirginleştirebilir, ancak MRI'ya kıyasla yumuşak doku çözünürlüğü düşüktür ve gliomaların histolojik sınıflandırılmasını veya derecelendirilmesini sağlayamaz. Günümüzde, BT daha çok MRI'ya kontrendike olan hastalar veya acil değerlendirme gerektiren durumlarda tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır<sup>21</sup>.

## Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI, gliomaların tanısı, derecelendirilmesi ve tedavi planlamasında kilit rol oynayan non-invaziv bir yöntemdir. Konvansiyonel MRI, T1, T2 ve FLAIR gibi temel sekanslarını içerir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler, tümörün morfolojik özelliklerini, ödem ve kitle etkisini ortaya koyarken; FLAIR sekansı, özellikle gliomalarda ince (subtle) ödemin belirlenmesinde yardımcıdır. Kontrastlı T1 çekimleri, yüksek dereceli

gliomalarda sıkça gözlenen kan-beyin bariyerindeki bozulmayı ve buna bağlı kontrast tutulumu paternlerini (örneğin halka tarzı kontrastlanma) göstermede kritik öneme sahiptir<sup>22</sup>. Bununla birlikte, düşük dereceli gliomaların bir kısmının kontrast tutmaması, kontrast varlığının veya yokluğunun tek başına tümör derecesi hakkında kesin bir fikir vermemesine neden olmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), su moleküllerinin dokudaki rastgele hareketini ölçerek tümör hücre yoğunluğuna dair nicel veri sunar. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) değerleri tümör derecesiyle ters orantılıdır; bu nedenle yüksek dereceli gliomalarda düşük ADC değerleri gözlenir. DWI ayrıca, abse gibi difüzyon kısıtlılığı gösteren lezyonların kistik veya nekrotik gliomalardan ayrımında faydalıdır<sup>23</sup>. Bu özellik, özellikle tedavi sonrasında psödoprogresyon ve gerçek tümör progresyonu arasındaki ayrımı kolaylaştırır. Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI), tümörün hemodinamik özelliklerini değerlendirerek, özellikle relative Cerebral Blood Volume (rCBV) ölçümleri ile yüksek dereceli gliomalarda artış gösteren kanlanma düzeyini ortaya koyar. Böylelikle, düşük ve yüksek dereceli gliomaların ayrımı güçlendirilir ve ek olarak anti-anjiyogenik tedavi veya radyoterapi sonrasındaki değişikliklerin takibinde de önemli bilgiler elde edilir. Yüksek rCBV değerleri, tümörün agresif davranışı ve anjiyogenez aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir<sup>24</sup>.

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), glioma dokusunun metabolik profiline odaklanarak kolin (Cho), kreatin (Cr) ve N-asetil aspartat (NAA) gibi metabolitler arasındaki oranları değerlendirir. Özellikle yüksek Cho/NAA oranı, agresif ve yüksek dereceli gliomalarda sık gözlemlenir. MRS, radyasyon nekrozu, skar dokusu veya rezidü tümör ayrımında ek tanısal veriler sağlayarak tedavi değerlendirmesinde önemli rol oynar. Aynı zamanda, tedavi yanıtının izlenmesi ve nüks tespitinde de yardımcıdır<sup>25</sup>. Difüzyon tensor görüntüleme (DTI), beyaz madde traktlarını üç boyutlu olarak inceleyerek cerrahi planlamada kritik öneme sahiptir. Özellikle motor ve dil yollarının tümörle ilişkisini belirlemekte ve rezeksiyon sırasında nörolojik fonksiyonların korunmasını sağlamaktadır<sup>26</sup>. Fonksiyonel MRI (fMRI) ise beyindeki belirli kortikal alanlardaki aktiviteyi haritalayıp tümörün bu kritik bölgelerle komşuluğunu göstererek operasyon planlamasında fonksiyon kaybını en aza indirmeye yönelik stratejilerin geliştirilmesini sağlar<sup>27</sup>. Konvansiyonel MRI bulguları, her zaman tümör derecesi veya malignite potansiyeli konusunda yeterli bilgi verememektedir. Örneğin, kontrast tutmayan gliomaların bir kısmının yüksek dereceli olabileceği ya da kontrast tutan oligodendrogliomaların nispeten düşük malign potansiyele sahip olabileceği çeşitli araştırmalarda raporlanmıştır. Bu nedenle DWI, PWI ve MRS gibi ileri MRI teknikleri, tümörün hücresel yoğunluğu, kanlanması ve metabolik yapısı hakkında ek veri sunarak klinik karar süreçlerini iyileştirmektedir. Ayrıca, kritik anatomik veya fonksiyonel alanlara yakın konumdaki gliomalarda, cerrahiye alternatif veya ek tedavi planlamasında bu gelişmiş yöntemlerin sağladığı detaylar hasta güvenliği ve tedavi başarısı için büyük önem taşır.

Gliomalarda standart tedavi genellikle cerrahi rezeksiyonun ardından radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonunu içerir ve bu yaklaşım hastaların büyük çoğunluğunda tercih edilmektedir<sup>28</sup>. Tedavi sonrası 3–6 aylık dönemde, özellikle yüksek dereceli gliomalarda %20–30 oranında rapor edilen psödoprogresyon fenomeni gözlenebilir<sup>29</sup>. Bu durum, kontrastlı MRI görüntülerinde gerçek tümör progresyonu ile benzer kontrast artışı ve ödem işaretleri ortaya çıkmasına neden olmakta ve klinik karar süreçlerinde önemli belirsizlikler yaratmaktadır. Tedavinin uzun dönem etkileri arasında radyasyon nekrozu da dikkat çekici bir sorundur. Özellikle yüksek doz ve uzun süreli radyoterapi alan hastalarda, 6 ay ila 3 yıl arasında radyasyon nekrozu gelişme oranının %15–20 seviyelerinde olduğu bildirilmektedir<sup>30</sup>. Radyasyon nekrozu, kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde merkezinde düşük sinyal yoğunluğu ve etrafında iltihabi reaksiyonlarla karakterize olsa da nekrotik dokuyla aktif tümör dokusunun benzer proton relaksasyon özellikleri ve doku heterojenliği nedeniyle konvansiyonel MRI ile bu iki yapıyı güvenilir şekilde ayırt etmek genellikle zordur.

Gliomaların tanı ve tedavisinde MRI, invaziv müdahaleye gerek kalmadan kapsamlı anatomik, fonksiyonel ve metabolik bilgi edinmeyi mümkün kılar. Konvansiyonel MRI'ye ek olarak kullanılan DWI, PWI, MRS, DTI ve fMRI gibi ileri teknikler; tümör derecelendirmesi, tedavi yanıtının izlenmesi ve cerrahi planlamada daha hassas yaklaşımlar sunarak hasta prognozunu olumlu yönde etkilemektedir. Önümüzdeki süreçte, moleküler ve genetik belirteçlerle entegre edilen görüntüleme yöntemlerinin, gliomaların biyolojisini daha derinlemesine anlamayı sağlayarak kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmede önemli bir itici güç olması beklenmektedir.

## PET'in Glioma Tanısındaki Rolü

PET, vücuda enjekte edilen radyoaktif izleyicilerin yaydığı pozitronların elektronlar ile etkileşerek çift 511 keV foton üretmesi prensibine dayanır<sup>(31)</sup>. Bu fotonlar, aynı anda algılandığında, izleyicinin vücutta hangi bölgelerde yoğunlaştığı belirlenir. Böylece, hücrel metabolizma, protein sentezi ve proliferasyon gibi biyolojik süreçler hakkında nicel bilgi elde edilir. PET, özellikle kanser, nörolojik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılır. Anatomik görüntüleme yerine fonksiyonel bilgi sağlaması, tümörlerin biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Ayrıca, metabolik değişiklikler yapısal değişikliklerden önce ortaya çıktığı için, PET tedaviye yanıt ve nüks gibi durumların erken tespitinde önemli bir avantaj sunar. Benzer bir prensibe dayanan Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ise radyoaktif izleyiciler kullanarak vücudun fonksiyonel aktivitesini ölçer. Ancak, SPECT'te tek foton emisyonu ölçülür. SPECT'in yaygın kullanımı, düşük maliyeti ve uzun yarı ömre sahip izleyicilerin daha kolay temin edilmesi gibi avantajları olsa da uzaysal çözünürlük ve duyarlılık açısından PET'in gerisinde kalmaktadır. Özellikle beyin tümörlerinde, SPECT'in sınırlı çözünürlüğü küçük lezyonları ve mikroyapısal farklılıkları tespit etmede PET'e kıyasla daha düşük performans göstermesine neden olur<sup>(32)</sup>.

## FDG-PET ve Beyin Tümörlerinde Sınırlamaları

<sup>18</sup>F-Fluorodeoksiglukoz (FDG) en yaygın kullanılan PET izleyicisidir. FDG, hücrel glukoz metabolizmasını yansıtarak aktif tümör hücrelerinin yüksek glukoz tüketimini göstermede kullanılır<sup>33</sup>. Bu özellik, birçok kanser türünün görüntülenmesinde etkili olmasına rağmen, normal beyin dokusunun da yüksek glukoz metabolizmasına sahip olması nedeniyle FDG-PET'in beyin tümörlerinde sağladığı kontrast sınırlı kalmaktadır<sup>34</sup>. FDG'nin yaygın kullanımı ve klinik pratikte kolay ulaşılabilirliği gibi önemli avantajlarına karşın, tedavi sonrası dönemde ortaya çıkan inflamatuvar süreçler, psödoprogresyon ve radyasyon nekrozu gibi benign patolojik durumlar artmış FDG tutulumu göstererek yanlış pozitif bulgulara neden olabilmekte ve bu durum görüntü yorumlamasında önemli tanısal zorluklar yaratmaktadır<sup>35-37</sup>. Yüksek dereceli gliomalarda FDG-PET görüntülemenin tanısal performansı literatürde değişkenlik göstermekte olup, genel olarak duyarlılığı %84 (95% CI: 72–92%) ve özgüllüğü %84 (95% CI: 69–93%) seviyelerinde bildirilmektedir. Ancak, tedavi sonrası psödoprogresyon ve diğer tedavi ilişkili değişikliklerin varlığında bu tanısal doğruluk değerlerinin belirgin şekilde etkilenebileceği ve performansın düşebileceği göz önünde bulundurulmalıdır<sup>38</sup>. Bu sınırlamalar, özellikle beyin tümörlerinin net bir şekilde ayırt edilmesi gereken durumlarda FDG-PET'in kullanılabilirliğini kısıtlamakta ve daha yüksek özgüllük sunan alternatif yöntemlere olan ihtiyacı artırmaktadır. Sonuç olarak, PET, vücuttaki radyoaktif izleyicilerin dağılımı üzerinden fonksiyonel ve metabolik bilgi sunarak, kanser ve nörolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde kritik bir araç olarak öne çıkmaktadır. SPECT benzer prensiplere dayansa da PET'e kıyasla daha düşük çözünürlük ve duyarlılık sunduğu için, beyin tümörlerinin detaylı değerlendirilmesinde PET tercih edilmektedir. FDG-PET yaygın olarak kullanılmasına rağmen, gliomalarda sağladığı sınırlı kontrast ve tedavi sonrası yanlış pozitif sonuçlara yol açma riski nedeniyle tek başına yeterli bir yöntem değildir. Bu yüzden, beyin tümörlerinde güvenilir bir tanı için PET'in sunduğu fonksiyonel veriler, gelişmiş görüntüleme teknikleriyle desteklenen multidisipliner yaklaşımlarla birlikte değerlendirilmelidir.

## Amino Asit Metabolizması

Amino asit metabolizması, gliomaların agresif fenotipini sürdürmesinde kritik bir rol oynar<sup>39</sup>. Tümör hücreleri, hızlı proliferasyon, protein sentezi ve enerji üretimi ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla, normal beyin dokusuna kıyasla amino asit alımını önemli ölçüde artırmaktadır<sup>40</sup>. Sistem L amino asit taşıyıcıları (LAT1, LAT2) ve Sistem A taşıyıcıları (SNAT1, SNAT2, SNAT3) glioma hücrelerinde diferansiyel ekspresyon göstermektedir. LAT1, insan gliomalarında aşırı eksprese edilmekte ve patolojik derece ile pozitif korelasyon göstermektedir, SNAT3 ise malign gliomaların güvenilir bir belirteci olarak tanımlanmıştır ve yüksek dereceli astrositom ile glioblastomada spesifik olarak artmış ekspresyon sergilemektedir<sup>41,42</sup>.

L, lösin, izolösin ve triptofan gibi dallı zincirli amino asitleri taşıyarak mTORC1 sinyal yolunu aktive eder ve protein sentezini doğrudan tetikler<sup>43,44</sup>. Sistem A ise glutamin, alanin ve serin gibi küçük nötr amino asitleri sodyum bağımlı mekanizmalarla hücre içine alır ve bu substratlar, nükleotid sentezi, TCA döngüsü ve hücre içi osmoregülasyon gibi süreçlerde kullanılır<sup>45</sup>. Normal beyin dokusunda Sistem L taşıyıcıları önemli

seviyelerde eksprese edilirken, Sistem A aktivitesi oldukça düşüktür. Bu durum, Sistem A bazlı PET izleyicilerinin (~2.5:1 tümör/beyin kontrast oranı), Sistem L izleyicilerine (~1.5:1) kıyasla daha yüksek sinyal kontrastı sağlamasının temel nedenidir<sup>46,47</sup>.

## Amino Asit PET İzleyicileri ve Glioma Görüntüleme

Klinik görüntülemelerde, amino asit bazlı PET izleyicileri, FDG-PET'in sınırlamalarını aşmak amacıyla geliştirilmiştir. L-[methyl-<sup>11</sup>C]-metiyonin (MET-PET), glioma ayırıcı tanısında %88 duyarlılık ve %85 özgüllük sağlasa da, kısa yarı ömrü (20 dakika) nedeniyle klinik kullanımını kısıtlamaktadır<sup>48</sup>. Buna karşılık, <sup>18</sup>F ile işaretlenen fluoroetiltirozin (FET-PET) ve 6-fluoro-L-DOPA (DOPA-PET) gibi izleyiciler, uzun yarı ömürleri (110 dakika) ve yüksek tümör/beyin kontrast oranları sayesinde yaygın klinik uygulama alanı bulmuştur<sup>49</sup>.

Son yıllarda, ASCT2 ve LAT1 taşıyıcılarını hedef alan bir PET ajanı olan anti-1-amino-3-[<sup>18</sup>F]florosislobutan-1-karboksilik asit (flusiklovin, FACBC), radyasyon sonrası nüks beyin metastazlarının görüntülenmesi için değerlendirilmiştir<sup>50-52</sup>. FACBC, FDA tarafından prostat kanseri için onaylanmış olmasına rağmen, glioblastomada 3.2:1 tümör/beyin kontrast oranına ulaşarak infiltratif tümör sınırlarını netleştirmede etkili olmuştur. Ancak, radyasyon etkisini temsil eden kontrast tutulumlu lezyonlarda da tutulum gözlemlenebilmesi, görüntü yorumunu karmaşıklıştırabilir<sup>53</sup>.

Preklinik araştırmalarda MeAIB (metil-aminoisobüirik asit), Sistem A taşıyıcılarının seçici inhibitörü olarak kullanılmış ve tümör spesifitesini artırdığı gösterilmiştir. <sup>11</sup>C ile işaretlenmiş MeAIB-PET, glioma görüntülemesinde umut vaat eden bir ajan olarak ortaya çıkmış ve GBM sıçan modellerinde, [<sup>18</sup>F]FDG-PET'e kıyasla daha yüksek tümör kontrastı sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, akciğer kanseri, baş-boyun kanseri ve prostat kanseri gibi ekstrakraniyal malignitelerde de kullanım potansiyeli araştırılmıştır<sup>54</sup>.

## Terapötik Potansiyel ve Gelecek Perspektifler

Amino asit metabolizmasını hedefleyen tedavi yaklaşımları, glioma tedavisinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. An ve arkadaşları tarafından gösterildiği gibi, LAT1'in hem kan-beyin bariyerinde hem de glioma hücrelerinde belirgin şekilde aşırı eksprese edilmesi, bu transporterin hedeflenmiş ilaç taşıma sistemleri için kritik bir moleküler hedef haline getirmektedir<sup>55</sup>. LAT1 inhibitörleri ve SNAT2 modülatörleri, glioma tedavisinde amino asit metabolizmasını etkili bir şekilde hedefleyerek daha verimli terapötik etkiler ve daha düşük sistemik toksisite sağlayabilir. Bununla birlikte, tümör-selektif taşıyıcı sistemlerine odaklanan çalışmalar yalnızca görüntüleme alanında değil, aynı zamanda yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından da önemli fırsatlar sunmaktadır. Bu yeni yaklaşımlardan biri de boron nötron yakalama tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) olarak öne çıkmaktadır. BNCT, tümöre özgü bor içeren bir ajanın enjekte edilmesinin ardından düşük enerjili nötronlarla ışınlama yapılması prensibine dayanır. Nötronlar bor atomlarıyla etkileşime girerek alfa parçacıkları ve lityum çekirdekleri açığa çıkarır; kısa menzilli bu partiküller sadece tümör hücresinde harabiyete neden olur. Dolayısıyla hedef dokuya yüksek doz lokalize edilirken, çevre sağlıklı dokuda minimal hasar oluşur<sup>56</sup>. Bu noktada, amino asit bazlı PET izleyicileri ile yapılan ön değerlendirmeler, hem bor taşıyıcı ajanların tümör dokusuna seçici olarak ulaştığını doğrulamada hem de düşük "off-target" tutulumun varlığını göstermede katkı sağlayabilir. Bu sayede, BNCT'nin etkinliğini artırmak için hangi hastaların bu tedaviye uygun olduğunu önceden belirlemek ve tedavi sonucunu öngörmek mümkün hale gelebilir. Bunun yanı sıra, radyasyonla birlikte immünoterapi veya diğer metabolik yaklaşımların kombinasyonu, glioma tedavisinde yeni ufuklar açmaya adaydır. Amino asit PET izleyicileri, tedavi sürecinde tümör dokusunun gerçek zamanlı takibini kolaylaştırarak, tümör ve sağlam beyin dokusu arasındaki metabolik farklılıkları daha iyi göstermektedir. Özellikle düşük 'off-target' tutulum özelliğine sahip ajanlar, sağlıklı dokuyu korurken tümöre özgü hasarı en üst düzeye çıkarmayı amaçlayan tedavi protokollerinde büyük ilgi görmektedir. Tüm bu veriler, amino asit taşıyıcı sistemlerinin heterojenitesine rağmen, metabolik yolların hem görüntülemelerde hem de tedavi hedeflemesinde temel bir rol oynayacağını göstermektedir. Özellikle amino asit PET izleyicilerinin farklı tedavi modaliteleriyle (BNCT, immünoterapi ve diğer metabolik tedaviler) bir arada kullanımı, gelecekte glioma yönetiminde daha etkili ve kişiselleştirilmiş stratejilerin geliştirilmesine katkı sunacaktır.

## Tartışma ve Sonuç

Glioma, yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip, biyolojik olarak karmaşık bir beyin tümörüdür ve erken ve doğru tanısı, hastaların tedavi sürecinde hayati bir rol oynamaktadır. MRI ve BT gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra, PET gibi metabolik teknikler, gliomanın biyolojisinin erken aşamada anlaşılmasında kritik rol oynamaktadır. Geleneksel FDG-PET, normal beyin dokusunun yüksek glukoz metabolizması nedeniyle sınırlı kontrast sunmakta, tedavi sonrası inflamasyon, psödoprogresyon ve radyasyon nekrozu gibi durumları ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Buna karşın, amino asit bazlı PET izleyicileri sistem L'yi hedefleyen <sup>11</sup>C-MET, <sup>18</sup>F-FET ve <sup>18</sup>F-DOPA ile sistem A temelli ajanlar – glioma hücrelerinde artmış amino asit alımının görüntülenmesini sağlayarak tümör–beyin kontrast oranlarını artırmakta, tanı ve tedavi yanıtı takibinde önemli avantajlar sunmaktadır. Ayrıca, MRI'nın kontrast tutumundaki değişkenlik, psödoprogresyon ve radyasyon kaynaklı görüntüleme benzerlikleri gibi sınırlamaları, multidisipliner yaklaşımlar ve moleküler/genetik belirteçlerin entegrasyonu ile aşılabılır.

Sonuç olarak, amino asit bazlı PET izleyicilerinin entegrasyonu, mevcut görüntüleme yöntemlerinin sınırlamalarını aşarak glioma yönetiminde daha etkin, güvenilir ve multidisipliner stratejilerin oluşturulmasına olanak tanımaktadır. Moleküler ve genetik verilerle bütünleştirilecek bu yaklaşımlar, tanı doğruluğunu artırırken, tedavi planlaması ve hasta prognozunu iyileştirilmesinde belirleyici bir rol oynayacaktır.

## Kaynaklar

1. Alther B, Mylius V, Weller M, Gantenbein A. From first symptoms to diagnosis: Initial clinical presentation of primary brain tumors. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2020;4:2514183X20968368.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-oncology*. 2017;19:v1-v88.
3. Riemenschneider MJ, Reifenberger G. Molecular neuropathology of gliomas. *International journal of molecular sciences*. 2009;10:184-212.
4. Von Bernhardi R, Eugenín-von Bernhardi J, Flores B, Eugenín León J. Glial Cells and Integrity of the Nervous System. *Adv Exp Med Biol*. 2016;949:1-24.
5. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee Sh U. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18:3-9.
6. Kanderi T, Munakomi S, Gupta V. Glioblastoma multiforme. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2024.
7. Gunasegaran B, Ashley CL, Marsh-Wakefield F, Guillemin GJ, Heng B. Viruses in glioblastoma: an update on evidence and clinical trials. *BJC Reports*. 2024;2:33.
8. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-oncology*. 2014;16:896-913.
9. AmerikanKanserEnstitüsü. Brain and Other Nervous System Cancer - Cancer Stat Facts: National Cancer Institute; 2024 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>. Access Date: 20 January 2025.
10. Sağlık Bakanlığı TC. Türkiye Kanser İstatistikleri 2018 Raporu 2018 [Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser\\_Rapor\\_2018.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf). Access Date: 20.02.2025
11. Lerner A, Palmer K, Champion T, Millner TO, Scott E, Lorimer C et al. Gliomas in adults: Guidance on investigations, diagnosis, treatment and surveillance. *Clin Med (Lond)*. 2024;24:100240.
12. Bajin IY, Bouffet E. Optic pathway and hypothalamic glioma, old problems, new paradigms. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2023;8:102-10.
13. Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol*. 2017;19:1553-64.
14. Gladson CL, Prayson RA, Liu WM. The pathobiology of glioma tumors. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:33-50.
15. Fernández IS, Loddenkemper T. Seizures caused by brain tumors in children. *Seizure*. 2017;44:98-107.
16. Guo X, Gu L, Li Y, Zheng Z, Chen W, Wang Y, et al. Histological and molecular glioblastoma, IDH-wildtype: a real-world landscape using the 2021 WHO classification of central nervous system tumors. *Front Oncol*. 2023;13:1200815.
17. Han S, Liu Y, Cai SJ, Qian M, Ding J, Larion M et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *British journal of cancer*. 2020;122:1580-9.
18. Brandner S, McAleenan A, Kelly C, Spiga F, Cheng HY, Dawson S, et al. MGMT promoter methylation testing to predict overall survival in people with glioblastoma treated with temozolomide: a comprehensive meta-analysis based on a Cochrane Systematic Review. *Neuro Oncol*. 2021;23:1457-69.
19. Cahill DP, Louis DN, Cairncross JG. Molecular background of oligodendroglioma: 1p/19q, IDH, TERT, CIC and FUBP1. *CNS Oncol*. 2015;4:287-94.
20. Hooper GW, Ansari S, Johnson JM, Ginat DT. Advances in the Radiological Evaluation of and Theranostics for Glioblastoma. *Cancers*. 2023;15:4162.

21. Florkow MC, Willemsen K, Mascarenhas VV, Oei EH, van Stralen M, Seevinck PR. Magnetic resonance imaging versus computed tomography for three-dimensional bone imaging of musculoskeletal pathologies: a review. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2022;56:11-34.
22. Heye AK, Culling RD, Hernández MdCV, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review. *NeuroImage: Clinical*. 2014;6:262-74.
23. Alksas A, Shehata M, Atef H, Sherif F, Alghamdi NS, Ghazal M et al. A novel system for precise grading of glioma. *Bioengineering*. 2022;9:532.
24. Kickingeder P, Sahm F, Radbruch A, Wick W, Heiland S, Deimling Av et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Scientific reports*. 2015;5:16238.
25. Shi Y, Liu D, Kong Z, Liu Q, Xing H, Wang Y et al. Prognostic Value of Choline and Other Metabolites Measured Using 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy in Gliomas: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Metabolites*. 2022;12:1219.
26. Karmakar DK, Badhe PV, Mhatre P, Shrivastava S, Sultan M, Shankar G, et al. Utility of Diffusion Tensor Imaging in Assessing Corticospinal Tracts for the Management of Brain Tumors: A Cross-Sectional Observational Study. *Cureus*. 2023;15(10).
27. Lakhani DA, Sabsevitz DS, Chaichana KL, Quiñones-Hinojosa A, Middlebrooks EH. Current state of functional MRI in the presurgical planning of brain tumors. *Radiology: Imaging Cancer*. 2023;5:e230078.
28. Kotecha R, Odia Y, Khosla AA, Ahluwalia MS. Key clinical principles in the management of glioblastoma. *JCO oncology practice*. 2023;19(4):180-9.
29. Knudsen-Baas K, Moen G, Fluge Ø, Storstein A. Pseudoprogression in high-grade glioma. *Acta neurologica scandinavica*. 2013;127:31-7.
30. Yang X, Ren H, Fu J. Treatment of radiation-induced brain necrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:4793517.
31. Vaquero JJ, Kinahan P. Positron emission tomography: current challenges and opportunities for technological advances in clinical and preclinical imaging systems. *Annual review of biomedical engineering*. 2015;17:385-414.
32. Nolte T, Gross-Weege N, Schulz V. (Hybrid) SPECT and PET technologies. *Molecular Imaging in Oncology*. 2020;111-33.
33. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004;231:305-32.
34. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffietti R, Kim MM 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. *Neuro-oncology*. 2016;18:1199-208.
35. Long NM, Smith CS. Causes and imaging features of false positives and false negatives on 18F-PET/CT in oncologic imaging. *Insights into imaging*. 2011;2:679-98.
36. Tan H, Chen L, Guan Y, Lin X. Comparison of MRI, F-18 FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clinical nuclear medicine*. 2011;36:978-81.
37. Pijl JP, Nienhuis PH, Kwee TC, Glaudemans AW, Slart RH, Gormsen LC, editors. Limitations and pitfalls of FDG-PET/CT in infection and inflammation. *Seminars in nuclear medicine*; 2021: Elsevier.
38. Gülbahar Ateş S, Akdemir Ü, editors. PET/MR Imaging in Neurooncology Nöroonkolojide PET/MR Görüntüleme. *Nuclear Medicine Seminars*. 2024.
39. Strickland M, Stoll EA. Metabolic reprogramming in glioma. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2017;5:43.
40. Saito Y, Soga T. Amino acid transporters as emerging therapeutic targets in cancer. *Cancer science*. 2021;112:2958-65.
41. Sidoryk M, Matyja E, Dybel A, Zielinska M, Bogucki J, Jaskólski DJ et al. Increased expression of a glutamine transporter SNAT3 is a marker of malignant gliomas. *Neuroreport*. 2004;15:575-8.
42. Haining Z, Kawai N, Miyake K, Okada M, Okubo S, Zhang X, et al. Relation of LAT1/4F2hc expression with pathological grade, proliferation and angiogenesis in human gliomas. *BMC clinical pathology*. 2012;12:4.
43. Wang Q, Holst J. L-type amino acid transport and cancer: targeting the mTORC1 pathway to inhibit neoplasia. *American journal of cancer research*. 2015;5:1281.
44. Cormerais Y, Giuliano S, LeFloch R, Front B, Durivault J, Tambutté E et al. Genetic disruption of the multifunctional CD98/LAT1 complex demonstrates the key role of essential amino acid transport in the control of mTORC1 and tumor growth. *Cancer research*. 2016;76:4481-92.
45. Franchi-Gazzola R, Dall'Asta V, Sala R, Visigalli R, Bevilacqua E, Gaccioli F et al. The role of the neutral amino acid transporter SNAT2 in cell volume regulation. *Acta physiologica*. 2006;187:273-83.
46. Sutinen E, Jyrkkö S, Grönroos T, Haaparanta M, Lehtikoinen P, Nägren K. Biodistribution of [11 C] methylaminoisobutyric acid, a tracer for PET studies on system A amino acid transport in vivo. *European journal of nuclear medicine*. 2001;28:847-54.
47. Evangelista L, Cuppari L, Bellu L, Bertin D, Caccese M, Reccia P et al. Comparison between 18f-Dopa and 18f-Fet pet/Ct in patients with suspicious recurrent high grade glioma: a literature review and our experience. *Current Radiopharmaceuticals*. 2019;12:220-8.
48. Xu W, Gao L, Shao A, Zheng J, Zhang J. The performance of 11C-Methionine PET in the differential diagnosis of glioma recurrence. *Oncotarget*. 2017;8:91030.
49. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J et al. Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. *Neuro-oncology*. 2014;16:434-40.
50. Saarinen I, Jambor I, Kim M, Kuisma A, Kempainen J, Merisaari H et al. Correlation between 18 F-1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (18 F-fluciclovine) uptake and expression of alanine-serine-cysteine-transporter 2 (ASCT2) and L-type amino acid transporter 1 (LAT1) in primary prostate cancer. *EJNMMI research*. 2019;9:1-11.

51. Parent EE, Patel D, Nye JA, Li Z, Olson JJ, Schuster DM et al. [18F]-Fluciclovine PET discrimination of recurrent intracranial metastatic disease from radiation necrosis. *EJNMMI research*. 2020;10:148.
52. Johannessen K, Berntsen EM, Johansen H, Solheim TS, Karlberg A, Eikenes L. 18F-FACBC PET/MRI in the evaluation of human brain metastases: a case report. *European Journal of Hybrid Imaging*. 2021;5:7.
53. Scarpelli ML, Healey DR, Mehta S, Quarles CC. Imaging glioblastoma with 18F-fluciclovine amino acid positron emission tomography. *Frontiers in oncology*. 2022;12:829050.
54. Halle B, Thisgaard H, Hvidsten S, Dam JH, Aaberg-Jessen C, Thykjær AS et al. Estimation of tumor volumes by 11C-MeAIB and 18F-FDG PET in an orthotopic glioblastoma rat model. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56:1562-8.
55. An S, Lu X, Zhao W, Sun T, Zhang Y, Lu Y et al. Amino acid metabolism abnormality and microenvironment variation mediated targeting and controlled glioma chemotherapy. *Small*. 2016;12:5633-45.
56. Suzuki M. Boron neutron capture therapy (BNCT): A unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era. *International journal of clinical oncology*. 2020;25:43-50.
57. Martucci M, Russo R, Schimperia F, D'Apolito G, Panfili M, Grimaldi A et al. Magnetic Resonance Imaging of Primary Adult Brain Tumors: State of the Art and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2023;11:364.
58. Dormagen JB, Verma N, Fink KR, editors. *Imaging in oncologic emergencies*. *Seminars in Roentgenology*; 2020: Elsevier.
59. Rogers BP, Morgan VL, Newton AT, Gore JC. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magnetic resonance imaging*. 2007;25:1347-57.
60. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of molecular neuroscience*. 2008;34:51-61.
61. Galldiks N, Lohmann P, Friedrich M, Werner J-M, Stetter I, Wollring MM et al. PET imaging of gliomas: Status quo and quo vadis? *Neuro-oncology*. 2024;26:185-98.