

ỨNG DỤNG LÂM SÀNG PET/CT SỬ DỤNG DƯỢC CHẤT PHÓNG XẠ KHÔNG PHẢI ^{18}F -FDG TRONG UNG THƯ

PGS.TS LÊ NGỌC HÀ, BS MAI HỒNG SƠN

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Trong thực hành lâm sàng, ^{18}F FDG-PET thường được sử dụng trong chẩn đoán giai đoạn, đánh giá và theo dõi kết quả điều trị ở nhiều bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, không phải tất cả các khối u ác tính đều tăng chuyển hóa ^{18}F FDG. Bài báo này giới thiệu một số ứng dụng lâm sàng của các dược chất phóng xạ của PET không phải ^{18}F FDG, như ^{11}C - và ^{18}F -choline, ^{11}C -methionine, ^{18}F -FET, ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga -DOTA-somatostatine, ^{11}C -acetate và ^{18}F -FLT... ^{11}C - và ^{18}F -choline có ái tính cao với ung thư tuyến tiền liệt, thậm chí với loại có độ ác tính thấp. Choline có thể được gắn với cả ^{11}C và ^{18}F (^{11}C có ưu điểm là bài tiết ít hơn qua đường tiết niệu, giảm liều bức xạ cho bệnh nhân; còn ^{18}F lại thuận tiện hơn cho các trung tâm không có cyclotron). Methionine rất cần cho quá trình tổng hợp protein của các tế bào ung thư. Dược chất này được ứng dụng chủ yếu trong việc đánh giá ung thư hệ thần kinh trung ương. Các khối u thần kinh - nội tiết có sự tăng hoạt động của L-DOPA decarboxylase nên bắt giữ ^{18}F -DOPA. ^{18}F -FLT là một chất chỉ điểm đặc hiệu của sự tăng sinh các tế bào ác tính, đặc biệt là trong ung thư phổi. Nhiều dược chất phóng xạ mới đang được nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng, như ^{18}F -MISO, ^{64}Cu -ATSM... ở bệnh nhân xạ trị.

Từ khóa: dược chất phóng xạ, choline, methionine, DOPA, DOTA, FLT.

CLINICAL NON- ^{18}F FDG PET/CT APPLICATIONS IN ONCOLOGY

Summary

In clinical practice, ^{18}F FDG-PET is applied in almost cancers in staging, re-staging, monitoring therapy response and the follow-up. However, at no time do all tumors show a significant increase of ^{18}F FDG uptake, particularly in prostate cancer, neuroendocrine and hepatocellular carcinoma... In this review, we have introduced some clinical applications of such non- ^{18}F FDG radioactive medicines as ^{11}C - and ^{18}F -Choline, ^{11}C -methionine and ^{18}F -FET, ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga -DOTA-somatostatine analogues, ^{11}C -acetate and ^{18}F -FLT. Choline has indicated a high affinity for prostate cancer, even lower grade, and also been labelled with either ^{11}C or ^{18}F , the former is characterized by lower urinary excretion and patients' exposure, while the latter is more beneficial for centers without on-site cyclotron. Methionine is required for protein synthesis of tumor cells, which have been used for assessing CNS neoplasms. NET tumors demonstrate an increased activity of L-DOPA decarboxylase, leading to higher uptake of ^{18}F -DOPA. ^{18}F -FLT is a specific marker, especially in lung cancer. Other tracers have been studied and used clinically in PET including ^{18}F -MISO, ^{64}Cu -ATSM, ^{18}F -EF5.

Key words: radiopharmaceuticals, choline, methionine, DOPA, DOTA, FLT.

Đặt vấn đề

Dược chất phóng xạ được dùng phổ biến nhất trong thực hành lâm sàng và trong ung thư chính là Fluoro - Deoxy - Glucose (^{18}F FDG). ^{18}F FDG được bắt giữ vào tế bào nhờ cơ chế vận chuyển glucose. ^{18}F FDG-PET có độ nhạy cao (trên 90%) trong đánh giá, chẩn đoán giai đoạn, đánh giá đáp ứng và theo dõi sau điều trị. Hơn nữa, ^{18}F FDG còn được sử dụng trong chẩn đoán những bệnh không phải ung thư, như sa sút trí tuệ tuổi già, đánh giá cơ tim sống còn. Mặc dù ^{18}F FDG đã được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng nhưng không phải tất cả các loại ung thư đều bắt ^{18}F FDG trên hình ảnh ^{18}F FDG-PET. Cụ thể là ung thư tiền liệt tuyến, ung thư thần kinh nội tiết và ung thư gan có thể không có đặc tính bắt ^{18}F FDG.

Trong một số trường hợp, các nhà lâm sàng gặp khó khăn khi đánh giá tổn thương ác tính ở những vị trí mô mềm có bắt giữ ^{18}F FDG theo đặc điểm sinh lý ở hệ thần kinh trung ương hoặc hệ tiết niệu (thận, bàng quang) cũng như phân biệt giữa tổn thương viêm và ung thư. Vì vậy, ngoài ^{18}F FDG, người ta còn sử dụng những dược chất phóng xạ khác như ^{11}C - và ^{18}F -choline, ^{11}C -methionine và ^{18}F -PET, ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga -DOTA-somatostatine, ^{11}C -acetate và ^{18}F -FLT (bảng 1). Bài báo này giới thiệu một số ứng dụng lâm sàng của các dược chất phóng xạ nêu trên.

Giá trị lâm sàng của một số dược chất phóng xạ không phải ^{18}F FDG

^{11}C - và ^{18}F -choline

Choline là một phân tử nhỏ được tổng hợp từ phosphodatedylcholine, là thành phần chủ yếu của phospholipid trong màng tế bào, chất chỉ điểm cho sự chuyển hóa ở màng tế bào. Choline đã được sử dụng để nghiên cứu ung thư tiền liệt tuyến biệt hóa rõ. Do việc bắt giữ ^{18}F FDG có thể bị ảnh hưởng bởi quá trình viêm hoặc bài tiết hoặc ung thư, do đó, khó có thể đánh giá ung thư nguyên phát, đặc biệt là những tổn thương nghi ngờ tái phát tại chỗ. Choline được đánh giá là có ái tính cao đối với ung thư tiền liệt tuyến, thậm chí với các loại ung thư độ ác tính thấp. Chất này có thể được gắn với ^{11}C và ^{18}F . ^{11}C được bài tiết ít hơn qua đường niệu, do đó giảm liều hấp thu cho bệnh nhân; còn sử dụng ^{18}F thuận tiện hơn ở những trung tâm y học hạt nhân không có cyclotron tại chỗ do thời gian bán hủy dài hơn (110 phút).

Một số công trình nghiên cứu đã công bố về vai trò của Choline PET/CT trong ung thư tiền liệt tuyến và khuyến cáo rằng lợi ích cao nhất của phương pháp này chính là chẩn đoán ung thư tiền liệt tuyến tái phát. Ở những bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ tiền liệt tuyến hoặc xạ trị mà chỉ số PSA tăng cao, đồng thời không phát hiện được tổn thương trên những phương pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường như siêu âm qua đường trực tràng, xạ hình xương, MRI tiểu khung thì Choline PET/CT dường như là phương pháp chẩn đoán có giá trị cao với độ nhạy 80%, độ đặc hiệu lên tới 96%, độ chính xác 93% trong chẩn đoán sớm di căn hạch và di căn xương. Tổn thương di căn xương trên Choline PET có thể được chẩn đoán sớm hơn so với xạ hình xương do Choline bắt giữ vào màng tế bào trước khi có sự thay đổi của tổ chức ác tính dạng đặc xương.

Bảng 1: chỉ định chính sử dụng những dược chất phóng xạ không phải FDG-PET

^{11}C - và ^{18}F -choline:

- Đánh giá giai đoạn sau điều trị và tái phát trong ung thư tiền liệt tuyến
- Đánh giá giai đoạn trong ung thư tiền liệt tuyến
- Xác định di căn hạch trong ung thư tiền liệt tuyến

^{11}C -methionine:

- Chẩn đoán phân biệt giữa tổn thương phù nề, xơ hóa hoặc hoại tử với tổn thương ác tính tái phát trong ung thư hệ thần kinh trung ương
- Xác định chính xác hơn vùng xạ trị trong ung thư hệ thần kinh trung ương và ung thư đầu - cổ
- Đánh giá sớm đáp ứng với xạ trị trong ung thư đầu - cổ
- Định vị vùng tăng chuyển hóa cao nhất trong khối u não để dẫn đường cho sinh thiết
- Đánh giá bệnh nhân có bệnh cường cận giáp

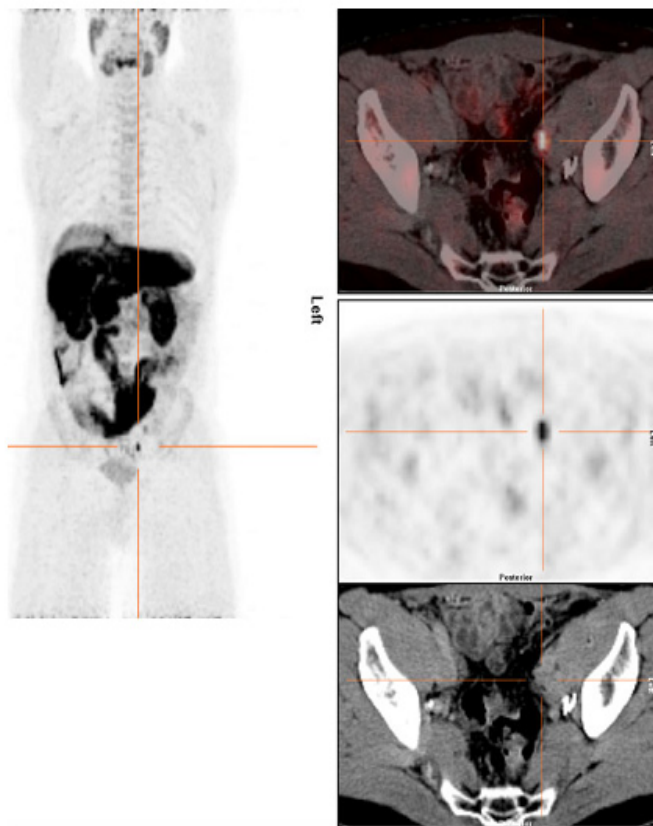
^{18}F -DOPA PET trong ung thư thần kinh nội tiết:

- Định vị khối u nguyên phát (đặc biệt ở những tổn thương kích thước nhỏ không phát hiện được bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác)
- Đánh giá giai đoạn sau điều trị
- Đánh giá giai đoạn trước điều trị
- Đánh giá đáp ứng điều trị

Chỉ định của ^{68}Ga -DOTA - thụ thể somatostatin trong ung thư thần kinh nội tiết:

- Chưa xác định vị trí u nguyên phát ở những bệnh nhân đã có tổn thương di căn ở gan
- Chưa định vị được tổn thương nguyên phát ở bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng và chỉ số sinh hóa trong ung thư thần kinh nội tiết
- Đánh giá giai đoạn trước phẫu thuật
- Đánh giá giai đoạn ở những bệnh nhân đã có kết quả mô bệnh học
- Đánh giá lại giai đoạn
- Theo dõi đáp ứng với điều trị

Ngoài ra, Choline PET còn có lợi ích trong phát hiện tái phát tại chỗ nhưng với độ nhạy thấp hơn [1]. Một số tác giả còn nghiên cứu về mối liên quan giữa tổn thương ác tính phát hiện trên Choline PET và nồng độ PSA trong huyết thanh. Castellucci và cs đã khẳng định nồng độ PSA có mối liên hệ mật thiết với kết quả dương tính trên PET (có nghĩa là nồng độ PSA càng cao thì tốc độ phát triển của ung thư tiền liệt tuyến càng nhanh) [2]. Tuy nhiên, Farsad và cs vẫn còn nghi ngờ về tính hiệu quả của phương pháp này trong việc phát hiện sớm ung thư nội tiền liệt tuyến nguyên phát (intra - prostatic primary cancer) và cho rằng Choline PET phải được áp dụng một cách chọn lọc với những đối tượng bệnh nhân có nguy cơ cao với nhiều lần sinh thiết âm tính. Hiện nay, ^{11}C -choline PET được coi là một xét nghiệm có hiệu quả để đánh giá những bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến đã được phẫu thuật triệt căn, có tăng nồng độ PSA và âm tính đối với những phương pháp chẩn đoán thông thường khác (hình 1).



Hình 1: bệnh nhân nam 53 tuổi, ung thư tiền liệt tuyến biệt hóa mức độ vừa pT3, pN0, Gleason score 8. Chụp ^{11}C -choline PET/CT (32 tháng sau phẫu thuật, PSA = 32,5 ng/ml) phát hiện hạch chậu ngoài, đường kính 13 mm, tăng chuyển hóa choline do di căn

^{11}C -methionine và ^{18}F -tyrosin PET

Cộng hưởng từ (MRI) là một phương pháp kinh điển để đánh giá những khối u não. Nhờ những chuỗi xung khác nhau mà các nhà chẩn đoán hình ảnh có thể phân biệt được đặc điểm lý sinh của nhu mô não và khối u. Tuy nhiên, MRI cũng có những hạn chế nhất định như không đủ chính xác để chẩn đoán u tế bào thần kinh đệm thâm nhiễm (infiltrating gliomas cells) và gần như cũng không thể đánh giá được những vùng này trong khi phẫu thuật. Xạ trị theo thể tích khối u phải mở rộng trường chiếu ra cả những tế bào đã bị thâm nhiễm. Vì vùng điều trị bao gồm cả phần nhu mô não bình thường, nên tổng liều xạ trị sử dụng bị giảm xuống để tránh hoại tử do xạ trị. Vì lý do đó, u tế bào thần kinh đệm rất dễ tái phát sau điều trị ở hầu hết các bệnh nhân. MRI còn có nhược điểm trong việc đánh giá độ ác tính của khối u. Độ nhạy của MRI trong chẩn đoán ung thư có độ ác tính cao chỉ là 65%, còn độ đặc hiệu là 95%. Bên cạnh đó, phương pháp sinh thiết, mô bệnh học được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định thì lại có nhiều nguy cơ gây biến chứng, ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân và khó thực hiện. Ở những bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm độ ác tính thấp, chỉ có một nửa được phân loại chính xác bằng MRI và trên thực tế thì có tới 1/3 số bệnh nhân không phát hiện được có độ ác tính cao. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, việc phát hiện sớm tổn thương tái phát ở bất kỳ giai đoạn không có triệu chứng nào cũng có tác dụng hỗ trợ làm cải thiện thời gian sống thêm của bệnh nhân. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh truyền thống như chụp CT, MRI có tiêm thuốc cản quang có giá trị để chẩn đoán những tổn thương tái phát sau điều trị nhưng rất khó hoặc thậm chí là không thể phân biệt được một cách chính xác giữa những tổn thương ác tính và xơ, sẹo sau phẫu thuật cũng như hoại tử và phù nề. Đường cần thiết cho nhu cầu chuyển hóa chủ yếu của chất xám và nhu mô não có đặc tính bất giữ FDG theo đặc điểm sinh lý. Do đó, những tổn thương ác tính với kích thước nhỏ như trong trường hợp của tổn thương ác tính tái phát sau điều trị thì không hề dễ dàng để chẩn đoán vì ^{18}F FDG-PET có thể sẽ bị che lấp bởi hình ảnh tăng chuyển hóa ^{18}F FDG ở tổ chức não bình thường lân cận [3].

Định lượng ^{11}C -methionine và tyrosine cho phép đánh giá chuyển hóa amino acid và tổng hợp protein. Methionine cần cho tổng hợp protein như một tiền chất của S-adenosylmethionine, cung cấp

cho quá trình tổng hợp các chuỗi amine. Sự tăng bắt giữ methionine phản ánh sự tăng của chất vận chuyển trung gian, tăng độ thấm thấu của mạch máu và sinh tổng hợp protein ở những tổ chức ung thư (tế bào ác tính có nhu cầu methionine cao hơn bình thường rất nhiều). Nhược điểm chính khi sử dụng ^{11}C -methionine là phải bắt buộc có trung tâm cyclotron tại chỗ, vì vậy, ^{18}F - gắn tyrosine được khuyến cáo để thay thế. Bình thường, tổ chức não (chất xám), tổ chức xơ - sẹo, hoại tử, phù nề bắt giữ các dược chất này ở mức thấp. PET được chỉ định chụp khi mà các phương pháp thông thường khác không phân biệt được những tổ chức lành tính như phù nề, xơ hóa, hoại tử với tổn thương ác tính. Chỉ số SUV cao nhất đo được trong khối u não đôi khi được cân nhắc như một yếu tố có giá trị tiên lượng bệnh. ^{11}C -methionine PET cũng được áp dụng để xác định trường chiếu trong xạ trị tốt hơn, mặt khác, PET/CT còn định vị chính xác những vị trí bắt giữ phóng xạ cao nhất ở khối u não để dẫn đường cho sinh thiết hoặc đánh giá sớm hiệu quả sau xạ trị ở bệnh nhân ung thư đầu - cổ (những tổ chức viêm thường bắt giữ ^{11}C -methionine thấp) [4].

^{18}F -DOPA

^{18}F -DOPA có cấu tạo là một vòng thơm axit amin gắn với ^{18}F Fluore. ^{18}F -Fluoro-L-DOPA đã được sử dụng để đánh giá hoạt tính của vòng thơm amino axit decarboxylase và đánh giá hệ dopaminergic trên bệnh nhân Parkinson. Bên cạnh đó, ^{18}F -DOPA còn được biết đến với những ứng dụng trong thực hành ung thư, cụ thể là ung thư màng thần kinh (neural crest tumor). Các ung thư thần kinh nội tiết (carcinoid, pheochromocytoma, nguyên bào thần kinh, ung thư tuyến giáp thể tủy, microcytoma, ung thư tiểu thể cảnh và ung thư hắc tố) có biểu hiện tăng chuyển hóa của L-DOPA decarboxylase, do đó những ung thư này đều tăng chuyển hóa cao đối với ^{18}F -DOPA. ^{111}In -Ostreoscan SPECT hoặc ^{123}I -MIBG SPECT thường được chỉ định trong những trường hợp này. Tuy nhiên, do độ phân giải không cao nên những tổn thương nhỏ nhiều khả năng bị bỏ sót. Do khả năng tập trung nồng độ axit amin trong tế bào, ^{18}F -DOPA được người ta coi như một dược chất đặc hiệu có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn những phương pháp chẩn đoán khác. Tuy nhiên, theo y văn, ứng dụng của dược chất này vẫn còn tương đối ít vì sản xuất ^{18}F -DOPA là không hề dễ dàng và ung thư thần kinh nội tiết là bệnh hiếm gặp.

Người ta chú trọng đến những đồng chất của somatostatin dùng trong PET như ^{68}Ga và sử dụng ^{18}F -DOPA trong ung thư chỉ lựa chọn cho ung thư tuyến giáp thể tủy và pheochromocytoma. Đối với chuyên ngành thần kinh, chúng ta có thể sử dụng ^{18}F -DOPA vì L-DOPA (L-dihydroxyphenylalanine) liên quan rất chặt chẽ đến thoái hóa tế bào thần kinh và những rối loạn vận động dùng để chẩn đoán sớm và theo dõi bệnh lý liên quan đến sự thoái hóa dẫn truyền dopamine như bệnh Parkinson.

Thụ thể ^{68}Ga -DOTA-somatostatin

^{111}In -DTPA-ostreotide (Ostreoscan) có độ nhạy rất cao trong phát hiện ung thư thần kinh nội tiết và được sử dụng một cách kinh điển để đánh giá bệnh và định hướng điều trị. Nguyên tắc cơ bản trong điều trị đặc hiệu cho loại ung thư này là dùng thụ cảm thể tương tự somatostatin và sử dụng chất gắn với somatostatin để điều trị ở những bệnh nhân không phẫu thuật được. Trong những nghiên cứu về ung thư thần kinh nội tiết, dược chất phóng xạ được dùng trong PET là ^{68}Ga -DOTA-NOC. Hợp chất dùng trong chụp hình PET có ái tính cao với thụ thể sst2 và sst5 trong chẩn đoán bệnh ung thư này. Sự tăng chuyển hóa của ^{68}Ga -DOTA-NOC phụ thuộc vào thụ cảm thể tại khối u. Mặc dù vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ nhưng độ nhạy của chất này cao hơn so với Octreoscan nhưng thấp hơn ^{18}F -DOPA - chất được tích lũy thông qua cơ chế chuyển hóa vì một vài loại ung thư có biểu hiện thụ thể somatostatin ở mức thấp. Hơn nữa, ^{68}Ga -DOTA-NOC có nhiều ưu điểm hơn so với Octreoscan do có độ phân giải cao, chụp đánh giá được toàn thân với thời gian ngắn hơn, dễ tổng hợp và áp dụng được trong PET/CT, làm tăng độ chính xác trong chẩn đoán [5]. ^{68}Ga -DOTA-NOC PET đem lại ưu thế trước khi điều trị để đánh giá phân bố sinh học của thuốc. Độ nhạy và độ đặc hiệu của ^{68}Ga -DOTA-NOC so với ^{18}F -DOPA thì vẫn còn đang trong quá trình nghiên cứu, tuy vậy, cả hai chất này đều có ý nghĩa thực tiễn nhất định trong chẩn đoán ung thư thần kinh nội tiết.

^{11}C -acetate

^{11}C -acetate được dùng trong PET như là tiền chất của axit béo trong màng tế bào và được chuyển hóa thành Acetyl-CoA. Do đó, nó có tính chất như một phân tử tham gia vào quá trình chuyển hóa dị hóa đường và chuyển hóa qua màng tế bào. Ban đầu, người ta ứng dụng ^{11}C -acetate trong tim mạch để đánh giá chuyển hóa trong cơ tim. Ngày nay,

^{11}C -acetate được sử dụng trong ung thư như một chất tương tự choline để chẩn đoán ung thư tiền liệt tuyến. Delbeke và cộng sự còn sử dụng ^{11}C -acetate để phối hợp cùng với ^{18}F -FDG trong đánh giá khối u gan. Kết quả bước đầu cho thấy, ^{11}C -acetate chỉ có độ nhạy cao với ung thư gan độ ác tính thấp, trong khi đó FDG nhạy hơn với ung thư gan độ ác tính cao [6].

Những dược chất khác

^{18}F -FLT (Fluoro-levo-thymidine) là một trong những dược chất được đặt nhiều kỳ vọng trong ung thư. Thymidine có cấu trúc cơ bản giống như deoxyribonucleic acid (DNA). Chính vì vậy ^{18}F -FLT là dấu ấn đặc hiệu của sự phân chia tế bào. Do đó, ^{18}F -FLT có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với ^{18}F FDG trong chẩn đoán ung thư bởi vì chất này không bắt vào những tổ chức viêm. Ứng dụng phổ biến nhất của ^{18}F FLT là trong ung thư phổi. Chẩn đoán phân biệt tổn thương dạng nốt đơn độc ở phổi là lành tính hay ác tính là một vấn đề cực kỳ quan trọng. Mặc dù ^{18}F FDG-PET có độ nhạy và độ đặc hiệu ở mức cao nhưng đôi khi cũng gặp nhiều trường hợp dương tính giả do u hạt và các tổ chức viêm cũng bắt giữ FDG gây ra dương tính giả trong chẩn đoán. Đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ, ^{18}F FLT dường như rất phù hợp nhưng lại có giá trị thấp hơn so với ^{18}F FDG-PET trong chẩn đoán di căn hạch và di căn xa.

Một ứng dụng khác của ^{18}F FLT là chẩn đoán u hệ thần kinh trung ương. Tương tự như đã phân tích với methionine, ^{18}F FLT tăng chuyển hóa không nhiều ở nhu mô não bình thường. ^{18}F FLT-PET có hình ảnh với độ tương phản cao nhưng không có nhiều thông tin về mặt giải phẫu. Do vậy, những nghiên cứu trong tương lai cần phải trả lời câu hỏi làm thế nào để phân biệt được giữa tổn thương lành tính và ác tính, giữa tổn thương ác tính tồn dư và hoại tử do xạ trị. Nếu ^{18}F FLT trở thành dược chất đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư não thì sẽ rất có ích trong việc phối hợp với CT và MRI để định hướng chính xác cho sinh thiết, lập kế hoạch xạ trị đối với khối u không đồng nhất, phát hiện sớm tổn thương tái phát.

Kết luận

^{18}F FDG vẫn là dược chất chính được sử dụng trong chụp PET, chiếm khoảng trên 90% số ca chụp PET trong ung thư, tim mạch và thần kinh. Tuy nhiên, nhiều trường hợp ^{18}F FDG-PET có những nhược điểm

như trong ung thư tiền liệt tuyến, ung thư gan, ung thư hệ thần kinh trung ương và ung thư thần kinh nội tiết. Trong những trường hợp đó, những dược chất phóng xạ đặc hiệu cho từng loại ung thư cụ thể gắn với ^{11}C , ^{18}F và ^{68}Ga sẽ được cân nhắc sử dụng. Trong số các dược chất phóng xạ này, một vài chất rất khó tổng hợp do thời gian bán hủy ngắn, vì vậy, chỉ những trung tâm y học hạt nhân có cyclotron mới đủ khả năng tổng hợp và sử dụng. Một số dược chất phóng xạ đã có vai trò đáng kể và được chấp nhận trong thực hành lâm sàng. Trong tương lai, số lượng dược chất phóng xạ sẽ còn tăng mạnh để đáp ứng yêu cầu cụ thể, tăng độ nhạy, độ đặc hiệu ở từng loại bệnh ung thư khác nhau ■

Tài liệu tham khảo

- [1] Landoni C, Picchio M, Messa C, Gianolli L, Matarrese M, De Cobelli F, et al. (2002), "Positive [^{11}C]choline and negative [^{18}F]FDG with positron emission tomography in recurrence of prostate cancer", *AJR Am J Roentgenol.* 179, 482-484.
- [2] Schiavina R, Farsad M, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, et al. (2005), "Detection and localization of prostate cancer: Correlation of (^{11}C)choline PET/CT with histopathologic step-section analysis", *J Nucl Med.* 46, 1642-9.
- [3] Chung J.K, Kim S, Im S.H, Jeong J.M, Lee D.S, Kim D.G, et al. (2005), " ^{11}C -methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: Comparison with ^{18}F -FDG PET", *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 52-59.
- [4] Goldman S, Pirotte B, Massager N, David P, Wikler D, Vandesteene A, et al (2004), "Comparison of ^{18}F -FDG and ^{11}C -Methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas", *J Nucl Med.* 45, 1293-8.
- [5] Ghanem N, Hoegerle S, Altehoefer C, Schipper J, Brink I, Moser E, et al. (2003), "Positron emission tomography for the detection of glomus tumors", *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 30, 689-94.
- [6] Sarlis N.J, Gourgiotis L, Reynolds J.C, VanWaes C, Merino M.J, Pacak K (2003), "Localization of Medullary Thyroid Carcinoma Metastasis in a Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A Patient by 6-[^{18}F]-Fluorodopamine Positron Emission Tomography", *J Clin Endocrinol Metab.* 88, 637-41.