

^{18}F -ML-10 凋亡显像 PET-CT 在勾画颅内肿瘤放疗靶区中的应用

孙璐¹, 潘隆盛¹, 王伟君¹, 王金媛¹, 张治中¹, 鞠忠建¹, 李泉荣², 张晓军¹, 张锦明¹, 凌至培¹, 曲宝林¹, 余新光¹

¹解放军总医院, 北京 100853; ²北京锐视康科技发展有限公司, 北京 100071

摘要: **目的** 探讨新型凋亡示踪剂 ^{18}F 标记的 2-(5-氟-2-戊基)-2-甲基丙二酸 (^{18}F -ML-10) PET-CT 显像在立体定向放射外科治疗中对靶区勾画的指导作用。**方法** 选取 2014 年 1 月 1 日 - 2015 年 12 月 31 日解放军总医院神经外科拟行射波刀治疗的 20 例颅内肿瘤患者, 治疗前行 ^{18}F -ML-10 PET-CT 图像采集, 由放疗物理师和高年资神经外科医师共同根据 PET-CT 及 MRI 应用 MIM (版本号: 6.5.4) 图像处理软件及射波刀治疗计划系统 (Multiplan 4.0.2) 进行图像融合及靶区勾画, 分别得到两组相应的数据。比较两组肿瘤体积数据的差异性, 应用 MIM 图像处理软件计算两组肿瘤位置的相似系数 (Dice 系数)。**结果** ^{18}F -ML-10 PET-CT 能够清晰准确地显示肿瘤边界, 且病变显像与正常脑组织显像对比度良好。两组资料勾画所得 GTV 大小差异无统计学意义 ($t=-1.040, P=0.311$)。两组资料勾画所得 GTV 位置的相似系数 (Dice 系数) 均值为 0.72; 其中 6 例治疗后复发病例的 Dice 系数与其他病例差异有统计学意义 ($U=10.5, P=0.009$), 治疗后复发病例组 Dice 系数较低。**结论** ^{18}F -ML-10 PET-CT 凋亡显像有助于提高肿瘤靶区勾画的准确性, 对于治疗后复发的患者建议参照 PET-CT 勾画靶区。

关键词: 颅内肿瘤; 正电子发射断层扫描; 肿瘤靶区; 放疗计划

中图分类号: R 730.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2016)06-0537-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.06.003

网络出版时间: 2016-03-25 10:56

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160325.1056.008.html>

^{18}F -ML-10 as a PET tracer for apoptosis imaging in target definition of stereotactic radiotherapy for patients with intracranial tumors

SUN Lu¹, PAN Longsheng¹, WANG Weijun¹, WANG Jinyuan¹, ZHANG Zhizhong¹, JU Zhongjian¹, LI Xiaorong², ZHANG Xiaojun¹, ZHANG Jinming¹, LING Zhipei¹, QU Baolin¹, YU Xinguang¹

¹Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Beijing Arrays Medical Imaging Corporation, Beijing 100070, China

Corresponding author: PAN Longsheng. Email: panls301@163.com; ZHANG Jinming. Email: zhangjm301@163.com

Abstract: Objective To investigate the performance of ^{18}F -labeled 2-(5-fluoropentyl)-2-methyl malonic acid (^{18}F -ML-10), a novel PET radiotracer for apoptosis, as a tool for delineating the target in the stereotactic radiotherapy (SRS) treatment plan. **Methods** The ^{18}F -ML-10 PET-CT images of 20 cases with intracranial tumors who would undergo stereotactic radiotherapy (X-Knife) were collected from January 1, 2014 to December 31, 2015 in Chinese PLA General Hospital before the start of the treatment. Gross tumor volumes (GTV) were delineated with Cyber Knife Robotic Radiosurgery System (Multiplan 4.0.2) and MIM (6.5.4) software based on PET images and MRI, respectively, by radiation engineer and senior neurosurgeon. The acquired data sets of GTV were analyzed with SPSS software (19.0) and the similarity coefficient (Dice) was calculated by MIM software. **Results** Tumors could be displayed clearly by PET imaging of apoptosis with ^{18}F -ML-10 and the contrast was high enough to distinguish the pathological field from the normal field. There was no statistical significance in volumes of GTV between two methods ($t=-1.040, P=0.311$), and the mean value of the similarity coefficient (Dice) was 0.72. The difference of similarity coefficient (Dice) between recurrence group ($n=6$) and initial treatment group was significant ($U=10.5, P=0.009$). The recurrence group showed lower similarity coefficient (Dice). **Conclusion** Integrated PET imaging of apoptosis with ^{18}F -ML-10 can improve the accuracy of target regions delineation, and it can clearly differentiate tumor from normal brain tissue.

Keywords: intracranial tumors; positron emission tomography; tumors target volume; radiotherapy planning

颅内肿瘤是神经系统最常见的肿瘤, 其在普通人群的发生率为 4 ~ 10/100 000^[1]。颅内肿瘤常因病理性质、病变位置等影响因素不能手术切

除或完全切除。放射治疗作为其重要的辅助治疗手段之一, 可最大限度提高肿瘤控制率, 同时保护肿瘤周围正常组织及临近器官。放射治疗过程中, 病变位置的丢失导致肿瘤控制失败, 正常组织受辐射带来不必要的脑组织损伤甚至功能障碍。因此, 精准确定肿瘤总体积 (gross tumor volume, GTV) 尤为重要, 其包括确定大小及位置。目前临床上常以 CT 融合 MRI 确定放射治疗靶区。在血脑屏障未明显破坏时, MRI 不能清楚显示肿瘤边界,

收稿日期: 2016-01-13

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81371593)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81371593)

作者简介: 孙璐, 男, 在读硕士。研究方向: 功能神经外科。Email: 18910769613@163.com

通信作者: 潘隆盛, 男, 副主任医师, 副教授。Email: panls301@163.com; 张锦明, 男, 主任医师, 教授。Email: zhangjm301@163.com

也有病变在 MRI 上强化的范围不是肿瘤真正浸润范围的情况^[2]。因此,临床上 MRI 不能作为可靠的影像学资料来确定放射治疗靶区^[3]。正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET) 与 X 线计算机断层摄影 (X-ray computed tomography, CT) 联合使用实现了同机扫描、图像融合,有机结合了分子功能影像和解剖图像,对肿瘤生物靶区体积 (biological tumor volume, BTv) 的制订有独特的优势^[4]。目前放射治疗的趋势是使 GTv 尽量接近理想中的 BTv, PET-CT 指导肿瘤立体定向活检并确定放疗靶区有很高的敏感性和特异性^[5-6]。传统的 ¹⁸F-FDG PET-CT 因大脑正常皮质本底摄取较高,在放射治疗中效果欠佳^[7-8]。功能影像包括肿瘤乏氧显像、肿瘤血供显像、代谢显像、凋亡显像、基因显像及正常组织显像。本研究采用的新型凋亡示踪剂 ¹⁸F 标记的 2-(5-氟-2-戊基)-2-甲基丙二酸 (¹⁸F-ML-10) 是目前分子量 (相对分子量 206) 最小的靶向凋亡细胞膜印迹的 PET 显像剂,可以在凋亡的细胞内选择性浓聚,用于探测与细胞凋亡相关的细胞学变化^[9]。¹⁸F-ML-10 可区分凋亡和坏死,特异性好,是首个进入临床阶段探测细胞凋亡的 PET 小分子示踪剂,在人体内具有较高的稳定性,在非靶器官内没有特异性摄取,并通过肾代谢途径达到快速的血液清除率,是理想的凋亡成像探针^[10]。射波刀 (Cyberknife, CK) 是由美国 Accuray 公司生产,1999 年经美国食品与药品管理局 (FDA) 批准用于治疗脑、颈胸椎肿瘤的机器人放射外科治疗系统,通过计算机控制机械臂上的加速器,根据持续、实时的影像学引导技术追踪治疗靶区实施非等中心治疗计划,被认为是目前最精准的立体定向放射治疗技术。

资料和方法

1 临床资料 选取 2014 年 1 月 1 日 - 2015 年 12 月 31 日解放军总医院神经外科拟行 CK 立体定向放射治疗的颅内肿瘤患者。本研究经解放军总医院道德伦理委员会审核批准。纳入标准:1) 年龄 18 ~ 70 岁,性别不限,被明确诊断为颅内肿瘤患者 (有病理证实或影像学确诊);2) 血常规、生化正常或基本正常,心电图及胸部 X 线片正常或基本正常;3) 受试者自愿受试,受试者或其法定代理人仔细阅读并签署知情同意书。排除标准:1) 过敏史、过敏体质以及现患过敏性疾病者;2) 半年内接受过抗血管新生药物治疗的患者;3) 正在进行其他药物临床试验或曾参加过其他药物 (不包括

维生素和矿物质) 临床试验者;4) 有其他难以控制的临床问题 (如严重慢性感染及严重的精神、神经、心血管、呼吸等系统疾病等)。经筛选后 20 例患者入组,其中男性 11 例,女性 9 例,年龄 21 ~ 69 岁,中位年龄 54 岁;其中 6 例为外科手术或放化疗后复发患者,余 14 例未行其他治疗。

2 ¹⁸F-ML-10 小分子探针的制备 ¹⁸F-ML-10 在 PET-MF-2V-IT-1 型氟多功能合成模块 (派特 (北京) 科技有限公司) 上合成,由核医学科医师完成制备。高效液相色谱纯化后的 ¹⁸F-ML-10 放化纯度 > 98%, 无菌无热源, ¹⁸F-ML-10 具有良好的稳定性,室温条件下,静止 6 h 后,放射化学纯度仍 > 95%。

3 ¹⁸F-ML-10 PET-CT 显像方法 所有 PET-CT 图像均由北京锐视康公司的 RAY-SCAN 64 PET-CT 扫描仪获取。PET 扫描:3D 模式采集图像 10 min,范围从颅至颅底,层厚 2.5 mm,矩阵 144 × 144;薄层 CT 扫描,孔径为 750 mm,层厚 2.5 mm,矩阵 512 × 512;示踪剂选择 ¹⁸F-ML-10,扫描后获得头部轴位、矢状位、冠状位面 CT 及 PET、CT 融合图像。

4 MRI 图像采集 采用德国西门子 Espree1.5 超导核磁一体化扫描系统和标准的正交线圈。常规行 SE 系列 3D 平扫 T₁WI 加权成像,TR1650/TE 3 ms,层厚 0.7 mm,平扫 T₂WI 加权像 TR5500/TE 93 ms,层厚 1.0 mm。静脉增强采用钆喷酸葡胺 (Gd-DTPA),0.2 mmol/kg,行轴位 T₁WI 加权 3D 成像,扫描参数同常规 T₁ 扫描。

5 数据采集及图像处理、分析 利用 PET-CT 后处理软件计算出病变区域的标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 的最大值 SUV_{max},然后取病变对侧相应位置同样大小区域 (对侧镜像位置) 正常脑组织的平均 SUV 值 (N-SUV_{mean})。PET 图像与定位 CT 图像经 MIM 软件融合配准后,以 N-SUV_{mean}/SUV_{max} 为阈值,勾画病变轮廓,得到 GTv_{PET} 数据。MRI 和定位 CT 图像融合后,常规勾画病变范围,得到 GTv_{MR} 数据。分析两组 GTv 大小的差异性。靶区重合度采用相似系数 (Dice 系数) 作为评价标准,若 GTv_{PET} 和 GTv_{MR} 完全重合,则 Dice 系数为 1,若 GTv_{PET} 和 GTv_{MR} 完全不重合,则 Dice 系数为 0。Dice 系数是一种集合相似度量函数,通常用于计算两个样本的相似度,其公式为:

$$\text{Dice}(s_1, s_2) = 2 \times \text{comm}(s_1, s_2) / [\text{leng}(s_1) + \text{leng}(s_2)]$$

其中 comm(s₁, s₂) 是 s₁、s₂ 中相同字符的个

数, $\text{leng}(s1)$ 、 $\text{leng}(s2)$ 是字符串 $s1$ 、 $s2$ 的长度。通过 MIM 软件的相似度系数模块自动计算出每例 GTV_{MRI} 和 GTV_{PET} 的 Dice 系数值, 统计 20 例患者平均 Dice 系数, 并分析治疗后复发患者和未经其他治疗患者 Dice 系数有无差异。

6 统计学方法 使用 SPSS19.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。呈正态分布的计量资料采用配对 t 检验。呈非正态分布的计量资料采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 病变及正常脑组织凋亡显像 ^{18}F -ML-10 PET-CT 能够清晰准确地显示肿瘤边界, 且病变显像与正常脑组织显像对比度良好 (图 1)。图 2 所示为其中 1 例肾癌脑转移患者 (男性, 48 岁) PET-CT。

2 GTV_{PET} 和 GTV_{MR} 大小比较 采用配对 t 检验方法, 认为两组影像学资料勾画所得 GTV 大小差异无统计学意义 ($t=-1.040$, $P=0.311$)。再分别比较治疗后复发病例组和未经治疗病例组的 GTV_{PET} 和 GTV_{MR} 大小, 均无统计学差异。见表 1。

表 1 两组影像学资料勾画所得 GTV 大小比较

Tab. 1 Comparison of GTV between GTV_{MRI} and GTV_{PET} ($\bar{x} \pm s$)

	GTV_{MRI} (cm^3)	GTV_{PET} (cm^3)	P
GTV volume (n=20)	20.385 ± 12.649	21.696 ± 15.323	0.311
Recurrence group (n=6)	17.735 ± 9.291	15.347 ± 8.179	0.213
Initial treatment group (n=14)	21.521 ± 14.000	24.417 ± 17.054	0.073

3 GTV_{PET} 和 GTV_{MR} 相似度系数 20 例 Dice 系数值为 0.723 ± 0.107 。其中 6 例治疗后复发病例 Dice 值 (0.625 ± 0.096) 与 14 例未经治疗病例 Dice 值 (0.765 ± 0.083) 差异有统计学意义 ($U=10.5$, $P=0.009$)。治疗

后复发病例组 Dice 系数较低。见表 2。

表 2 治疗后复发病例组与未经治疗病例组 Dice 值比较

Tab. 2 Comparison of similarity coefficient (Dice) between recurrence group and initial treatment group ($\bar{x} \pm s$)

	Recurrence group (n=6)	Initial treatment group (n=14)	P
Dice	0.625 ± 0.096	0.765 ± 0.083	0.009

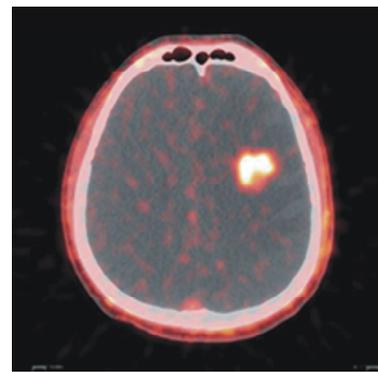


图 2 ^{18}F -ML-10 PET-CT 凋亡显像, 可见肿瘤显示清晰, 与周围正常脑组织对比度较好

Fig. 2 Tumor was displayed clearly by PET imaging of apoptosis with ^{18}F -ML-10 and the contrast was high enough to distinguish the pathological field from the normal filed

讨论

靶区勾画是实施精确放疗的第一步, 目前颅内肿瘤放疗靶区常基于增强 MRI 融合定位 CT 图像进行勾画。MRI 融合 CT 图像虽然能够很好地反映病变形态学信息, 但不能准确反映肿瘤组织生物学行为, 也不能体现肿瘤的真实边界及肿瘤内部的异质性。PET 显像能够在细胞水平反映肿瘤组织边界及其内部异质性, PET-CT 实现了同机扫描、融合, 在获取丰富的分子代谢功能信息的同时, 也可了解病变与周围组织的解剖关系。

本研究采用 PET 小分子探针 ^{18}F -ML-10 采集颅内肿瘤凋亡显像信息, 在国内首次真正实现了

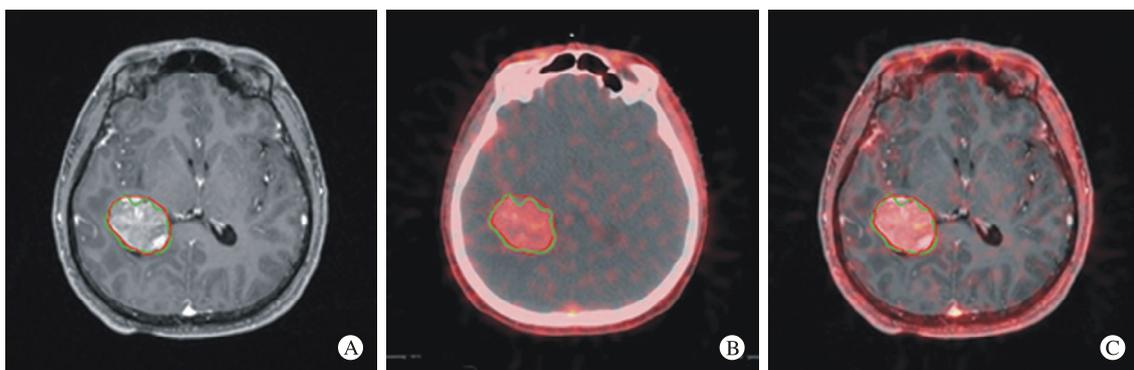


图 1 GTV_{PET} (绿色线条) 和 GTV_{MR} (红色线条) A: MRI T_1 增强序列; B: ^{18}F -ML-10 PET-CT 凋亡显像; C: MRI T_1 增强序列和 ^{18}F -ML-10 PET-CT 凋亡显像融合图像

Fig. 1 Green line denotes GTV_{PET} and red line denotes GTV_{MR} A: Axial enhanced T_1 WI; B: PET imaging of apoptosis with ^{18}F -ML-10; C: MRI data sets fused with PET imaging

活体细胞凋亡 PET 的影像学成像。有关肿瘤细胞凋亡常存在的一个误解是肿瘤细胞凋亡较正常组织减少：Bcl-2 是在滤泡性淋巴瘤中发现的一个细胞长寿基因，可使寿命不长的淋巴细胞难以发生凋亡而形成肿瘤，这一发现使人们潜意识里认为肿瘤细胞不死或很少死亡。事实上多数情况下肿瘤细胞凋亡多于正常组织细胞凋亡^[11]。¹⁸F-ML-10 PET-CT 凋亡显像，颅内肿瘤特异性显像明显，容易获得优质的影像学信息，易辨认，有良好的区分度。对肿瘤及其周边水肿的鉴别明确（图 2）。这也证实了肿瘤细胞凋亡多于正常组织细胞凋亡这一观点。

利用 PET-CT 勾画靶区的方法较多：1) 视觉分析法，主要依靠医生的阅片技巧和临床判断确定肿瘤边界。这种方法主观性强，可重复性差。2) 固定阈值法，即固定某一具体 SUV 值或固定 SUV_{max} 某一比值为阈值，以此值确定肿瘤边界。Paulino 和 Johnstone^[12] 认为，以 SUV 值 2.5 作为阈值勾画肿瘤边界较可靠。有学者通过水模试验，认为在勾画体积 > 4 ml 的肿瘤边界时，以 SUV_{max} 的 36% ~ 44% 为阈值较为合理^[13]。后也有其他研究人员提出以 SUV_{max} 的 40% ~ 50%^[14-15]、20%^[16-17] 作为阈值的观点。3) Jentzen 等^[18] 提出了以 SUV_{max} 和周围本底的平均 SUV 之比为自变量的计算阈值的公式，应用此公式勾画的靶区与 CT 勾画的靶区相符程度较高。本研究采用第三种方法，即以靶本底平均 SUV 值与 SUV_{max} 之比为阈值勾画靶区，在一定程度上消除了正常组织生理性摄取对靶区勾画的影响。

从统计结果看，20 例患者依据 MRI 与 PET-CT 勾画的 GTV 大小差异无统计学意义，但术后复发病例组和未经治疗病例组 GTV 的 Dice 系数差异有统计学意义，术后复发患者 GTV_{MRI} 和 GTV_{PET} 的 Dice 系数明显低于未经治疗病例组。Dice 系数反映了每例 GTV_{MRI} 和 GTV_{PET} 的大小和位置的相似度，单独比较 6 例治疗后复发患者组 GTV_{MRI} 和 GTV_{PET} 大小，结果无统计学差异，造成术后复发病例组 Dice 系数值较低的原因可能是术后复发病例组通过两种影像学勾画的 GTV 位置差异较大。术后复发患者由于手术创伤造成的血脑屏障破坏和术腔周围水肿，或其他治疗后发生的坏死在增强 MRI 尚难以鉴别、区分，此时若按 MRI 勾画靶区，可能造成部分肿瘤组织漏照或非肿瘤组织接

受了不必要的辐射，而且增加照射体积不利于保护周边的结构。Mahasittiwat 等^[19] 选取了 16 例恶性胶质瘤术后患者，分别在其 MRI 和 PET 图像上勾画靶区行放射治疗，结果依据 PET 勾画靶区进行放疗的患者有更高的生存率 ($P=0.0069$) 及局部控制率 ($P=0.0047$)，远期复发率 ($P=0.0267$) 也相对较低。Grosu 等^[20] 对 44 例复发胶质母细胞瘤患者采用 PET 和 MRI 两种方法勾画靶区进行放射治疗，随访结果显示 PET 勾画靶区患者中位生存期为 9 个月，而 MRI 勾画靶区患者中位生存期为 5 个月 ($P=0.03$)。

综上，¹⁸F-ML-10 PET-CT 凋亡显像能够清晰地显示肿瘤边界，病变显像与正常脑组织的显像对比度良好。应用于放射治疗计划的制订中，有助于提高肿瘤靶区勾画的准确性、鉴别肿瘤及其非肿瘤组织。尤其对于治疗后复发的颅内肿瘤患者，建议参照 PET-CT 勾画靶区。

参考文献

- 1 周良辅. 现代神经外科学 [M]. 1 版. 上海: 复旦大学出版社, 2012: 357-358.
- 2 李方明, 朱奇, 聂青, 等. 11C-CHO PET/CT 在脑胶质瘤治疗方案决定中的作用 [J]. 海军总医院学报, 2011, 24 (2): 72-75.
- 3 张川, 杨树源, 朱涛, 等. PET-CT 神经导航优化脑胶质瘤手术 [J]. 中华神经外科杂志, 2007, 23 (2): 83-86.
- 4 张秀文, 张永寿, 刘乃智. PET-CT 工作原理及应用 [J]. 中国医学装备, 2012, 9 (11): 22-25.
- 5 Lee JK, Liu RS, Shiang HR, et al. Usefulness of semiquantitative FDG-PET in the prediction of brain tumor treatment response to gamma knife radiosurgery [J]. J Comput Assist Tomogr, 2003, 27 (4): 525-529.
- 6 Levivier M, Massager N, Wikler D, et al. Use of stereotactic PET images in dosimetry planning of radiosurgery for brain tumors: clinical experience and proposed classification [J]. J Nucl Med, 2004, 45 (7): 1146-1154.
- 7 Benard F, Romsa J, Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography [J]. Semin Nucl Med, 2003, 33 (2): 148-162.
- 8 Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, et al. The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 41 (5): 989-995.
- 9 Reshef A, Shirvan A, Akselrod-Ballin A, et al. Small-molecule biomarkers for clinical PET imaging of apoptosis [J]. J Nucl Med, 2010, 51 (6): 837-840.
- 10 Höglund J, Shirvan A, Antoni G, et al. 18F-ML-10, a PET tracer for apoptosis: first human study [J]. J Nucl Med, 2011, 52 (5): 720-725.
- 11 王瑞安, 李擒龙, 王敬博, 等. 肿瘤细胞周期的长与短及凋亡的多与少—肿瘤生长的定律 [J]. 医学争鸣, 2012, 3 (3): 30-31.
- 12 Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59 (1): 4-5.

(上接540页)

- 13 Bachaud JM, Marre D, Dygai I, et al. The impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the 3D conformal radiotherapy planning in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Radiother*, 2005, 9 (8) : 602-609.
- 14 Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding [J] . *Cancer*, 1997, 80 (12 Suppl) : 2505-2509.
- 15 Scarfone C, Lavelly WC, Cmelak AJ, et al. Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging [J]. *J Nucl Med*, 2004, 45(4) : 543-552.
- 16 Fernando S, Kong F, Kessler M, et al. Using FDG-PET to delineate gross tumor and internal target volumes [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63 (2, 1) : S400-S401.
- 17 Biehl KJ, Kong FM, Dehdashti F, et al. 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer : is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? [J] . *J Nucl Med*, 2006, 47 (11) : 1808-1812.
- 18 Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, et al. Segmentation of PET volumes by iterative image thresholding [J] . *J Nucl Med*, 2007, 48 (1) : 108-114.
- 19 Mahasittiwat P, Mizoe JE, Hasegawa AA, et al. L-[¹¹C]methyl-C-11 methionine positron emission tomography for target delineation in malignant gliomas : Impact on results of Carbon ion radiotherapy [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70 (2) : 515-522.
- 20 Grosu AL, Weber WA, Franz M, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT) /CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy [J] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63 (2) : 511-519.