

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Костеников Н. А.¹, Поздняков А. В.^{1,2}, Илющенко Ю. Р.¹,
Станжевский А. А.^{1,3}, Михетько А. А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Станжевский Андрей Алексеевич
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова»
Минздрава России
ул. Ленинградская, д. 70, пос. Песочный,
Санкт-Петербург, Россия, 197758
E-mail: stanzhovsky@gmail.com

Статья поступила в редакцию 29.10.2018
и принята к печати 12.11.2018.

Резюме

В обзоре представлен анализ литературы, посвященной диагностике опухолей головного мозга и изучению их структурных и биологических особенностей на базе использования современных технологий ядерной медицины: однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с различными РФП (радиофармацевтическими препаратами), в первую очередь, мечеными аминокислотами, такими как ¹¹C-L-метионин и ¹⁸F-фтор-этилтирозин. Показано, что с помощью данных, полученных этими методами, особенно ПЭТ-КТ с мечеными аминокислотами, могут быть неинвазивным путем изучены важнейшие биохимические процессы, лежащие в основе онкогенеза. Эти данные имеют решающее значение для раннего выявления опухолевого поражения, определения степени злокачественности опухоли, стадирования патологического процесса, обоснования лечебной тактики, персонализации лечения, оценки эффективности терапии в ранние сроки и прогнозирования исхода заболевания.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, лучевые методы диагностики, молекулярная визуализация, радиофармпрепараты, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Для цитирования: Костеников Н. А., Поздняков А. В., Илющенко Ю. Р., Станжевский А. А., Михетько А. А. Современные технологии ядерной медицины в диагностике опухолей головного мозга (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2018; 5 (5): 37–45.

MODERN TECHNOLOGIES OF NUCLEAR MEDICINE IN DIAGNOSIS OF BRAIN TUMORS (LITERATURE REVIEW)

Kostenikov N. A.¹, Pozdnyakov A. V.^{1,2}, Iliuschenko Yu. R.¹, Stanzhevskiy A. A.^{1,3}, Mihetko A. A.¹

¹Federal State Budgetary Institution “Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov”, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Stanzhevskiy Andrey Alexeevich
Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov
Leningradskaya str. 70, Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758
E-mail: stanzhevsky@gmail.com

Received 29 October 2018; accepted 12 November 2018.

Abstract

The review presents an analysis of the literature on the diagnosis of brain tumors and the study of their structural and biological features based on application of nuclear imaging: single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) with different radiopharmaceuticals (RPHs), especially amino acids (¹¹C-L-methionine and ¹⁸F-FET). It is shown PET-CT and SPECT allow to noninvasively study the most important biochemical processes underlying the oncogenesis. The obtained data can be crucial for an early detection of tumor lesion, staging the pathological process, personalization of treatment, evaluation of the efficiency of therapy and prognosis of the oncologic disease outcome.

Key words: brain tumors, radiation diagnostic methods, molecular imaging, radiopharmaceuticals, positron emission tomography, single-photon emission computed tomography.

For citation: Kostenikov NA, Pozdnyakov AV, Iliuschenko YuR, Stanzhevskiy AA, Mihetko AA. Modern technologies of nuclear medicine in diagnosis of brain tumors (literature review). Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2018; 5 (5): 37–45.

Список сокращений:

ИН — индекс накопления, КТ — компьютерная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, РФП — радиофармацевтический препарат, ¹¹С-БН — ¹¹С-бутират натрия, ¹¹С-МЕТ — ¹¹С-L-метионин, ¹⁸F-ДОФА- L-6-[¹⁸F] фтор-3,4-диоксифенилаланин, ¹⁸F-ФДГ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, ¹⁸F-ФЛТ — ¹⁸F-фтор-L-тимидин, ¹⁸F-ФЭТ — ¹⁸F-фторэтилтирозин, ^{99m}Tc-МИ-БИ — ^{99m}Tc-технетрил.

Среди более чем 146 видов первичных опухолей головного мозга около половины новообразо-

ваний составляют глиомы. Большинство образований глиального ряда (61–70 %) являются злокачественными (глиобластомы, анапластические астроцитомы). Глиомы занимают четвертое место в структуре онкологической смертности и одинаково часто встречаются как у женщин, так и у мужчин [1]. За последние десятилетия заболеваемость опухолями головного мозга увеличилась в 1,5–2 раза, а частота его метастатических поражений выросла в 6 раз. Во многом это связано с повышением выявляемости поражений головного мозга за счет совершенствования методов лучевой диагностики, а также с увеличением продолжительности жизни онкологических больных [2]. Наиболее часто встречающейся опухолью центральной нервной системы является мультиформная глиобlastома

[1]. Следует отметить, что в настоящее время средняя продолжительность жизни больных с мультиформной глиобластомой не превышает 14 месяцев, а пятилетняя выживаемость — 10 % [3].

В современной клинике диагностика объемных образований головного мозга обеспечивается комплексным обследованием, включающим в себя клиничко-биологические и инструментальные методы. Использование технологий ядерной медицины — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), — дает возможность получить ценную информацию о состоянии метаболизма глюкозы, аминокислот, жирных кислот, а также мозгового кровотока, проницаемости гематоэнцефалического барьера, активности различных ферментов, синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров, плотности рецепторов и экспрессии генов и т. д. [4]. Методы ядерной медицины позволяют провести дифференциальную диагностику патологического процесса, определить локализацию образования, уточнить биологическую природу опухоли, выявить зоны продолженного роста, а также оценить ответ новообразования на проводимое лечение. Определенное значение имеет возможность корректного выбора участка опухолевого очага для выполнения пункционной биопсии, а также мониторинг состояния доброкачественных опухолей при высоком риске их малигнизации [5].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

В основе ОФЭКТ лежит принцип математической (компьютерной) реконструкции томографического изображений исследуемого объекта из серии последовательных планарных сканов (проекций) [4]. Метод ОФЭКТ последовательно развивается и широко используется в нейроонкологии, так как обладает достаточно широкой доступностью по сравнению с позитронно-эмиссионной томографией [6]. Однако возможности ОФЭКТ ограничены относительно невысокой разрешающей способностью метода [7]. Кроме того, для получения статистически достоверных данных методом ОФЭКТ требуется не менее 10–30 секунд сканирования на каждую из проекций: в связи с этим оценка быстро протекающих физиологических и биохимических процессов в томографическом режиме для ОФЭКТ недоступна [6, 7]. В последнее время для ОФЭКТ разработаны кольцевые схемы детекторов, а также созданы и повсеместно используются ОФЭКТ-системы, комбинированные с компьютерными томографами, которые позволяют уточнять

анатомическую локализацию и корректировать неравномерность поглощения излучения различными тканями с помощью рентгеновского излучения [4].

Для визуализации злокачественных опухолей головного мозга методом ОФЭКТ широкого применения нашел неспецифический туморотропный радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc -технетрил (^{99m}Tc -МИБИ). Этот препарат в повышенных количествах накапливается в злокачественных и гипervasкулярных доброкачественных новообразованиях и, таким образом, позволяет их визуализировать в виде очагов патологического накопления [4]. Было показано, что ^{99m}Tc -МИБИ доставляется в клетки опухолей мембранно-связанными белками-гликопротеинами, обеспечивающими энергетический обмен, и накапливается в митохондриях, расположенных в клеточном ядре. При использовании ^{99m}Tc -МИБИ удается определять форму, размеры, пространственное расположение опухолей, их соотношение со структурами головного мозга [6, 7]. Следует отметить, что уровень накопления ^{99m}Tc -МИБИ в опухоли напрямую зависит от степени ее васкуляризации [4, 6]. Так, например, гипervasкулярные доброкачественные менингиомы накапливают ^{99m}Tc -МИБИ в повышенных количествах, тогда как в анапластических астроцитомах, васкуляризация которых варьирует в широких пределах, захват ^{99m}Tc -МИБИ может быть относительно низким. Предпринимаются также попытки найти прямую корреляционную связь между накоплением ^{99m}Tc -МИБИ в опухолях глиального ряда и степенью их злокачественности [8]. Так, было показано, что при ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ индексы накопления (ИН) в мультиформных глиобластомах достигают высоких значений, позволяя визуализировать и убедительно дифференцировать эти опухоли от других новообразований [9]. Чувствительность ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в выявлении мультиформной глиобластомы и некоторых других новообразований считают близкой к 100 %. Однако многие авторы справедливо указывают, что ИН для ^{99m}Tc -МИБИ в большинстве новообразований головного мозга колеблются в очень широких пределах [9, 10]. К недостаткам ^{99m}Tc -МИБИ следует отнести повышенное накопление этого РФП в очагах воспаления (в том числе в абсцессах головного мозга), а также кавернозных гемангиомах, что объясняется нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера [8]. Необходимо отметить, что ^{99m}Tc -МИБИ, как правило, не позволяет выявлять гиповаскулярные доброкачественные опухоли головного мозга и дифференцировать их от неопухолевых образований. Исключение составляют

конвексимально расположенные доброкачественные гиперваскулярные менингиомы, которые всегда четко визуализируются с этим РФП [9].

На протяжении многих лет не ослабевает интерес к изучению возможности применения для визуализации опухолей головного мозга аминокислот, меченых ^{123}I [11–14]. Так, например, 1-3-[^{123}I]-йод-а-метилтирозин (^{123}I -ИМТ) достаточно широко применяется для визуализации опухолевого поражения, определения степени его злокачественности, выявления продолженного роста, а также с целью проведения стереотаксической биопсии [12, 13]. В работе Grosu A.L., et al. (2000) приводятся данные об успешном использовании ^{123}I -альфа-метил-тирозина для планирования лучевой терапии и оценки эффективности лечения [14]. С целью визуализации новообразований предлагалось также использовать ^{123}I -йодфенилаланин. Было обнаружено повышенное накопление этого РФП в новообразованиях, однако механизм его захвата опухолевыми клетками, а также диагностические возможности препарата до настоящего времени изучены недостаточно [15].

Продолжается изучение возможности использования в нейроонкологии других РФП, в частности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДМСА. Этот препарат может быть использован для дифференциальной диагностики рецидива злокачественных глиом и зон лучевого некроза [16]. Определенное значение для визуализации опухолей может иметь ^{201}Tl -хлорид [17, 18], однако в настоящее время интерес к этому РФП ограничен, что связано с относительно высокой лучевой нагрузкой при его использовании [19].

В настоящее время для ОФЭКТ разрабатываются принципиально новые РФП, такие как производные глюкозы, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [91], которые обладают диагностическими свойствами, во многом сопоставимыми с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Однако эти перспективные РФП находятся на стадии испытаний [20].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Метод позитронно-эмиссионной томографии был предложен в начале 60-х годов [4]. Отсутствие физического коллиматора обеспечивает позитронно-эмиссионным томографам на порядок более высокую скорость счета по сравнению с ОФЭКТ-системами. Это дает возможность корректно измерять быстротекущие биохимические процессы в томографическом режиме, что невозможно сделать другими способами [5]. Позитронные эмиссионные томографы последнего поколения отличаются высокой разрешающей способностью (от 2 до 5 мм),

высокой скоростью сбора данных, эффективными алгоритмами реконструкции, обработки и представления изображений [21].

Функциональный характер методов радионуклидной диагностики вызывает затруднения в определении анатомического расположения новообразований, особенно доброкачественных, когда часть опухоли на изображении частично или полностью сливается с неизменными структурами и тканями головного мозга. Поэтому комплексное использование методов лучевой диагностики, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ) или КТ в комбинации с ПЭТ, позволяет получать исчерпывающую информацию о расположении, структуре и биологических особенностях новообразований. Для решения этой проблемы в 2000 году был создан совмещенный ПЭТ-КТ сканнер, а в 2009 году — ПЭТ-МРТ-система [5, 21].

Отличительной особенностью позитрон-излучающих радионуклидов циклотронного производства (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{64}Cu), а также генераторных радионуклидов (^{68}Ga , ^{82}Rb), используемых для позитронной эмиссионной томографии, является их принадлежность к естественным биоэлементам или их аналогам, а также относительно короткие периоды полураспада, измеряемые минутами или часами [22]. РФП на основе указанных радионуклидов являются либо мечеными биологически активными веществами, совпадающими по структуре и своим химическим свойствам с естественными веществами, такими как вода, молекулярный кислород, жирные кислоты, аминокислоты, пептиды, глюкоза, либо их синтетическими аналогами [4, 5, 22]. Исходя из данных мировой литературы, можно считать общепризнанным тот факт, что позитронно-эмиссионная томография является важнейшим диагностическим инструментом в нейроонкологии, что обусловлено уникальными техническими возможностями этого метода, свойствами применяемых радионуклидов и радиофармпрепаратов, а также относительно невысокими лучевыми нагрузками для пациентов.

Первым препаратом, применявшимся для диагностики злокачественных опухолей головного мозга методом ПЭТ, была ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) [21]. Возможность использования данного РФП в онкологии основана на явлении повышенного гликолиза в новообразованиях, которое было описано еще в 1930 году О. Варбургом. Механизм захвата ^{18}F -ФДГ в опухолях хорошо изучен: явление повышенного гликолиза в злокачественных новообразованиях обусловлено высокой плотностью мембранных белков-транспортёров, ответственных за доставку глюкозы в клетку, а также высокой

активностью гексокиназы, фермента, превращающего ^{18}F -ФДГ в ^{18}F -ФДГ-6-фосфат. ^{18}F -ФДГ-6-фосфат не вступает в обменные процессы и из клетки не выводится [22, 23]. Активность фермента фосфорилазы, превращающего ^{18}F -ФДГ-6-фосфат обратно в ^{18}F -ФДГ, в клетках злокачественных новообразований низкая, что и приводит к повышенному накоплению [^{18}F] в клетках опухолей. Это явление получило название «метаболической ловушки». Следует отметить, что на уровень захвата ^{18}F -ФДГ практически не влияет степень васкуляризации опухолей. Так, например, в доброкачественных менингиомах, которые, как известно, имеют высокую васкуляризацию, ^{18}F -ФДГ не накапливается, в то время как в злокачественных опухолях отмечается патологическая гиперфиксация этого РФП. Высокий захват ^{18}F -ФДГ и физиологическая очаговая асимметрия гликолиза в коре головного мозга в норме рассматриваются всеми исследователями как препятствие для визуализации и идентификации злокачественных опухолей [23]. Кроме того, ^{18}F -ФДГ одинаково хорошо накапливается как в злокачественных опухолях, так и в очагах воспаления, в том числе в зонах послеоперационных грануляционных изменений [22, 23].

Задачу визуализации и идентификации опухолей головного мозга, в том числе доброкачественных, от неопухолевых образований позволяет решать ПЭТ-КТ с мечеными аминокислотами, такими как ^{11}C -L-метионин (^{11}C -MET) и ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ).

В настоящее время для диагностики опухолей головного мозга и их продолженного роста широко применяется нативная меченая аминокислота ^{11}C -L-метионин. РФП ^{11}C -MET слабо накапливается в неизменной коре головного мозга, что позволяет определять границы и объем солидной части опухоли, дает возможность визуализировать доброкачественные опухоли и выявлять рецидивы опухолей [23]. Относительно низкое накопление ^{11}C -MET в неизменной коре головного мозга позволяет получать более высокие индексы накопления (ИН — отношение уровня накопления метки в опухоли к неизменной коре или участку головного мозга) в новообразованиях, чем ^{18}F -ФДГ. Кроме того, ^{11}C -MET дает возможность надежно ограничивать отек и участки рубцово-некротических изменений от продолженного роста опухоли [25]. Ряд авторов указывают на высокую информативность ПЭТ с ^{11}C -MET при дифференциальной диагностике астроцитом [26, 27]. По данным этих авторов, чувствительность ПЭТ-КТ при выявлении астроцитом составляет 89–100 %, а специфичность колеблется в пределах от 92 % до 100 %. Однако

мнение о высокой специфичности ^{11}C -MET не согласуется с данными, приводимыми большинством авторов [4, 5, 21, 23, 28]. Установлено, что повышенный захват ^{11}C -MET в опухоли определяется активностью белков-транспортеров, обеспечивающих его ускоренную доставку через клеточную мембрану [23]. В тоже время, уровень захвата ^{11}C -MET прямо связан со степенью васкуляризации опухолей [21]. По этой причине значения ИН- ^{11}C -MET не всегда могут служить надежным критерием при определении степени злокачественности опухолей. Так, накопление ^{11}C -MET в доброкачественных менингиомах и олигодендроглиомах может превышать захват в анапластических астроцитомах, в которых васкуляризация высоко вариабельна [4]. Показано, что захват ^{11}C -MET в доброкачественных астроцитомах, как правило, достоверно ниже, чем в злокачественных, что также прямо связано с различиями их васкуляризации. Критерием отсеки для разграничения доброкачественных и злокачественных глиом было выбрано значение ИН- ^{11}C -MET равное 2,0 [25]. Предлагаемые более высокие значения ИН- ^{11}C -MET (2,5) не дают очевидных преимуществ в дифференциальной диагностике злокачественных глиом, но снижают чувствительность метода в целом [23].

Предпринимаются попытки использования уровня захвата ^{11}C -MET (ИН- ^{11}C -MET) в опухолях в качестве прогностического фактора [27]. Высокий уровень накопления РФП в опухоли до начала консервативного лечения является неблагоприятным прогностическим фактором, так как в этом случае достоверно увеличивается время образования радионекроза и возрастает вероятность рецидива опухоли. Снижение захвата метионина в опухолях в процессе лечения объективно отражает позитивный эффект от проведенной консервативной терапии [4, 23].

Важнейшим аспектом применения ^{11}C -MET является возможность оценки с его помощью эффекта от проведенного лечения доброкачественных опухолей головного мозга [21]. Показано, что снижение захвата метионина в опухоли в процессе ее лечения объективно отражает позитивный эффект от проведенной консервативной терапии [26]. Доброкачественные глиомы в 49–85 % случаев подвергаются малигнизации, поэтому своевременное обнаружение трансформации доброкачественных новообразований также является важной проблемой, а больные с такими опухолями нуждаются в регулярном наблюдении. По данным литературы, критерием для обнаружения малигнизации опухоли в зоне поражения является постепенное устойчивое или быстрое повышение ИН в процес-

се динамического наблюдения при ПЭТ с ^{11}C -МЕТ до 1,7 и выше [23]. Сроки возможной малигнизации доброкачественных опухолей могут колебаться в очень широких пределах — от нескольких месяцев до 8 лет и более [26].

Как было показано выше, ^{11}C -МЕТ накапливается в повышенных количествах в большинстве известных новообразований и позволяет их визуализировать. Однако существует большая группа доброкачественных астроцитом (36 %), в которых метионин не накапливается, что связано с их крайне низкой васкуляризацией [23, 29]. В неопухолевых образованиях ^{11}C -МЕТ, как правило, не накапливается, за исключением образований воспалительного характера [4, 5, 27].

^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ) представляет собой синтетическую аминокислоту, которая активно захватывается клетками опухолей некоторых локализаций, в том числе головного мозга [22]. При этом ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет получить высококонтрастные изображения как низко-, так и высокозлокачественных опухолей головного мозга [23]. Как указывают некоторые авторы, при исследовании с ^{18}F -ФЭТ наиболее информативным является динамический протокол сканирования [30–32]. Полученные данные позволяют провести дифференциальную диагностику низко- и высокозлокачественных опухолей, а также зон рецидива опухолевого поражения и участков лучевого некроза [30]. При этом средние и максимальные индексы накопления для глиом с высокой степенью дифференцировки опухолевых клеток по данным литературы составляют $1,7 \pm 0,7$ и $2,2 \pm 0,9$ соответственно. Для глиом высокой степени злокачественности эти показатели оказались достоверно выше — $2,6 \pm 1,0$ и $3,1 \pm 1,1$ соответственно ($p < 0,001$) [23]. Чувствительность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФЭТ по некоторым данным составляет 94 %, а специфичность — 100 %. Было показано, что уровень захвата ^{18}F -ФЭТ (ИН- ^{18}F -ФЭТ) в опухолях сопоставим с ИН- ^{11}C -МЕТ [30]. Однако, в отличие от метионина, значения ИН- ^{18}F -ФЭТ в очагах воспаления значительно ниже [33–35]. Это свойство ^{18}F -ФЭТ позволяет надеяться на повышение эффективности дифференциальной диагностики между продолженным ростом опухолей и образованиями инфекционной или воспалительной природы [23, 33, 35]. Также была проведена оценка возможности ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ у пациентов с доброкачественными глиомами в оценке прогнозирования их малигнизации и рецидивирования. По результатам исследования был сделан вывод, что при появлении тенденции к повышению захвата ^{18}F -ФЭТ в послеоперационной зоне прогноз заболевания резко ухудшается [23, 36].

Ряд работ посвящен изучению роли ^{18}F -ФЭТ в планировании лучевой терапии. Показано, что применение ^{18}F -ФЭТ снижает погрешность в определении границ опухоли и, тем самым, повышает эффективность лучевой терапии [5, 23, 37]. Использование величины ИН- ^{18}F -ФЭТ может иметь большое значение при прогнозировании течения опухолевого процесса у пациентов с глиобластомами, а также в выборе адекватного метода лечения глиальных опухолей [37].

К активно исследуемым в настоящее время синтетическим аналогам аминокислот относится L-6- ^{18}F фтор-3,4-диоксифенилаланин (^{18}F -ДОФА). Некоторые исследователи сообщают, что этот РФП имеет преимущества перед другими препаратами для дифференциальной диагностики высоко- и низкозлокачественных опухолей, так как уровень захвата ^{18}F -ДОФА в опухоли коррелирует со степенью ее злокачественности [39–41]. Транспорт ^{18}F -ДОФА в опухолевые клетки не зависит от состояния гематоэнцефалического барьера [39]. Так, было показано, что ПЭТ с ^{18}F -ДОФА позволяет проводить эффективную дифференциальную диагностику между рецидивом опухоли и лучевым некрозом [5, 23, 39]. Ряд авторов проводили сравнение ^{18}F -ДОФА и ^{18}F -фтор-L-тимидина (^{18}F -ФЛТ) [23, 42]. Установлено, что ^{18}F -ФЛТ позволяет более точно прогнозировать результаты выживаемости пациентов с рецидивом злокачественной глиомы, чем ^{18}F -ДОФА. Сообщается, что у пациентов с рецидивом глиомы уровень накопления ^{18}F -ФЛТ в опухоли коррелирует с уровнем пролиферативной активности Ki-67 [43]. Результаты одновременного применения ПЭТ ^{18}F -ДОФА и ^{18}F -ФЛТ в определении выживаемости больных глиомой практически не отличались от данных, полученных только с ^{18}F -ФЛТ [42].

Помимо меченых аминокислот и производных нуклеозидов для диагностики опухолей исследовались и другие меченые биологически активные вещества, такие как ацетат, холин, жирные кислоты, путресцин, депренил [4, 21, 27]. Было показано, что ^{11}C -ацетат накапливается в опухолях в большей степени, чем меченые ароматические жирные кислоты, такие как ^{11}C -фенилацетат и ^{18}F -фторфенилацетат [44]. Авторами отмечено, что ^{11}C -ацетат точно отражает скорость окислительных процессов в опухолях, и тем самым может использоваться не только для визуализации злокачественных опухолей головного мозга, например астроцитом, но и для контроля метаболических изменений, происходящих в опухоли в процессе лечения. Группа японских авторов показала, что ^{11}C -холин — маркер синтеза клеточ-

ных мембран — позволяет визуализировать злокачественные астроцитомы, дифференцировать их от доброкачественных опухолей и неопухолевых образований [23]. За последнее десятилетие отмечен возрастающий интерес к применению холина, меченного ^{11}C и ^{18}F , в нейроонкологической практике. [23, 45, 46].

В исследованиях на животных еще в 1995 году была продемонстрирована возможность измерения захвата фосфолипидов в сером и белом веществе головного мозга при введении ^{11}C -пальмитата, являющегося структурным компонентом мембран нейронов и глиальных тканей мозга [22]. В РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова совместно с ИТЭФ-НИЦ «Курчатовский институт» была синтезирована короткоцепочечная жирная кислота, меченная углеродом-11 — ^{11}C -бутират натрия (^{11}C -БН). При изучении этого нового РФП было обнаружено его повышенное накопление в новообразованиях головного мозга [5]. Установлено, что ^{11}C -БН позволяет одновременно оценивать васкуляризацию, метаболизм и скорость утилизации жирных кислот в опухолях головного мозга. Таким образом, полученные с ^{11}C -БН результаты показали перспективность этого направления в изучении опухолей головного мозга [5].

На сегодняшний день наиболее эффективным диагностическим алгоритмом в нейроонкологии представляется комбинированное использование мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и методов ядерной медицины, прежде всего, ПЭТ-КТ с мечеными аминокислотами [5, 23, 24]. Сочетание возможностей этих технологий позволяет решать наиболее сложные дифференциально-диагностические проблемы. Полученные данные открывают широкие возможности для раннего выявления опухолевых поражений, их дифференциальной диагностики, прогнозирования исхода, а также своевременной оценки эффективности и индивидуализации проводимого лечения. Перспективы развития технологий ядерной медицины в нейроонкологии во многом связаны с синтезом новых высокоэффективных опухоеспецифичных радиофармпрепаратов (в том числе с направленным транспортом в ядро опухолевой клетки), совершенствованием программного обеспечения, а также подготовкой широкого круга высококвалифицированных специалистов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References:

1. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol.* 2017;135(3):571-579.
2. Tabouret E, Bauchet L, Carpentier AF. Brain metastases epidemiology and biology. *Bull Cancer.* 2013;100(1):57-62.
3. de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2015;17(6):776-83.
4. Inubushi M, Tatsumi M, Yamamoto Y et al. European research trends in nuclear medicine. *Ann Nucl Med.* 2018;32(9):579-582.
5. Karpuz M, Silindir-Gunay M, Ozer AY. Current and Future Approaches for Effective Cancer Imaging and Treatment. *Cancer Biother Radiopharm.* 2018;33(2):39-51.
6. Mabray MC, Barajas RF Jr, Cha S. Modern brain tumor imaging. *Brain Tumor Res Treat.* 2015;3(1):8-23.
7. Livieratos L. Technical pitfalls and limitations of SPECT/CT. *Semin Nucl Med.* 2015;45(6):530-40.
8. Le Jeune FP, Dubois F, Blond S, Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J Neurooncol.* 2006;77(2):177-83.
9. Cecchin D, Chondrogiannis S, Della Puppa A et al. Presurgical 99mTc-sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumours. *Nucl Med Commun.* 2009;30(9):660-8.
10. Shibata Y, Yamamoto T, Takano S et al. Direct comparison of thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT of a glioma by receiver operating characteristic analysis. *J Clin Neurosci.* 2009;16(2):264-9.
11. Woesler B, Kuwert T, Morgenroth C et al. Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with 123I- α -methyl tyrosine and PET with 18F-deoxyglucose. *Eur J Nucl Med.* 1997;24(4):428-34.
12. Kuczer D, Feussner A, Wurm R et al. 123I-IMT SPECT for evaluation of the response to radiation therapy in high grade gliomas: a feasibility study. *Br J Radiol.* 2007;80(952):274-8.
13. Vander Borght T, Asenbaum S, Bartenstein P et al. EANM Procedure guidelines for brain tumour imaging using labelled amino acid analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(11):1374-80.
14. Grosu AL, Feldmann H, Dick S et al. Implications of IMT-SPECT for postoperative radiotherapy planning in patients with gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):842-54.
15. Samnick S, Hellwig D, Bader JB et al. Initial evaluation of the feasibility of single photon emission tomography with p-[123I]iodo-L-phenylalanine for routine brain tumour imaging. *Nucl Med Commun.* 2002;23(2):121-30.
16. Amin A, Moustafa H, Ahmed E et al. Glioma residual or recurrence versus radiation necrosis: accuracy of pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid [Tc-99m (V) DMSA] brain SPECT compared to proton magnetic resonance spectroscopy (1 H-MRS): initial results. *J Neurooncol.* 2012;106(3):579-87.

17. Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R et al. Mechanism of 201Tl uptake in tumours. *Eur J Nucl Med.* 1989;15(7):376-9.
18. Sun D, Liu Q, Liu W et al. Clinical application of 201Tl SPECT imaging of brain tumors. *J Nucl Med.* 2000;41(1):5-10.
19. Matsunaga S, Shuto T, Takase H et al. Semiquantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(1):47-52.
20. Nadeem Q, Khan I, Javed M, et al. Synthesis, characterization and bioevaluation of technetium-99m labeled N-(2-Hydroxybenzyl)-2-amino-2-deoxy-D-glucose as a tumor imaging agent. *Pak J Pharm Sci.* 2013;26(2):353-357.
21. Ono Y, Chernov MF, Muragaki Y et al. Imaging of Intracranial Gliomas. *Prog Neurol Surg.* 2018;30:12-62.
22. Jung JH, Ahn BC. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain Tumor Res Treat.* 2018;6(2):47-53.
23. Larsson EM, Wikström J. Overview of neuroradiology. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:579-599.
24. Herzog H, Van Den Hoff J. Combined PET/MR systems: an overview and comparison of currently available options. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56(3):247-67.
25. Palanichamy K, Chakravarti A. Diagnostic and Prognostic Significance of Methionine Uptake and Methionine Positron Emission Tomography Imaging in Gliomas. *Front Oncol.* 2017;7:257.
26. Dandois V, Rommel D, Renard L et al. Substitution of 11C-methionine PET by perfusion MRI during the follow-up of treated high-grade gliomas: preliminary results in clinical practice. *J Neuroradiol.* 2010;37(2):89-97.
27. Sharma S. PET Radiopharmaceuticals for Personalized Medicine. *Curr Drug Targets.* 2016;17(16):1894-1907.
28. Ullrich RT, Kracht L, Brunn A et al. Methyl-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. *J Nucl Med.* 2009;50(12):1962-8.
29. Grosu AL, Weber WA, Riedel E et al. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):64-74.
30. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V et al. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *J Nucl Med.* 2014;55(2):198-203.
31. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med.* 2015;56(1):9-15.
32. Albert NL, Winkelmann I, Suchorska B et al. Early static 18F-FET-PET scans have a higher accuracy for glioma grading than the standard 20–40 min scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(6):1105-14.
33. Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M et al. O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol.* 2006;33(3):287-94.
34. Dunet V, Rossier C, Buck A et al. Performance of 18F-fluoro-ethyl-tyrosine (18F-FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and Metaanalysis. *J Nucl Med.* 2012;53(2):207-14.
35. Pöpperl G, Kreth FW, Mehrkens JH et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34(12):1933-42.
36. Harat M, Małkowski B, Makarewicz R. Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: A prospective study. *Radiother Oncol.* 2016;120(2):241-7.
37. Galldiks N, Langen KJ, Holy R et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med.* 2012;53(7):1048-57.
38. Demetriades AK, Almeida AC, Bhangoo RS et al. Applications of positron emission tomography in neuro-oncology: a clinical approach. *Surgeon.* 2014;12(3):148-57.
39. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T et al. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med.* 2010;51(10):1532-8.
40. Walter F, Cloughesy T, Walter MA et al. Impact of 3, 4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med.* 2012;53(3):393-8.
41. Chen W, Silverman DH, Delaloye S et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med.* 2006;47(6):904-11.
42. Wardak M, Schiepers C, Cloughesy TF et al. 18 F-FLT and 18 F-FDOPA PET kinetics in recurrent brain tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(6):1199-1209.
43. Yamamoto Y, Ono Y, Aga F et al. Correlation of 18F-FLT uptake with tumor grade and Ki-67 immunohistochemistry in patients with newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med.* 2012;53(12):1911-5.
44. Jonson SD, Welch MJ. Investigations into tumor accumulation and peroxisome proliferator activated receptor binding by F-18 and C-11 fatty acids. *Nucl Med Biol.* 2002;29(2):211-6.
45. Lam WW, Ng DC, Wong WY et al. Promising role of [18F] fluorocholine PET/CT vs [18F] fluorodeoxyglucose PET/CT in primary brain tumors—early experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(2):156-61.
46. Giovannini E, Lazzeri P, Milano A et al. Clinical applications of choline PET/CT in brain tumors. *Curr Pharm Des.* 2015;21(1):121-7.

Информация об авторах:

Костеников Николай Анатольевич, д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией радиофармацевтических технологий отдела фундаментальных исследований ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России.

Поздняков Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики клиники, заведующий кафедрой медицинской биофизики ФГБОУ ВО «СПБГПМУ» Минздрава России; главный научный сотрудник, заведующий лабораторией нейровизуализации ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова», Минздрава России.

Илющенко Юрий Ренальдович, радиолог, ФГБУ «РНЦРХИ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России,

Станжевский Андрей Алексеевич, д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, профессор курса радиологии кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Михетько Алла Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории радиофармацевтических технологий отдела фундаментальных исследований ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России.

Author information:

Kostenikov Nikolay A., MD, PhD, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Radiopharmaceutical Investigations of the Department of Fundamental Researches, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov.

Pozdnyakov Alexander V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Head of the Department of Medical Biophysics, Saint Petersburg State Medical Pediatric University; Chief Researcher and Head of the Neuroimaging Laboratory, Department of Radiation Diagnostics, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov.

Ilyushchenko Yuri R., radiologist, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.

Stanzhevskiy Andrey A., MD, Ph.D., Deputy director for scientific work Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov; Professor, Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center.

Mihetko Alla A., MD, Junior Researcher, Laboratory of Radiopharmaceutical Technologies, Department of Fundamental Researches, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov.