

ВЕСТНИК

РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии
Основан в ноябре 1990 г.

Том 27, № 4–2016
Октябрь-декабрь, 2016

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский онкологический научный центр
имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:
М.И. Давыдов, академик РАН, проф., д.м.н.

Редакционная коллегия:
В.Ю. Сельчук, проф., д.м.н. (зам. главного редактора)
К.А. Барышников, к.м.н. (отв. секретарь)
М.Д. Алиев, академик РАН, проф., д.м.н.
Л.В. Демидов, проф., д.м.н.
Б. И. Долгушин, академик РАН, проф., д.м.н.
Д.Г. Заридзе, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н.
И.Б. Зборовская, к.б.н.
А.И. Карселадзе, проф., д.м.н.
Б.П. Копнин, проф., д.б.н.
М.А. Красильников, проф., д.б.н.
В.В. Кузнецов, проф., д.м.н.
В.П. Летягин, проф., д.м.н.
В.Б. Матвеев, проф., д.м.н.
А.М. Мудунов, д.м.н.
Э.Р. Мусаев, д.м.н.
М.И. Нечушкин, проф., д.м.н.
А.В. Петровский, к.м.н.
Б.К. Поддубный, проф., д.м.н.
В.Г. Поляков, академик РАН, проф., д.м.н.
А.О. Расулов, проф., д.м.н.
И.С. Стилиди, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н.
Н.Н. Тупицын, проф., д.м.н.
Е.Г. Турнянская, к.м.н.
С.А. Тюляндин, проф., д.м.н.
Ю.В. Шишкин, проф., д.м.н.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77–51914 29,11,2012
Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782
Цена договорная
Координаторы ИГ РОНЦ: Е.Г. Турнянская, Б.Б. Крюков
Адрес редакции: 115478 РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: + 7–499–324–5537 e-mail: kate_tur@mail.ru
Подписано в печать 29.09.2016. Формат 60 × 90/6. Усл. печ. л. 9
Тираж 1000 экз.
Печат и постпечат
© ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2016
При перепечатке материалов ссылка на
«Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина» обязательна

JOURNAL

of N.N. Blokhin RCRC

A quarterly journal of oncological science and practice
Founded in November 1990

Volume 27, № 4–2016
October-December, 2016

Founder:
Federal State Budgetary Scientific Institution
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center
Russian Ministry of Health

EDITOR-IN-CHIEF
M.I. Davydov, MD, PhD, DSc, Academician of RAS, Professor

Editorial Board:
V.Y. Selchuk, MD, PhD, DSc, Professor (Deputy Editor-in-Chief)
K.A. Baryshnikov, MD, PhD (Executive Editor)
M.D. Aliev, MD, PhD, DSc, Academician of RAS, Professor
L.V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor
B. I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Academician of RAS, Professor
A.I. Karseladze, MD, PhD, DSc, Professor
B.P. Kopnin, MD, PhD, DSc, Professor
M.A. Krasilnikov, MD, PhD, DSc, Professor
V.V. Kuznetsov, MD, PhD, DSc, Professor
V.P. Letyagin, MD, PhD, DSc, Professor
V.B. Matveev, MD, PhD, DSc, Professor
A.M. Mudunov, MD, PhD, DSc,
E.R. Musaev, MD, PhD, DSc,
M.I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Professor
A.V. Petrovskiy, MD, PhD
B.K. Poddubniy, MD, PhD, DSc, Professor
V.G. Polyakov, MD, PhD, DSc, Academician RAS, Professor
A.O. Rasulov, MD, PhD, DSc, Professor
I.S. Stilidi, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAS, Professor
Y.V. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor
S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor
N.N. Tupitsyn, MD, PhD, DSc, Professor
E.G. Turnyanskaya, MD, PhD
D.G. Zaridze, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAS, Professor
I.B. Zborovskaya, MSc, PhD

The journal is registered with the Russian Federal Service for Supervision
in the Spheres of Telecommunications, Information Technologies and Mass
Communication. License ПИ N ФС77–51914 29,11,2012
Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782
Price as per contract
Coordinators: E.G. Turnyanskaya, B.B. Krukov (design)
Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.
Tel.: + 7–499–324–5537 e-mail: kate_tur@mail.ru
Permitted for print 29.09.2016. Format 60 × 90/6. Bulk 9 printed sheets.
Circulation 1000 copies.
Print and postprint
© N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Ministry of Health 2016.
No reproduction is permitted without reference to the Journal of N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	6
---------------------------------	---

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Михайлов А.И., Поляков В.Г.

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ	10
--	----

Михайлов А.И., Долгушин М.Б., Расулов А.О.

РОЛЬ ПЭТ/КТ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА.....	20
---	----

Танишина Н.Б., Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Никогосян С.О.

ПЭТ/КТ С ¹⁸ F-ФДГ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ	29
--	----

Панфиленко А.Ф., Станжевский А.А., Костеников Н.А., Тютин Л.А.

РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	39
--	----

Асланиди И.П., Мухортова О.В., Катунина Т.А., Демина Е.А.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ, В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ — ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ	49
--	----

Скворцова Т.Ю., Захс Д.В., Гурчин А.Ф.

ПЭТ С ¹⁴ C-МЕТИОНИНОМ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	61
--	----

Скворцова Т.Ю., Захс Д.В., Гурчин А.Ф.

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПЭТ С ¹⁴ C-МЕТИОНИНОМ В ДИАГНОСТИКЕ ПРОДОЛЖЕННОГО РОСТА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГЛИОМ.....	70
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б., Борисова Т.Н., Давыдов М.М., Лактионов К.К., Ардзинба М.С.

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С ¹⁸ F-ФДГ, СОВМЕЩЕННАЯ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ, В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С III–IV СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	81
--	----

Ларюков А.В., Ларюкова Е.К.

ПРЕВЕНТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ И ЯДЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ) ЗАЛОГ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО.....	88
---	----

Владыко О.В., Меньков М.А., Долгушин М.Б., Михайлов А.И.

КОРРЕКЦИЯ ОСЛАБЛЕНИЯ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ В ПЭТ/КТ И ПЭТ/МРТ-ТОМОГРАФАХ	94
--	----

Ходжибекова М.М., Станжевский А.А.

СОВМЕЩЕННАЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В РАННЕЙ ОЦЕНКЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ: СРАВНЕНИЕ ВИЗУАЛЬНЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ КРИТЕРИЕВ.....	103
--	-----

Пронин А.И., Долгушин М.Б., Люосев А.С., Оджарова А.А., Бекяшев А.Х., Невзоров Д.И.

ПЭТ/КТ С ¹⁸ F-ФТОРЭТИЛТИРОЗИНОМ (¹⁸ F-ФЭТ) В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА	110
---	-----

Нечипай Э.А., Долгушин М.Б., Шульц Е.И., Кобякова Е.А., Бекяшев А.Х., Фадеева Л.М., Кузнецов А.А	
ПЭТ С ¹⁸F-ХОЛИНОМ И КТ-ПЕРФУЗИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ОПУХОЛЕЙ	118
Плоткин М.Р., Рыскулова Г., Прмантаева Б.	
РОЛЬ ПЭТ В ДИАГНОСТИКЕ МЕНИНГИОМ	126
Гранов А.М., Станжевский А.А., Глостанова М.С.	
ПЕРВЫЙ В РОССИИ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЭТ/КТ С ⁶⁸Ga-ДОТА-ТАТЕ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	133
Асланиди И.П., Тузанова Д.М., Мухортова О.В., Катунина Т.А., Широкопад В.И., Роцин Д.А.	
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ ПЭТ/КТ С ¹¹C-ХОЛИНОМ	139
Крылов А.С., Рыжков А.Д., Щипахина Я.А.	
СЦИНТИГРАФИЯ С ^{99m}Tc-ТЕХНЕТРИЛОМ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.....	147
Жильцова М.Г., Вальский В.В., Цыганков А.Ю., Саакян С.В.	
ОПЫТ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАБДОМИОСАРКОМЫ ОРБИТЫ.....	154

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Маклыгина Ю.С., Рябова А.В., Лощенов В.Б., Соколов Е.Н., Невзоров Д.И., Григорьева Е.Ю., Долгушин М.Б., Долгушин Б.И.	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ ВАВИЛОВА-ЧЕРЕНКОВА ДЛЯ ДЕСТРУКЦИИ КЛЕТОК ГЛИОМЫ С6 КРЫС ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ¹⁸F-ФДГ И 5-АЛК ИНДУЦИРОВАННОГО ПРОТОПОРФИРИНА IX (ПИЛОТНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	160
Коняева О.И., Кульбачевская Н.Ю., Ермакова Н.П., Чалей В.А., Смирнова А.В., Григорьева Е.Ю., Долгушин М.Б., Скрипачев И.А., Невзоров Д.И., Бухман В.М.	
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ¹⁸F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗЫ (¹⁸F-FDG)	167
Долгушин М.Б., Кульбачевская Н.Ю., Коняева О.И., Ермакова Н.П., Чалей В.А., Меркулова И.Б., Абрамова Т.В., Смирнова А.В., Григорьева Е.Ю., Скрипачев И.А., Невзоров Д.И., Бухман В.М.	
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ¹⁸F-ФТОРМЕТИЛХОЛИНА (¹⁸F-FCh)	174
Григорьева Е.Ю., Смирнова А.В., Липенгольц А.А., Колдаева Е.Ю., Долгушин М.Б., Скрипачев И.А., Невзоров Д.И.	
КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ¹⁸F-ФТОРМЕТИЛХОЛИНА (¹⁸F-FCh) НА МОДЕЛИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ	181

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Хмелев А.В.	
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПЭТ-ТЕХНОЛОГИЙ	188

В настоящее время в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России функционирует отделение позитронной эмиссионной томографии с циклотронно-радиохимической группой, постоянно расширяющее круг решаемых на самом современном уровне диагностических задач; за 2,5 года обследовано более 10 тыс. пациентов.

Широко применяются радиофармпрепараты:

^{18}F -ФДГ (фтордезоксиглюкоза) — самый распространенный неспецифический туморотропный препарат.

Его используют для

- первичной диагностики злокачественных новообразований;
- дифференциальной диагностики;
- оценки качества лечения большинства онкологических заболеваний.

^{18}F -ФХ (фторметилхолин) — характеризует скорость синтеза фосфолипидов (маркер мембранообразования).

Его применяют при

- оценке распространенности рака предстательной железы и его метастазов,
- биохимических рецидивах рака предстательной железы,
- в диагностике первичных опухолей головного мозга (определение степени злокачественности),
- в сложных случаях высокодифференцированного и смешанно-клеточного гепатоцеллюлярного рака;

^{18}F -ФЭТ (фторэтилтирозин) — используется для оценки скорости аминокислотного транспорта в опухолевую ткань.

Его применяют для

- дифференциальной диагностики опухолевых поражений и постлучевого некроза головного мозга,
- при диагностике опухолевых поражений головы и шеи.

В экспериментальном режиме производятся исследования с препаратами на основе тимидина (оценка скорости пролиферативной активности в опухолевых клетках), эстрадиола (оценка рецепторного статуса эстроген-зависимых опухолей — рак молочной железы, рак тела матки, рак яичников).

Идет работа по оценке гипоксии опухолей с помощью препарата ^{18}F -FMISO (^{18}F -фтормизонидазол).

В ближайшее время будет сдана вторая очередь ПЭТ-комплекса, включающего производство всего спектра радиофармпрепаратов, применяемых в онкологии, с 4 томографами ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ.

Все это позволяет осваивать новейшие радиологические технологии и внедрять их в клиническую практику.

Важность такого сложного диагностического метода как ПЭТ/КТ в комплексе других технологий, используемых в онкологии, в частности — в РОНЦ, сегодня переоценить сложно.

К сожалению, ПЭТ — не панацея, хотя и очень эффективный, прорывной метод диагностики.

В 2013 году Американская ассоциация клинических онкологов (ASCO) опубликовала ряд рекомендаций по улучшению диагностики и лечения пациентов. И одним из пунктов является рекомендация избегать необоснованного использования ПЭТ-исследования для исключения рецидива заболевания у пациентов без соответствующих симптомов.

Только грамотное и высокопрофессиональное его использование может дать много, а порой и решающую важную информацию для судьбы пациента.

Традиционно в феврале РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ совместно с Ассоциацией Онкологов России и Онкологическим Обществом Молекулярной Визуализации проведет уже 4-ю международную научно-практическую конференцию, посвященную методам молекулярной визуализации в онкологии, и на этот раз будет представлен самый сложный раздел онкологии — заболевания головы и шеи. Будет рассмотрен широкий спектр диагностических методов — КТ, МРТ, ОФЭКТ, ПЭТ/КТ. Методы радионуклидной диагностики (ОФЭКТ, ПЭТ/КТ) будут представлены докладами с акцентом на наиболее актуальные радиофармпрепараты (в частности, фторэтилтирозин, фторхолин, FMISO), их возможности и ограничения.

Наш ежеквартальный научно-практический журнал издается с 1990 года. В редакционную коллегию журнала входят крупнейшие российские ученые-онкологи. В данном выпуске собраны обзоры литературы по наиболее востребованным методикам молекулярной диагностики онкологических заболеваний и важным техническим аспектам проведения исследований. В разделе «Клиника» представлены оригинальные статьи о применении различных радионуклидных методов для решения ряда актуальных клинических задач в онкологии. Раздел «Эксперимент» содержит статьи о доклинических испытаниях различных радиофармпрепаратов для ПЭТ, их биораспределении, а также обзор перспектив развития данной области медицинской визуализации.

Дорогие коллеги, надеемся, что тематический выпуск будет полезен не только врачам, научным сотрудникам, медицинским физикам, радиохимикам и инженерам, работающим в ПЭТ-подразделениях, но и практикующим врачам-онкологам и, конечно же, студентам, сегодня выбирающим себе будущее профессиональное направление деятельности.

Мы рады всем формам сотрудничества и надеемся, что совместно с вами сделаем журнал еще лучше!

Зам. директора ФГБУ
«РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России
директор НИИ Клинической
и Экспериментальной Радиологии
академик РАН, профессор
Б.И. Долгушин

Коллеги!

Перед вами новый номер журнала «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина», посвященный в основном применению ПЭТ в медицине на современном этапе.

Расположение статей в корпусе текстов соответствует традиционному содержанию — обзоры литературы, клинические и экспериментальные исследования, клиническая лекция.

Кроме того, в журнал включены две статьи из редакционного портфеля.

Надеемся, тематические номера журнала увидят свет и в дальнейшем.

Редакционная коллегия от души поздравляет вас, наших многолетних читателей, с Новым Годом и желает всяческих успехов.

Хотим обратить ваше внимание на новые правила приема статей (опубликованы на нашем сайте), соответствующие требованиям времени.

Надеемся на продолжение плодотворного сотрудничества.

*С уважением, заместитель главного редактора
«Вестника РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
д.м.н., профессор В.Ю. Сельчук*

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АК	— аминокислоты
АО	— акридиновый оранжевый
ВДХТ	— высокодозная химиотерапия
ВИ	— взвешенное изображение
ВЧ	— Вавилова—Черенкова (излучение)
ДВИ	— диффузионно-взвешенные изображения
ДИ	— доверительный интервал
ДКУ	— динамическое контрастное усиление
ЕЭ	— единица эндотоксина
ИВ	— индекс всасывания
ИКД	— измеряемый коэффициент диффузии
ИН	— индекс накопления
ИН-МЕТ	— индекс накопления метионина
ИП	— импульсная последовательность
ИЦХ	— иммуноцитохимия
КТ	— компьютерная томография
МСКТ	— многосрезовая спиральная компьютерная томография
РКТ	— рентгеновская компьютерная томография
КУ	— контрастное усиление
МН	— максимальное накопление
ЛАТ-тест	— тест с лизатом амбецитов Лимулус
ЛН	— лучевой некроз
ЛПГМ	— лучевое поражение головного мозга
ЛТ	— лучевая терапия
ЛУ	— лимфоузел
МРС	— МР-спектроскопия
MPT (MRI)	— магнитно-резонансная томография
фМРТ	— функциональная МРТ
МОН	— минимальное остаточное накопление
ОН	— относительное накопление
ОФЭКТ	— однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОСГ	— остеосцинтиграфия
ПпIX	— протопорфирин IX
ПРО	— продолженный рост опухоли
ПСА	— простатоспецифический антиген
ПХТ	— полихимиотерапия
ПЭТ	— позитронная эмиссионная томография
ПЭТ «+»	— положительные результаты ПЭТ
ПЭТ «-»	— отрицательные результаты ПЭТ
РН	— радионуклид
РНД	— радионуклидная диагностика
РПЭ	— радикальная простатэктомия
РФП	— радиофармпрепарат
РЭА	— раковый эмбриональный антиген
СЗ	— степень злокачественности
СР	— рецептор самотостатина
СИ (SI)	— система единиц международная (Le Système International d'Unités)
ТССК	— трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УКЖ	— ультракороткоживущие (радионуклиды)
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЭУЗИ	— эндоскопическое ультразвуковое исследование
ФДТ	— фотодинамическая терапия
ФС	— фотосенсибилизатор(ы)
ФСП	— фармакопейная статья предприятия
ФЭУ	— фотоэлектронный умножитель
ХТ	— химиотерапия

5-АЛК	— 5-аминолевулиновая кислота
10ПЗБУ	— 10 полей зрения при большом увеличении
ABVD	— адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AUC	— area under curve (площадь под кривой)
BEACOPP	— блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизалон
CHOP	— циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизалон
LSO	— luteccii ortosilice (ортосиликат лютеция)
MRT	— среднее время удержания
PS	— permeability surface-area product (произведение поверхностной проницаемости на площадь)
RI	— response index (индекс ответа на терапию)
ROI	— region of interest (область интереса)
SUV	— Standardized Uptake Value (стандартизированный показатель накопления)
SUL	— lean body mass-normalized SUV (критерий SUV, нормированный на безжировую массу тела)
SSTR	— somatostatin seven-transmembrane-domain receptor (рецепторы соматостатина)
TOF	— (режим) time of flight (время-пролетный)
TACE	— transcatheter arterial chemoembolization (химиоэмболизация)
TBR	— tumor to brain ratio (отношение [накопление РПФ] в опухоли и в головном мозге)
VEGF	— Vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

Анатомические образования, упомянутые в журнале

ГМ	— головной мозг
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЦНС	— центральная нервная система

Дозы, упомянутые в журнале

ВТД	— высокая токсическая доза
ДД	— диагностическая доза
ДД	— допустимая доза
НТД	— низкая токсическая доза

Патологии, упомянутые в журнале

ГИСО (ГИСТ)	— гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST)
ГЦР	— гепатоцеллюлярный рак
ДВКЛ	— диффузная В-крупноклеточная лимфома
ЗФГ	— злокачественная фиброзная гистiocитoма
KPP	— колоректальный рак
ЛГМ	— лимфогранулематоз
ЛКГ	— лангергансоkлеточный гистиоцитоз
ЛХ	— лимфома Ходжкина
ММ	— множественная миелома
НХЛ	— неходжкинская лимфома
НМРЛ	— немелкоклеточный рак легкого
НЭО	— нейроэндокринные опухоли
ОГМ	— опухоль(и) головного мозга
ПНРЛ	— периферический немелкоклеточный рак легкого
PMЖ	— рак молочной железы
PMС	— рабдомиосаркома
РПЖ	— рак предстательной железы
РШМ	— рак шейки матки
РЭ	— рак эндометрия
РЯ	— рак яичников
СМТ	— саркомы мягких тканей

Принятые критерии и алгоритмы

ALARA	— As Low As Reasonably Achievable (принцип минимально необходимой лучевой нагрузки)
-------	---

PERCIST	— Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors (ПЭТ-критерии оценки ответа при солидных опухолях)
OSEM	— Ordered Subsets Expectation Maximization (максимизация математического ожидания по упорядоченным подсистемам данных)
RANO	— Response Assessment in Neuro-Oncology (оценка ответа в нейроонкологии)
RECIST	— Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (критерии оценки ответа при солидных опухолях)
SEER	— Surveillance, Epidemiology and End Results (база эпидемического надзора и целевых результатов NCI США)
DS	— Deauville Criteria (критерий Довиля)
IPS	— International Prognostic Staging (международный прогностический индекс)

Виды ответа на лечение

CMR	— Complete Metabolic Response (полный метаболический ответ)
CR	— Complete Response (полный ответ)
PD	— Progressive Disease (прогрессирование)
PMD	— Progressive Metabolic Disease (метаболическое прогрессирование)
PMR	— Partial Metabolic Response (частичный метаболический ответ)
PR	— Partial Response (частичный ответ)
SD	— Stable Disease (стабилизация болезни)
SMD	— Stable Metabolic Disease (метаболическая стабилизация болезни)

Научные организации, упомянутые в журнале

ВОЗ (WHO)	— Всемирная Организация Здравоохранения (World Health Organization)
EORTC	— European Organization for Research and Treatment of Cancer (Европейская организация по изучению и лечению рака)
ESMO	— European Society for Medical Oncology (Европейское общество клинической онкологии)
ENETS	— European Neuroendocrin Tumors Study (Европейское общество по изучению НЭО)
ESGE	— European Society of Gastrointestinal Endoscopy (Европейское общество желудочно-кишечной эндоскопии)
ESGAR	— European Society of Gastrointestinal and Abdominal radiology (Европейское общество желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии)
FIGO	— Federation Internationale of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация гинекологов и акушеров)
ICCC	— International Classification of Cancer in Children (Международная классификация опухолей у детей)
JGOG	— Japan Society of Gynecologic Oncology (Японское общество онкогинекологии)
NCCN	— National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная онкологическая сеть)
NCI	— National Cancer Institute of the United States (Национальный институт рака США)

Параметры гемодинамики головного мозга

CBF	— cerebral blood flow (скорость мозгового кровотока)
CBV	— cerebral blood volume (объем мозгового кровотока)
MTT	— mean transit time (среднее время транзита крови в единице объема — среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани)
PS	— permeability stage (показатель проницаемости сосудистой стенки)

Радиофармпрепараты (и метаболиты аминокислот), упомянутые в журнале

¹⁸ F-ФГЛ	— ¹⁸ F-фторглутамин
МИБГ	— метайодбензилгуанидин
¹²³ I-МИБГ	— ¹²³ I-метайодбензилгуанидин
¹⁸ F-ФДГ	— ¹⁸ F-фтордезоксиглюкоза; 2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза (маркер гликолиза)
¹¹ C-МЕТ	— ¹¹ C-метионин
¹⁸ F-ФЛТ	— ¹⁸ F-фтортимидин
¹⁸ F-ФЭТ	— ¹⁸ F-фторэтилтирозин
¹⁸ F-ФМТ	— ¹⁸ F-фторметилтирозин

^{18}F -ДОФА	— ^{18}F -фтордигидрокси-L-фенилаланин
^{18}F -L-ДОПА	— ^{18}F -фтордигидрокси-L-фенилдопамин (дофамин)
^{68}Ga -DOTATOC	— ^{68}Ga -тетрауксусная кислота-тирозин-3-октреотид
FMISO	— ^{18}F -фтормизонидазол
Al	— аланин
Glu	— глютамин
Glt	— глютамат
Cho	— холин
Cr	— креатин
NAA	— N-ацетиласпаргат
Lac	— лактат
Mins	— Мио-инозитол

Сокращения, принятые в списках литературы

AJR	— American Journal of Roentgenology
ACR	— American College of Radiology
EJSO	— European Journal of Surgical Oncology
JNM	— Journal of Nuclear Medicine
EJNMMI	— European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК. 616–073.756.8:616–006–053.2(048.8)

Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Поляков В.Г., Михайлов А.И.

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

Для переписки

Оджарова Акгуль Атаевна — старший научный сотрудник отделения Позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР; e-mail: odzharova07@yandex.ru.

Реферат

На сегодняшний день позитронная эмиссионная томография приобретает все большее значение в диагностике и мониторинге злокачественных новообразований у детей и подростков. Основные направления применения ПЭТ и ПЭТ/КТ у детей такие же, как и у взрослых — оценка распространенности опухолевого процесса, выявление наиболее агрессивных участков опухоли для проведения биопсии, оценка эффективности терапии, ранняя диагностика прогрессирования. В отличие от взрослых, практически все злокачественные опухоли у детей характеризуются повышенным метаболизмом глюкозы, поэтому наиболее распространенным радиофармпрепаратом при проведении ПЭТ-исследований у детей является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). По данным литературы в педиатрии уже разработаны показания к ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при лимфомах. Метод также активно используют при саркомах (костей и мягких тканей), нейробластоме, ганглионевроме, гистiocитозе, гепатобластоме. Дискутируется вопрос о применении ПЭТ/КТ при нефробластоме. Исследования актуальны при назофарингеальном раке, йоднегативных высокодифференцированных формах рака щитовидной железы, меланоме кожи, при установленных метастазах без выявленного первичного очага.

В литературе представлены немногочисленные работы о результатах применения других РФП в детской онкологии, таких как ^{18}F -ДОФА при нейробластоме, медуллярном раке щитовидной железы, опухолях головного мозга и ^{68}Ga -DOTATOC при нейробластоме, меченые аминокислоты (^{11}C -метионин и ^{18}F -тирозин) — при опухолях мозга.

Ключевые слова: детская онкология, позитронная эмиссионная томография, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза.

Odzharova A.A., Dolgushin M.B., Polyakov V.G., Mikhaylov A.I.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN PEDIATRIC ONCOLOGY

Resume

PET has become increasingly important in the diagnosis and follow up of children and adolescents malignancies. The main fields of PET and PET/CT application in children are the same as in adults — tumor process staging, determination of the most aggressive areas of the tumor for a biopsy, therapy effectiveness evaluation, early progression detection. In contrast to adult cancers in almost all childhood tumors are characterized by an increased glucose metabolism and therefore the most common radiopharmaceutical for PET studies is ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG). Indications for ^{18}F -FDG PET/CT in lymphomas in children have been already developed. The method is also widely used in sarcomas (bone and soft tissue), neuroblastoma, Langerhans cell histiocytosis, hepatoblastoma. Questions of PET/CT usefulness in nephroblastoma are discussed. PET/CT study is suitable in nasopharyngeal cancer, well-differentiated thyroid cancer, melanoma, in metastatic cancer with an unknown primary site.

Few works on the results of other radiopharmaceutical use in pediatric oncology are presented in literature — ^{18}F -DOPA in neuroblastoma, medullary thyroid cancer, brain tumors and ^{68}Ga -DOTATOC in neuroblastoma. In brain tumors labeled amino acids are used (^{11}C -methionine and ^{18}F -tyrosine).

Key words: pediatric oncology, PET, ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

Позитронная эмиссионная томография с использованием ультракороткоживущих позитрон-излучающих радиофармпрепаратов как метод радионуклидной визуализации приобретает все большее значение в ди-

агностике и мониторинге онкологических заболеваний у детей и подростков [1–4]. Гибридная технология ПЭТ с рентгеновской компьютерной томографией, ПЭТ/КТ, облегчает интерпретацию результатов радионуклидного метода за счет совмещения с анатомической карти-

ной, получаемой при КТ. Широко используемым в клинических целях РФП для ПЭТ-диагностики является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, более чем 95 % всех ПЭТ-исследований проводятся именно с этим РФП [5, 6]. ^{18}F -ФДГ (^{18}F -2фтор-2дезоксид-Д-глюкоза) с химической точки зрения является аналогом природной глюкозы и позволяет оценивать гликолитическую активность тканей. При внутривенном введении ^{18}F -ФДГ интенсивно накапливается в органах и тканях, в которых активно протекает процесс гликолиза (головной мозг, миокард, желудок и кишка, печень, мышцы). Высокая интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в злокачественных опухолях сопряжена именно с уровнем гликолиза и отражает степень их злокачественности и биологическую агрессивность. Вследствие разнородности метаболических изменений внутри самой опухоли различные участки злокачественных новообразований могут отличаться по уровню включения РФП. Исходя из этого, ПЭТ позволяет выявлять наиболее агрессивные участки опухоли для выбора оптимального локуса будущей биопсии. Использование результатов ПЭТ в качестве навигатора при прицельной биопсии особенно важно при несоответствии клинического течения заболевания и гистологического типа образования [7–9].

Одной из важных целей использования методов лучевой диагностики в онкологии является оценка ответа опухоли на терапию. Определение динамики накопления ^{18}F -ФДГ, измеряемой значением SUV, в опухолях и их метастазах до лечения и в процессе терапии, позволяет с высокой достоверностью оценивать эффективность лечения [10–12]. Эта возможность ПЭТ использована в системе критериев PERCIST — стандартизированной методики количественной оценки уровня поглощения РФП. Установлено, что метаболический ответ опухоли является более важным в прогностическом плане, и данные критерии входят в рутинную практику и широко используются в научных исследованиях [13–15].

Злокачественные новообразования у детей и подростков резко отличаются от опухолей у взрослых биологическими особенностями и в подавляющем большинстве имеют неэпителиальную природу — в педиатрии несоразмерно чаще возникают мезенхимальные опухоли. Специфичной для некоторых злокачественных опухолей детского возраста является способность их к спонтанной регрессии; пример тому — симпатогониома (нейробластома), которая может «дозреть» до степени ганглионевромы [16, 17].

Многие опухоли детского возраста развиваются из эмбриональных зачатков, поэтому особенностью их гистологической структуры является низкая дифференцировка клеточных форм, чем и объясняется тот факт, что, в отличие от опухолей взрослых, практически для всех злокачественных новообразований у детей характерен повышенный метаболизм глюкозы и, следовательно, применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у них имеет высокую диагностическую эффективность [16–18]. В то же время, анализ литературы показал, что количество работ по применению ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов детского возраста ограничено, а имеющиеся представлены данными о немногочисленных группах наблюдения. Данное обстоятельство существенно за-

трудняет объективную оценку возможностей обсуждаемого метода при диагностике всего спектра злокачественных образований у детей. Оценка эффективности проводимого лечения по ПЭТ с ^{18}F -ФДГ по критериям PERCIST и вовсе представлена единичными работами [19–21].

Известно, что лучевая диагностика у детей, в том числе радионуклидная, имеет свои особенности. Учитывая, что различные органы и ткани развиваются с неодинаковой скоростью, нормальное биораспределение ^{18}F -ФДГ у детей отличается от такового у взрослых [22, 23].

Помимо этого, существуют отличия физиологического накопления РФП у детей различных возрастных групп, включая пубертатный период. Эти особенности необходимо учитывать при интерпретации данных ПЭТ, поскольку они могут обуславливать большое количество как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов. Интенсивное физиологическое включение ^{18}F -ФДГ у детей встречается в лимфоидной ткани ротоглотки, вилочковой железе, в эпифизарных зонах роста длинных трубчатых костей и обусловлено особенностями возрастной эволюции. Накопление в желудочно-кишечном тракте объясняется рядом анатомо-физиологических особенностей и функциональной способностью этих органов (усиленная моторика, развитый лимфоидный аппарат стенки кишечника, недостаточность ферментативной активности). Кроме того, дети более подвержены активации мышечной системы (повышенная подвижность), что также приводит к повышенной аккумуляции РФП в мышцах. У подростков вариативность физиологического биораспределения РФП в гонадах напрямую связана с половым созреванием [24–27].

Частой причиной ложноположительных результатов ПЭТ-исследований с ^{18}F -ФДГ является накопление препарата в буром жире*, которое может имитировать злокачественное поражение или маскировать его. При ПЭТ/КТ с его возможностями совмещать метаболические изменения по ПЭТ со структурными данными по КТ проблема диагностики накопления ^{18}F -ФДГ именно в буром жире практически исчезла [28–31].

Лечебные воздействия также могут изменять характер физиологического распределения ^{18}F -ФДГ. Прежде всего, это касается повышенного включения РФП в вилочковой железе, костном мозге и селезенке. Объясняется увеличение метаболической активности в регенерирующем тимусе и селезенке повреждающим воздействием химиотерапии, а накопление ^{18}F -ФДГ в костном мозге значительно повышается после применения препаратов, стимулирующих гемопоэз [32, 33].

Сбор анамнестических данных также важен, в первую очередь, для определения сроков выполнения ПЭТ-исследований, поскольку хорошо известно, что различные инфекционные, воспалительные,

* Бурый жир — разновидность жировой ткани, регулирующей термogenesis, особенно много этой ткани у младенцев, она составляет примерно 5 % от массы тела. Места типичной локализации — шея, плечевой пояс, подмышечные, ретрокуральные, паравертебральные области, средостение.

посттравматические, послеоперационные, постлучевые процессы являются причиной возникновения гиперметаболических очагов. Важно точно знать вес ребенка, уровень глюкозы в сыворотке крови, элиминацию РФП вследствие причин, не связанных с онкозаболеванием (болезнь почек, токсическое поражение печени).

Комбинированные сканеры предусматривают коррекцию изображений ПЭТ по данным КТ, обеспечивающую качество полученных изображений. Для того, чтобы избежать артефактов при реконструкции ПЭТ (мисрегистрации изображений), следует учитывать повышенную двигательную активность детей и использовать для иммобилизации различные приспособления в виде специальных подголовников, фиксирующих подушек и матрацев. У взрослых стандарт сканирования всего тела — от основания черепа до середины бедра, у детей при первичном и при повторных обследованиях ПЭТ и ПЭТ/КТ проводят с расширенной зоной — от макушки до стоп. Проведение ПЭТ и ПЭТ/КТ у детей младшей возрастной группы почти во всех случаях требует применения анестезиологического пособия, поэтому необходимо иметь достаточный запас времени для проведения исследования [34, 35].

Поскольку в последние десятилетия в педиатрии значительно расширилось использование различных методов лучевой диагностики, в том числе ПЭТ/КТ, вопросы, связанные со снижением радиационного облучения педиатрических больных, продолжают оставаться серьезной темой для обсуждения. Применение тех или иных методов лучевой диагностики, особенно у детей, имеет свою специфику — здесь важно соблюдать все принципы безопасности исследования, не теряя при этом в качестве изображения. С учетом принципа ALARA у детей при первичном проведении ПЭТ/КТ предложены различные варианты оптимизированных диагностических КТ-протоколов, в том числе и с использованием рентгенконтрастных препаратов, а при повторных исследованиях рекомендуется применение низкодозных режимов КТ [36–38]. С точки зрения снижения лучевого воздействия методов диагностики, внедрение новейших гибридных систем ПЭТ/МРТ представляют собой многообещающую технологию для диагностики опухолей у детей со значительно более низкой лучевой нагрузкой [39–41].

Все опухоли детского возраста условно разделяют на три большие группы:

- эмбриональные — герминогенные, нефробластома, нейробластома, медуллобластома, рабдомиосаркома, гепатобластома, ретинобластома, опухоли из примитивной нейроэктодермы и др.,
- ювенильные — астроцитомы и эпендимомы головного мозга, саркома Юинга, остеогенная саркома, лимфомы и др.,
- опухоли взрослого типа — гепатоцеллюлярная карцинома, светлоклеточный рак почки, рак щитовидной железы, назофарингеальная карцинома и т.д.

По частоте встречаемости согласно Международной классификации опухолей у детей наиболее часто возникают (в порядке убывания):

- опухоли из кроветворной и лимфатической ткани (лейкозы, лимфомы),
- опухоли центральной нервной системы,
- нейробластомы,
- ретинобластома,
- нефробластома,
- опухоли печени,
- злокачественные новообразования костей, саркомы мягких тканей,
- герминогенные опухоли и иные новообразования гонад,
- лангергансоподобный гистиоцитоз,
- карциномы и другие эпителиальные новообразования [42, 43].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России у детей моложе 15 лет первое место занимают лейкозы (32 %), далее следуют опухоли ЦНС (18 %), опухоли почки (7,3 %), неходжкинские лимфомы (7,3 %), саркомы мягких тканей (5,7 %), саркомы костей (4,8 %) и лимфома Ходжкина (4,6 %), прочие патологии представлены незначимо [44, 45].

Ниже представлены возможности ПЭТ/КТ в детской онкологической практике, которые наиболее широко представлены в литературе.

Лимфомы

В совокупности на лимфомы (ходжкинская и неходжкинская) приходится от 10 до 15 % злокачественных новообразований у детей. Течение болезни имеет свои особенности: все формы лимфом у пациентов детского возраста имеют высокоагрессивный характер, но при этом хорошо поддаются лечению. При лимфомах основные задачи исследования не отличаются от таковых у взрослых:

- стадирование и рестадирирование;
- оценка эффективности лечения;
- выявление рецидивов;
- подтверждение ремиссии.

На первичном этапе оценки распространенности лимфом у детей в двух крупных ретроспективных исследованиях результаты ПЭТ-исследований с ¹⁸F-ФДГ продемонстрировано преимущество перед традиционными методами визуализации (КТ, УЗИ, МРТ или скintiграфия костей). Полученные данные убедительно свидетельствовали о более высокой эффективности ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ по сравнению с обязательным диагностическим минимумом при поражении всех групп лимфоузлов и большинства экстранодальных опухолевых очагов — чувствительность и специфичность при первичной диагностике составили 95 и 99 % соответственно [46–49].

Подобно взрослым, на ранних этапах лечения детей при наличии остаточных опухолевых масс, визуализируемых при обязательном диагностическом минимуме, отрицательные или положительные результаты ПЭТ могут свидетельствовать о прогнозе у конкретного пациента в отношении перспективы развития рецидивов и определяют основные тенденции изменения тактики терапии. Для оценки результатов промежу-

точных исследований предложено использовать 5-балльную шкалу визуальной оценки ПЭТ-изображения (критерии Deauville). Шкала основана на сравнении интенсивности накопления препарата по значениям SUV_{max} в остаточной опухолевой массе с интенсивностью накопления препарата в крупных сосудах и печени. Категории 1; 2; 3 соответствуют ПЭТ-отрицательному результату («метаболической ремиссии»), категории 4; 5 — ПЭТ-положительному результату (остаточной опухолевой активности). Критерии Deauville у детей можно использовать для оценки результатов промежуточного ПЭТ-исследования при ЛХ, они требуют дальнейшего изучения при других НХЛ [50–52].

Саркомы

Востребованность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике различных типов сарком у детей (мягких тканей и костей) продолжает расти. В совокупности саркомы у детей составляют около 11 % всех опухолей — костные представлены саркомой Юинга и остеогенной саркомой, а среди сарком мягких тканей примерно в 60 % случаев встречается рабдомиосаркома [53].

Задачами ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при саркомах, как и при других опухолях в онкопедиатрии, являются:

- уточнение распространенности заболевания (стадирование/рестадирование),
- оценка эффективности проведенного лечения,
- выявление рецидивов.

По данным ряда авторов, метод обладает высокой диагностической эффективностью — чувствительность и специфичность метода достигают 87 и 97 % соответственно [54–56].

В оценке внелегочных метастазов многие авторы считают, что результативность ПЭТ/КТ превосходит возможности других методов лучевой диагностики, а при костных метастазах выше эффективности остеосцинтиграфии. По данным ряда исследований, при метастатическом поражении костей чувствительность метода находится в диапазоне от 88 до 100 %. Для диагностики костных поражений в ряде случаев для ПЭТ-исследований можно использовать другой РФП — ¹⁸F-фторид натрия (¹⁸F-NaF), который может стать альтернативой остеосцинтиграфии [57–60]. При костных саркомах и наличии эндопротезов проведение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ особенно эффективно для дифференциации фиброза от рецидивов.

Вследствие гетерогенности клеток в пределах одной и той же опухоли активность биохимических процессов в различных отделах новообразования может быть неравнозначна. С этой точки зрения способность ¹⁸F-ФДГ накапливаться с большей интенсивностью в наиболее агрессивных участках опухоли позволяет использовать данные ПЭТ-исследования для топической локализации наиболее метаболически активных зон перед проведением биопсии. При всех типах сарком полученные результаты исследований убедительно демонстрируют, что уровни SUV_{max} в первичной опухоли до лечения и после неoadъювантной химиотерапии позволяют идентифицировать па-

циентов с высоким риском возникновения рецидивов. При этом установлена прямая связь между показателями SUV_{max} до лечения и прогнозом заболевания — так, 5-летняя выживаемость у детей с максимальными значениями SUV < 10 гораздо выше, чем при SUV > 10. Кроме того, при большинстве типов сарком (за исключением остеосарком и саркомы Юинга) традиционные методы лучевой диагностики не позволяют полностью определить остаточный объем живых опухолевых клеток, что может быть обусловлено факторами, не связанными с лечением, а с наличием кровотечений и ятрогенных изменений [61, 62, 64, 65].

Нейробластома

Является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. Около 1/3 детей заболевают на первом году жизни с убыванием частоты в последующие годы. В 7 из 10 случаев нейробластома на момент диагностики уже имеет метастазы [65].

Из современных методов ядерной медицины в оценке нейробластомы (от момента установления первоначального диагноза и определения стадии до оценки ответной реакции на лечение и выявления рецидивов) наиболее важную роль играет сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, являющимся аналогом норадреналина, меченным ¹²³I или ¹³¹I. По данным различных авторов, чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ варьируют, но превышают 92 и 94 %, соответственно [66–68]. Существующие недостатки сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ в виде ложноположительных или ложноотрицательных результатов обусловлены в основном фармакологическим влиянием различных препаратов, уникальным биологическим поведением новообразования (способность к трансформации в доброкачественные опухоли), наличием костных метастазов. Также необходимо учитывать, что примерно у 10 % пациентов результаты сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ могут быть ложноотрицательными — так называемые МИБГ-негативные нейробластомы [69, 70].

Несмотря на увеличение количества публикаций по применению ПЭТ/КТ-исследований с ¹⁸F-ФДГ при нейробластоме, до сих пор однозначные показания к использованию их результатов четко не определены. В ряде исследований изучали роль ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при нейробластомах для стадирования, оценки ответа на терапию, рецидива заболевания и при динамическом наблюдении. Были сделаны предварительные выводы, что при первичной диагностике нейробластомы 1 и 2 стадий диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ не уступает таковой при сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ. Однако ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ существенно проигрывает при распространенных стадиях, особенно в диагностике поражения костного мозга.

По данным ряда исследований показано, что уровень накопления ¹⁸F-ФДГ в первичных и метастатических очагах при нейробластоме на момент постановки диагноза имеет прогностическое значение, поскольку опосредованно может отображать дедифференциацию клеток. В ряде работ, посвященных из-

учению возможностей ПЭТ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при нейробластомах, делается акцент на то, что метод следует использовать в качестве дополнительного, а не заменяющего скintiграфию с ^{123}I -МИБГ — за исключением МИБГ-негативных опухолей [71, 72].

Клетки нейробластомы способны секретировать гормоны (такие как норадреналин и несколько его предшественников, а также некоторые рецепторы соматостатина). Для ПЭТ/КТ можно использовать и ряд других РФП на основе синтетических аналогов нейромедиаторов и рецепторных лигандов, которые широко используются в функциональном отображении нейроэндокринных опухолей у взрослых. К примеру, секретирующая ди-гидроксифенилаланина позволяет успешно использовать такой РФП, как ^{18}F -ДОФА. Хотя на сегодняшний день уже проведен ряд предварительных исследований по применению ПЭТ с ^{18}F -ДОФА у детей с нейробластомами, которые демонстрируют более высокие показатели диагностической точности против данных скintiграфии с ^{123}I -МИБГ, особенно при опухолях малых (менее 1,5 см) размеров, группы пациентов во всех исследованиях весьма немногочисленны. Другой РФП для исследования статуса рецепторов соматостатина — ^{68}Ga -DOTATOC (тетрауксусная кислота — тирозин-3-октреотид). У детей возможности этого РФП также еще полностью не оценены, исследования представлены единичными работами на малых группах больных [73, 74].

Опухоли почек

Включают в себя около 6 % всех злокачественных заболеваний у детей. Из них около 95 % составляют нефробластомы (опухоль Вильмса), при этом синхронная двусторонняя опухоль встречается у 5 % пациентов.

Роль ПЭТ/КТ при нефробластоме ограничена, в связи с тем, что ^{18}F -ФДГ выводится почками, затрудняя визуализацию опухоли при первичной диагностике, а также при диагностике метастазов в легкие, размеры которых не превышают 5 мм. Тем не менее, на небольшой группе пациентов было показано, что высокий уровень накопления РФП в опухоли до лечения может коррелировать с повышенным риском возникновения рецидива заболевания. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показала преимущество в диагностике остаточной опухолевой ткани после завершения первой линии химиотерапии [75, 76].

Первичные злокачественные опухоли печени

У детей такие новообразования составляют около 1–2 % от всех злокачественных новообразований, выявляемых в возрасте от 0 до 18 лет, и занимают третье место по частоте среди абдоминальных опухолей после нейробластом и опухоли Вильмса. Наиболее часто встречаются гепатобластомы (в 48 % случаев) и гепатоцеллюлярный рак (почти в 27 % случаев).

ГЦР встречается у детей старшего (более 10 лет) возраста и практически по течению не отличается от такового у взрослых. Опухоль развивается непосредственно из гепатоцитов и является так называемым «взрослым» типом опухоли. Тем не менее, прогноз у детей, перенесших резекцию печени, значительно лучше, чем у взрослых (что связывают с отсутствием цирротических инволюционных изменений — рак на фоне цирроза у детей встречается только в 1/3 случаев). Возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при ГЦР известны — установлено, что РФП не накапливается в высокодифференцированных опухолях, но демонстрирует гиперметаболизм в низкодифференцированных, что имеет прогностическое значение для определения типа рака.

Гепатобластома наиболее часто встречается в раннем (до 5 лет) детском возрасте. Авторы полагают, что накопление РФП в основном обусловлено способностью опухолевых клеток сохранять гранулы гликогена в цитоплазме. К настоящему времени, помимо оценки распространенности и выявления рецидивов, особо важное прогностическое значение результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при гепатобластоме имеют для выявления остаточной опухолевой активности после неoadъювантной химиотерапии перед резекцией или перед трансплантацией (как частый вариант лечения у детей) печени. Наличие участков с остаточной активностью накопления ^{18}F -ФДГ всегда предполагает продолжение лекарственного лечения [77–79].

Лангергансоподобный гистиоцитоз

ЛКГ характеризуется широким спектром клинических проявлений и может проявляться сочетанным поражением кожи, легких, костей, печени, селезенки, лимфатических узлов и костного мозга. ЛКГ можно разделить на две большие группы: заболевание, поражающее одну систему организма, и мультисистемный процесс, вовлекающий многие органы и ткани. Выделена подгруппа больных с худшим прогнозом: обычно это дети младшего возраста с распространенным вовлечением печени, селезенки и костного мозга. Несмотря на то, что ЛКГ является редкой патологией, возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при этом заболевании у детей хорошо известны; метод широко применяется при первичной диагностике и дальнейшем мониторинге. Основные показания — оценка распространенности заболевания (моно- или полисистемный, одно- или многоочаговый), оценка эффективности лекарственного лечения по уровню снижения накопления РФП уже после одного (первого) курса химиотерапии. Кроме того, так же, как и при саркомах, при первичной диагностике уровень накопления РФП в очагах позволяет определить прогноз течения болезни [80–82].

Опухоли центральной нервной системы

Новообразования ЦНС составляют 20 % от числа всех онкологических заболеваний в детском возрасте, и являются наиболее часто встречающимися солидными опухолями, занимая второе место среди всех злокаче-

ственных процессов у детей, уступая только лейкозам и лимфомам. Большинство опухолей головного мозга возникает из нейроэпителиальной ткани — у детей чаще всего встречаются пилоидные астроцитомы, медуллобластомы, эпендимомы. Из морфологических вариантов опухолей головного мозга наибольший удельный вес (40 %) имеют медуллобластомы (примитивная нейроэктодермальная опухоль), на втором месте (30 %) — астроцитомы различной (высокой, средней и низкой, с преобладанием последней) степени злокачественности; далее следуют эпендимомы (10–20 %).

Несомненно, приоритет в первичной диагностике опухолей головного мозга, безусловно, принадлежит магнитной резонансной томографии, которая обладает высоким пространственным разрешением и является стандартом выявления патологических образований в ткани головного мозга. Высокая степень метаболизма глюкозы в нормальной ткани мозга объясняет интенсивность физиологического накопления меченой глюкозы в сером веществе и отсутствие включения в белом, что существенно ограничивает применение ^{18}F -ФДГ в ПЭТ-диагностике опухолей ЦНС. Эти ограничения, в первую очередь, касаются диагностики высокодифференцированных опухолей, поскольку интенсивность включения ^{18}F -ФДГ в них может быть сопоставима с накоплением РФП в белом веществе.

К настоящему времени накоплен большой опыт применения ^{18}F -ФДГ при конкретных видах опухолей ЦНС у детей. К примеру, такие часто встречающиеся в детском возрасте опухоли как пилоцитарная астроцитома (глиома низкой степени злокачественности) и папиллома хориоидального сплетения (доброкачественная опухоль) аномально аккумулируют ^{18}F -ФДГ — на одном уровне с анапластической астроцитомой (III степени злокачественности). В целом, основная роль ^{18}F -ФДГ к настоящему времени сводится к определению прогноза опухолей ЦНС. К примеру, глиомы высокой степени злокачественности обладают способностью к более интенсивному захвату ^{18}F -ФДГ, чем умеренно- и высокодифференцированные опухоли. Также в некоторых исследованиях при использовании ^{18}F -ФДГ в диагностике опухолей ЦНС получены данные о важной роли проведения так называемых «отсроченных» (через 3–5 ч после введения РФП) исследований. Биологическим обоснованием такого методического подхода является установленный факт более быстрой элиминации ^{18}F -ФДГ из здоровых тканей головного мозга, равно как и из области некроза, при дифференциации остаточной опухоли после лечения [83–88].

Ограниченные возможности ^{18}F -ФДГ при опухолях ЦНС обуславливают применение других РФП, прежде всего, предназначенные для оценки метаболизма аминокислот. Особая привлекательность этих РФП заключается в их более интенсивном накоплении в опухоли и значительно меньшем накоплении в нормальных тканях головного мозга. Меченые аминокислоты накапливаются в опухолях головного мозга за счет механизмов активного транспорта (посредством специальных транспортеров аминокислот), следовательно, визуализация и характеристика образований не зависят от статуса гематоэнцефалического барьера. Наи-

более изученным РФП в диагностике опухолей мозга является ^{11}C -метионин, применение которого также признано методом выбора при проведении биопсий и планировании стереотаксической лучевой терапии опухолей головного мозга. В настоящее время получены обнадеживающие результаты по использованию в диагностике опухолей головного мозга другой меченой аминокислоты — ^{18}F -тирозина, который является по своим биологическим свойствам близким аналогом ^{11}C -метионина и обладает аналогичными диагностическими возможностями. Преимущество этого РФП заключается в использовании более удобного в практическом применении радионуклида ^{18}F : период полураспада ^{18}F — 110 мин, ^{11}C — 20 мин [89–92].

^{18}F -фтормизонидазол является маркером гипоксии опухолевой ткани, что обуславливает его большое значение при планировании лучевой терапии опухолей головного мозга. В литературе по применению этого РФП имеются крайне немногочисленные данные для подростков. Другие часто применяемые РФП при опухолях головного мозга — РФП на основе меченых нейромедиаторов. Наиболее известный из них ^{18}F -ДОФА, который можно применять у детей любого возраста [93–95].

Заключение

На сегодняшний день в ПЭТ-диагностике ^{18}F -ФДГ остается самым востребованным и клинически важным РФП в детской онкологии. Ключом к точной интерпретации результатов исследований являются:

- знание особенностей физиологического накопления ^{18}F -ФДГ у детей и подростков,
- правильность проведения исследований и сроков их выполнения в процессе химиотерапии и по окончании лучевого лечения,
- осведомленность о наличии сопутствующих состояний, не связанных с опухолевым процессом (в первую очередь — о воспалительных процессах).

Основные направления применения ПЭТ и ПЭТ/КТ у детей такие же, как и у взрослых:

- оценка распространенности опухолевого процесса,
- выявление наиболее агрессивных участков опухоли для проведения биопсии,
- оценка эффективности терапии,
- ранняя диагностика прогрессирования.

Оценка эффективности проводимого химиотерапевтического лечения по результатам исследований возможна уже после первого курса, а динамика снижения уровня накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах имеет важное прогностическое значение (отсутствие очагов гиперметаболизма после лечения обуславливает более долгую ремиссию).

По данным литературы, уже разработаны показания к ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при лимфомах у детей. Метод также активно используют при саркомах (костных и мягких тканей), нейробластоме, ЛКГ, гепатобластоме.

Дискутируется вопрос о применении ПЭТ/КТ при нефробластоме.

Исследования методом ПЭТ/КТ актуальны при назофарингеальном раке, йоднегативных высокодифференцированных формах рака щитовидной железы, меланоме кожи, при установленных метастазах без выявленного первичного очага.

Что касается других РФП, применяемых в детской онкологии, в литературе представлены многочисленные работы на малых группах больных

с результатами применения ^{18}F -ДОФА при нейроblastоме, медуллярном РЦЖ, опухолях головного мозга и ^{68}Ga -DOTATOC при нейроblastоме. При опухолях ЦНС из-за ограничения возможностей ^{18}F -ФДГ вследствие физиологического биораспределения используются другие РФП, в первую очередь — меченые аминокислоты (^{11}C — метионин и ^{18}F -тирозин).

Список литературы

1. Jadvar H., Connolly L.P., Fahey F.H., Shulkin B.L. PET and PET/CT in pediatric oncology. // *Semin. Nucl. Med.* — 2007. — 37(5):316–331.
2. McCarville M.B. PET-CT imaging in pediatric oncology. // *Cancer Imaging.* — 2009. — 29: 35–43.
3. Kleis M., Daldrup-Link H., Matthay K. et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2009. — 36:23–36.
4. Uslu L., Doing J., Link M., Rosenberg J., Quon A., Daldrup-Link H.E. Value of ^{18}F -FDG PET and PET/CT for Evaluation of Pediatric Malignancies. // *J. Nucl. Med.* — 2015. — 56:274–286.
5. Kubota R., Yamada S., Kubota K., Ishiwata K., Tamahashi N., Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulocytes studied by microautoradiography // *J. Nucl. Med.* — 1992. — 33:1972–1980.
6. Pauwels E.K., Sturm E.J., Bombardieri E., Cleton F.J., Stokkel M.P. Positron-emission tomography with fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2000. — 126:549–559.
7. Heppner G.H. Tumor heterogeneity // *Cancer Res.* — 1984. — 44 (6): 2259–65.
8. Cerci J.J., Tabacchi E., Bogoni M. Fluorodeoxyglucose-PET/Computed TomographyGuided Biopsy PET// *Clin.* — 2016. — 11:57–64.
9. Nanni C., Gasbarrini A., Cappelli A. et al. FDG PET/CT for bone and soft-tissue biopsy//*Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* — 2015. — 42:1333–1334.
10. Jacene H.A., Lebolleux S., Baba S. et al. Assessment of interobserver reproducibility in quantitative ^{18}F -FDG PET and CT measurements of tumor response to therapy.//*J. Nucl. Med.* — 2009. — 50:1760–1769.
11. Adams M.C., Turkington T.G., Wilson J.M. et al. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements.//*AJR* — 2010. — 195:310–20.
12. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. Consensus recommendations for the use of ^{18}F -FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. // *J. Nucl. Med.* — 2006. — 47:1059–1066.
13. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — 92: 205–16.
14. Kinahan P.E., Fletcher J.W. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy.// *Semin Ultrasound CT MR.* — 2010. — 31:496–505.
15. Wahl R., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. // *J. Nucl. Med.* — 2009. — 50 (5, Suppl.).
16. Voss S.D. Pediatric oncology and the future of oncological imaging. // *Pediatr Radiol.* — 2011. — 41(suppl 1):S172–S185.
17. Wegner E.A., Barrington S.F., Kingston J.E. et al. The impact of PET scanning on management of paediatric oncology patients. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2005. — 32:23–30.
18. Arora B., Parikh P.M. PET-CT scan in pediatric oncology: Where, when, how and at what price? *Indian Journal of Cancer*— 2010.—Vol. 47, No. 4, p. 355–9.
19. Kim H., Yoon H., Choi W.H. et al. Comparison of PERCIST, EORTC recommendation and tumor-to-liver ratios for response assessment of pediatric oncology patients using ^{18}F -FDG PET/CT.//*J. Nucl. Med.* — 2015. — v.56, s.3, 1705.
20. Shulkin B.L., Mitchell D.S., Ungar D.R. et al. Neoplasms in a pediatric population: 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET studies. // *Radiology.* — 1995. — 194:495–500.
21. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. // *CA Cancer J. Clin.* — 2014. — 64:83–103.
22. Franzius C., Juergens K.U. PET/CT in paediatric oncology: Indications and pitfalls. *Pediatr Radiol*— 2009.— 39:446–9.
23. Stauss J., Franzius C., Pfluger T., Juergens K.U., Biassoni L., Begent J. et al. Guidelines for ^{18}F -FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* — 2008. — 35:1581–8.
24. Jackson R.S., Schlarman T.C., Hubble W.L., Osman M.M. Prevalence and patterns of physiologic muscle uptake detected with whole-body ^{18}F -FDG PET. // *J. Nucl. Med. Technol.* — 2006. — 34(1):29–33.

25. Hany T.F., Gharehpapagh E., Kamel E.M., Buck A., Himms-Hagen J., Von Schulthess G.K. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2002. — 29: 1393–8.
26. Kitajima K., Nakamoto Y., Senda M., Onishi Y., Okizuka H., Sugimura K. Normal uptake of ^{18}F -FDG in the testis: an assessment by PET/CT. // *Ann. Nucl. Med.* — 2007. — 21(7):405–10.
27. Kostakoglu L., Mirtcheva R., Goldsmith S.F. PET-CT fusion imaging in differentiating physiologic from pathologic FDG uptake. // *Radiographics*. — 2004. — 24:1411–31.
28. Garcia C., Bandaru V., Van Nostrand D. et al. Effective reduction of brown fat FDG uptake by controlling environmental temperature prior to PET scan: an expanded case series. // *Mol. Imaging Biol.* — 2010. — 12:652–656.
29. Surasi D.S., Bhambhani P., Almodovar P., Baldwin J.A., O'Malley J.P. ^{18}F -FDG PET and PET/CT Patient Preparation: A Review of the Literature // *J. Nucl. Med. Technol.* — 2014. — 42:5–13.
30. Pace L., Nicolai E., D'Amico D. et al. Determinants of physiologic ^{18}F -FDG uptake in brown adipose tissue in sequential PET/CT examinations. // *Mol. Imaging Biol.* — 2011. — 13:1029–1035.
31. Yeung H.W., Grewal R.K., Gonen M., Schoder H., Larson S.M. Patterns of ^{18}F -FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. // *J. Nucl. Med.* — 2003. — 44:1789–96.
32. Brink I., Reinhardt M.J., Hoegerle S., Althoefer C., Moser E., Nitzsche E.U. Increased metabolic activity in the thymus studied with FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. // *J. Nucl. Med.* — 2001. — 42(4):591–595.
33. Kazama T., Swanston N., Podoloff D.A., Macapinlac H.A. Effect of colony-stimulating factor and conventional — or high-dose chemotherapy on FDG uptake in bone marrow. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2005. — 32(12):1406–1411.
34. Krishnasetty V., Bonab A.A., Fischman A.J., Halpern E.F., Aquino S.L. Comparison of standard-dose vs low-dose attenuation correction CT on image quality and positron emission tomographic attenuation correction. // *J. Am. Coll. Radiol.* — 2008. — 5:579–584.
35. Fahey F.H., Palmer M.R., Strauss K.J., Zimmerman R.E., Badawi R.D., Treves S.T. Dosimetry and adequacy of CT-based attenuation correction for pediatric PET: phantom study. // *Radiology*. — 2007. — 243(1):96–104.
36. Slovis T.L. Conference on the ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric CT: intelligent dose reduction. // *Pediatr. Radiol.* — 2002. — 32:217–218.
37. Applegate K.E. and Cost N.G. Image Gently: a campaign to reduce children's and adolescents' risk for cancer during adulthood. // *J. Adolesc. Health*. — 2013. — 52: s93–97.
38. Willows K.P., Bailey E.A., Bailey D.L. A retrospective evaluation of radiation dose associated with low dose FDG protocols in whole-body PET/CT. // *Australas Phys. Eng. Sci. Med.* — 2012. — 35:49–53.
39. Klenk C., Gawande R., Uslu L. et al. Ionising radiation-free whole-body MRI versus ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT scans for children and young adults with cancer: a prospective, non-randomised, single-centre study. // *Lancet Oncol.* — 2014 — 15: 275–285.
40. Drzezga A., Souvatzoglou M., Eiber M. et al. First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses. // *J. Nucl. Med.* — 2012. — 53:845–855.
41. Wiesmüller M., Quick H.H., Navalpakkam B. et al. Comparison of lesion detection and quantitation of tracer uptake between PET from a simultaneously acquiring whole-body PET/MR hybrid scanner and PET from PET/CT. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2013. — 40:12–21.
42. Steliarova-Foucher E., Stiller C., Lacour B. et al. International Classification of Childhood Cancers, third edition. // *Cancer*. — 2005. — 103:1457–67.
43. Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C. et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. // *Cancer* — 2014. — 120 (16):2497–506.
44. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей. Статистика. //
45. Онкопедиатрия. — 2015. — 2 (2):154–7.
46. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России // Онкопедиатрия. — 2014. — №1. — с. 7–12.
47. Riad R., Omar W., Kotb M., Hafez M., Sidhom I., Zamzam M. et al. Role of PET/CT in malignant pediatric lymphoma. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* — 2010. — 37:319–29.
48. Rhodes M.M., Delbeke D., Whitlock J.A., Martin W., Kuttess J.F., Frangoul H.A. et al. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2006. — 28:300–6.
49. Cheng G., Servaes S., Zhuang H. Value of ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. // *Leuk. Lymphoma*. — 2013. — 54:737–742.
50. London K., Cross S., Onikul E., Dalla-Pozza L., Howman-Giles R. ^{18}F -FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2011. — 38:274–284.
51. Rathore N., Eissa H.M., Margolin J.F. et al. Pediatric Hodgkin lymphoma: are we over-scanning our patients? // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2012. — 29:415–423.
52. Furth C., Steffen I.G., Amthauer H., Ruf J., Misch D., Schönberger S. et al. Early and late therapy response assessment with ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: Analysis of a prospective multicenter trial. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — 27:4385–91.

53. Cheng G., Servaes S., Zhuang H. Value of ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. // *Leuk. Lymphoma* — 2013. — 54:737–742.
54. Amankwah E.K., Conley A.P., Reed D.R. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma. // *Clin. Epidemiol.* — 2013. — 5:147–162.
55. Folpe A.L., Lyles R.H., Sprouse J.T. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — 6:1279–1287.
56. Yanagawa T., Shinozaki T., Iizuka Y., Takagishi K. and Watanabe H. Role of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission tomography in the management of bone and soft-tissue metastases. // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 2010. — 92: 419–423.
57. Dziuk M., Raciborska A., Bilska K. et al. The value of FDG PET-CT scanning in restaging of the sarcoma in children. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2010. — 37:S252.
58. Brenner W., Vernon C., Conrad E.U., Eary J.F. Assessment of the metabolic activity of bone grafts with ^{18}F -fluoride PET. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2004. — 31:1291–1298.
59. Nguyen J.Q., Davis K., Mittra E.S. et al. Clinical utility of ^{18}F FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP bone scintigraphy in patients with Ewings sarcoma and other sarcomas. // *Clin. Nucl. Med.* — 2011. — 36:620.
60. Barger R.L., Nandalur K.R. Diagnostic performance of dual-time ^{18}F -FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. // *Acad. Radiol.* — 2012. — 19:153–8.
61. Federico S.M., Spunt S.L., Krasin M.J. et al. Comparison of PET-CT and conventional imaging in staging pediatric rhabdomyosarcoma. // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2013. — 60:1128–1134.
62. Eugene T., Ansquer C., Oudoux A. et al. FDG PET/CT in initial staging and early response to chemotherapy assessment of paediatric rhabdomyosarcomas. // *Medecine Nucleaire.* — 2010. — 34:655–63.
63. Baum S.H., Fruhwald M., Rahbar K. et al. Contribution of PET/CT to prediction of outcome in children and young adults with rhabdomyosarcoma. // *J. Nucl. Med.* — 2011. — 52:1535–40.
64. McCarville B., Krasin M., Spunt S. et al. PET/CT in pediatric rhabdomyosarcoma. // *Pediatr. Radiol.* — 2011. — 41:S272.
65. Mody R.J., Bui C., Hutchinson R.J., Yanik G.A., Castle V.P., Frey K.A. et al. FDG PET imaging of childhood sarcomas. // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2010. — 54:222–7.
66. Федякова Ю.С. Эпидемиология и биология нейробластомы // *Детская онкология* — 2009. — № 3–4. — с. 15–20.
67. Sharp S.E., Shulkin B.L., Gelfand M.J., Salisbury S., Furman W.L. ^{123}I -MIBG scintigraphy and ^{18}F -FDG PET in neuroblastoma. // *J. Nucl. Med.* — 2009 — 50:1237–43.
68. Shapiro B., Gross M.D. Radiochemistry, biochemistry, and kinetics of ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) and of ^{123}I -MIBG: Clinical implications of the use of ^{123}I -MIBG. // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1987. — 15:170–177.
69. Sharp S.E., Gelfand M.J., Shulkin B.L. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. // *Semin Nucl Med.* — 2011. — 41:345–53.
70. Sharp S.E., Shulkin B.L., Gelfand M.J., Salisbury S., Furman W.L. ^{123}I -MIBG scintigraphy and ^{18}F -FDG PET in neuroblastoma // *J. Nucl. Med.* — 2009. — 50:1237–1243.
71. Colavolpe C., Guedj E., Cammilleri S., Taieb D., Mundler O., Coze C. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative. // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2008. — 51:828–831.
72. Kushner B.H., Yeung H.W., Larson S.M. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients // *J. Clin. Oncol.* — 2001 — 19:3397–405.
73. Taggart D.R., Han M.M., Quach A., Groshen S., Ye W., Villablanca J.G. et al. Comparison of iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan and ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate response after iodine-131 MIBG therapy for relapsed neuroblastoma. // *J. Clin. Oncol.* — 2009 — 27:5343–9.
74. Matsubara K., Watabe H., Kumakura Y. et al. Sensitivity of kinetic macro parameters to changes in dopamine synthesis, storage, and metabolism: a simulation study for ^{18}F -FDOPA PET by a model with detailed dopamine pathway. // *Synapse* — 2011. — 65:751–62.
75. Kayani I., Bomanji J.B., Groves A. et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG. // *Cancer* — 2008. — 112:2447–2455.
76. Kaste S.C., Dome J.S. PET/PET-CT imaging of Wilm's tumor. In: Charron M., editor. *Practical pediatric PET imaging*. New York: Springer. — 2006.
77. Misch D., Steffen I.G., Schönbberger S., Voelker T., Furth C., Støver B. et al. Use of positron emission tomography for staging, preoperative response assessment and posttherapeutic evaluation in children with Wilms tumour. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* — 2008. — 35:1642–50.
78. Wong K., Lan L., Lin S. and Tam P. The use of positron emission tomography in detecting hepatoblastoma recurrence—a cautionary tale. // *Journal of Pediatric Surgery.* — 2004. — vol. 39, N 12, p. 1779–1781.
79. Philip I., Shun A., McCowage G. and Howman-Giles R. Positron emission tomography in recurrent hepatoblastoma. // *Pediatric Surgery International.* — 2005 — vol. 21, N 5, p. 341–345.

80. Cooper D., Shulkin B., Mccarville B., Furman W. FDG PET/CT Studies of Hepatoblastoma. // J. Nucl. Med. — 2015. — vol. 56, s 3, 1706.
81. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. // *Pediatr. Blood Cancer.*— 2007. — 48(2):124–131.
82. Jaffe R., Weiss L.M., Facchetti F. Tumors derived from Langerhans cells. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. et al., editors. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press. — 2008. — p. 358–60.
83. Phillips M., Allen C., Gerson P., McClain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. // *Pediatr. Blood Cancer* — 2009. — 52:97–101.
84. Miller J., Mandell G., Towbin R., Curran J. Clinical experience with lower dose fluorodeoxyglucose (FDG) pediatric brain PET/CT. // *Pediatr. Radiol.* — 2011. — 41(suppl 1):S271–2.
85. Borgwardt L., Højgaard L., Carstensen H. et al. Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with FDG positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — 23(13):3030–3037.
86. Hatzoglou V., Ulaner G.A., Zhang Z., Beal K., Holodny A.I., Young R.J. Comparison of the effectiveness of MRI perfusion and fluorine-18 FDG PET-CT for differentiating radiation injury from viable brain tumor: a preliminary retrospective analysis with pathologic correlation in all patients. // *Clin. Imaging* — 2013. — 37(3):451–457.
87. Stanescu L., Ishak G., Khanna P., Biyyam D. et al. FDG PET of the Brain in Pediatric Patients: Imaging Spectrum with MR Imaging Correlation. // *RadioGraphics.* — 2013 — 33:1279–1303.
88. Janus T.J., Kim E.E., Tilbury R., Bruner J.M., Yung W.K. Use of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary malignant brain tumors. // *Ann. Neurol.* — 1993. — 33:540–8.
89. Kinoshita M., Arita H., Goto T. et al. A novel PET index, ¹⁸F-FDG -¹¹C-methionine uptake decoupling score, reflects glioma cell infiltration. // *J. Nucl. Med.* — 2012. — 53:1701–8.
90. Galldiks N., Kracht L.W., Berthold F., Miletic H., Klein J.C., Herholz K. et al. ¹¹C-L-ethionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors. // *J. Neurooncol.* — 2010. — 96:231–9.
91. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N. et al. Correlation of L-methyl-¹¹C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas. // *J. Neurooncol.* — 2010. — 99:217–25.
92. Huang C., McConathy J. Radiolabeled amino acids for oncologic imaging. // *J. Nucl. Med.* — 2013. — 54:1007–10.
93. 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. — 53:207–14.
94. Fueger B.J., Czernin J., Cloughesy T. et al. Correlation of 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.
95. Gulyas B., Halldin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2012. — 56:173–90.
96. Youland R.S., Kitange G.J., Peterson T.E. et al. The role of LAT1 in ¹⁸F-DOPA uptake in malignant gliomas. // *J. Neurooncol.* — 2013. — 111:11–8.

¹Михайлов А.И., ¹Долгушин М.Б., ²Расулов А.О.

РОЛЬ ПЭТ/КТ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение проктологии НИИ КО, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

Для переписки

Михайлов Азат Игоревич — к.м.н., врач-рентгенолог отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР; e-mail: azatmihailov@gmail.com.

Реферат

В настоящее время роль ПЭТ/КТ у больных, страдающих КРР, сводится к исключению внепеченочных метастазов у пациентов с изолированным поражением печени и обнаружению субстрата рецидива опухоли у лиц с повышением уровня РЭА после хирургического лечения при неоднозначных данных КТ и МРТ. Ни один из широкодоступных методов лучевой диагностики (КТ, МРТ или ЭУЗИ) не является достаточно точным в оценке поражения регионарных лимфоузлов — свой вклад может оказать сочетание ПЭТ/КТ с МРТ-ДВИ, а в перспективе — гибридная технология ПЭТ-МРТ. Основную проблему после химиолучевой терапии составляет дифференциальный диагноз между остаточной опухолевой тканью и постлучевыми фиброзными изменениями. Вместе с дилеммой точной оценки лимфоузлов, эти две проблемы, возможно, будут решены с помощью новых опухолетропных РФП.

Ключевые слова: колоректальный рак, ПЭТ, ПЭТ/КТ, ¹⁸F-ФДГ.

Mikhaylov A.I., Dolgushin M.B., Rasulov A.O.

THE ROLE OF PET / CT IN THE COMPLEX DIAGNOSTICS OF COLORECTAL CANCER

Abstract

Current role of PET/CT in colorectal cancer is exclusion of extrahepatic metastases in patients with isolated liver lesions and detection of tumor substrate in recurrence patients with elevated CEA levels after surgery with equivocal CT and MRI data. None of radiodiagnostics methods (CT, MRI or EUS) is not precise enough in the evaluation of lymph node metastases — their contribution can make a combination of PET/CT with MRI-DWI, and hybrid technology of PET/MRI in the future. The main problem after chemoradiotherapy is the differential diagnosis between the residual tumor tissue and post-radiation fibrotic changes. Together with the dilemma of an accurate assessment of the lymph nodes, these two problems may be solved with the help of new tumor-tropic radiopharmaceuticals.

Key words: colorectal cancer, PET, PET/CT, ¹⁸F-FDG.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

По данным ВОЗ, в мире ежегодно выявляют более 900 тыс. новых случаев колоректального рака. Наибольшее распространение КРР отмечается в США, Канаде, странах Западной Европы и России. В России регистрируется около 50 тыс. новых случаев ежегодно, за последние 20 лет КРР переместился в структуре онкозаболеваемости населения РФ с 6-го на 3-е место [1–3]. Наследственная предрасположенность увеличивает риск развития КРР, но приблизительно 80–95 % случаев носят спорадический характер против 5–20 % наследственных причин. Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и наличие полипов толстой кишки после 8–10 лет течения заболевания увеличивают риск возникновения КРР до 15–20 %. [4–8]. КРР редко возникает до 40 лет (за исключением наследственной патологии), однако

риск его возникновения после 50 лет возрастает на 35 % и увеличивается в каждом последующем десятилетии, достигая максимума в 60–75 лет [3, 6]. Диета с высоким содержанием животного белка, жира и обедненная клетчаткой также увеличивает риск возникновения КРР [3–5].

Стадирование КРР

Для стадирования КРР применяют классификация TNM [9]. Как при раке ободочной кишки, так и при опухолях прямой кишки степень распространения первичной опухоли имеет четыре градации: T₁–T₃ — с различной глубиной инвазии в слои стенки кишки, но опухоль не инфильтрирует окружающие структуры; T₄ — опухоль распространяется за границы кишки.

При раке ободочной кишки регионарные лимфатические узлы (N), оценивают только после гистологического исследования. При раке прямой кишки степень вовлеченности регионарных лимфоузлов (N_{0-3}) определяет их количество. Степень M_0 — отдаленных метастазов нет; M_1 — отдаленные метастазы есть. В первую очередь, отдаленные метастазы поражают печень и легкие [10–12].

С тенденцией к персонализированному подходу к терапии КРР роль лучевой диагностики в стадировании, а соответственно, в планировании предстоящего лечения и оценке его эффективности, увеличивается. Количество нерадикальных операций [13] пациентам, страдающим синхронными метастазами КРР, при развитии диагностических методов снизилось с 76 % (1988–1992 гг.) до 60 % (2008–2012 гг.).

Лучевая диагностика КРР

Колоноскопия является наиболее информативным методом ранней диагностики как доброкачественных, так и злокачественных опухолей толстой кишки, неспецифического язвенного колита, болезни Крона и др. Она позволяет в 80–90 % случаев осмотреть толстую кишку на всем протяжении [14–16]. Метод не позволяет оценить поражение регионарных лимфоузлов и наличие отдаленных метастазов, поэтому дополняется именно методами лучевой диагностики.

Ирригоскопия, по современным стандартам европейских обществ гастроинтестинальной эндоскопии и радиологии (ESGE, ESGAR, 2015), как основной метод диагностики не применяется [14, 17].

В отличие от ирригоскопии и колоноскопии эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) позволяет определить наличие регионарных метастазов [14, 18], но примерно в 10 % случаев дает неоднозначные результаты [18].

Основное преимущество эндоректального (эндолюминального/внутрипросветного) ультразвукового исследования, ЭУЗИ — отличное пространственное разрешение, особенно для тканей, которые расположены вблизи ультразвукового зонда. Для тканей, находящихся на большем расстоянии от зонда, чувствительность ЭУЗИ ограничена. В результате данные ЭУЗИ точны в основном для оценки врастания опухоли в стенку кишки и, следовательно, для дискриминации между опухолями, которые ограничиваются подслизистой (T_1), и опухолями, врастающими в мышечный слой (T_2). Для оценки инвазии опухоли в параректальную жировую клетчатку (то есть, опухоли T_3) эффективность ЭУЗИ сопоставима с МРТ — возникают те же трудности интерпретации десмопластической реакции при опухолях T_2 и, как следствие, — трудности дифференциации T_2/T_3 опухолей. Из-за ограниченного поля обзора ЭУЗИ менее пригодна чем МРТ, для оценки вовлечения мезоректальной фасции, распространения опухоли к верхним отделам дорсальной части стенки таза и оценки лимфатических узлов — в частности, верхних мезоректальных, вдоль верхних ректальных сосудов. Кроме того, часто бывает трудно расположить ультразвуковой датчик для адекватной визуализации

при высоком и/или стенозирующем положении опухоли, что приводит к невозможности однозначно интерпретировать результаты у более чем 10 % пациентов [18]. Чувствительность в определении глубины инвазии опухоли составляет 98,2 %, а при прорастании в параректальную клетчатку — 97,4 % [19].

Компьютерную томографию часто называют методом выбора для отдаленного стадирования КРР. Международные специализированные сообщества (ACR, NCCN, ESGE, ESGAR, ESMO) рекомендуют на этапе первичного стадирования проведение КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастным усилением без дополнительных исследований при однозначном результате [10, 19]. Поскольку КТ с КУ также позволяет выявить признаки опухолевого поражения кишечника, некоторые авторы (до 2013 г.) предлагали КТ как единственную модальность при стадировании КРР, но точность КТ в определении T-стадии не превышает 54–66 % [20, 21]. По результатам метаанализа существующих публикаций [10, 22], чувствительность КТ в выявлении метастатически пораженных лимфоузлов при КРР в среднем составляет 55 % (43–67 %), специфичность — 74 % (59–87 %). Чувствительность КТ для диагностики очагов в печени менее 1 см не превышает 56 %, в то время как для метастазов КРР, размеры которых более 1 см, чувствительность возрастает до 91 % [23].

Перфузионная КТ является одним из ряда функциональных методов визуализации, доступных в клинической практике, который позволяет количественно определить васкуляризацию опухоли. Ни в одних из клинических рекомендаций на сегодняшний день не определена роль КТ-перфузии, но по мере развития диагностики в будущем этот метод, возможно, позволит лучше оценивать фенотип опухоли, например, в сочетании с ПЭТ-визуализацией.

В качестве альтернативы эндоскопической колоноскопии рассматривается методика КТ-виртуальной колоноскопии. Метод по точности сравним с эндоскопической колоноскопией в обнаружении полипозных образований больше 6 мм в диаметре. Чувствительность метода КТ-виртуальной колоноскопии составляет 93,8–97,7 %, а оптической колоноскопии — 90,4–97,2 % [24–26]. В оценке же клинически значимых экстраколических изменений (10–15 % исследований) требуется применение дополнительных методов обследования [27–30].

Золотым стандартом для оценки местной распространенности рака прямой кишки считается МРТ [10, 31–33]. В определении стадии T чувствительность МРТ составляет 87 % (95 %-ный доверительный интервал [95 % ДИ] равен 81–92 %), а специфичность — 75 % (95 % ДИ 68–80 %); стадия N — чувствительность 77 % (95 % ДИ 69–84 %), специфичность 71 % (95 % ДИ 59–81 %) [34].

Чувствительность и специфичность МРТ с внутривенным контрастированием в диагностике метастатического поражения печени составляют 91 и 100 % соответственно [35–37]. Методика МР-ДВИ также обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении метастазов в печени — 86 и 94 % соответственно [38].

Одной из тенденций последних лет является использование метода виртуальной колоноскопии для выявления опухолевой патологии толстой кишки: ультразвуковая колоноскопия, КТ-колоноскопия; не является исключением и МРТ. МР-колонография эффективна при полипах более 10 мм — чувствительность 88 % (95 % ДИ 63–97 %) и специфичность 99 % (95 % ДИ 95–100 %), а при размерах полипов 6–9 мм и менее данные слишком разнятся для адекватной оценки [39]. Из-за более сложной процедуры выполнения по сравнению с КТ-колонографией широкого распространения методика МР-колонографии не получила.

ПЭТ/КТ

Недостаточную эффективность скрининговых методик подтверждает факт наличия отдаленных метастазов у 30 % пациентов на момент установки диагноза КРР [12]. При использовании КТ и МРТ до хирургического стадирования примерно у 40 % больных определяется рецидив КРР в первые 2 года после лечения [40] и только 25 % из этих пациентов излечимы хирургическим путем. Более 50 % рецидивов составляют таковые у пациентов с метастазами в печени [12]. Резекция метастазов в печени является наиболее эффективной тактикой лечения и увеличивает продолжительность жизни 35–60 % пациентов на 5 лет и у 28 % до 10 лет. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после повторной резекции печени составляет только 20–40 % [41, 42]. Эти факты указывают на то, что многие пациенты с рецидивирующим КРР имели не выявленные опухолевые очаги и изначально не имели шансов на излечение только хирургическим методом.

Клетки колоректальной аденокарциномы (95 % КРР) характеризуются высоким уровнем метаболизма глюкозы, обусловленным усиленной активностью гликолитических ферментов (гексокиназа, фосфофруктокиназа и пируватдегидрогеназа) и увеличенным мембранным транспортом глюкозы, вызванным повышенным количеством транспортных молекул. Активация генов, кодирующих синтез глюкозных транспортеров, является одним из признаков злокачественной трансформации. Относительная гипоцеллюлярность слизистых раков толстой кишки (до 5 % КРР) приводит к снижению накопления ^{18}F -ФДГ; чувствительность ПЭТ снижается до 58 % против 92 % при аденокарциномах [43].

ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ может выявить в рамках одного исследования все очаги опухолевой патологии более 6–9 мм. Ряд исследователей из США и Великобритании доказали экономическую эффективность ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ за счет сокращения числа дорогостоящих лапароскопий [44, 45]. Специфичность ПЭТ/КТ может быть снижена за счет физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в стенках неизмененного кишечника, в некапсулированной лимфоидной ткани слепой кишки, накопления в доброкачественных полипах толстой кишки и при воспалительных изменениях в кишечнике [12, 46, 47].

По рекомендациям NCCN (2015), ПЭТ/КТ не назначается как рутинный метод и не заменяет КТ с КУ.

При первичном стадировании как рака толстой кишки, так и рака прямой кишки, рекомендуется проведение ПЭТ/КТ при подозреваемом или доказанном метастатическом (любая Т, любая N, M₁) раке, только если это потенциально хирургически излечимое заболевание [48]. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ — достаточно точная методика при рецидиве КРР и часто приводит к изменениям в тактике лечения — повышение РЭА при последовательном двукратном исследовании является рекомендацией к проведению ПЭТ/КТ [12, 48]. При КРР чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составляет 80; 69 и 75 % соответственно, а при рецидивах — 89; 92 и 90 % соответственно. Также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ используется для оценки эффекта химиотерапии, лучевой терапии и прогнозирования эффекта терапии [45].

Американское общество колоректальных хирургов (American Society of Colon & Rectal Surgeons) не рекомендует (2015) проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для мониторинга пациентов после хирургического лечения. Ректо- и проктосигмоидоскопия каждые 6 месяцев в течение от 3 до 5 лет считаются основой мониторинга. Проведение КТ и/или МРТ грудной клетки, брюшной полости и таза следует проводить ежегодно. ПЭТ/КТ или МРТ определены как альтернативные методики в случаях наличия противопоказаний к проведению КТ с КУ «для контроля аномалий, выявленных при КТ» [49]. В некоторых актуальных на 2014–2015 гг. европейских и японских клинических рекомендациях роль ПЭТ/КТ вовсе не определена [50, 51].

При метаанализе результатов исследования данных 409 пациентов из 10 различных исследований суммарная оценка чувствительности и специфичности, ПЭТ/КТ без КУ для оценки лимфоузлов до лечения КРР составила 42,9 % (95 % ДИ 36,0–50,0 %) и 87,9 % (95 % ДИ 82,6–92,0 %) соответственно. Авторы заключают, что убедительных данных за использование ПЭТ/КТ для оценки пораженных лимфоузлов до начала лечения не получено, но, тем не менее, ПЭТ/КТ можно использовать как уточняющий метод после других (УЗИ, КТ, МРТ) модальностей [52].

Еще больше повышается чувствительность ПЭТ/КТ при применении внутривенного рентгенконтрастного усиления. Исследование Kitajima K. (2009) включало данные 170 пациентов с рецидивами КРР и определило чувствительность, специфичность и диагностическую точность ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ с внутривенным КУ как 93,2; 95,8 и 94,7 % соответственно, в то время как чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ без дополнительного КУ и КТ с КУ были ниже и составили 89,2; 94,8; 92,4 и 79,7; 93,8; 87,6 % соответственно. Результаты ПЭТ с КУ привели к изменению лечения в 38 % случаев — дополнительно изменив тактику ведения 7 % случаев, диагностированных только при КТ, и 2 % пациентов, прошедших ПЭТ/КТ без КУ [12]. Значительное влияние ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на смену тактики лечения (до 30 % случаев) как на этапе первичного стадирования, так и при рецидивах КРР подтверждают и многие другие исследования [53, 54].

В исследовании Liu T. (2015), в которое были включены данные 133 асимптоматических пациента,

проходивших ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ без истории КРР (обследование проводилось по причине наличия других онкологических процессов). У 24/133 пациентов (18 %) были выявлены очаги патологического накопления РФП в толстой и прямой кишке. Последующее проведение оптической колоноскопии у 10/24 (42 %) пациентов с очаговым накоплением РФП в толстой кишке подтвердило КРР, а у 109/109 (100 %) пациентов без очагового накопления РФП при ПЭТ патологических изменений при колоноскопии выявлено не было. При этом статистически достоверной разницы в уровнях накопления РФП между доброкачественными и злокачественными поражениями кишечника выявлено не было. Авторы рекомендуют проводить дообследование при помощи колоноскопии во всех случаях выявления очаговой активности ^{18}F -ФДГ в толстой кишке [55].

Метастазы КРР в печени

У 50–70 % пациентов, страдающих КРР, развиваются метастазы в печени [56] из них около 30–40 % выявляются на момент установки диагноза КРР и только 20–30 % из них потенциально респектабельны [40–42, 57]. УЗИ, КТ, МРТ и ангиографию применяют на дооперационном этапе для уточнения ряда параметров, необходимых для выработки тактики лечения, определения точной зоны поражения, соотношения с важными анатомическими структурами (особенно — с магистральными сосудами).

По данным некоторых авторов (Scott et al., 2008), в 44–48 % случаев повышенная метаболическая активность ^{18}F -ФДГ в метастазах КРР в печени может быть обнаружена при ПЭТ прежде, чем структурные изменения будут диагностированы методами анатомической визуализации [58–60].

При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ метастазы КРР характеризуются повышенным обменом глюкозы. Применяемый в дифференциальной диагностике первичных опухолей печени ^{18}F -холин не накапливается в метастазах КРР [61, 62], в связи с чем сочетание этих методик позволяет с высокой достоверностью диагностировать вторичное опухолевое поражение печени.

Как показали длительные исследования, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ также является высокоинформативным методом для оценки эффективности химиотерапии, в процессе которой метаболическая активность в метастатических очагах снижается [62, 63]. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ успешно используется в диагностике рецидивов после резекций печени, аблаций, эмболизаций метастазов [64].

По данным метаанализа (2015) 18 исследований (данные для 1059 пациентов), общая чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в определении наличия метастазов КРР в печени достигает 93 %. Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ для анализа всех метастазов в печени — 60 и 79 % соответственно. По сравнению с МРТ и КТ, ПЭТ/КТ менее чувствительна при анализе метастазов в печени (ПЭТ/КТ — 66 %; МРТ — 89 %; КТ — 79 %), но более специфична (ПЭТ/КТ — 86 %, МРТ — 81 % КТ — 67 %). Результаты ПЭТ/КТ повлияли на тактику ведения в среднем у 24 % пациентов.

При ПЭТ/КТ у 32 % пациентов также были выявлены внепеченочные метастазы [61, 65].

Применение ПЭТ/КТ при увеличении уровня РЭА

Специфичность РЭА для КРР варьирует от 30 % до 80 %, чувствительность — около 40 %. РЭА редко бывает повышен при ранних формах КРР, но при наличии диссеминированного заболевания его повышение отмечается у 85 % пациентов. Было доказано, что высокодифференцированные аденокарциномы и опухоли восходящего отдела ободочной кишки чаще приводят к повышению РЭА, чем КРР другой локализации [66]. По данным метаанализа 11 исследований, 106 из 510 пациентов (20,8 %) имели истинно отрицательные результаты ПЭТ/КТ при повышенном уровне РЭА. Общая чувствительность и специфичность в выявлении рецидива у пациентов с подъемом уровня РЭА для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составили 94,1 % (95 % ДИ 89,4–97,1 %) и 77,2 % (95 % ДИ 66,4–85,9 %) соответственно. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ признана авторами действенными методами диагностики рецидива КРР с подъемом РЭА [67]. Gade M. (2015) также подтверждает высокую эффективность использования ПЭТ/КТ при повышении РЭА (чувствительность 85,7 %, специфичность — 94,7 %) и рекомендует ПЭТ/КТ как основной метод выявления рецидива [68]. Исследователи показали, что SUVmax в опухолевых очагах составил в среднем 8,6 (от 1,3 в легких до 19,9 в печени). SUVmax для разной локализации опухолевой ткани менялся — местный рецидив 7,8 (2,9–18,8); локорегионарные метастазы 8,3 (6,2–10,0); печень 10,0 (3,3–19,9); легкие 5,5 (1,3–13,3); отдаленные лимфоузлы 12,0 (8,1–19,5). Уровень РЭА составил от 1,5 до 164,0 мкг/л (медиана 5,6 мкг/л; норма 3,0 мкг/л) — при этом статистически значимой корреляции диагностической точности с уровнем антигена, количеством последовательных повышений уровня РЭА выявлено не было [68].

Оценка результатов ХТ на дооперационном этапе

Хорошая чувствительность 78 % (75–82 %) и специфичность 66 % (62–69 %) ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке ответа на химиотерапию подтверждена метаанализом (данные 1204 пациента) 28 исследований [69].

Несколько оригинальных статей и метаанализ 52 исследований (1828 пациентов) Maffione A.M. et al. (2014–15) продемонстрировали хорошую эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в ранней оценке эффекта терапии (через 1–2 недели после начала) — чувствительность 79–84 %; специфичность 78–81 %. SUVmax и процент его уменьшения (RI) оценивался во всех исследованиях. Наибольшую чувствительность (82 %) и специфичность (85 %) показал процент уменьшения SUVmax более 42–63 % [70, 71].

В работе Choi M. (2015) не было выявлено статистически достоверной разницы в общем времени выживания у пациентов с выраженным ранним мета-

болическим ответом и без такового: средний RI равен 68 % (0–100 %). Тем не менее, пациенты с посттерапевтическим SUV, равным 0, продемонстрировали значительно большую общую выживаемость по сравнению с пациентами, у которых посттерапевтический SUV был > 0 (М 42 vs 25,2 мес.), и незначительно большее время до прогрессирования (М 8,2 vs 6,9 мес.) [72].

ПЭТ/МРТ как следующий шаг в диагностике

Поскольку МРТ играет важную роль в оценке местной распространенности КРР, интерес представляет и использование метода для стадирования заболевания при исследовании всего тела. Работы, посвященные МРТ всего тела именно при колоректальном раке, немногочисленны и выполнены на малочисленных группах пациентов. Результаты большинства из них сопоставляют с ^{18}F -ПЭТ/КТ всего тела.

Масштабное исследование рецидивов и отдаленных метастазов КРР Gong (2015), с помощью МРТ всего тела с применением диффузионно-взвешенных изображений не выявило существенной разницы ($p > 0,05$) в общей диагностической ценности ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и МРТ всего тела (точность 98,9 % vs 95,9 %; чувствительность 95,2 % vs 81,7 %; специфичность 99,8 % vs 99,1 %). Высокое соответствие данных ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и ДВИ всего тела ($\kappa = 0,877$) и существенная разница в значениях ADC в метастатических очагах по сравнению с соответствующими тканями у группы контроля ($p < 0,05$) определяет следующий шаг в развитии молекулярной визуализации КРР — гибридная ПЭТ/МРТ, которая объединяет в себе преимущества обоих методов и компенсирует недостатки каждого из них [73].

В прямом сравнении с ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ ожидаемо показала большую точность в стадировании Т (86 % vs 71 %) [74]. В исследовании Kang B. (2016) ПЭТ/МРТ оказала влияние на конечный диагноз у 14 из 51 пациента (27,5 %) с КРР — в результате более четкой характеристики (12/51, 23,5 %) и дополнительного выявления (2/51, 3,9 %) экстраколоректальных поражений в сравнении с КТ с КУ, что в итоге повлияло на тактику лечения в 21,6 % случаев. При этом в выявлении очагового поражения легких ПЭТ/МРТ ожидаемо уступала КТ — было выявлено только 52,9 % (9/17) метастазов в легкие [75].

Эти результаты в очередной раз указывают на необходимость мультимодального подхода в диагностике КРР. В той же мере, что и при ПЭТ/КТ, не до конца решенными остаются вопросы визуализации методом ПЭТ/МРТ перитонеального карциноматоза и муцинозных опухолей [76].

Применение других РФП в диагностике КРР

Опухоли прямой кишки чаще всего гипоксичны, что является плохим прогностическим фактором эффективности лучевой терапии. Оценка гипоксии опухоли перед лучевой терапией на сегодняшний день не нашла широкого клинического применения. По данным ряда исследований, наиболее эффективны для

оценки гипоксии при КРР ^{18}F -FAZA и ^{64}Cu -ATSM. На животных моделях показано, что ^{18}F -FMISO в большей степени отображает изменение перфузии, нежели гипоксию опухоли, а физиологическое повышенное накопление РФП в стенках толстой кишки из-за высокой липофильности препарата является дополнительным ограничением в его применении [77].

В клетках КРР отмечается выраженная экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста опухолей (EGFR). На этом основана таргетная терапия КРР, которая направлена на подавление EGFR через угнетение тирозинкиназы. С появлением новых таргетных препаратов растет и интерес к меченым EGFR антителам как для выбора пациентов в группы терапии, так и для оценки эффекта терапии моноклональными антителами [78].

^{124}I -CLR1404 — аналог фосфолипидного эфира, который проникает в злокачественные клетки через липидные мембраны. Был успешно применен для визуализации первичных и метастатических опухолей головного мозга и немелкоклеточного рака легкого [79, 80]. Перспективный РФП, ^{124}I -CLR1404 на животных моделях проявляет выраженные туморотропные характеристики в огромном спектре онкологических процессов, в том числе и при КРР. Отличительной особенностью ^{124}I -CLR1404 является отсутствие его накопления в доброкачественных образованиях (в том числе — в полипах) и очагах воспаления [81]. Также возможно использование его аналогов для радионуклидной терапии с ^{131}I (^{131}I -CLR1404 — тераностика). Некоторые авторы называют ^{124}I -CLR1404 второй ФДГ [79, 82, 83].

Заключение

Существующая роль КТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в основном заключается в оценке отдаленной распространенности опухолевого процесса. Основная роль ПЭТ/КТ у пациентов, страдающих КРР, в настоящее время состоит в исключении внепеченочных метастазов у больных с изолированным поражением печени (потенциально хирургически излечимые), в уточнении неоднозначных данных после КТ и МРТ, в обнаружении субстрата рецидива опухоли у лиц с повышением уровня РЭА после хирургического лечения.

В локальном стадировании рака прямой кишки ЭУЗИ остается лучшей методикой оценки поверхностных опухолей с низким (T_{1-2}) риском, а для оценки более крупных опухолей с риском инвазии в мезоректальную фасцию методом выбора является МРТ.

Ни один из широко доступных методов лучевой диагностики (КТ, МРТ или ЭУЗИ), не является достаточно точным в оценке поражения регионарных лимфоузлов. В данном случае свой вклад может оказать сочетание ПЭТ/КТ с МРТ-ДВИ, а в перспективе — гибридная технология ПЭТ/МРТ.

Основную проблему после химиолучевой терапии составляет дифференциальный диагноз между остаточной опухолевой тканью и постлучевыми фиброзными изменениями. Вместе с дилеммой точной оценки лимфоузлов эти две проблемы, возможно, будут решены с помощью новых туморотропных РФП.

Список литературы

1. Torre L. A. et al. Global cancer statistics, 2012 //CA: a cancer journal for clinicians. — 2015. — V. 65. — №. 2. — p. 87–108.
2. Максимова Т. М., Белов В. Б. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в России и некоторых зарубежных странах //Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2012. — №. 1. — с. 9–11.
3. Johnson C. M. et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors //Cancer Causes & Control. — 2013. — Т. 24. — №. 6. — с. 1207–1222.
4. Bernstein H., Bernstein C., Payne C. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers // Mutat Res. — 2005. — V. 589 (1) — p. 47–65
5. Станоевич У., Дехисси Е. И., Чхиквадзе В. Д. Колоректальный рак при ожирении: патогенетические аспекты //Врач. — 2012. — Т. 8. — с. 23–8.
6. Колесник Е. А. Рак толстой кишки: факторы риска, вопросы скрининга //Здоровье Украины. — 2007. — №. 20. — с. 24–28.
7. Урядов С.Е. Диагностическая и лечебная эндоскопия в хирургических заболеваниях толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2011: 17.
8. Lin O., Gerson L., Soon M. et al. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a metaanalysis // Arch. Intern. Med. — 2005; 165 (4): 382–90.
9. Sobin L. H., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. (ed.). TNM-classification of malignant tumours. — John Wiley & Sons, 2011. — p. 100–106
10. Schmoll, H. J., et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making //Annals of Oncology. — 2012. — V. 23. — №. 10. — p. 2479–2516.
11. Spiessl B., Hermanek P., Scheibe O. et al. (ed.). TNM-atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM-classification of Malignant Tumours. — Springer Science & Business Media, 2013. — p. 62–133
12. Kitajima K., Murakami K., Yamasaki E. et al. Performance of integrated FDG PET/contrast-enhanced CT in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with integrated FDG PET/non-contrast-enhanced CT and enhanced CT //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2009. — V. 36. — №. 9. — p. 1388–1396.
13. Shapiro M., Rashid N. U., Whang E. E. et al. Trends and predictors of resection of the primary tumor for patients with stage IV colorectal cancer //Journal of surgical oncology. — 2015. — V. 111. — №. 7. — p. 911–916.
14. Kamiński M. F., Hassan C., Bisschops R. et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline //Endoscopy. — 2014. — V. 46. — №. 05. — p. 435–457.
15. Солодкий В., Чхиквадзе В. Д., Станоевич У. и др. Ранняя диагностика КРР //Врач. — 2012. — Т. 11. — с. 20–3.
16. Тюляндин С. А., Носов Д. А., Переводчикова Н. И. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) //М.: РОНЦ им. НН Блохина РАМН. — 2010. — 436 с.
17. Егоренков В.В., Моисеенко Ф.В. Скрининг рака толстой кишки //Практическая онкология. — 2010. — Т. 11. — №. 2. — с. 81–87.
18. Ptak H., Marusch F., Meyer F., et al. Feasibility and accuracy of TRUS in the pre-treatment staging for rectal carcinoma in general practice //European Journal of Surgical Oncology (EJSO). — 2006. — V. 32. — №. 4. — p. 420–425.
19. Spada C. et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: european society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) and european society of gastrointestinal and abdominal radiology (ESGAR) guideline //European radiology. — 2015. — V. 25. — №. 2. — p. 331–345
20. Lambregts D. M. J., Beets-Tan R. G. H. Optimal imaging staging of rectal cancer //European Journal of Cancer Supplements. — 2013. — V. 11. — №. 2. — p. 38–44.
21. Wolberink S.V., Beets-Tan R.G., de Haas-Kock D.F. et al. Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: a multicenter study // Diseases of the Colon & Rectum. — 2009. — V. 52. — №. 5. — p. 928–934.
22. Bipat S., Glas A. S., Slors F. J. et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT and MR imaging: a meta-analysis //Systematic reviews of imaging gynecological and gastrointestinal malignancies for developing. — 2007. — V. 232. — p. 773–783.
23. Scialpi, Michele et al. Detection and characterization of focal liver lesions by split-bolus multidetector-row CT: diagnostic accuracy and radiation dose in oncologic patients // Anticancer research. — 2014. — V. 34 — №. 8 — p. 4335–4344.
24. Johnson C., Chen M., Toledano A. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancer // N. Engl. J. Med. — 2008; 359 (12): 1207–17.
25. Pickhardt P.J. CT Colonography for Population Screening: Ready for Prime Time? //Digestive diseases and sciences. — 2015. — V. 60. — №. 3 — p. 647–659.
26. Neri E., Halligan S., Hellstrom M. et al. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. // Eur Radiol — 2013. — V. 23 — p. 720–729.

27. Veerappan G.R., Ally M.R., Choi J.H. et al. Extracolonic findings on CT colonography increases yield of colorectal cancer screening // *Am J Roentgenol.* — 2010. — 195 — p. 677–686.
28. Macari M., Nevsky G., Bonavita J. et al. CT colonography in senior versus nonsenior patients: extracolonic findings, recommendations for additional imaging, and polyp prevalence // *Radiology.* — 2011. — V. 259. — №. 3. — p. 767–774.
29. Yee J. Weinstein S., Morgan T., et al. Advances in CT colonography for colorectal cancer screening and diagnosis // *J Cancer.* — 2013. — V. 4. — №. 3. — p. 200–209.
30. Pickhardt P.J., Hanson M.E., Vanness D.J. et al. Unsuspected extracolonic findings at screening CT colonography: clinical and economic impact // *Radiology.* — 2008. — V. 249. — №. 1. — p. 151–159.
31. Brown G., Dighe S., Taylor F. Clinical staging: CT and MRI // *Rectal Cancer.* — Humana Press, 2010. — p. 21–35.
32. Mak S., Hulse P. A., Carrington B. M. (ed.). *MRI Manual of Pelvic Cancer.* — CRC Press, 2016. — 320 с.
33. Рубцова Н. А., Пузаков К. Б. Роль МРТ в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения рака прямой кишки // *Российский онкологический журнал.* — 2012. — №. 3. — с. 42–50
34. Al-Sukhni E., Milot L., Fruitman M., et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Annals of surgical oncology.* — 2012. — V. 19. — №. 7. — p. 2212–2223.
35. Hussain S., Sorrell M. Liver MRI: correlation with other imaging modalities and histopathology. — Springer, 2014. — 347 p.
36. Takayama, Yukihiisa, et al. «Three-dimensional T2-weighted imaging for liver MRI: Clinical values of tissue-specific variable refocusing flip-angle turbo spin echo imaging.» *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41,2 (2015): 339–346.
37. Tam H. H., Collins D. J., Brown G. et al. The role of pre-treatment diffusion-weighted MRI in predicting long-term outcome of colorectal liver metastasis // *The British journal of radiology.* — 2013. — V. 86. — №. 1030. — p. 2013–2081.
38. Merkle E. M., Zech C. J., Bartolozzi C. et al. Consensus report from the 7th international forum for liver magnetic resonance imaging // *European radiology.* — 2016. — V. 26. — №. 3. — p. 674–682.
39. Zijta F. M., Bipat S., Stoker J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies // *European radiology.* — 2010. — V. 20. — №. 5. — p. 1031–1046.
40. Hammond K., Margolin D. A. The role of postoperative surveillance in colorectal cancer // *Clinics in colon and rectal surgery.* — 2007. — V. 20. — №. 03. — p. 249–254.
41. Adam R., Pascal G., Azoulay D. et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy // *Annals of surgery.* — 2003. — V. 238. — №. 6. — p. 871–884.
42. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L. et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies // *Br J Cancer.* — 2006. — V. 94 — p. 982–999.
43. Berger K. L. et al. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features // *American Journal of Roentgenology.* — 2000. — V. 174. — №. 4. — p. 1005–1008.
44. Brush J., Boyd K., Chappell F., et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess.* — 2011. — V. 15. — №. 35. — p.1–187.
45. Zhu A., Lee D., Shim H. Metabolic positron emission tomography imaging in cancer detection and therapy response // *Seminars in oncology.* — WB Saunders, 2011. — V. 38. — №. 1. — p. 55–69.
46. Cipe G., Ergul N., Hasbahceci M. et al. Routine use of positron-emission tomography/computed tomography for staging of primary colorectal cancer: does it affect clinical management? // *World journal of surgical oncology.* — 2013. — V. 11. — №. 1. — p. 1.
47. Lee J. H., Lee M. R. Positron emission tomography/computed tomography in the staging of colon cancer // *Annals of coloproctology.* — 2014. — V. 30. — №. 1. — p. 23–27.
48. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer. Version 3,2014, January 27, 2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf. (дата обращения 29,08,2016).
49. Steele S. R. et al. Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer // *Diseases of the Colon & Rectum.* — 2015. — V. 58. — №. 8. — p. 713–725.
50. von Karsa L. et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication // *Endoscopy.* — 2013. — V. 45. — №. 01. — p. 51–59.
51. Watanabe T., Itabashi M., Shimada Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer // *International journal of clinical oncology.* — 2015. — V. 20. — №. 2. — p. 207–239.
52. Lu Y. Y. et al. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by ¹⁸F-FDG PET or PET/CT // *Nuclear medicine communications.* — 2012. — V. 33. — №. 11. — p. 1127–1133.
53. Petersen R.K., Hess S., Alavi A. et al. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy // *American journal of nuclear medicine and molecular imaging.* — 2014. — V. 4. — №. 5. — p. 471–482.
54. Laurens S. T., Oyen W. J. G. Impact of Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography on the Management of Patients with Colorectal Cancer // *PET clinics.* — 2015. — V. 10. — №. 3. — p. 345–360.
55. Liu T., Behr S., Khan, S. et al. Focal colonic FDG activity with PET/CT: Guidelines for recommendation of colonoscopy // *World journal of nuclear medicine.* — 2015. — V. 14. — №. 1. — p. 25.

56. Siegel R., DeSantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 //CA: a cancer journal for clinicians. — 2014. — V. 64. — №. 2. — p. 104–117.
57. Baltatzis M., Chan A. K. C., Jegatheeswaran S. et al. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches // European Journal of Surgical Oncology. — 2016. — V. 42. — №. 2. — p. 159–165.
58. Antoch G., Vogt F.M., Freudenberg L.S. et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology //Jama. — 2003. — V. 290. — №. 24. — p. 3199–3206.
59. Rosenbaum S. J., Stergar H., Antoch G. et al. Staging and follow-up of gastrointestinal tumors with PET/CT // Abdominal imaging. — 2006. — V. 31. — №. 1. — p. 25–35.
60. Tutt A. N. J., Plunkett T. A., Barrington S. F. et al. The role of positron emission tomography in the management of colorectal cancer //Colorectal Disease. — 2004. — V. 6. — №. 1. — p. 2–9.
61. Maffione A. M., Lopci E., Bluemel C. et al. Diagnostic accuracy and impact on management of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2015. — V. 42. — №. 1. — p. 152–163.
62. Floriani I. et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis //Journal of magnetic resonance imaging. — 2010. — V. 31. — №. 1. — p. 19–31.
63. De Bruyne S. et al. Value of DCE-MRI and FDG-PET/CT in the prediction of response to preoperative chemotherapy with bevacizumab for colorectal liver metastases //British journal of cancer. — 2012. — V. 106. — №. 12. — p. 1926–1933.
64. Werner M. K. et al. PET/CT for the assessment and quantification of ⁹⁰Y biodistribution after selective internal radiotherapy (SIRT) of liver metastases //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2010. — V. 37. — №. 2. — p. 407–408
65. Postlewait L. M., Maithel S. K. Current Status of Imaging to Evaluate Liver Metastases From Colorectal Cancer //Current Colorectal Cancer Reports. — 2015. — V. 11. — №. 4. — p. 168–177
66. Goldstein M. J., Mitchell E. P. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer //Cancer investigation. — 2005. — V. 23. — №. 4. — p. 338–351.
67. Lu Y. Y. Chen, J. H., Chien, C. R. et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis //International journal of colorectal disease. — 2013. — V. 28. — №. 8. — p. 1039–1047.
68. Gade M. et al. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT as first choice in the detection of recurrent colorectal cancer due to rising CEA //Cancer Imaging. — 2015. — V. 15. — №. 1. — p. 1–8
69. Zhang C, Tong J, Sun X, et al. ¹⁸F-FDG-PET evaluation of treatment response to neo-adjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer: A meta-analysis //International Journal of Cancer. — 2012. — V. 131. — №. 11. — p. 2604–2611.
70. Maffione A. M. et al. Early prediction of response by ¹⁸F-FDG PET/CT during preoperative therapy in locally advanced rectal cancer: A systematic review //European Journal of Surgical Oncology (EJSO). — 2014. — V. 40. — №. 10. — p. 1186–1194
71. Maffione A. M. et al. Value of ¹⁸F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis //American Journal of Roentgenology. — 2015. — V. 204. — №. 6. — p. 1261–1268.
72. Choi M., Kollepara S. L. S., Heilbrun L. K. et al. PET Scans as a Predictive Marker of Survival in Advanced Colorectal Cancer //Clinical colorectal cancer. — 2015. — V. 14. — №. 1. — p. 35–40.
73. Gong J., Cao W., Zhang Z. et al. Diagnostic efficacy of whole-body diffusion-weighted imaging in the detection of tumour recurrence and metastasis by comparison with ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography or computed tomography in patients with gastrointestinal cancer //Gastroenterology Report. — 2015. — V. 3. — №. 2. — p. 128–135
74. Brendle C., Schwenzer N. F., Rempp H. et al. Assessment of metastatic colorectal cancer with hybrid imaging: comparison of reading performance using different combinations of anatomical and functional imaging techniques in PET/MRI and PET/CT in a short case series //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2016. — V. 43. — №. 1. — p. 123–132
75. Kang B., Lee J. M., Song, Y. S et al. Added Value of Integrated Whole-Body PET/MRI for Evaluation of Colorectal Cancer: Comparison With Contrast-Enhanced MDCT //American Journal of Roentgenology. — 2016. — V. 206. — №. 1. — p. W10–W20.
76. Veit-Haibach P., Kuhn F. P., Wiesinger F. et al. PET-MR imaging using a tri-modality PET/CT-MR system with a dedicated shuttle in clinical routine //Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. — 2013. — V. 26. — №. 1. — p. 25–35.
77. Havelund B. M., Holdgaard P. C., Rafaelsen S. R et al. Tumour hypoxia imaging with ¹⁸F-fluoroazomycinarabinofuranoside PET/CT in patients with locally advanced rectal cancer //Nuclear medicine communications. — 2013. — V. 34. — №. 2. — p. 155–161.
78. Mishani E., Abourbeh G., Eiblmaier M., et al. Imaging of EGFR and EGFR tyrosine kinase overexpression in tumors by nuclear medicine modalities //Current pharmaceutical design. — 2008. — V. 14. — №. 28. — p. 2983–2998.

79. Hall L., Perlman S., Kuo J. et al. ^{124}I -CLR1404 PET/CT in primary and metastatic brain tumors //Journal of Nuclear Medicine. — 2013. — V. 54. — №. supplement 2. — p. 1841–1841..
80. Ibrahim N., Hall L., Fourzali Y. et al. Relative biodistribution and tumor uptake of ^{124}I -CLR1404 (aka NM404) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients //Journal of Nuclear Medicine. — 2013. — V. 54. — №. supplement 2. — p. 278–278.
81. Pickhardt P. J. Recent Developments in Colorectal Imaging: Current Opinions in Gastroenterology //Current opinion in gastroenterology. — 2015. — V. 31. — №. 1. — p. 76–80.
82. Weichert J. P., Clark P. A., Kandela I. K. et al. Alkylphosphocholine analogs for broad-spectrum cancer imaging and therapy //Science translational medicine. 2014
83. Morris Z. S., Weichert J. P., Saker J. et al. Therapeutic combination of radiolabeled CLR1404 with external beam radiation in head and neck cancer model systems //Radiotherapy and Oncology. — 2015. — V. 116. — №. 3. — p. 504–509.

УДК 616–073.756.8:618.1–006.04(048.8)

¹Танишина Н.Б., ¹Оджарова А.А., ¹Долгушин М.Б., ²Никогосян С.О.**ПЭТ/КТ С ¹⁸F-ФДГ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ**¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение гинекологии НИИ КО, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23**Для переписки**

Танишина Нина Борисовна — к.м.н., младший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Российская Федерация; e-mail: nina.vikhrova@gmail.com.

Реферат

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин. В планировании лечения пациенток ключевую роль играют современные методы диагностики. В статье рассмотрены дифференциально-диагностические возможности МРТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при трех основных онкологических процессах в гинекологии: раке шейки матки, раке эндометрия и раке яичников. На современном этапе до конца не определены роли каждого из методов визуализации в алгоритме обследования первичных больных и дальнейшего мониторинга пациенток после стандартного лечения. Оценка местной распространенности опухоли и метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов до лечения, а также вопрос выявления рецидива заболевания по данным МРТ и ПЭТ/КТ являются основным предметом дискуссии в современной литературе. Дальнейшие перспективы развития диагностики в онкогинекологии связаны с изучением возможностей и преимуществ гибридной технологии ПЭТ/МРТ, а также новых специфичных радиофармпрепаратов.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ¹⁸F-ФДГ, МРТ, онкогинекология, рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников.

Tanishina N.B., Odzharova A.A., Dolgushin M.B., Nikogosyan S.O.

PET/CT WITH ¹⁸F-FDG IN ONCOGYNECOLOGY**Abstract**

Gynecologic cancers are the most common in the structure of female oncological diseases. MR imaging and ¹⁸F-FDG PET/CT play central and complementary roles in the care of patients with gynecologic cancer. This article reviews the use of this two imaging modalities in the evaluation of the three common cancers: cervical, endometrial and ovarian cancer. At present, the role of each method in the algorithm of examination of primary patients and patients follow-up after standard treatment is not fully defined. Application of MRI and PET/CT in evaluation of local tumor extension, detection of lymph node metastasis and recurrent disease is the main matter of debate in the recent literature. Future prospects for the diagnosis in oncogynecology are associated with the study of benefits of PET/MRI technology, as well as new specific PET tracers.

Key words: PET/CT, ¹⁸F-FDG, MRI, oncogynecology, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, в целом суммарная их доля составляет 35 %, в том числе рак эндометрия и шейки матки, опухоли яичников и наружных половых органов. Мультидисциплинарный подход к лечению таких пациентов включает хирургические вмешательства, химиотерапию (ХТ) и лучевую терапию (ЛТ). В планировании лечения ключевую роль играют современные диагностические методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с ¹⁸F-2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (далее просто ПЭТ/КТ). В статье рассмотрены диф-

ференциально-диагностические возможности МРТ и ПЭТ/КТ при трех основных онкологических процессах в гинекологии: раке шейки матки, эндометрия и яичников.

Рак шейки матки

Во всем мире РШМ является одной из основных причин смертности женщин от онкологических заболеваний. Заболеваемость РШМ в России составляет в возрастной группе 15–39 лет 22,4 % среди всех злокачественных новообразований у женщин, в возрасте 40–54 г. — 9,4 % и занимает 2 место после рака молочной железы. У женщин в возрасте от 15 до 40 лет РШМ яв-

ляется основной причиной смерти среди всех больных злокачественными новообразованиями женских половых органов, достигая 19,5 %; в возрасте 40–54 лет РШМ занимает 2 место — 9,7 % [1–3].

Стадирование РШМ проводят по системе Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO), базирующейся на клиническом обследовании, которое включает физикальный осмотр, цистоскопию, ректоскопию, кольпоскопию и биопсию [2]. Диагностические методы визуализации в этот список не входят, хотя необходимость их использования очевидна при подозрении на гидронефроз (стадия IIIB) и наличие отдаленных метастазов (стадия IVB). Практические рекомендации Национальной комплексной онкологической сети США (NCCN) для наблюдения за больными РШМ включают рентгенографию грудной клетки, КТ/МРТ или ПЭТ/КТ [3–4].

Основными методами лечения РШМ являются хирургическое вмешательство или химиолучевая терапия. Оперативное вмешательство показано на ранних стадиях заболевания (размеры опухоли < 4 см — IA, IB1 и IIA1) [5]. На этапе обследования важны определения размера опухоли и степени инвазии в параметрии, где неоспоримым преимуществом обладает МРТ как метод с высоким мягкотканым контрастным разрешением [6].

Диагностика первичной опухоли

Межгрупповое многоцентровое исследование в США еще в 2005 году показало, что при оценке первичной опухоли шейки матки на стадиях заболевания выше IIB (опухоль с инфильтрацией параметрия) диагностические возможности МРТ превосходят или сопоставимы с данными клинического обследования: чувствительность и специфичность составляют для МРТ 53 и 75 %, а для клинической оценки — 29 и 99 % соответственно [7–8]. В более позднем исследовании Lakhman Y. et al. (2013) была доказана ведущая роль МРТ в отборе кандидатов для органосохраняющего лечения больных РШМ в репродуктивном возрасте. Показания к проведению органосохраняющего лечения включают: размер опухоли > 2 см, расстояние от края опухоли до внутреннего зева шейки матки > 1 см, а также отсутствие метастазов в лимфатических узлах (стадия IA-IB1). Чувствительность МРТ в оценке локальной распространенности опухоли составила 87 %, специфичность достигала 100 %, что позволило авторам рекомендовать МРТ как ведущий метод для выбора тактики лечения и оценки прогноза рецидива заболевания [9].

Относительно низкие диагностические возможности ПЭТ/КТ в оценке первичной опухоли размером < 2,0 см — общеизвестный факт по данным многих исследований [10–11]. В частности, при РШМ визуализация затруднена вследствие близости мочевого пузыря (высокий фон меченой мочи), а также повышенного включения РФП физиологического характера в матке в определенные фазы цикла (менструация, овуляция). Все же ПЭТ/КТ играет существенную роль в оценке распространенности опухоли за пределами первичного очага ПЭТ/КТ [12].

Диагностика метастатического поражения лимфатических узлов

Метастатическое поражение лимфатических узлов при РШМ, хотя и не входит в систему стадирования FIGO, является неблагоприятным фактором прогноза и весомым фактором планирования лечения пациенток [11, 13].

В исследовании Kidd E.A. et al. (2010) на основе данных ПЭТ/КТ показано, что риск рецидива заболевания постепенно возрастает в зависимости от уровня отдаленного метастазирования: при поражении лимфоузлов таза риск увеличился в 2,4 раза (95 % ДИ 1,63–3,52); забрюшинных лимфоузлов — в 5,9 раз (95 % ДИ 3,8–9); надключичных лимфоузлов — в 30,3 раз (95 % ДИ 16,6–55,3) [14].

Зачастую объем поражения лимфатических узлов становится окончательно известен уже после хирургического вмешательства (лимфаденэктомия — стандарт лечения) по данным морфологического исследования. Такой подход является не совсем оправданным, так как лимфаденэктомия любого уровня является травматичной процедурой, которая может приводить к серьезным осложнениям в виде нарушения лимфоотока и застойных явлений в малом тазу, что значительно ухудшает качество жизни пациенток. В связи с этим неинвазивное определение объема и уровня поражения лимфатических узлов на дооперационном этапе является важной диагностической задачей [11].

По данным КТ и МРТ судить о метастатическом поражении лимфатических узлов возможно только при увеличении их размера, изменении формы и потери четкости границ [6, 11, 15].

Для пациенток с клинически видимой опухолью ПЭТ/КТ является более чувствительным методом оценки поражения лимфатических узлов, чем КТ (чувствительность 47 %) или МРТ (чувствительность 72 %, специфичность 96 %) [16–18]. Исследования, в которых в качестве «золотого стандарта» сравнивались данные гистологического исследования лимфатических узлов после удаления, показали, что ПЭТ/КТ имеет довольно широкий диапазон чувствительности (65–86 %) и высокую специфичность (94–97 %) для выявления пораженных лимфатических узлов у больных РШМ на поздней стадии [19–21]. В частности, при оценке забрюшинных лимфатических узлов чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составляют 84 и 95 % соответственно [21].

Choi H.J. et al. (2006) сравнивали диагностические возможности ПЭТ/КТ и МРТ в предоперационной диагностике поражения лимфоузлов и получили чувствительность 57,6 % vs 30,3 %; специфичность 92,6 % vs 92,6 %; точность 85,1 % vs 72,7 % соответственно [22]. В проспективном исследовании 120 больных РШМ на стадии IB или выше Loft A. et al. (2007) выявили, что чувствительность ПЭТ/КТ в оценке тазовых лимфатических узлов составила 75 %, специфичность — 96 %, прогностическая ценность положительного результата составила 75 %, а прогностическая ценность отрицательного результата — 96 %. Показатели в оценке параортальных лимфатических узлов были существенно выше и составили 100; 99; 94 % и 100 % соответствен-

но; а для оценки отдаленных метастазов — 100, 94; 63 и 100 % соответственно [17].

Исследования Sironi S. et al. (2006) и Yildirim Y. et al. (2008) также доказывают, что результаты ПЭТ/КТ в оценке поражения лимфатических узлов любого порядка значительно превосходят результаты КТ и МРТ [16, 23].

Надо отметить, что, несмотря на вышеописанный положительный опыт применения ПЭТ/КТ, в литературе рассмотрены случаи ложноотрицательных результатов оценки поражения лимфоузлов [24]. По данным метаанализа Kang S. (2010), в который вошло десять публикаций ($n = 359$), посвященных возможностям ПЭТ/КТ в оценке поражения лимфатических узлов, обобщенные показатели чувствительности метода в выявлении метастазов в забрюшинных лимфатических узлах были достаточно низкими и составили 0,34 (95 % ДИ 0,10–0,72), тогда как специфичность была очень высока, до 0,97 (95 % ДИ 0,93–0,99).

Авторы пришли к выводу, что на ранних стадиях РШМ (до ПА) традиционная профилактическая лимфаденэктомия с целью лечения и оценки стадии заболевания не должна замещаться стадированием по данным ПЭТ/КТ вследствие низкой чувствительности [25], что подтверждается данными еще нескольких исследований [14, 24, 26]. Однако для больных местнораспространенными опухолями высокого риска ПЭТ/КТ является перспективным методом оценки распространенности заболевания [25].

Таким образом, относительно первичной диагностики РШМ нет превалирующего метода визуализации. Поэтому для выбора оптимальной тактики лечения пациенток и оценки риска рецидива заболевания целесообразно использовать комплекс диагностических процедур: МРТ — для местной оценки опухоли на любой стадии заболевания и ПЭТ/КТ — для выявления отдаленных метастазов при местнораспространенном (ПВ и выше) процессе [5].

Дискутируется вопрос о целесообразности включения результатов оценки распространенности РШМ по ПЭТ/КТ в общепринятую систему стадирования FIGO, что может позволить улучшить точность предоперационного обследования и повлиять на отбор больных для хирургического или химио-лучевого лечения, а также скорректировать объем лимфаденэктомии. [10, 11, 14].

При планировании лучевой терапии в настоящее время ПЭТ/КТ используют рутинно [11].

Диагностика рецидива заболевания

После завершения лечения примерно у одной трети пациенток, получавших терапию по поводу местнораспространенного РШМ, возможно развитие рецидива заболевания в течение первых двух лет. МРТ не рекомендуется для рутинного применения при динамическом наблюдении за данной категорией больных, так как выявление рецидива затруднено из-за послеоперационных и постлучевых изменений [11].

Согласно практическим рекомендациям NCCN, всем больным через 3–6 мес после завершения лечения необходимо пройти ПЭТ/КТ [4].

Доказано, что диагностические находки при ПЭТ/КТ коррелируют с показателями выживаемости пациентов с РШМ.

Результаты подразделяются на 3 категории:

- 1) полный ответ на лечение, что соответствует отсутствию очагов опухолевой активности;
- 2) частичный ответ — наличие остаточной активной опухолевой ткани в ранее известных зонах;
- 3) прогрессирование заболевания — наличие новых очагов активной опухолевой ткани [27].

Результаты исследования Grigsby P.W. et al (2004) показали, что 5-летняя выживаемость больных при отсутствии данных за рецидив составила 92 %, при выявлении остаточной опухоли — 46 % и при наличии признаков прогрессирования — 0 % [28].

В более позднем исследовании Schwarz J.K. et al. (2009) показатели 3-летней выживаемости пациенток также коррелировали с данными ПЭТ/КТ, проведенного в промежутке 2–4 мес после окончания лечения, и составили в ранее указанных группах 78; 33 и 0 % соответственно ($p = 0,001$). Таким образом, исследование ПЭТ/КТ, проведенное уже через 3 мес после завершения лечения, может дать достоверную информацию о долгосрочном прогнозе заболевания [27].

Рак тела матки или рак эндометрия

Рак тела матки или рак эндометрия (РЭ) занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России (7,1 %) после рака молочной железы и первое место в онкогинекологии. Соотношение заболеваемости РЭ и РШМ в европейских странах и США составляет от 1 : 2 до 1 : 7 соответственно. В России показатели заболеваемости РЭ в 2010 г. увеличились во всех возрастных группах, начиная с 25 лет, и были максимальными в возрастной группе 60–64 года (91,9 на 100 тыс.). Для РЭ характерно большее ежегодное число новых случаев выявления заболевания (188,8 тыс. в мире и 19,8 тыс. в России), чем случаев смерти от него, что объясняется более благоприятным прогнозом [1, 29, 30].

Одним из первых признаков заболевания на ранних стадиях, является вагинальное кровотечение. С целью диагностики пациенткам, как правило, проводят трансвагинальное УЗИ и отдельное диагностическое выскабливание с дальнейшим гистологическим исследованием. По системе FIGO рекомендовано хирургическое стадирование РЭ. Методы визуализации так же как и при РШМ, в данной системе стадирования не используют [2].

Основной метод лечения больных РЭ на I–III стадии — хирургический, причем вмешательство проводят в объеме гистерэктомии, двусторонней сальпингоофорэктомии и лимфаденэктомии в различном объеме [29].

Диагностика первичной опухоли

В практические рекомендации NCCN для клинического обследования больных РЭ включены: рент-

генография грудной клетки, МРТ, КТ и ПЭТ/КТ как метод оценки распространенности заболевания вне полости матки. Европейское радиологическое общество рекомендует МРТ как основной метод планирования лечения [29–30].

В Великобритании в ходе многоцентрового исследования 775 случаев в течение 12 мес доказано, что диагностические возможности МРТ в оценке первичной опухоли достаточно высоки: чувствительность и специфичность в выявлении глубокой инвазии миометрия составили 77 и 88 %; в выявлении инвазии стромы — 42 и 97 %; в диагностике поражения тазовых лимфоузлов — 64 и 96 % соответственно [31]. Эти данные позволяют считать МРТ методом «золотого стандарта» обследования женщин с подозрением на РЭ.

ПЭТ/КТ в диагностике первичной опухоли при РЭ имеет ограниченное применение из-за низкой чувствительности. У женщин в пременопаузальном периоде накопление ^{18}F -ФДГ в эндометрии может быть связано не только с наличием опухоли, но и с физиологическим включением РФП, с другими неопухолевыми изменениями эндометрия (например, эндометриоз), что затрудняет выявление онкологического процесса [12].

Общая 5-летняя выживаемость больных РЭ достигает 80 %, но в большинстве случаев на этапе первичного обращения у пациенток выявляется метастатическое поражение лимфатических узлов таза, что ухудшает прогноз и снижает показатели 5-летней выживаемости до 50 % [32]. На данный момент удаление лимфатических узлов при РЭ является рутинной процедурой и основным методом стадирования РЭ [33]. Как уже сказано в предыдущем разделе, последствия лимфаденэктомии не проходят для организма бесследно и зачастую ведут к значительному ухудшению качества жизни.

В двух рандомизированных клинических исследованиях Panici P.B. et al (2008) и Kitchener H. et al (2009) с участием в общей сложности 1922 пациенток показано, что для больных на ранних стадиях РЭ рутинное выполнение лимфаденэктомии не ведет к улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости [34–35]. Поэтому некоторые центры придерживаются тактики выполнения лимфаденэктомии выборочно, только пациенткам с первичной опухолью высокого риска, к которому относятся низкая степень дифференцировки опухоли (как правило, гистологически эти опухоли представлены эндометриоидной, серозно-папиллярной или светлоклеточной аденокарциномами), размер опухоли > 2 см, глубокая инвазия миометрия (> 50 % толщины) и инвазия стромы [36–37]. Считается, что при распространении опухоли более чем на 1/2 толщины миометрия риск поражения регионарных лимфатических узлов увеличивается примерно в 2 раза, а риск развития отдаленных метастазов не зависит от этого фактора [38], в связи с чем актуален поиск неинвазивных диагностических методик, способных на этапе до операции разделять группы пациенток высокого риска, которым необходимо выполнение лимфаденэктомии, и низкого риска, когда можно избежать калечащей процедуры и минимизировать осложнения от хирургического вмешательства [33].

Диагностика метастатического поражения лимфатических узлов

В вопросе оценки поражения лимфатических узлов при РЭ по данным литературы ПЭТ/КТ является более чувствительным методом, чем КТ или МРТ [39–41]. В исследовании Kitajima K. et al. (2008) у 40 больных РЭ на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выявили 62 пораженных лимфатических узла, чувствительность и специфичность метода составила 53,3 и 99,6 % соответственно [42]. Park et al. (2008) в своем исследовании сравнивали диагностические возможности ПЭТ/КТ и МРТ в оценке тазовых и забрюшинных лимфатических узлов и получили достоверно лучшие результаты по данным ПЭТ/КТ: специфичность в выявлении поражения тазовых лимфатических узлов составила 91 %, парааортальных — 88 % [43].

По данным метаанализа Bollineni V.R. et al. (2016), в который вошло тринадцать исследований, посвященных оценке возможностей ПЭТ/КТ в выявлении поражения лимфатических узлов при РЭ, обобщенные значения чувствительности и специфичности метода составили 0,72 (95 % ДИ 0,63–0,80) и 0,94 (95 % ДИ 0,93–0,96) соответственно [33].

Преимуществом ПЭТ/КТ по сравнению с МРТ в оценке лимфатических узлов считается возможность выявления патологических метаболических изменений в нормальных по размеру лимфатических узлах. В работах Sironi et al. (2007) и Kitajima K. et al. (2008) показано, что размер лимфатических узлов все же имеет значение [16, 42]. Так, чувствительность ПЭТ/КТ составила 17 % для лимфатических узлов, размеры которых менее 4 мм; 67 % — для лимфатических узлов 5–9 мм и 93 % — для лимфатических узлов более 10 мм [42].

Таким образом, оценка лимфатических узлов меньше 0,5 см и выявление в них микрометастазов остается большой проблемой для всех лучевых методов диагностики исследования [13]. Данная дилемма возникает, как правило, у пациенток на ранних стадиях заболевания. Проспективное исследование Antonsen S.L. et al. (2013) выявило значительно более высокие показатели значений максимального SUV (SUVmax) в первичной опухоли у пациенток с поражением лимфатических узлов ($p = 0,04$), что также коррелировало с наличием инвазии в миометрий и более высокой стадией заболевания по шкале FIGO [44]. В работах Crivellaro C. et al. (2013) и Husby J.A. et al. (2015) была выявлена четкая связь метастатического поражения лимфатических узлов и метаболического объема первичной опухоли — при значениях более 30 мл чувствительность и специфичность в выявлении поражения лимфатических узлов составила 85 и 76 % соответственно [45–46]. Эти данные позволяют применить измерение метаболического объема опухоли как идентификатор опухолей с высоким риском метастазирования. Данное предположение актуально с целью выделения на дооперационном этапе группы пациенток, у которых выполнение лимфаденэктомии является обязательным этапом хирургического вмешательства.

В запущенных случаях РЭ, к которым относятся 3–5 % больных с высокой степенью злокачественности опухоли, распространяющейся за пределы матки, тазовых и забрюшинных лимфатических узлов, и при наличии отдаленных метастазов (стадия IVB), хирурги-

ческое вмешательство на первом этапе не применяется. В этих случаях ПЭТ/КТ играет важную роль не только в стадировании, но и используется для планирования лучевой терапии [13].

Диагностика рецидива заболевания

В течение первых трех лет у 20–25 % больных РЭ развивается рецидив. Большинство рецидивов возникает у больных с опухолями высокого риска, на I стадии заболевания частота рецидивов составляет 5 % [13]. Самой распространенной локализацией рецидива РЭ являются лимфатические узлы и мягкие ткани влагалища. ПЭТ/КТ, по данным литературы, является наиболее информативным методом в оценке рецидива заболевания при РЭ и демонстрирует чувствительность до 92–93 % и специфичность до 93–100 % [47, 48].

По данным метаанализа Bollineni V.R. et al. (2016), в который вошло восемь работ по изучению возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении рецидива РЭ в лимфатических узлах (общее количество пациенток составило 378), обобщенные показатели чувствительности и специфичности метода были достаточно высоки — 0,95 (95 % ДИ 0,91–0,98) и 0,91 (95 % ДИ 0,86–0,94) [33].

В более раннем исследовании Saga et al (2003) проведена оценка тридцати исследований ПЭТ/КТ у 21 пациентки после радикального лечения РЭ, ПЭТ/КТ показало наилучшие результаты в выявлении рецидива заболевания (чувствительность 100 %, специфичность 98 %) в сравнении со стандартными КТ/МРТ-исследованиями и показателями онкомаркеров [49].

В свою очередь, в работе Nogami Y. et al. (2014) поднят вопрос о нецелесообразности проведения ПЭТ/КТ для скрининга рецидива РЭ из-за высокой стоимости исследования. По данным Японского общества онкогинекологов (JGOG) раннее выявление рецидива РЭ не улучшает прогноз и общую выживаемость больных РЭ [50], поэтому авторы рекомендуют проведение ПЭТ/КТ с целью оценки распространенности заболевания только тогда, когда у пациентки есть жалобы и подозрение на местный рецидив или наличие отдаленных метастазов, выявленных другими методами [11].

Другие авторы утверждают, что у 20 % больных РЭ присутствуют клинически не проявленные метастазы, которые можно визуализировать только на ПЭТ/КТ [13].

Данные выводы неоднозначны, целесообразность и частота проведения ПЭТ/КТ в качестве скрининга рецидива РЭ пока остаются дискуссионными и поэтому требуют дальнейших исследований.

На поздних стадиях заболевания (IVB) основной вид лечения больных РЭ — химиотерапевтический, в этом случае ПЭТ/КТ можно применять для оценки его эффекта. Исследование проводят до и после нескольких курсов ХТ, эффективность лечения оценивают по степени уменьшения накопления РФП в опухолевых очагах (показатель SUVmax). Чувствительность и специфичность метода в оценке ответа на лечение, по данным литературы, составляет 90 и 80 % соответственно [11].

Некоторые авторы утверждают, что высокие количественные показатели накопления РФП (SUVmax)

в опухолевых очагах являются предикторами неблагоприятного течения заболевания. Chung H.H. et al. (2011) показали, что показатели SUVmax выше 4,25 в сочетании с серозной формой аденокарциномы ($p = 0,001$) ассоциированы с высокой частотой рецидива заболевания [51]. Однако подобных работ при РЭ, в отличие от РШМ, встречается немного.

Рак яичников

Рак яичников составляет 4–6 % среди злокачественных опухолей у женщин и занимает 7 место по частоте встречаемости. Из числа всей онкогинекологической патологии смертность от РЯ по показателю летальности находится на первом месте. Общая 5-летняя выживаемость этой категории больных в ведущих онкологических центрах не превышает 20–35 %. Основные причины низкой выживаемости больных РЯ заключаются в бессимптомном течении патологии на ранних стадиях, отсутствии полноценной диагностики малоэффективном лечении [1, 27, 59–61].

Злокачественные опухоли яичников делятся на два типа:

- I — опухоли с низким злокачественным потенциалом составляют около 25 %, демонстрируют медленно прогрессирующее клиническое течение и на момент постановки диагноза обычно не выходят за пределы органа;
- II — высокозлокачественные опухоли — карциномы (серозный, эндометриоидный, муцинозный и светлоклеточный, недифференцированный типы); эти опухоли имеют агрессивное течение, выявляются поздно и составляют 90 % случаев смерти от рака яичников [52].

Распространенность и стадию заболевания по системе FIGO устанавливают на основании данных клинического обследования, результатов оперативного вмешательства и гистологического изучения биоптатов, взятых во время операции из различных участков брюшной полости [53].

Прогноз РЯ напрямую связан с успешным удалением всех видимых опухолевых очагов. Следовательно, стандартное лечение включает агрессивную хирургическую тактику с последующей ХТ препаратами платины и таксанами. При большой опухолевой распространенности проводят неоадьювантную ХТ с последующим циторедуктивным хирургическим лечением [13]. Только в 19 % случаев РЯ выявляют на ранних стадиях — 5-летняя выживаемость таких больных достигает 92 %. На поздних стадиях (III–IV) показатели 5-летней выживаемости значительно снижаются — 20–25 %. У 30 % больных на момент постановки диагноза уже имеются отдаленные метастазы [54–55].

Диагностика первичной опухоли

Скрининговые исследования органов малого таза с использованием трансвагинального УЗИ не доказали свою эффективность из-за малой встречаемости злока-

чественных опухолей на фоне доброкачественных кистозных образований. В исследовании с участием 25 327 женщин старше 50 лет среди 19,6 % случайно выявленных доброкачественных кистозных образований злокачественная природа образований обнаружена только в 1,5 % случаев [56]. МРТ малого таза в контексте определения истинно опухолевой природы образований, случайно выявленных в яичниках, продемонстрировала значительно лучшие показатели чувствительности и специфичности (81 и 98 % соответственно), что свидетельствует о высокой прогностической ценности положительного результата данного метода [57]. В более позднем ретроспективном исследовании Thomassin-Naggara I. et al. (2013), включавшем данные 394 пациенток с объемными образованиями в яичниках неясной природы, чувствительность и специфичность МРТ малого таза в выявлении РЯ составила 93,5 и 96,6 % соответственно [58].

В целом МРТ выступает не только как метод исчерпывающей анатомической визуализации органов малого таза, но и как методика функциональной оценки опухолевой ткани — при добавлении к стандартному протоколу специальных режимов, таких как диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), динамическое контрастное усиление (ДКУ), МР-спектроскопия (МРС) [59].

Расширение возможностей МРТ в оценке объемных образований в яичниках происходит за счет применения методик ДКУ. В нескольких отечественных и зарубежных клинических исследованиях показано, что доброкачественные и злокачественные опухоли в яичниках демонстрируют различные типы кривых накопления МР-контрастного препарата, что позволяет достоверно дифференцировать их друг от друга. Для злокачественных образований характерен так называемый III тип кривой «интенсивность сигнала–время» — отвесный подъем кривой с ранним пиком амплитуды МР-сигнала на 1–2 минуте. Доброкачественные образования, в свою очередь, демонстрируют I тип кривой «интенсивность сигнала–время» с пологим наклоном и пиковым накоплением контрастного средства на 2–3 минуте исследования [60–62].

Проведение МРТ ДВИ в режиме всего тела позволяет оценить не только местный статус опухоли, но и наличие отдаленных метастазов, что в данном случае позволяет сравнить результаты с данными ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Michielsen K. et al. (2014), в своем исследовании получили сопоставимые данные: точность МРТ ДВИ всего тела и ПЭТ/КТ в оценке первичной опухоли составила 94 %; в оценке забрюшинных узлов — 87 % (для обоих методов); в оценке распространения опухоли по брюшине показатели МРТ были выше — 91 %, чем ПЭТ/КТ — 71 % [63].

В дополнение Thomassin-Naggara I. et al. в 2011 г. доказали, что совместное применение традиционной МРТ, МРТ ДВИ и методик динамического контрастирования значительно повышают уровень первичной дифференциальной диагностики образования яичников [64].

В исследовании Esseridou A. et al. (2011) с применением МР-спектроскопии 19 новообразований, выявленных в яичниках, 17 из них продемонстрировали наличие пика холина, что свидетельствовало в пользу их злокачественности и впоследствии было доказано гистологически [65].

Количественные данные, полученные при МРТ ДВИ, ДКУ и МРС, могут быть использованы для оценки гетерогенности опухоли. В проспективном исследовании Sala E. et al. (2012) у 21 пациентки с распространенным раком яичников была выявлена значительная разница в первичном уровне показателей измеряемого коэффициента диффузии в объемном образовании непосредственно в яичнике, в большом сальнике и других отделах брюшины. В этом исследовании все больные проходили химиотерапевтическое лечение, данные количественного анализа показателей МРТ имели четкую корреляцию с результатами ответа на терапию, что позволяет в дальнейшем применять их в качестве маркеров опухолевого ответа на лечение [66].

На данный момент в рекомендациях NCCN для больных РЯ на этапе первичной оценки распространенности заболевания с целью отбора кандидаток для хирургического лечения из методов диагностики фигурируют только КТ или МРТ [67].

По результатам многоцентрового исследования 280 пациенток с распространенным РЯ, была выявлена схожая точность КТ и МРТ (96 % для обоих методов) в выявлении метастазов по брюшине [68]. На современном этапе в большинстве клиник для мониторинга больных выбирают именно КТ, так как эта методика является более доступной, простой в исполнении и легче переносится [13].

Роль ПЭТ/КТ на различных этапах ведения больных РЯ на современном этапе остается не совсем определенной. В скрининге опухолевых образований яичников ПЭТ/КТ продемонстрировала низкие диагностические возможности — чувствительность и специфичность составили 58 и 76 % соответственно [69]. Такие результаты, прежде всего, связаны с наличием физиологического включения РФП в нормальные ткани яичников [59].

ПЭТ/КТ показывает более высокую точность при первичном стадировании, чем КТ, за счет выявления «неожиданных» метастазов по брюшине и/или в неизмененных внешне забрюшинных лимфатических узлах, однако, как было сказано ранее, данные сопоставимы с МРТ ДВИ всего тела. В большинстве случаев применение ПЭТ/КТ на этом этапе не приводит к изменениям в тактике лечения и является экономически нецелесообразным [13].

Диагностика рецидива заболевания

Рецидив заболевания возникает у 60–70 % больных РЯ, стандартное наблюдение включает физикальное обследование, измерение уровня маркера СА-125, УЗИ или КТ/МРТ. По данным метаанализа 34 статей Gu P. et al. (2009), где авторы сравнивали диагностические возможности СА-125, КТ, МРТ, ПЭТ и ПЭТ/КТ в выявлении рецидива РЯ, оказалось, что наибольшей специфичностью (обобщенные данные) обладает маркер СА-125 0,93 (95 % ДИ 0,89–0,95), а чувствительность ПЭТ/КТ 0,91 (95 % ДИ 0,88–0,94) достоверно выше показателей КТ (AUC 0,88) и МРТ (AUC 0,80), $p < 0,05$ [70]. Таким образом [71], при повышении уровня маркера СА-125 ПЭТ/КТ является методом выбора в диагностике рецидива РЯ (AUC 0,96).

При прогрессировании заболевания основным видом лечения пациенток становится ХТ. Гибридный метод ПЭТ/КТ в оценке чувствительности опухоли к ХТ имеет определенные преимущества перед чисто анатомическими методами диагностики (УЗИ, КТ или МРТ), так как метаболический ответ в виде уменьшения показателей SUVmax регистрируется значительно раньше, чем уменьшение размеров опухолевых узлов, а также изменения уровня маркеров крови [72–73]. Avril N. et al. (2005) продемонстрировали значительную корреляцию изменения накопления РФП в опухолевых узлах после первого и третьего курсов ХТ, при этом были определены пороговые значения изменения SUVmax в процентах уменьшения накопления РФП ($SUV_{max1}/SUV_{max2} \times 100\%$). Уменьшение показателей SUVmax на 20 % после первого курса и 55 % после 3 курса ХТ свидетельствовало в пользу хорошего ответа опухоли на ХТ, что доказано отсутствием опухолевых клеток при морфологическом исследовании операционного материала у 33 % больных среди ответивших на ХТ против 13 % среди не ответивших. Общая выживаемость в группе ответивших на лечение закономерно была выше и при использовании порога уменьшения накопления РФП на 20 % после первого курса ХТ медиана составила 38,3 мес в противовес группе не ответивших на лечение — 23,1 мес. После 3 курса ХТ (при пороге SUVmax 55 %) медиана общей выживаемости в группе ответивших на ХТ составила 38,9 мес, а в группе не ответивших на лечение — 19,7 мес [72].

В исследовании Nishiyama Y. et al. (2008) при использовании порогового значения абсолютных цифр SUVmax 3,80 до лечения чувствительность, специфичность и точность ПЭТ/КТ в оценке прогноза ответа опухоли на ХТ составили 90; 63,3 и 76,2 % соответственно. А применение процентного изменения показателей SUVmax до и после ХТ (пороговое значение 65 %) показало еще более высокие результаты — чувствительность, специфичность и точность ПЭТ/КТ составили 90; 81,8 и 85,7 % соответственно.

В целом число подобных работ в литературе ограничено, количество пациенток в них невелико, что не позволяет пока строго рекомендовать ПЭТ/КТ для стандартного мониторинга больных распространенным РЯ [73].

Перспективы ПЭТ/КТ с другими РФП в онкогинекологии

В настоящий момент ^{18}F -ФДГ является наиболее распространенным РФП в онкологической практике, в том числе и в онкогинекологии [59]. В данной статье мы осветили преимущества и недостатки, а также область применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных с онкогинекологическими заболеваниями на современном этапе. Как оказалось, по некоторым вопросам пока нет четких однозначных рекомендаций. Поэтому очевидно, что дальнейшие разработки ПЭТ/КТ-диагностики направлены на применение новых РФП, более специфичных в оценке биологических свойств той или иной опухолевой ткани [13].

Известно, что опухоли женской репродуктивной системы гормонзависимы. РФП 16a- ^{18}F -фтор-17b-эстра-

диол (^{18}F -ФЭС), как аналог эстрогена, отражает экспрессию рецепторов этого гормона в опухолевой ткани. Работы по совместному применению ^{18}F -ФЭС и ^{18}F -ФДГ при РЭ показали хорошие результаты в дифференциальной диагностике опухолей высокого и низкого риска, а также доброкачественных заболеваний эндометрия [74–75]. Опухоли высокого риска показали значительно больший коэффициент соотношения SUVmax (^{18}F -ФДГ/ ^{18}F -ФЭС) — $3,6 \pm 2,1$, чем опухоли с низкого риска — $1,3 \pm 0,5$, ($p < 0,01$) и гиперпластические процессы — $0,3 \pm 0,1$ ($p < 0,005$) соответственно. Данные показатели могут быть предложены как неинвазивный критерий прогноза развития заболевания эндометрия [75].

При РШМ важным прогностическим фактором является наличие зон гипоксии в опухолевой ткани, что сопряжено со снижением общей и безрецидивной выживаемости таких больных [13]. Меченый медью ди-ацетил-бис (N4-метилтиосемикарбазон) (^{60}Cu -ATSM) является нейтральной липофильной молекулой, которая проникает из крови в окружающие клетки после попадания во внутриклеточное пространство, подвергается редукции и стремительно накапливается в гипоксических клетках, но быстро вымывается из клеток с нормальной оксигенацией. ATSM был помечен с использованием нескольких радиоактивных изотопов меди, но наиболее часто применяются для клинических исследований ^{60}Cu (период полураспада 23,4 мин, $\beta^+ = 81\%$), ^{62}Cu (период полураспада 9,7 мин, $\beta^+ = 97,5\%$), и ^{64}Cu (период полураспада 12,7 ч, $\beta^+ = 17\%$, $\beta^- = 40\%$). Несколько исследований при РШМ показали значительно худшие показатели выживаемости у пациенток с наличием зон фиксации РФП ^{60}Cu -ATSM в первичной опухоли на долечевом этапе [76–77].

РФП для оценки пролиферативной активности клеток 3'-дезоксигуанозин-5'-трифосфат (^{18}F -ФЛТ) применялся в небольших клинических исследованиях у больных раком яичников. ^{18}F -ФЛТ быстро распределяется во внеклеточной жидкости и переносится в цитозоль переносчиками нуклеозидов. Внутри клетки ^{18}F -ФЛТ фосфорилируется тимидинкиназой 1 и больше не может выйти из нее. Таким образом, способность клетки удерживать внутри себя ^{18}F -ФЛТ является маркером активности этого фермента, который является основным на пути синтеза ДНК, отражая ее пролиферативную активность. Закономерно, что поглощение ^{18}F -ФЛТ в быстро делящихся злокачественных клетках выше, чем в доброкачественных, которые делятся значительно медленнее [78]. Еще предстоит доказать, является ли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЛТ достаточно специфичным методом для дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых изменений в тканях [13].

Заключение

МРТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выполняют взаимодополняющие роли в оценке опухолевого поражения органов малого таза. МРТ является методом выбора для оценки первичного очага и местной распространенности опухолевого поражения матки и яичников, включая оценку прилежащих органов (прямой кишки, мочевого пузыря).

ПЭТ/КТ целесообразно применять у больных с местнораспространенным опухолью женской репродуктивной системы высокой степени злокачественности, что позволяет оценить отдаленные метастазы.

При распространенных стадиях злокачественных опухолей малого таза ПЭТ/КТ является ведущим методом для оценки эффекта химиотерапевтического лечения за счет того, что метаболический ответ на терапию происходит раньше уменьшения размеров опухолевых узлов.

ПЭТ/КТ является наилучшим методом выявления рецидива заболевания при РШМ и раке яичников после стандартного лечения, роль ПЭТ/КТ при рецидиве РЭ дискутируется.

Перспективными направлениями дальнейших исследований в области онкогинекологии представляются изучение возможностей и преимуществ гибридной технологии ПЭТ/МРТ, а также изучение новых специфичных РФП.

Список литературы

1. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы //Онкогинекология. — 2012. — Т. 1. — с. 18–23.
2. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium //International Journal of Gynecology & Obstetrics. — 2009. — V. 105. — №. 2. — p. 103–104.
3. Koh W. J. et al. Cervical cancer, version 2,2015 //Journal of the National Comprehensive Cancer Network. — 2015. — V. 13. — №. 4. — p. 395–404.
4. National Comprehensive Cancer Network et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms, V. 1,2010. — 2010.
5. Pandharipande P. V. et al. MRI and PET/CT for triaging stage IB clinically operable cervical cancer to appropriate therapy: decision analysis to assess patient outcomes //American Journal of Roentgenology. — 2009. — V. 192. — №. 3. — p. 802–814.
6. Тарачкова Е. В. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике рака шейки матки// Гинекология. — 2014. — Т. 78. — с. 78.
7. Hricak H. et al. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651–Gynecologic Oncology Group 183 //Journal of Clinical Oncology. — 2005. — V. 23. — №. 36. — p. 9329–9337.
8. Mitchell D. G. et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study //Journal of Clinical Oncology. — 2006. — V. 24. — №. 36. — p. 5687–5694.
9. Lakhman Y. et al. Stage IB1 cervical cancer: role of preoperative MR imaging in selection of patients for fertility-sparing radical trachelectomy //Radiology. — 2013. — V. 269. — №. 1. — p. 149–158.
10. Kitajima K. et al. Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors //American Journal of Roentgenology. — 2010. — V. 195. — №. 3. — p. 737–743.
11. Nogami Y. et al. Application of FDG-PET in cervical cancer and endometrial cancer: utility and future prospects //Anticancer research. — 2014. — V. 34. — №. 2. — p. 585–592.
12. Subhas N. et al. Imaging of Pelvic Malignancies with In-Line FDG PET-CT: Case Examples and Common Pitfalls of FDG PET 1 //Radiographics. — 2005. — V. 25. — №. 4. — p. 1031–1043.
13. Lee S. I., Catalano O. A., Dehdashti F. Evaluation of gynecologic cancer with MR imaging, ¹⁸F-FDG PET/CT, and PET/MR imaging //Journal of Nuclear Medicine. — 2015. — V. 56. — №. 3. — p. 436–443.
14. Kidd E. A. et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis //Journal of Clinical Oncology. — 2010. — V. 28. — №. 12. — p. 2108–2113.
15. Scheidler J. et al. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis //JAMA. — 1997. — V. 278. — №. 13. — p. 1096–1101.
16. Sironi S. et al. Lymph Node Metastasis in Patients with Clinical Early-Stage Cervical Cancer: Detection with Integrated FDG PET/CT 1 //Radiology. — 2006. — V. 238. — №. 1. — p. 272–279.
17. Loft A. et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study //Gynecologic oncology. — 2007. — V. 106. — №. 1. — p. 29–34.
18. Selman T. J. et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis //Canadian Medical Association Journal. — 2008. — V. 178. — №. 7. — p. 855–862.
19. Roh J. W. et al. Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterine cervical cancer: a prospective surgicopathologic correlation study //European journal of cancer. — 2005. — V. 41. — №. 14. — p. 2086–2092.
20. Lin W. C. et al. Usefulness of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings //Gynecologic oncology. — 2003. — V. 89. — №. 1. — p. 73–76.
21. Havrilesky L. J. et al. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer //Gynecologic oncology. — 2005. — V. 97. — №. 1. — p. 183–191.
22. Choi H. J. et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma //Cancer. — 2006. — V. 106. — №. 4. — p. 914–922.

23. Yildirim Y. et al. Integrated PET/CT for the evaluation of para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer patients with negative conventional CT findings //Gynecologic oncology. — 2008. — V. 108. — №. 1. — p. 154–159.
24. Boughanim M. et al. Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area // Journal of Clinical Oncology. — 2008. — V. 26. — №. 15. — p. 2558–2561.
25. Kang S. et al. Diagnostic value of ^{18}F -FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis //Journal of Nuclear Medicine. — 2010. — V. 51. — №. 3. — p. 360–367.
26. Chao A. et al. Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases //Gynecologic oncology. — 2008. — V. 110. — №. 2. — p. 172–178.
27. Schwarz J. K. et al. The role of ^{18}F -FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries // Journal of Nuclear Medicine. — 2009. — V. 50. — №. Suppl 1. — p. ^{64}S - ^{73}S .
28. Grigsby P. W. et al. Posttherapy ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome //Journal of clinical oncology. — 2004. — V. 22. — №. 11. — p. 2167–2171.
29. Koh W. J. et al. Uterine neoplasms, version 1,2014 //Journal of the National Comprehensive Cancer Network. — 2014. — V. 12. — №. 2. — p. 248–280.
30. Kinkel K. et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging //European radiology. — 2009. — V. 19. — №. 7. — p. 1565–1574.
31. Duncan K. A. et al. Staging cancer of the uterus: a national audit of MRI accuracy //Clinical radiology. — 2012. — V. 67. — №. 6. — p. 523–530.
32. Lewin S. N. et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer //Obstetrics & Gynecology. — 2010. — V. 116. — №. 5. — p. 1141–1149.
33. Bollineni V. R. et al. High Diagnostic Value of ^{18}F -FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature //Journal of Nuclear Medicine. — 2016. — V. 57. — №. 6. — p. 879–885.
34. Panici P. B. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial //Journal of the National Cancer Institute. — 2008. — V. 100. — №. 23. — p. 1707–1716.
35. Kitchener H. et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study //Lancet (London, England). — 2009. — V. 373. — №. 9658. — p. 125–136.
36. Mariani A. et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging //Gynecologic oncology. — 2008. — V. 109. — №. 1. — p. 11–18.
37. Kitajima K. et al. Preoperative risk stratification using metabolic parameters of ^{18}F -FDG PET/CT in patients with endometrial cancer //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2015. — V. 42. — №. 8. — p. 1268–1275.
38. Kumar S. et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer //Gynecologic oncology. — 2013. — V. 130. — №. 3. — p. 441–445.
39. Antonsen S.L. et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer—a multicenter prospective comparative study //Gynecologic oncology. — 2013. — V. 128. — №. 2. — p. 300–308.
40. Signorelli M. et al. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases //Gynecologic oncology. — 2009. — V. 115. — №. 2. — p. 231–235.
41. Selman T.J. et al. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer //BMC women's health. — 2008. — V. 8. — №. 1. — p. 1–18.
42. Kitajima K. et al. Accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with endometrial cancer //American Journal of Roentgenology. — 2008. — V. 190. — №. 6. — p. 1652–1658.
43. Park J.Y. et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer //Gynecologic oncology. — 2008. — T. 108. — №. 3. — C. 486–492.
44. Antonsen S.L. et al. SUVmax of ^{18}F FDG PET/CT as a predictor of high-risk endometrial cancer patients //Gynecologic oncology. — 2013. — V. 129. — №. 2. — p. 298–303.
45. Crivellaro C. et al. Tailoring systematic lymphadenectomy in high-risk clinical early stage endometrial cancer: the role of ^{18}F -FDG PET/CT //Gynecologic oncology. — 2013. — V. 130. — №. 2. — p. 306–311.
46. Husby J.A. et al. Metabolic tumor volume on ^{18}F -FDG PET/CT improves preoperative identification of high-risk endometrial carcinoma patients //Journal of Nuclear Medicine. — 2015. — V. 56. — №. 8. — p. 1191–1198.
47. Kitajima K. et al. Performance of FDG-PET/CT in the diagnosis of recurrent endometrial cancer //Annals of nuclear medicine. — 2008. — V. 22. — №. 2. — p. 103–109.
48. Sironi S. et al. Post-therapy surveillance of patients with uterine cancers: value of integrated FDG PET/CT in the detection of recurrence //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2007. — V. 34. — №. 4. — p. 472–479.
49. Saga T. et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer // Annals of nuclear medicine. — 2003. — V. 17. — №. 3. — p. 197–203.
50. Nagase S. et al. Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition //International journal of clinical oncology. — 2010. — V. 15. — №. 6. — p. 531–542.

51. Chung H.H. et al. Post-treatment ^{18}F -FDG maximum standardized uptake value as a prognostic marker of recurrence in endometrial carcinoma //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2011. — V. 38. — №. 1. — p. 74–80.
52. Kurman R.J., Shih I.M. The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer—a proposed unifying theory //The American journal of surgical pathology. — 2010. — V. 34. — №. 3. — p. 433–440.
53. Mutch D.G., Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer //Gynecologic oncology. — 2014. — V. 133. — №. 3. — p. 401–404.
54. Jemal A. et al. Cancer statistics, 2008 //CA: a cancer journal for clinicians. — 2008. — V. 58. — №. 2. — p. 71–96.
55. Gupta D., Lis C.G. Role of CA125 in predicting ovarian cancer survival—a review of the epidemiological literature //Journal of ovarian research. — 2009. — V. 2. — №. 1. — p. 1–15.
56. van Nagell J.R. et al. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography //Cancer. — 2007. — V. 109. — №. 9. — p. 1887–1896.
57. Kinkel K. et al. Indeterminate Ovarian Mass at US: Incremental Value of Second Imaging Test for Characterization—Meta-Analysis and Bayesian Analysis 1 //Radiology. — 2005. — V. 236. — №. 1. — p. 85–94.
58. Thomassin-Naggara I. et al. Adnexal masses: development and preliminary validation of an MR imaging scoring system //Radiology. — 2013. — V. 267. — №. 2. — p. 432–443.
59. Sharma S. K. et al. Molecular Imaging of Ovarian Cancer //Journal of Nuclear Medicine. — 2016. — V. 57. — №. 6. — p. 827–833.
60. Трофименко И.А. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста и в менопаузе //С.-Пб. — 2010.
61. Солопова А.Е. и др. Современные возможности магнитно-резонансной томографии в комплексной предоперационной диагностике эпителиальных опухолей яичника //Бюллетень сибирской медицины. — 2012. — Т. 11. — №. 5 Приложение.
62. Li X. et al. The clinical value of dynamic contrast-enhanced MRI in differential diagnosis of malignant and benign ovarian lesions //Tumor Biology. — 2015. — T. 36. — №. 7. — с. 5515–5522.
63. Michielsen K., Vergote I. Op de Beeck K et al (2014) Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT //Eur Radiol. — V. 24. — №. 4. — p. 889–901.
64. Thomassin-Naggara I. et al. Characterization of complex adnexal masses: value of adding perfusion-and diffusion-weighted MR imaging to conventional MR imaging //Radiology. — 2011. — V. 258. — №. 3. — p. 793–803.
65. Esseridou A. et al. In vivo detection of choline in ovarian tumors using 3D magnetic resonance spectroscopy //Investigative radiology. — 2011. — V. 46. — №. 6. — p. 377–382.
66. Sala E. et al. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response-and metastasis-specific effects //Radiology. — 2012. — V. 263. — №. 1. — p. 149–159.
67. Morgan R.J. et al. Ovarian cancer, version 2,2013 //Journal of the National Comprehensive Cancer Network. — 2013. — V. 11. — №. 10. — p. 1199–1209.
68. Tempany C.M.C. et al. Staging of Advanced Ovarian Cancer: Comparison of Imaging Modalities—Report from the Radiological Diagnostic Oncology Group 1 //Radiology. — 2000. — V. 215. — №. 3. — p. 761–767.
69. Fenchel S. et al. Asymptomatic Adnexal Masses: Correlation of FDG PET and Histopathologic Findings 1 //Radiology. — 2002. — V. 223. — №. 3. — p. 780–788.
70. Gu P. et al. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis //European journal of radiology. — 2009. — V. 71. — №. 1. — p. 164–174.
71. Sebastian S. et al. PET-CT vs CT alone in ovarian cancer recurrence //Abdominal imaging. — 2008. — V. 33. — №. 1. — p. 112–118.
72. Avril N. et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer //Journal of Clinical Oncology. — 2005. — V. 23. — №. 30. — p. 7445–7453.
73. Nishiyama Y. et al. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2008. — V. 35. — №. 2. — p. 287–295.
74. Tsujikawa T. et al. Uterine Tumors: Pathophysiologic Imaging with 16α - ^{18}F -fluoro- 17β -estradiol and ^{18}F Fluorodeoxyglucose PET—Initial Experience 1 //Radiology. — 2008. — V. 248. — №. 2. — p. 599–605.
75. Tsujikawa T. et al. Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma: estrogen receptor expression combined with ^{18}F -FDG PET //Journal of Nuclear Medicine. — 2009. — V. 50. — №. 10. — p. 1598–1604.
76. Dehdashti F. et al. Assessing tumor hypoxia in cervical cancer by positron emission tomography with ^{60}Cu -ATSM: relationship to therapeutic response—a preliminary report //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. — 2003. — V. 55. — №. 5. — p. 1233–1238.
77. Dehdashti F. et al. Assessing tumor hypoxia in cervical cancer by PET with ^{60}Cu -labeled diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) //Journal of Nuclear Medicine. — 2008. — V. 49. — №. 2. — p. 201–205.
78. Richard S. D. et al. Noninvasive assessment of cell proliferation in ovarian cancer using $[^{18}\text{F}]$ 3' deoxy-3-fluorothymidine positron emission tomography/computed tomography imaging //Nuclear medicine and biology. — 2011. — V. 38. — №. 4. — p. 485–491.

УДК 616.831–006–073.7(048.8)

Панфиленко А.Ф., Станжевский А.А., Костеников Н.А., Тютин Л.А.

РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России,
197758 Санкт-Петербург, Россия, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70

Для переписки

Станжевский Андрей Алексеевич (Stanzhevskiy Andrey Alekseevich) — д. м.н., заместитель директора по научной работе; тел.: + 7(812)5966649, e-mail: stanzhevsky@gmail.com.

Реферат

В обзоре представлен анализ литературы, посвященной диагностике опухолей головного мозга, а также изучению их биологических особенностей (метаболизм, перфузия, пролиферация и др.) на базе внедрения в клиническую практику новых технологий лучевой визуализации. К ним относятся, прежде всего, методики исследования перфузии с помощью многосрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также функциональная МРТ, магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с различными РПП. С помощью этих методов можно изучать неинвазивным путем важнейшие биохимические процессы, лежащие в основе онкогенеза злокачественных новообразований. Полученные данные могут иметь решающее значение для раннего выявления опухолевого поражения, стадирования патологического процесса, обоснования лечебной тактики (персонализации лечения), оценки эффективности терапии и прогнозирования исхода заболевания.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, биологические особенности опухолей, онкогенез, лучевые методы диагностики, молекулярная визуализация, радиофармпрепараты.

Panfilenko A.F., Stanzhevskiy A.A., Kostenikov N.A., Tyutin L.A.

ROLE OF MODERN IMAGING MODALITIES IN THE DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF BIOLOGICAL FEATURES OF BRAIN TUMORS

Abstract

In this article we analyzed the literature in which were evaluated the technological advances in the field of medical imaging for diagnosis and studying the biological features (metabolism, perfusion, proliferation and others) of brain tumors. These include first of all perfusion weighted imaging, MR spectroscopy (MRS), functional MRI, single-photon emission computed tomography (SPECT), positron emission tomography (PET) with different radiopharmaceuticals. Functional imaging modalities can provide additional information about tumor cellularity, metabolism, perfusion and the most important biochemical processes underlying carcinogenesis of malignant tumors. Hence, adding that to morphologic imaging features has been shown to increase the diagnostic value of imaging as far as grading a brain tumor, treatment planning and monitoring treatment response.

Key words: brain tumors, biological features of tumors, carcinogenesis, imaging modalities, molecular visualization, radiopharmaceuticals.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Рентгенологический метод, а затем и другие лучевые технологии исследования всегда играли важную роль в диагностике опухолей головного мозга. При этом эффективность лучевой диагностики, ее влияние на результаты лечения в значительной степени связаны с техническим прогрессом, созданием и внедрением в клиническую практику высокотехнологичной медицинской аппаратуры [1–4]. В докомпьютерную эру всем больным, у которых при клиническом обследовании выявлялись признаки объемного поражения головного мозга, как правило, выполняли обзорную рентгенографию черепа, прибегая при необходимости к при-

цельной рентгенографии в специальных проекциях. Информативность такого исследования обычно была невысокой. Однако в некоторых случаях на рентгенограммах выявлялись локальные признаки опухолевого поражения, обусловленные непосредственным давлением образования на прилегающие костные структуры либо общие изменения, связанные с развитием у больных внутричерепной гипертензии [5–7]. Естественно, эти изменения лишь косвенно указывали на наличие у пациента объемного образования головного мозга. При этом судить о характере и точной локализации опухоли не представлялось возможным. Внедрение в практику

методик контрастирования ликворной системы головного мозга (пневмоэнцефалография, вентрикулография, цистернография) во многих случаях позволило выявлять смещения мозговых структур и нарушения ликвородинамики, но фактически не внесло существенного вклада в определение характера опухолевого поражения и в настоящее время не применяется. Единственным «докомпьютерным» методом рентгенологического исследования, сохранившим свое значение до настоящего времени, является церебральная ангиография, которая в настоящее время выполняется с помощью современных установок с цифровой обработкой сигнала. Дигитальная субтракционная ангиография позволяет визуализировать сосуды, кровоснабжающие и дренирующие опухоль, а также собственную сосудистую сеть образования. Эти данные часто необходимы для предоперационной оценки опухолей и при интервенционных вмешательствах. Именно с этой целью ангиография достаточно широко применяется в современной нейрохирургической клинике. Основными методами диагностики опухолей головного мозга в настоящее время являются рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Указанные технологии исследования прошли большой путь развития и совершенствования. Каждый из них имеет свои достоинства и недостатки.

Первые данные об использовании КТ в клинической практике относятся к 1971 г., когда под руководством английского ученого Годфри Хаунсфилда была выполнена томография головного мозга. Первоначально предполагалось, что применение КТ ограничится неврологической клиникой. Для получения одного томографического среза требовалось более 4 мин. Тем не менее, сразу стало очевидным, что появление нового метода лучевой диагностики имеет революционизирующее значение для развития клинической медицины, особенно неврологии и нейрохирургии. За прошедшие годы сменилось 6 поколений компьютерных томографов [8]. В последние годы широкое распространение получили спиральные и многосрезовые спиральные (МСКТ) аппараты, которые также постоянно совершенствуются [1]. Отличительной особенностью спиральных томографов (в отличие от пошаговых томографов) является одновременное поступательное движение стола томографа с пациентом при непрерывном вращении рентгеновской трубки. При МСКТ применен тот же принцип функционирования аппарата. Однако вместо одного используется несколько рядов детекторов (размером 0,5 мм), регистрирующих рентгеновское излучение. Число их в современных томографах варьируется от 16 до 640. Это позволяет резко повысить разрешающую способность и скорость получения рентгеновского изображения. Появилась возможность динамического объемного сканирования головного мозга не только с построением 3-мерных изображений, но и с изучением перфузии не в отдельных областях, а во всем объеме головного мозга, с одновременным анализом кровообращения [1, 9].

Следующим революционизирующим этапом развития лучевых методов нейровизуализации следует считать разработку и внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ),

которая так же, как и КТ, прошла несколько этапов технического и программного усовершенствования. Широкое применение этого метода существенно повысило эффективность лучевой диагностики различных заболеваний, особенно в нейрохирургической и неврологической клинике [1, 8, 10]. Не случайно в некоторых публикациях влияние МРТ на развитие клинической медицины сравнивается с открытием рентгеновского излучения [1].

В многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов показана высокая эффективность КТ и МРТ в диагностике опухолей головного мозга. Чувствительность и специфичность этих методов в выявлении опухолевого поражения головного мозга при использовании контрастного усиления (КУ) по данным различных авторов достигает 97 и 91 % соответственно [11]. При этом в подавляющем большинстве случаев удается не только выявить патологическое образование, но и получить ценную информацию о локализации опухоли, ее структуре, распространенности, характере контрастного усиления, состоянии гематоэнцефалического барьера, взаимоотношении с окружающими анатомическими структурами. Анализ полученных данных с учетом клинической информации, в большинстве случаев позволяет провести диагностику и дифференциальную диагностику, обосновать характер и план последующего лечения, а при динамическом наблюдении — объективно оценить его эффективность и своевременно выявить возникающие осложнения [12, 13].

Расширение диагностической информации при использовании МСКТ и высокопольной МРТ в последние годы в значительной степени связано с совершенствованием программного обеспечения аппаратуры и внедрением в клиническую практику ряда новых технологий, позволяющих не только получать изображения с оптимальной разрешающей способностью и детальным отображением структуры исследуемого объекта, но и осуществлять полуквантитативный анализ выявленных изменений [14–16]. Это МСКТ- и МРТ-перфузионные технологии, диффузионно-взвешенная МРТ, МР-трактография, функциональная МРТ, МР-спектроскопия и др.

Рациональное использование перечисленных технологий позволяет в каждом конкретном случае получить дополнительную информацию о характере опухолевого поражения, особенностях развившихся структурных и функциональных изменений. Эти данные могут иметь определенное значение как для повседневной клинической практики, так и для изучения биологических особенностей опухолевого роста. Так, с помощью диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) удается дифференцировать зоны быстрой и медленной диффузии протонов, что дает возможность получать более отчетливое, чем при МРТ с КУ, изображение солидного компонента опухоли, зоны опухолевой инфильтрации и перитуморозного отека. Кроме того, установлено, что количественные показатели ДВИ при доброкачественных и злокачественных глиомах, а также менингиомах, имеют определенные отличия. При этом особое практическое значение имеет возможность использования ДВИ для дифференциаль-

ной диагностики глиобластом и абсцессов головного мозга [17]. Разновидностью ДВИ является трактография — новая, обладающая широкими перспективами прикладного использования в нейрохирургической и неврологической клиниках неинвазивная методика исследования проводящих путей головного мозга [18]. С помощью МР-трактографии удастся визуализировать, провести топографо-анатомическую ориентацию и изучить состояние основных проводящих путей мозга. Эта информация может быть весьма полезной при оценке взаимоотношений глубинно расположенных опухолей и проводящих путей (кортико-спинальный тракт, таламокортикальные, кортикоталамические соединения префронтальной коры и др.) для оптимизации планирования хирургического вмешательства и лучевой терапии [19].

Весьма перспективным является также использование в нейроонкологической клинике так называемой функциональной МРТ (фМРТ). Этот неинвазивный метод исследования позволяет выявить и количественно оценить зоны нейрональной активации коры головного мозга в ответ на различные моторные, сенсорные и другие раздражители. Фактически речь идет о достаточно точной локализации областей различной функциональной активности мозга. К сожалению, следует признать, что в связи с определенными трудностями методологического характера, отсутствием в настоящее время общепринятых стандартов фМРТ в настоящее время может быть успешно использована в нейроонкологии только с учетом данных комплексного клинико-инструментального обследования при тщательном соблюдении всех параметров получения и статистической обработки данных [20]. Вместе с тем, очевидно, что успешное применение фМРТ, особенно ее выполнение в сочетании с МР-трактографией, позволяет нейрохирургу или радиотерапевту обосновать план наименее травматичного и наиболее радикального хирургического удаления опухоли, либо радиохимического воздействия на нее [21].

Особого рассмотрения заслуживает использование в клинической практике перфузионных технологий МСКТ и МРТ, выполнение которых на этапе определения характера опухолевого поражения головного мозга позволяет не только изучить особенности кровоснабжения образования, но и оценить степень васкуляризации опухоли, в том числе визуализировать капиллярную систему опухоли. По данным некоторых исследований, эта информация может быть полезной для дифференциальной диагностики опухолей, контроля эффективности химиолучевой терапии, дифференциальной диагностики лучевого некроза и продолженного роста, а также зоны не удаленной части опухоли и реактивных изменений послеоперационного характера [22]. При этом в последние годы большое значение придается изучению возможностей использования перфузионных технологий МСКТ и МРТ для изучения неопластического роста различных опухолей [23]. Как известно, неопластический и гипоксия играют ключевую роль в развитии опухолевого процесса [24]. Folkman впервые сформулировал основные положения теории, описывающей взаимосвязь неопластического и онкогенеза [25, 26]. Согласно этой теории, большинство первичных

солидных опухолей проходит стадию небольшой аваскулярной массы (размерами 1–2 мм в диаметре), которая может длительное время находиться в неактивном состоянии. При этом кислород и питательные вещества доставляются в образование посредством пассивной диффузии. Как только размеры опухоли выходят за пределы 1–2 мм, она начинает нуждаться в независимом кровотоке. С помощью постоянно вырабатываемых факторов роста происходит формирование новой сосудистой сети из уже существующих кровеносных сосудов. При этом злокачественные опухоли характеризуются высокой ангиогенной активностью с большой долей незрелых сосудов, для которых свойственна повышенная проницаемость вследствие особенностей выстилающего их эндотелия [27].

Гипоксия и гипогликемия, возникающие в связи с несоответствием роста опухоли и формированием сосудистого русла, приводят к повышенной экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов, который способствует процессу неопластического роста. Формирующиеся сосуды характеризуются незрелостью и повышенной извилистостью. Кроме того, в них отсутствуют базальные мембраны и перicytes, а также элементы гладкой мускулатуры. Указанные признаки могут являться потенциальными маркерами для оценки степени злокачественности глиальных опухолей [28, 29].

Ведущим методом изучения неопластического роста опухоли в настоящее время остается гистологический анализ. При этом оценка степени васкуляризации опухолевой ткани основывается на таких показателях, как микрососудистая эндотелиальная клеточная пролиферация, микрососудистая плотность и суммарная площадь сосудов [26, 30]. Однако эффективность использования этих маркеров ограничена многими факторами. Так, на точность анализа негативно влияют гетерогенность опухолевой ткани вследствие наличия зон некроза, отека и различной клеточной плотности, а также небольшие размеры и ограниченное число образцов, полученных в результате хирургической биопсии [31]. Кроме того, гистологические методы не могут использоваться для динамического наблюдения за изменением ангиогенеза опухоли в процессе лечения. В связи с этим вызывает большой интерес использование неинвазивных технологий, позволяющих оценивать гемодинамику опухолевых изменений. При этом ключевое значение придается количественному определению кровотока и транспорта кислорода в опухолевой ткани [32]. С этой целью может быть успешно применена перфузионная компьютерная томография или перфузионная магнитно-резонансная томография. Указанные методы позволяют получать сходную информацию о гемодинамических нарушениях в опухоли и окружающем ее веществе мозга.

Для оценки результатов перфузионной КТ и МРТ обычно используют несколько стандартных параметров мозгового кровотока: его скорость (cerebral blood flow, CBF), объем (cerebral blood volume, CBV) и МТТ (mean transit time) — среднее время транзита контрастного препарата — среднее время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка мозговой ткани. CBF можно охарактеризовать как количество крови, которая проходит через ка-

пилляры заданного объема ткани за единицу времени (мл/100 г/мин). CBV представляет собой общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани (мл/100 мл (г) ткани). Объем крови в опухоли является одним из важнейших показателей, который можно определить с помощью технологий лучевой визуализации. Экспериментальные исследования, проведенные на животных, выявили достоверную сильную корреляционную зависимость между уровнем церебрального объема крови и выраженностью микрососудистой плотности в глиальных опухолях [32]. Это обусловлено тем, что церебральный объем крови в опухоли возрастает вследствие увеличения числа и размера сосудистых компонентов опухолевой ткани. Аналогичные результаты были получены другими авторами, которые обнаружили сильную достоверную зависимость между объемом мозгового кровотока в опухоли (по данным перфузионной МРТ), уровнем энергетического метаболизма (ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой) и плотностью сосудов в опухоли по результатам гистологического анализа [33].

Вместе с тем, сведения об использовании перфузионных методов лучевой визуализации в нейроонкологической клинике крайне ограничены, преимущественно основаны на единичных наблюдениях и часто противоречивы. Так, сообщается, что с помощью перфузионной КТ и МРТ удастся с высокой достоверностью предполагать злокачественную трансформацию внутримозговых опухолей до нейрохирургических вмешательств. Для злокачественных глиом типична выраженная гиперперфузия, которая характеризуется увеличением объемного кровотока (CBV), скорости кровотока (CBF) и удлинением времени прохождения контрастного вещества (MTT). Проявление же гипоперфузии типично для лучевого некроза [34] на основании количественного анализа гемодинамических показателей 43 пациентов с опухолями головного мозга пришел к выводу о высокой эффективности ПКТ при дифференциальной диагностике глиальных опухолей и первичных внутримозговых лимфом. Сходные данные получены (W. Liao, 2009) при перфузионной МРТ 11-и пациентов с высокодифференцированной глиомой и 9-и больных с лимфомой головного мозга. Лимфомы, как правило, характеризовались более низкими значениями CBV [23].

Большой интерес вызывают сообщения о высокой информативности технологий перфузионной МРТ и КТ в дифференциальной диагностике злокачественных глиом и некоторых заболеваний головного мозга неопухолевого генеза (особенно фокусов ишемического инсульта и крупных очагов демиелинизации) [35]. Это связано с отсутствием при неопухолевых заболеваниях неопухлогенеза и с обычным строением сосудов. Поэтому показатели CBV и проницаемости в области интереса (permeability surface-area product (PS), мл/мин) имеют более низкое значение по сравнению со злокачественными новообразованиями. В ряде сообщений приведены данные об успешном использовании перфузионных технологий для дифференциальной диагностики глиом высокой и низкой степени дифференцировки. При этом чувствительность перфузионной КТ по некоторым данным составляет 85,7 %, специфичность — 100 % при пороговом значении СИ, нор-

мализованном к неизмененному белому веществу контралатеральной области головного мозга — 1,92 [36, 37]. Возможность разграничения с помощью перфузионных технологий глиальных опухолей в зависимости от степени их злокачественности, видимо, связана с увеличением микроскопической сосудистой плотности в злокачественных образованиях. Это подтверждается данными гистологического исследования. Вместе с тем, очевидно, что этот вопрос требует дальнейшего изучения. В литературе имеются сведения о возможности использования перфузионных технологий КТ и МРТ для дифференциальной диагностики между опухолями III и IV степени злокачественности на основании PS, который описывает скорость проникновения контрастного вещества из кровеносного сосуда во внеклеточное пространство. В ряде исследований было показано, что данный показатель находится в сильной корреляции с уровнем микрососудистой клеточной эндотелиальной пролиферации [38]. Различия же значений, полученных в злокачественных опухолях, могут быть объяснены тем, что неопухогенез в образованиях IV степени злокачественности по сравнению с анапластическими астроцитами (WHO III) характеризуется большим числом вновь образующихся непропорционально удлиненных сосудов, имеющих неправильную форму, а также более высокой пролиферацией эндотелиоцитов [28]. Однако следует отметить, что большинство исследований, посвященных изучению данной проблемы, было выполнено на небольшом числе пациентов, и вопрос об эффективности применения перфузионных технологий МСКТ и МРТ в разграничении опухолей по степени злокачественности требует дальнейшего более детального изучения.

Все более пристальное внимание ученых различного профиля привлекает еще одна уникальная технология магнитно-резонансной томографии. Речь идет о МРТ спектроскопии (MRS) — методе, позволяющем неинвазивным путем изучать *in vivo* биохимические процессы, развивающиеся на клеточно-молекулярном уровне в различных биологических объектах, в том числе в опухолях головного мозга больного на этапе диагностического обследования и в процессе лечения [39]. Этот метод основан на двух известных физических свойствах атомов — ядерном магнитном резонансе и химическом сдвиге резонансной частоты, величина которого зависит от химического окружения атомов [40]. Благодаря использованию этих двух физико-химических явлений с помощью современных высокопольных томографов удается получать спектрограммы, отражающие содержание различных метаболитов в исследуемых тканях. Принципиально МР-спектроскопия позволяет определять химический сдвиг любых ядер с нечетным количеством протонов, в том числе важнейших элементов: фосфор (P), водород (H), углерод (C), кислород (O), калий (K) и др. На первом этапе разработки этой методики наибольшие надежды возлагались на фосфорную МР-спектроскопию, которую применяли, главным образом, для изучения мышечной ткани (миокард, скелетные мышцы). Исследования первоначально проводили *in vitro* с помощью магнитно-резонансных спектрометров, в которые помещали образцы исследуемых биологических тканей [41].

Мощным толчком к развитию МР-спектроскопии и применению МРТ явилось сообщение R. Damadian (1971) о существенном различии времен релаксации протонов злокачественных и доброкачественных опухолей [40]. При этом автор утверждал, что с помощью протонной МРС проблема дифференциальной диагностики злокачественных опухолей и других заболеваний может быть полностью решена. К сожалению, это утверждение не нашло подтверждения в ходе дальнейших исследований. Однако накопленный опыт позволил объективно оценить диагностические возможности и перспективы дальнейшего развития МРС. Установлено, в частности, что для исследования головного мозга оптимальным является использование протонной МРС. Это связано с тем, что ядро водорода (^1H), с одной стороны, обладает самым высоким магнитным моментом и формирует наиболее интенсивный МР-сигнал, с другой — входит практически во все биологические структуры. Количество метаболитов, которое удастся идентифицировать и подвергнуть количественному анализу, зависит от технических характеристик МР-томографов (прежде всего напряженности магнитного поля) и технологии исследования.

Как правило, на современных МР-томографах можно идентифицировать и определить концентрацию следующих метаболитов: N-ацетиласпартата (NAA), холина (Cho), креатина (Cr), глутамина (Gln), глутамата (Glu), лактата (Lac), Мио-инозитола (Mins) и аланина (Al). Каждый из указанных метаболитов отражает те или иные процессы, происходящие в различных структурах головного мозга, в том числе в опухолях и других зонах поражения. Так, NAA является индикатором функциональной активности нервной ткани. Концентрация его в злокачественных опухолях в результате разрушения нейронов, аксонов и дендритов с одновременным нарушением ацетилирования аспартата, как правило, снижена [42]. Холин входит в состав клеточных мембран. При злокачественных опухолях, в которых происходит процесс разрушения клеточных мембран, количество холина заметно увеличивается. Кроме того, злокачественные глиомы вследствие процессов анаэробного гликолиза характеризуются повышением уровня лактата, который в неизменном веществе головного мозга обычно отсутствует либо представлен в микроскопических количествах.

Учитывая, что определение абсолютных значений метаболитов на существующих аппаратах связано с определенными трудностями технического характера, принято оценивать относительные показатели долевого содержания каждого метаболита от общего их количества в исследуемом вокселе, а также их соотношения между собой. Поскольку наиболее стабильным при различных заболеваниях считается содержание креатина (Cr), чаще всего используют соотношения Cho/Cr, NAA/Cr, Lac/Cr [43]. В ряде сообщений приведены данные, свидетельствующие о наличии определенной зависимости метаболических изменений от степени анаплазии и клеточной пролиферации глиальных опухолей. При этом отмечено, что чем выше их анаплазия, тем выше соотношение Cho/Cr [44].

Необходимо признать, что число работ, посвященных клиническому использованию МРС для

изучения метаболизма различных опухолей в свете данных морфологического, в том числе гистохимического исследования, крайне ограничено. Сравнительное изучение данных МР-спектроскопии глиальных опухолей и результатов ПЭТ с различными туморотропными радиофармпрепаратами, (^{11}C -метионин, ^{11}C -холин, ^{11}C -бутират натрия, ^{18}F -фторэтилтирозин и др.) фактически не проводилось. Вместе с тем, учитывая гетерогенный характер строения глиальных опухолей, особенно глиобластом, а также возможность с помощью МРС фиксировать изменения концентрации ряда биологически активных метаболитов в различных участках опухоли в сочетании с пространственной локализацией выявленных изменений, проведение таких исследований может оказаться весьма информативным.

Таким образом, очевидно, что с помощью современных технологий МСКТ и МРТ удастся получать не только весьма ценную объективную информацию о минимальных структурных изменениях в головном мозге при опухолевом поражении и других заболеваниях, но также изучать некоторые физиологические процессы, патофизиологические и биохимические нарушения, развивающиеся в опухолях и окружающих тканях.

Однако, приоритет в изучении биологических особенностей опухолей в настоящее время по-прежнему остается за методами ядерной медицины, особенно позитронно-эмиссионной томографией — ПЭТ, которая наряду с выявлением ряда структурных изменений позволяет получать обширную информацию о метаболических и перфузионных нарушениях в опухолевой ткани. Как известно, для злокачественных опухолей характерно усиление метаболизма глюкозы, транспорта аминокислот, синтеза белка, ДНК, липидов, увеличение экспрессии некоторых рецепторов, повышение микрососудистой плотности, прогрессирующей гипоксии опухолевых клеток и ряда других метаболических и перфузионных патологических процессов. Все эти изменения могут быть изучены с помощью позитронно-эмиссионной томографии с различными радиофармпрепаратами (РФП) [45–48].

Применение метода ПЭТ основано на использовании РФП, меченных позитронно-излучающими радионуклидами циклотронного или генераторного производства. Отличительной особенностью позитронно-излучающих циклотронных (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) и генераторных (^{68}Ga , ^{82}Rb) радионуклидов, используемых для ПЭТ, что они являются ультракороткоживущими (УКЖ). Периоды полураспада их колеблются от 109 минут у ^{18}F до 1,25 минуты у ^{82}Rb . Это позволяет фиксировать быстро протекающие в клетках процессы (перфузию и метаболизм). Меченные УКЖ-радионуклидами РФП относятся к биологически активным веществам. В настоящее время синтезированы сотни таких РФП [46–49], но в клинической практике применяется около 20. Наиболее изучены маркер гликолиза — ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), меченые аминокислоты и их синтетические аналоги — ^{11}C -L-метионин (^{11}C -MET), ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ), ^{18}F -фторметилтирозин (^{18}F -ФМТ), ^{18}F -фтордигидрокси-L-фенилаланин (^{18}F -ДОФА), маркер гипоксии ^{18}F -фтормизонидазол, меченые аминоспирты — ^{11}C -холин,

^{18}F -фторхолин, производные нуклеозидов (^{18}F -фторотимидин (^{18}F -FLT), и некоторые другие препараты [47, 50]. Меченые аминокислоты, такие, как ^{11}C -MET, ^{18}F -ФЭТ, а также ^{18}F -ФДГ эффективно применяются для диагностики глиом и определения степени их злокачественности [45, 47, 51].

Одним из первых и наиболее известным РФП для ПЭТ является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза. Это объясняется рядом уникальных свойств этого препарата. Интенсивность захвата ^{18}F -ФДГ отражает пролиферативную активность и количество жизнеспособных опухолевых клеток. Снижение захвата в процессе наблюдения свидетельствует об их гибели и, наоборот, увеличение захвата — о прогрессировании опухолевого поражения. Кроме того, синтез ^{18}F -ФДГ отличается простотой, что обуславливает экономическую эффективность использования этого препарата. Наконец, метаболизм ^{18}F -ФДГ легко оценить количественно (ИН, SUV) [52, 53]. В то же время, нельзя не отметить важный недостаток ^{18}F -ФДГ для нейроонкологии. Так, следует отметить, что данный РФП накапливается не только в опухолях, но и в неизменной коре головного мозга в повышенных количествах. В связи с этим визуализация опухолей ГМ с использованием ^{18}F -ФДГ нередко бывает затруднена. Кроме того, низкоккачественные участки глиом WHO III/IV и глиомы WHO I–II, а также большинство метастазов с помощью ^{18}F -ФДГ не визуализируются [54–56]. Поэтому в настоящее время для диагностики опухолей головного мозга чаще всего применяются меченые аминокислоты, прежде всего ^{11}C -L-метионин (^{11}C -MET). Интерес к этому РФП объясняется тем, что он слабо накапливается в неизменной коре ГМ. Это позволяет визуализировать весь объем солидной части опухоли. Установлено, что ПЭТ с ^{11}C -MET позволяет достаточно точно определять структуру опухоли, объем и границы новообразований ГМ, соотношение опухоли с прилежащими отделами коры ГМ [57, 58]. Уровень захвата ^{11}C -MET в новообразовании определяется не только активностью белков-транспортёров на поверхности клеточной мембраны, но также и уровнем транспорта препарата в опухоль, который прямо связан со степенью ее васкуляризации [59, 60]. При этом отмечено, что 36–40 % доброкачественных глиом не накапливают ^{11}C -MET из-за их низкой васкуляризации. Следует признать, что вклад белков-транспортёров и васкуляризации в общий уровень захвата ^{11}C -MET в опухоли до конца не изучен.

В числе особенностей ^{11}C -MET ряд авторов отмечает высокий уровень захвата этого препарата в доброкачественных новообразованиях, возможность точного очерчивания границ доброкачественных глиом, отграничения зоны отека от образования [61, 62]. При проведении количественного анализа результатов ПЭТ большинство авторов используют индексы накопления метионина (ИН-MET). Для опухолей глиального ряда была обнаружена сопоставимость ИН, полученных при ПЭТ с ^{11}C -MET и с ^{18}F -ФДГ, что можно объяснить наличием прямой зависимости между уровнем васкуляризации и степенью злокачественности глиом [63, 64]. Установлено, что захват ^{11}C -MET в доброкачественных глиомах достоверно ниже, чем в злокачественных. Поэтому ИН-MET может быть использован

для разграничения доброкачественных и злокачественных глиом. При ИН-MET < 2,0 накопление препарата в новообразовании принято расценивать как признак доброкачественной, а при ИН-MET > 2,0 — как признак злокачественной опухоли [63, 65]. Ряд авторов указывает на высокую чувствительность и специфичность метода ПЭТ с ^{11}C -MET в диагностике глиомных опухолей, которые достигают 100 и 92 % соответственно [65–67]. Однако, учитывая факт повышенного накопления ^{11}C -MET в очагах воспаления, высокая специфичность метода вызывает сомнения и нуждается в уточнении. Важнейшим аспектом применения ^{11}C -MET является уникальная возможность визуализации с его помощью большинства доброкачественных опухолей ГМ, включая все глиомные опухоли [48]. Исследования с этим РФП оказались также информативными при выборе цели для стереотаксической биопсии и планировании лечения доброкачественных опухолей за счет возможности четкой визуализации как всего объема, так и наиболее высокоплотных отделов новообразования [68].

В работах многих авторов приводятся данные об использовании ^{11}C -MET для оценки эффективности лечения опухолей. Показано, что снижение захвата метионина в опухоли в процессе ее лечения объективно отражает позитивный эффект от проведенной терапии [69]. В неопухолевых образованиях ^{11}C -MET, как правило, не накапливается, что позволяет дифференцировать их от опухолей. К недостаткам ^{11}C -MET как диагностического средства следует отнести его повышенное накопление в неизменных железах, в том числе в гипофизе, в очагах воспаления, включая очаговый бактериальный энцефалит. Отмечено повышенное накопление РФП во внутримозговых гематомах при повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Эти свойства ^{11}C -MET могут стать причиной ложноположительной диагностики опухолей. В тоже время, препарат не накапливается в гиповаскулярных доброкачественных глиомах, что может стать причиной ложноотрицательных результатов. Дополнительную дифференциально-диагностическую информацию можно получить при количественном анализе ИН-MET. Однако следует подчеркнуть, что величина ИН-MET в значительной степени зависит от выбора референсной зоны, а также размера опухоли и поэтому может колебаться в широких пределах. В то же время, несмотря на эти недостатки, ^{11}C -MET находит широкое клиническое применение. В настоящее время данный радиофармпрепарат является вторым в мире после ^{18}F -ФДГ по частоте использования для ПЭТ в онкологии, и первым в нейронкологии.

В последнее время появился целый ряд новых перспективных неспецифических туморотропных РФП, таких как ^{11}C -холин, ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ), ^{18}F -L-ДОПА, диагностические свойства и механизм действия которых изучены слабо. Представляет большой интерес их сравнительное изучение. Сопоставление возможностей ^{11}C -MET, ^{11}C -холина и ^{18}F -ФДГ для диагностики опухолей головного мозга показало прямую положительную корреляцию со степенью злокачественности глиальных опухолей [70]. Установлена также корреляция между интенсивно-

стью пролиферации клеток опухоли и уровнем захвата ^{18}F -L-ДОПА [71]. Изменения в экспрессии генов, метаболизма и потребности в энергии являются признаками роста рака и его автономности. Исследования последних лет показывают, что некоторые опухоли могут захватывать и метаболизировать глутамин. Для визуализации таких опухолей разработан РФП ^{18}F -фторглутамин (^{18}F -ФГЛ). Полученные на животных экспериментальные данные подтверждают, что ^{18}F -ФГЛ обладает туморотропными свойствами [72].

Особый интерес у исследователей вызывает разработка и использование нового перспективного РФП ^{18}F -фторэтилтирозина (^{18}F -ФЭТ). Этот препарат является синтетическим аналогом аминокислоты тирозина. К позитивным качествам ^{18}F -ФЭТ следует отнести относительно низкое накопление в коре ГМ и повышенный уровень захвата в опухолевых образованиях. Благодаря высокому индексу накопления в опухолевой ткани ^{18}F -ФЭТ более чем в 90 % случаев позволяет дифференцировать опухоли от неопухолевых заболеваний. Следует отметить, что в 35–40 % случаев доброкачественные глиомы не накапливают меченые аминокислоты, и не визуализируются при ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ так же, как и при ПЭТ ^{11}C -МЕТ. Поэтому данный РФП не всегда позволяет выявлять глиомы I–II степени злокачественности. Некоторые исследователи отмечают высокую диагностическую точность ПЭТ головного мозга с ^{18}F -ФЭТ для оценки ответа на проводимое лечение.

Одним из перспективных РФП является холин, меченный углеродом-11 (^{11}C -холин). ^{11}C -холин является предшественником биосинтеза фосфолипидов — основных компонентов клеточных мембран. Известно, что злокачественная трансформация клеток связана в том числе с индукцией активности холинкиназы, отвечающей за накопление внутри клетки фосфорилхолина, который является ключевым предшественником фосфатидилхолина. Иными словами, опухолевые клет-

ки характеризуются повышенной активностью холинкиназы, что и приводит к повышенному накоплению в них ^{11}C -холина. Особенностью холина является очень низкое накопление в коре ГМ, что способствует оптимальной визуализации опухолей.

Большое значение для нейрохирургической клиники имеют индикаторы гипоксии опухолевых клеток, в частности ^1H -1-(3- ^{18}F -фтор-2-гидрокси-пропил)-2-нитро-имидазол (^{18}F -фтормизонидазол). Этот препарат может использоваться для количественной оценки гипоксии в опухолях различной локализации [73]. Как известно, в злокачественных новообразованиях гипоксия возникает вследствие преобладания процессов пролиферации над скоростью ангиогенеза. При этом эффективность лучевого лечения и химиотерапии находятся в прямой зависимости от указанных факторов. Кроме того, наличие гипоксии предопределяет радиорезистентность опухолевой ткани и, следовательно, необходимость увеличения подводимых суммарных очаговых доз лучевой терапии.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что комплексное применение новейших технологий МРТ, МСКТ и ПЭТ с использованием различных туморотропных РФП позволяет не только существенно расширить возможности методов лучевой нейровизуализации на этапе диагностики и дифференциальной диагностики опухолей головного мозга, но также получить ценную информацию о биологических процессах, лежащих в основе опухолевого роста — метаболизме опухолевых клеток, их оксигенации, пролиферативной активности и апоптозе. Эти данные могут иметь решающее значение для раннего выявления опухолевого поражения, стадирования патологического процесса, обоснования лечебной тактики (персонализации лечения), оценки эффективности терапии и прогнозирования исхода заболевания.

Список литературы:

1. Терновой С.К. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики / С.К. Терновой, В.Е. Синицин // Радиология и практика. — 2005. — №4. — С. 23–29.
2. Календер В. Основы рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии. / В. Календер. М.: Техносфера, 2006.
3. Wernick M. Emission tomography: the fundamentals of PET and SPECT. / M. Wernick, J. Aarsvold // Boston: Mass: Academic Press, 2004. — Р. 386.
4. Blackmore C.C. Radiology and information technology: a health services research perspective / C.C. Blackmore // Academic Radiology. — 2005. — №12. — Р. 397–398.
5. Копылов М.Б. Основы рентгенодиагностики заболеваний головного мозга. / М.Б. Копылов // М.: Медицина, 1968. — 516 с.
6. Есиновская Г.Н. Краткое пособие по нейрорентгенологии. / Г.Н. Есиновская, — Л.: Медицина, 1973. — 272 с.
7. Труфанов Г.Е. Сборник учебных пособий по нейрорентгенологии. / Г.Е. Труфанов, Т.Е. Ремешвили // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 240 с.
8. Корниенко В.Н. // Нейрорадиология в начале XXI. Достижения и перспективы развития. / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, Н.В. Арутюнов и др. // Лучевая диагностика и терапия. — 2012. — №3. — С. 8–20 с.
9. Flohr T.G. Multi-detector row CT systems and image-reconstruction techniques. / T. G. Flohr, S. Schaller, K. Stierstorfer, et al. // Radiology. — 2005. — № 235(3). — Р. 756–773.
10. Cianfoni A. Brain perfusion CT: principles, technique and clinical applications. / A. Cianfoni, C. Colosimo, M. Basile et al. // La Radiologia Medica. — 2007. — № 112 (8). — Р. 1225–1243.
11. Коновалов А.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. / А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. // М.: Видар, 1998. — 472 с.

12. Долгушин Б.И. Стандарты проведения КТ и МРТ — исследований в онкологии с использованием внутривенного контрастного усиления. / Б.И. Долгушин, И.Е. Тюрин, А.Б. Лукьянченко и др. // Лучевая диагностика и терапия. — 2010. — № 4 (1). — С. 88–100.
13. Prokop M. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body. / М. Prokop // Berlin: Thieme, 2003. — P. 1090.
14. Долгушин М.Б. Перфузионная компьютерная томография в динамической оценке эффективности лучевой терапии при вторичном опухолевом поражении головного мозга. / М.Б. Долгушин, И.Н. Пронин, В.Н. Корниенко и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19. № 4. — С. 36–46.
15. Калинин М.Н. Перфузионное исследование головного мозга при ишемическом инсульте: алгоритмы получения и интерпретации данных. / М.Н. Калинин, М.М. Ибатуллин, А.Т. Курадо и др. // Лучевая диагностика и терапия. — 2015. — №4(6). — С. 75–90.
16. Moonen C.T.W. Functional MRI. / C.T.W. Moonen, P.A. Bandettini, // Berlin: Springer-Verlag, 1999. — P. 575.
17. Ellingson B.M. Validation of functional diffusion maps (fIDM_s) as biomarker for human glioma cellularity. / B.M. Ellingson, M.G. Malkin, S.D. Rand et al. // Journal of Magnetic Resonance Imaging. — 2010. — № 31(3). — P. 538–548.
18. Пронин И.Н. Диффузионно-взвешенные изображения в исследовании опухолей головного мозга и перитуморального отека /Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Фадеева И.М. и др. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. — 2000. — № 3. — С.14.
19. Ильялов С.Р. Применение стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» в лечении внутримозговых метастазов экстракраниальных опухолей / С.Р. Ильялов, А.В. Голанов, И.Н. Пронин и др. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2010. — №1. — С. 35–42.
20. Лошаков В.А. Использование функциональной МРТ, навигационных систем и электрофизиологического мониторинга в планировании хирургического доступа при удалении внутримозговых опухолей, расположенных вблизи функционально значимых зон коры головного мозга. / В.А. Лошаков, В.Ю. Жуков, И.Н. Пронин, А.Ю. Лубнин, Г.А. Щекутев, С.Б. Буклина, М.А. Хить // Нейрохирургия. — 2011. — № 2. — С. 24–28.
21. Сунерт С. Некоторые теоретические и практические аспекты метода функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга./ С. Сунерт, Э.А. Мур, П. Маршо, И.Н. Гипп //Лучевая диагностика и терапия. — 2010. — №1(1). — С.8–18.
22. Hakyemez B. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. / B. Hakyemez, C. Erdogan, I. Ercan et al. // Clinical Radiology. — 2005. № 60(4). — P. 493–502.
23. Jain R. Permeability estimates in histopathology-proved treatment-induced necrosis using perfusion CT: can these add to other perfusion parameters in differentiating from recurrent/progressive tumors? / R. Jain, J. Narang, L. Schultz, L. Scarpace et al. // American Journal of Neuroradiology. 2011; 32(4) — P. 658–663.
24. Gupta M.K. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis/ Gupta M.K., Quin R.Y. // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol.9 №3. — P. 1144–1155.
25. Carmeliet P. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis / P. Carmeliet, R. K. Jain // Nature. — 2011. — Vol.473 (7347). — P. 298–307.
26. Hu X. Applications of mous glioma models in preclinical trials / Hu X., Holland E.C// Mutat Res.-2012.-Vol.575.-P. 54–65.
27. Niu G. Vascular endothelial growth factor as anti-angiogenic target for cancer therapy/ G. Niu, X. Chen// Current drug targets-2010.-Vol.11(8).-P. 1000–1017.
28. Hesselager G. Using mice to decipher the molecular genetics of brain tumors /Hesselager G., Holland E.C // Neurosurgery. — 2003. — Vol.53. — P. 685–694.
29. Holland E.C. Gliomagenesis: genetic alterations and mous-Models//Nat.Rev.Genet. — 2009. -Vol.2.-P. 120–129.
30. Maher E.A. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter/ Maher E.A., Furnari F.B., Bachoo R. M., et al. //Genes Dev.-2011.-Vol.15.-P.1311–1333.
31. Prayson R.A. Introbserver reproducibility among neuropathology and surgical pathologist in fibrillary astrocitoma grading/ Prayson R.A., Agamanolis D.P., Cohen M.L. et al.//J.Neurol.Sci.-2000.-Vol.175,1.-P. 33–39.
32. Guan L.M. Early changes measured by CT perfusion imaging in tumor microcirculation following radiosurgery in rat C6 brain gliomas. / L.M. Guan, X.X. Qi, B. Xia, Z.H. Li. et al. // Journal of Neurosurgery. — 2011. — № 114(6). — P. 1672–1680.
33. Jain R. Correlation of immunohistologic and perfusion vascular parameters with MR contrast enhancement using image-guided biopsy specimens in gliomas. / R. Jain, J. Narang, J. Gutierrez, L. R. Schultz et. al. // Academic Radiology. — 2011. — № 18(8) — P. 955–962.
34. Schramm P. Dynamic CT perfusion imaging of intra-axial brain tumours: differentiation of high-grade gliomas from primary CNS lymphomas. / P. Schramm, A. Xyda, E. Klotz, V. Tronnier et al. // European Radiology. — 2010. — № 20(10). — P. 2482–2490.
35. Dziubińska M. Role of perfusion imaging in computed tomography in diagnostics of cerebral gliomas. / M. Dziubińska, M. Basiak, M. Konopka et al. // Neurologia i Neurochirurgia Polska. — 2006. — № 40(1). — P. 51–56.
36. Grand S. MR and CT perfusion imaging of the brain: principles and clinical applications/ Grand S., Lefournier V., Krainik A. et al. // J.Radiol.2007-№88-P. 444–471.
37. Huang A.P. Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery/Huang A.P., Tsai J.C., Kuo L.T. et al.//J.Neurosurg.2014;120: P. 473–488.

38. Xyda A. Brain volume perfusion CT performed with 128-detector row CT system in patients with cerebral gliomas: a feasibility study. / A. Xyda, U. Haberland, E. Klotz, H.C. Bock et al. // *European Radiology*. — 2011. — № 21(9). — P. 1811–1819.
39. Поздняков А.В. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике заболеваний головного мозга // дис. д-ра мед. наук: 14,00,19/. Поздняков Александр Владимирович — СПб., 2001. — 246 с.
40. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине / под ред. П.А. Ринка // М.: Геотар-Мед. — 2003. — 247.
41. Ионин Б.И. ЯМР-спектроскопия в органической химии. / Б.И. Ионин, Б.А. Ершов, А.И. Кольцов. — Л.: Химия, 1983. — 272 с.
42. Подопрigора А.Е. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в нейрорентгенологии. / А.Е. Подопрigора, И.Н. Пронин, Л.М. Фадеев // *Медицинская Визуализация*. — 2000. — №4. — С. 86–91.
43. Труфанов Г.Е. Магнитно-резонансная спектроскопия. Руководство для врачей. / Г.Е. Труфанов, Л.А. Тютин // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. — 239 с.
44. Оскользин А.В. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии по водороду в характеристике опухолей головного мозга. // дис. канд. мед. наук: 14,00,19 / Оскользин Алексей Валерьевич -СПб., 2007. — 206с.
45. Гранов А.М. Позитронная эмиссионная томография. Руководство для врачей. / А.М. Гранов, Л.А. Тютин. — СПб.: Фолиант, 2008. — 368 с.
46. Костеников Н.А. Сравнительное изучение особенностей визуализации глиальных опухолей при ПЭТ с различными туморотропными радиофармпрепаратами. / Н.А. Костеников, Н.П. Фадеев, Л.А. Тютин, с соавт. // *Медицинская визуализация*. — 2013. — №2. — С. 83–90.
47. Haubner R. PET radiopharmaceuticals in radiation treatment planning — Synthesis and biological characteristics. / R. Haubner // *Radiotherapy and Oncology*. — 2010. — № 96(3). — P. 280–87.
48. Glaudemans A.W. Value of ^{11}C -methionine PET in imaging brain tumours and metastases. / A.W. Glaudemans, R.H. Enting, M.A. Heesters, et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. — 2013. № 40(4). — P. 615–635.
49. Корсаков М.В. Руководство по ПЭТ радиохимии. / М.В. Корсаков.// СПб.: Теза, 2002. — 180с.
50. Gulyás B. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. / B. Gulyás, C. Halldin // *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. — 2012. — № 56(2). — P. 173–190.
51. Chen K. Synthesis of magnetic spherical polyelectrolyte Brushes. / K.Chen, Y. Zhu, Y. Zhang et al. // *Macromolecules*. — 2011. — № 44(3). — P. 632–639.
52. Okamoto S. Semiquantitative analysis of C-11 methionine PET may distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions. / S. Okamoto, T. Shiga, N. Hattori, N. Kubo et al. // *Annals of Nuclear Medicine*. — 2011. — № 25(3) — P. 213–220.
53. Herrmann K. Comparison of visual and semiquantitative analysis of ^{18}F -FDOPA-PET-CT for recurrence detection in glioblastoma patients. / K. Herrmann, J. Czernin, T. Cloughesy, et al. // *Neuro-Oncology*. — 2014. — № 16(4). — P. 603–609.
54. Boss A. Hybrid PET/MRI of Intracranial Masses: Initial Experiences and Comparison to PET/CT / A. Boss, S.A. Bisdas, M. Kolb, et al. // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2010.— № 51 (8). — P. 1198–1205.
55. Pichler B.J. Generation of Clinical Multimodality Imaging Applications. / B.J. Pichler, A. Kolb, T. Nagele, H.P. Schlemmer // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2010. — № 51. — P. 333–336.
56. Zaidi H. An outlook on future design of hybrid PET/MRI systems. / H. Zaidi, A. Del Guerra // *Medical Physics*. — 2011. — № 38(10). — P. 5667–5689.
57. Hong H. Positron emission tomography imaging of prostate cancer / H. Hong, Y. Zhang, J. Sun, W. Cai // *Amino Acids*. — 2010. — № 39(1) — P. 11–27.
58. Herholz K. Brain tumors. / K. Herholz, K.J. Langen, C. Schiepers, J.M. Mountz // *Seminars in nuclear medicine*. — 2012. — № 42(6). — P. 356–370.
59. Лишманов Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова // в 2-х т. — Томск: STT. — 2010.
60. Jacobson M. S. PET Radiochemistry and Radiopharmacy / M.S. Jacobson, R.A. Steichen, P.J. Peller // *PET-CT and PET-MRI in Oncology*. — 2012. — P. 19–30.
61. Galldiks N. ^{11}C -L-methionine positron emission tomography in the management of children and young adults. / N. Galldiks, L.W. Kracht, F. Berthold et al. // *Journal of Neurooncology*. — 2010. — № 96. — P. 231–239.
62. Sandu N. Current Molecular Imaging of Spinal Tumors in Clinical Practice. / N. Sandu, G. Pöpper, M. -E. Toubert, et al. // *Molecular Medicine*. — 2011. — № 17(3–4). — P. 308–316.
63. Скворцова Т.Ю. Дополнительные возможности позитронноэмиссионной томографии в первичной диагностике церебральных опухолей. / Т.Ю. Скворцова, З.Л. Бродская, Е.С. Малахова, С.В. Медведев // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2010. № 4. — С. 5–17.
64. Onishi M. Angiogenesis and invasion in glioma. / M. Onishi, T. Ichikawa, K. Kurozumi, I. Date // *Brain tumor pathology*. — 2011. — № 28 (1). — P. 13–24.
65. Singhal T. ^{11}C -methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with ^{18}F -FDG PET and contrast enhancement on MRI. / T. Singhal, T.K. Narayanan, M.P. Jacobs, C. Bal, J.C. Mantil // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2012. — № 53(11). — P. 1709–1715.

66. Ullrich R.T. Methyl-L-¹¹C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. / R.T. Ullrich, L. Kracht, A. Brunn, et al. // Journal of Nuclear Medicine. — 2009. — № 50(12). — P. 1962–1968.
67. Nihashi T. PET in the clinical management of glioma: evidence map. / T. Nihashi, I.J. Dahabreh, T. Terasawa // American Journal of Roentgenology. — 2013. — № 200(6). — P. 654–660.
68. Pirotte B.J.M. Clinical impact of integrating positron emission tomography during surgery in 85 children with brain tumors / B.J.M. Pirotte, A. Lubansu, N. Massager, et al. // Journal of Neurosurgery: Pediatrics. — 2010. — № 5(5). — P. 486–499.
69. Grosu A.L. PET for radiation treatment planning of brain tumours. / A.L. Grosu, W.A. Weber // Radiotherapy and Oncology. — 2010. — № 96(3). — P. 325–327.
70. Скворцова Т.Ю. Сравнительная оценка радиофармпрепаратов в ПЭТ-диагностике опухолей головного мозга. / Т.Ю. Скворцова, З.Л. Бродская, М.С. Рудас, с соавт. // Медицинская визуализация. — 2001. — № 1. — С. 67–74.
71. Fueger B.J. Correlation of 6-¹⁸F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas / B.J. Fueger, J. Czernin, T. Cloughesy, et al. // Journal of Nuclear Medicine. — 2010. — № 51(10). — P. 1532–1538.
72. Lieberman B.P. PET imaging of glutaminolysis in tumors by ¹⁸F(²S,⁴R)4-fluoroglutamine / Lieberman B.P, Ploessl K, Wang L, et al. // Journal of nuclear medicine. — 2011. — № 52(12). — 1947–1955.
73. Basu S. Molecular imaging (PET) of brain tumors. / S. Basu, A. Alavi // 2011. — № 17(3). — P. 271–276.

УДК 616–073.756.8:616–006.44(048.8)

¹Асланиди И.П., ¹Мухортова О.В., ¹Катунина Т.А., ²Демина Е.А.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ, В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ — ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

¹ ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, отдел ядерной диагностики, 119049 Москва, Ленинский пр-кт, д. 8

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение химиотерапии гемобластозов НИИ КО, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

Для переписки

Мухортова Ольга Валентиновна — д.м.н., старший научный сотрудник центра позитронно-эмиссионной томографии отдела ядерной диагностики, 121552 Москва, Рублевское шоссе, д. 135; e-mail: petom@mail.ru.

Реферат

Клетки большинства агрессивных лимфом характеризуются высоким гликолизом, поэтому они могут быть выявлены при выполнении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с использованием фтордезоксиглюкозы, меченной фтором-18 (¹⁸F-ФДГ). Выполнение ПЭТ/КТ позволяет в рамках одного исследования оценить метаболические и структурные особенности тканей и превосходит по точности каждый из методов при их отдельном использовании. Соответственно международным рекомендациям, при лимфомах, активно накапливающих ¹⁸F-ФДГ, выполнение ПЭТ/КТ для определения стадии заболевания, а также для оценки эффективности лечения является «золотым стандартом». При указанных лимфомах метод широко используется для ранней оценки ответа на лечение и, соответственно, для ранней диагностики химиорезистентности, а при проведении клинических исследований — для выявления больных, которым лечение может быть редуцировано или интенсифицировано. Современным стандартом является визуальная оценка результатов ПЭТ/КТ по 5 бальной шкале Deauville. Иные направления применения ПЭТ/КТ при других вариантах лимфом, множественной миеломе и других онкогематологических заболеваниях находятся в процессе изучения.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, современные стандарты, лимфомы, миеломная болезнь.

Aslanidi I.P., Mukhortova O.V., Katunina T.A., Demina E.A.

CLINICAL APPLICATION OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY COMBINED WITH COMPUTED TOMOGRAPHY IN ONCOHEMATOLOGY — ADVANTAGES AND LIMITATIONS

Abstract

Cells of most aggressive lymphomas are characterized by high glycolysis, so that they can be detected by PET/CT with fluorine-18 labeled fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG). Hybrid PET/CT provides evaluation of metabolic and structural features of tissues in the single study, and superior in accuracy than each of the methods (PET and CT) used alone. PET/CT is the «gold standard» for staging and response assessment of FDG-avid lymphomas according to the international clinical recommendations. This method is widely used for early response assessment and thus in early diagnosis of chemoresistance, in clinical trials — for identifying patients for treatment reduction or escalation. The current standard is the visual assessment of PET/CT results by Deauville 5-point scale scoring system. Other areas of PET/CT application in different types of lymphomas, multiple myeloma and other hematologic diseases under review.

Key words: PET/CT, a modern standard, lymphoma, multiple myeloma.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

В клинической онкогематологии с каждым годом все шире используют позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией. Метод с высокой эффективностью применим на различных этапах диагностики и лечения, а также для определения прогноза. Наиболее изученным направлением является использование ПЭТ/КТ у больных лимфомами.

Лимфомы

Клетки большинства наиболее часто встречающихся лимфом характеризует высокий уровень гликолиза, и поэтому они активно накапливают фтордезоксиглюкозу, меченную фтором-18 (¹⁸F-ФДГ) — радиофармпрепарат, который в настоящее время является основным в клинической ПЭТ-диагностике. Активное накопление ¹⁸F-ФДГ в очагах специфического пора-

жения определяется при лимфоме Ходжкина и при агрессивных неходжкинских лимфомах — диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ), первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме, фолликулярной лимфоме 3 цитологического типа, лимфоме из клеток мантии, лимфоме Беркитта, анапластической крупноклеточной лимфоме, экстранодальной НК/Т-клеточной лимфоме назального типа. При этих типах лимфом результаты ПЭТ/КТ имеют высокую точность [1].

Индолентные НХЛ, такие как лимфоцитарная лимфома, фолликулярная лимфома 1–2 цитологических типов, экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, а также большинство первичных кожных лимфом характеризует низкая интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ, а, значит, — невысокая точность результатов ПЭТ/КТ. Кроме того, следует выделить группу лимфом, активно накапливающих ^{18}F -ФДГ, но с частым экстранодальным поражением органов, в которых препарат определяется в физиологических условиях — лимфоидной ткани рото- и носоглотки, желудка, кишечника, почек, яичников, яичек, мочевого пузыря, из-за чего точность диагностики поражения указанных органов при использовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ также достаточно низка. И хотя указанные типы лимфом не включены в официальные рекомендации для использования ПЭТ/КТ в рутинной практике, в определенных клинических ситуациях результаты ПЭТ/КТ у этих больных имеют важное значение [2].

В соответствии с последней редакцией международных рекомендаций, при лимфомах, активно накапливающих ^{18}F -ФДГ, в рутинной клинической практике «золотым стандартом» признано использование ПЭТ/КТ до начала лечения на этапе стадирования для определения распространенности заболевания и после завершения первичного лечения для оценки его эффективности [3].

Оценка распространенности заболевания

Определение исходной стадии патологии у пациентов, страдающих лимфомами, играет важную роль для выбора оптимального лечения, эффективность которого, в свою очередь, влияет на исход болезни.

До начала 2000-х гг. стадирование лимфом проводили по результатам ультразвукового исследования, компьютерной томографии — ведущего метода диагностической визуализации, а также по клинко-лабораторным данным и результатам биопсии костного мозга. Основными ограничениями КТ при стадировании лимфом являются:

- сложности в выявлении диффузного поражения селезенки и печени,
- невозможность диагностики вовлечения в процесс лимфатических узлов нормальных размеров,
- недооценка поражения костного мозга [4].

Результаты многих исследований доказали, что ПЭТ/КТ является более точным методом определения стадии заболевания по сравнению с КТ с внутривенным контрастированием и ПЭТ при выполнении этих процедур отдельно [5–7]. И хотя использование ПЭТ/

КТ приводит к изменению оценки стадии заболевания (преимущественно в сторону ее повышения) у 10–30 % пациентов, страдающих лимфомами, влияние этих результатов на выбор лечения и исход менее значимо [8]. Результаты двух последних мета-анализов свидетельствуют о том, что ПЭТ/КТ является наиболее точным методом стадирования лимфом и по сравнению с МРТ, но данные о возможностях комбинированного исследования ПЭТ/МРТ на сегодняшний день ограничены [9, 10]. В соответствии с международными рекомендациями с 2007 г. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ интегрирована в диагностический алгоритм определения стадии и оценки эффективности лечения лимфом, активно накапливающих ^{18}F -ФДГ с исходно нодальным поражением и ДВКЛ с первичным экстранодальным поражением. Также предложены критерии оценки других лимфом с первичным экстранодальным поражением и с поражением кожи без применения ПЭТ по результатам других, традиционно используемых методов диагностики [2, 3, 11–13].

Следует отметить, что для выявления поражения ЦНС, в частности головного мозга, основным методом диагностики остается МРТ. Это связано с высоким физиологическим накоплением ^{18}F -ФДГ в сером веществе головного мозга, что делает невозможным выявление патологических очагов накопления препарата при ПЭТ-исследовании.

Точная оценка состояния костного мозга у больных лимфомами чрезвычайно важна. ПЭТ/КТ позволяет диагностировать изолированное поражение костного мозга и костей скелета, их сочетанное поражение, а также дифференцировать указанные процессы. В мета-анализе, включавшем данные 955 пациентов с впервые диагностированной ЛХ, суммарная чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в диагностике поражения костного мозга составили 96,9 и 99,7 % соответственно [14]. У первичных больных ДВКЛ (группа из 654 больных) аналогичные показатели ПЭТ/КТ составили 88,7 и 99,8 % соответственно и превосходили результаты МРТ [15]. Исследования показали, что при негативных результатах ПЭТ/КТ у больных ЛХ и ДВКЛ поражение костного мозга диагностируется чрезвычайно редко — небольшое количество ложноотрицательных результатов отмечено у больных ДВКЛ при диффузном типе процесса в костном мозге и объеме его поражения не более 10–20 % [16–18]. Отметим, что в этих случаях речь идет о некорректной трактовке результатов ПЭТ/КТ в отношении диффузно повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге, которое может быть расценено как реактивный процесс.

В соответствии с последней редакцией международных рекомендаций биопсия костного мозга исключена из диагностического алгоритма стадирования и рестадирования ЛХ и ДВКЛ при отрицательных результатах ПЭТ/КТ в отношении поражения костного мозга. Исключение может составлять лишь небольшая группа пациентов с распространенными стадиями ДВКЛ, у которых выявление поражения костного мозга может влиять на лечебный план. Этим больным целесообразно выполнять биопсию костного мозга даже при негативных результатах ПЭТ [2, 3].

Опыт, накопленный в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, свидетельствует, что точность диагностики поражения костного мозга у больных лимфомами не отличается от точности диагностики поражения других очагов (нодальных или экстранодальных) при конкретном гистологическом типе лимфомы. Поэтому у всех пациентов с выявленным активным накоплением ^{18}F -ФДГ в очагах поражения и негативными ПЭТ-данными в отношении поражения костного мозга биопсия костного мозга может быть исключена из алгоритма обследований [19].

При индолентных лимфомах и лимфомах с нерегулярным типом накопления ^{18}F -ФДГ (например, при лимфоме из клеток мантии), как уже отмечалось, результаты ПЭТ/КТ имеют невысокую точность, чувствительность метода в диагностике диффузного типа поражения костного мозга составляет около 50 %, биопсия костного мозга остается «золотым стандартом» диагностики его поражения [20, 21].

Оценка эффективности лечения

ПЭТ/КТ для определения полноты ремиссии

Согласно международным рекомендациям, после завершения первичного лечения для оценки полноты ремиссии ПЭТ/КТ у больных, страдающих лимфомами, активно накапливающими ^{18}F -ФДГ, является «золотым стандартом». Отрицательные данные ПЭТ/КТ на указанном этапе лечения с высокой точностью свидетельствуют о полном ответе на лечение и приравниваются к полной ремиссии [2, 3].

Результаты мета-анализа показали, что чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в диагностике резидуальной активности болезни при ЛХ составили 84 и 90 %, при НХЛ — 72 и 100 % соответственно [22]. Таким образом, эти данные свидетельствуют, что негативный ПЭТ-скан после завершения лечения не исключает наличие минимальной резидуальной болезни.

Как известно, после завершения первичного лечения около 60 % больных ЛХ и около 40 % пациентов, страдающих агрессивными НХЛ, имеют резидуальные массы, которые в 30–64 % случаев имеют метаболическую активность [5, 23–26]. Частота выявления рецидивов у таких больных после завершения первичного лечения в различных исследованиях существенно отличается и составляет от 62 до 100 % [27–29].

Поэтому позитивные результаты ПЭТ/КТ после завершения лечения, свидетельствующие о его неэффективности и необходимости начала более интенсивной терапии, должны быть подтверждены данными других методов диагностики, предпочтительнее — с гистологической верификацией [2, 3].

Соблюдение рекомендуемых сроков обследования больных после завершения первичного лечения (непосредственно перед началом лучевой терапии, если она планируется; через 4–6 нед после завершения химиотерапии), позволяет существенно повысить точность ПЭТ/КТ в оценке эффективности лечения [2, 3].

Использование ПЭТ/КТ для наблюдения за пациентами после лечения для ранней диагностики рецидива лимфомы (ЛХ и НХЛ) в соответствии с

международными рекомендациями признано целесообразным [2, 3]. Это связано с высоким уровнем ложноположительных результатов ПЭТ: прогностическое значение позитивных ПЭТ-данных, выявленных в процессе наблюдения у пациентов, страдающих ЛХ, составляет 28 %, у больных, страдающих НХЛ — 21 %, тогда как прогностическое значение негативных ПЭТ-данных остается по-прежнему очень высоким — 100 % при ЛХ [30, 31].

Несмотря на надежду идентифицировать по данным ПЭТ/КТ группу пациентов с высоким риском рецидива, в которой раннее начало лечения привело бы к улучшению исхода заболевания, в настоящее время нет исследований, подтверждающих повышение общей выживаемости у лиц с рецидивами заболевания, выявленным по ПЭТ, по сравнению с пациентами, рецидивы у которых выявлены клинически [32, 33]. Влияние же ранней диагностики рецидива заболевания и, соответственно, раннего начала лечения на исход на сегодняшний день также остается малоизученным [34].

Для суждения об эффективности лечения результаты ПЭТ оценивают визуально по 5-бальной шкале Deauville, в соответствии с которой интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге сравнивают с фоновым в средостении и печени:

- | | | |
|----------|---|---|
| 1 балл | — | отсутствие накопления ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге; |
| 2 балла | — | накопление ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге не превышает фоновое в средостении; |
| 3 балла | — | накопление ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге выше, чем в средостении, но не превышает накопление препарата в печени; |
| 4 балла | — | накопление ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге умеренно выше, чем в печени; |
| 5 баллов | — | накопление ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге существенно выше, чем в в печени, и/или определяется появление новых очагов заболевания; |
| X | — | появление новых патологических очагов накопления ^{18}F -ФДГ, вероятнее всего, не связанных с лимфомой [35]. |

Результаты ПЭТ позволяют дифференцировать четыре вида ответа на лечение [3]:

1. Полный метаболический ответ, которому соответствует ответ в первоначально выявленных областях поражения в 1; 2 и 3 балла по шкале Deauville, независимо от наличия или отсутствия резидуальной массы, без появления новых очагов заболевания. При оценке после завершения первичного лечения полный метаболический ответ приравнивается к полной ремиссии. При оценке промежуточной ПЭТ (после 2-го цикла ПХТ) результаты в 1; 2 и 3 балла в рутинной практике свидетельствуют о наличии ответа на лечение (отсутствие химиорезистентности). У пациентов, включенных в научные клинические исследования, которым проводят

- ПЭТ-адаптированную стратегию лечения, к полному метаболическому ответу приравнивают ответ в 1 и 2 балла, ответ в 3 балла считается недостаточным для возможности редукции терапии.
2. Частичный метаболический ответ, которому соответствует ответ в первоначально выявленных областях поражения в 4 и 5 баллов по шкале Deauville со снижением интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ по сравнению с исходными данными до начала лечения, без появления новых очагов заболевания. Такой ответ свидетельствует о наличии резидуальной активности заболевания.
 3. Стабилизация (или отсутствие метаболического ответа) — 4 и 5 баллов по шкале Deauville в резидуальных массах без значимого изменения интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ по сравнению с исходными данными до начала лечения, без появления новых очагов заболевания.
 4. Прогрессирование — 4 и 5 баллов по шкале Deauville в резидуальных массах с увеличением интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ по сравнению с исходными данными до начала лечения и/или с появлением новых очагов заболевания.

Промежуточный ПЭТ-скан

Исследования показали, что при лимфомах метаболический ответ на лечение развивается очень быстро и существенно опережает появление соответствующих морфологических изменений [36]. Результаты ПЭТ/КТ, выполненной после первых 2–3 циклов ПХТ позволяют предсказать ответ на лечение, с высокой точностью стратифицировать пациентов с хорошим и плохим прогнозом, что, в свою очередь, дает возможность персонализировать лечение [37–39]. Такой подход получил название риск-адаптированная (или ПЭТ-адаптированная) стратегия лечения. Предполагается, что он улучшает окончательные результаты лечения, так как исключает недолечивание пациентов, плохо отвечающих на стандартную терапию, позволяя на ранних сроках интенсифицировать лечение и провести его в необходимом объеме. С другой стороны, такой подход исключает перелечивание группы больных низкого риска с хорошим ответом на лечение, у которых возможна редукция первоначально запланированного объема лечения без ухудшения отдаленных результатов, что существенно уменьшает вероятность развития серьезных побочных эффектов, влияющих на качество жизни пациентов [37, 40]. Доказано, что при ЛХ результаты промежуточного ПЭТ-сканирования имеют более высокое прогностическое значение, чем традиционно используемый международный прогностический индекс IPS [41].

В рутинной практике результаты промежуточного ПЭТ-скана позволяют на ранних этапах терапии выявить химиорезистентность, коррекция лечения по данным промежуточной ПЭТ можно проводить только в случае выявления прогрессирования [3, 40].

Оценка распространенности процесса при рецидивах лимфом

По данным ПЭТ/КТ не отличается от изложенных выше принципов оценки прогноза больных с впервые выявленными лимфомами [2, 3, 8].

Оценка прогноза при высокодозной полихимиотерапии с ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

У пациентов с рецидивом лимфомы или с наличием резистентной формы заболевания, которым планируется ВДХТ с аутоТГСК, прогностическое значение имеют результаты ПЭТ, выполненной после индукционной терапии II линии (терапии «спасения»). Независимо от режима терапии «спасения», данные всех исследований однозначны: у больных с ПЭТ «+» результатами, полученными перед ВДХТ с аутоТГСК, выживаемость без прогрессирования низкая и составляет 23–41 %, тогда как у пациентов с полным метаболическим ответом (ПЭТ «–» результатами) существенно выше — 71–82 % [42–46]. Эти данные послужили основанием для дискуссии о необходимости достижения полного метаболического ответа перед высокодозным этапом и нецелесообразности проведения ВДХТ с аутоТГСК больным с позитивным ПЭТ-сканом [46]. В исследовании Thomson et al. ПЭТ-адаптированная стратегия лечения использовалась у 61 больного ЛХ перед ВДХТ с аутоТГСК. Пациентам, достигшим полной ремиссии по данным ПЭТ (1–3 балла по Deauville), проводили ВДХТ с аутоТГСК, а пациентам, у которых была достигнута только стабилизация заболевания, при наличии донора проводили ВДХТ с аллоТГСК. Трехлетние выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в группе после аутоТГСК составили 86 и 93 %, а в группе после аллоТГСК — 68 и 88 % соответственно [47]. Данные исследований о прогностического значения результатов ПЭТ, выполненной после ТГСК, противоречивы [45, 48].

Трансформация лимфомы

ПЭТ/КТ рекомендуется выполнять для диагностики трансформации индолентных лимфом, поскольку выявление высокого уровня накопления ^{18}F -ФДГ в очаге заболевания у пациента, страдающего индолентной лимфомой, с высокой вероятностью свидетельствует о ее трансформации в агрессивную лимфому. Результаты ПЭТ/КТ у этих больных следует использовать для выбора места биопсии, которую следует выполнять из очагов с максимальной метаболической активностью [2, 3].

Аналогичные принципы применения ПЭТ/КТ существуют для диагностики синдрома Рихтера [49, 50].

Лимфома Ходжкина

Ряд исследований доказал возможность использования результатов промежуточной ПЭТ и ПЭТ после завершения первичного лечения для прогнозирования исхода ЛХ — выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. И хотя позитивный промежуточный ПЭТ-скан при ЛХ ассоциируется со снижением

указанных показателей, его прогностическое значение достаточно низкое — 53,8 %, тогда как прогностическое значение негативного промежуточного ПЭТ-скана приближается к 100 %, т.е. практически все больные с негативными результатами промежуточной ПЭТ имеют хороший прогноз [51].

Некоторые авторы считают, что у пациентов, страдающих ЛХ, прогностическое значение имеют не только результаты ПЭТ, а сочетанная оценка ПЭТ — и КТ-данных. Пациенты с позитивным промежуточным ПЭТ-сканом и слабым уменьшением объема опухоли по данным КТ имеют значительно более высокий риск прогрессирования заболевания или его рецидива [52].

Исследования последних лет направлены на изучение возможности модификации лечения ЛХ на основании ПЭТ-данных.

Анализируются два основных направления:

- 1) редукция стандартной ПХТ у больных с негативной промежуточной ПЭТ и ее интенсификация у больных с позитивной промежуточной ПЭТ;
- 2) идентификация по результатам ПЭТ больных, нуждающихся в проведении адъювантной лучевой терапии.

Интересно исследование Girinsky et al., которые показали: выполнение ПЭТ до лечения позволяет улучшить по сравнению с КТ оконтуривание пораженных лимфоузлов, подлежащих облучению, что повышает эффективность ЛТ без ненужного увеличения объема полей облучения [53].

В исследовании UK RAPID (Radford et al.) прослежены судьбы 602 пациентов, страдавших ранними стадиями ЛХ, с негативными результатами промежуточной ПЭТ (соответственно критериям Deauville) после 3 циклов ПХТ по схеме ABVD. Больные рандомизировались на две группы: получавшие и не получавшие лучевую терапию. Несмотря на меньшую частоту рецидивов в группе больных, получивших лучевую терапию (3,8 % против 9,5 %), 3-летняя выживаемость без прогрессирования достоверно не различалась и составила 94,6 % против 90,8 % соответственно. Авторы сделали вывод, что при ранних стадиях ЛХ у больных с негативными результатами промежуточной ПЭТ консолидирующая ЛТ может быть исключена из лечения [37].

Другое крупное исследование аналогичной группы больных (Европейское исследование H10, Raemaekers et al., 1137 больных с ранними стадиями ЛХ) выявило прямо противоположные результаты. По исходным характеристикам пациенты были рандомизированы на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, часть из них получала стандартное лечение (ABVD и консолидирующая ЛТ), другая часть — лечение, базирующееся на данных промежуточной ПЭТ: ПЭТ-негативные больные группы благоприятного прогноза получали 2 дополнительных цикла ABVD, в группе неблагоприятного прогноза — 4 дополнительных курса ABVD. В обоих случаях — без ЛТ. ПЭТ «+» больным лечение интенсифицировали. Промежуточный анализ показал, что 1,1-летняя выживаемость без прогрессирования у ПЭТ «—» больных составила: в группе благоприятного прогноза при стан-

дартном химиолучевом лечении — 100 %, в подгруппе без ЛТ — 94,9 %; в группе неблагоприятного прогноза при стандартном лечении — 97,3 % и в подгруппе без ЛТ — 94,7 %. В связи с увеличением количества ранних рецидивов у больных, которым не проводилась консолидирующая ЛТ, эта часть исследования была прекращена. Однако авторы признают, что для анализа прогностического значения промежуточной ПЭТ в данной группе требуется более длительное наблюдение, в процессе которого реализуются отсроченные побочные эффекты ЛТ [54].

Различная трактовка полученных результатов инициировала проведение в 2015 г. мета-анализа, в который были включены три крупных рандомизированных исследования с 1480 ПЭТ «—» по промежуточному скану пациентов (Picardi, UK NCRI RAPID и H10). Результаты мета-анализа показали, что при ранних стадиях ЛХ выживаемость без прогрессирования у больных, получивших ПЭТ-адаптированное лечение (без консолидирующей ЛТ) была достоверно ниже, чем у пациентов после стандартного лечения [55].

В исследовании GHSCHD15 сравнивали эффективность лечения распространенных стадий ЛХ при стандартном лечении и при проведении ПЭТ-адаптированной ЛТ после 6 циклов эскалированного BEACOPP. В этом исследовании только 11 % больных получили ЛТ на остаточные ткани массой более 2,5 см. Авторы пришли к выводу, что 6 циклов эскалированного BEACOPP с последующей ПЭТ-адаптированной ЛТ более эффективны и менее токсичны по сравнению с 8 циклами эскалированного BEACOPP [56].

Таким образом, данные о целесообразности проведения ПЭТ-адаптированной ЛТ у больных ЛХ на сегодняшний день неоднозначны и требуют дальнейшего анализа до их внедрения в рутинную практику.

Несколько исследовательских групп изучали гипотезу, согласно которой ранняя интенсификация терапии пациентам с позитивным промежуточным ПЭТ-сканом может повысить эффективность лечения и улучшить прогноз заболевания по сравнению с показателями при стандартном лечении.

Gallamini et al. проанализировали результаты терапии 219 больных с распространенными стадиями ЛХ, которым проведено ПЭТ-адаптированное лечение после 2 циклов ABVD. Пациентам с негативными промежуточными ПЭТ-данными лечение продолжали в прежнем режиме, больным с позитивными ПЭТ-сканами ПХТ интенсифицировали и меняли на BEACOPP. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе в целом составила 91 %, в подгруппе ПЭТ-негативных больных — 95 %, в подгруппе ПЭТ-позитивных — 62 %. Авторы считают, что результаты промежуточной ПЭТ позволяют выделить подгруппу больных, нуждающихся в интенсификации терапии, и что ранняя интенсификация лечения улучшает его эффективность. С другой стороны, такой подход позволяет исключить необоснованное проведение высокотоксичных режимов терапии больным, хорошо отвечающих на ABVD [57].

В аналогичном исследовании 2016 г. американской группы авторов (336 больных с распространенными стадиями ЛХ) получены сходные показатели:

двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе ПЭТ-позитивных больных составила 64 % вместо ожидаемой от 15 % до 30 %. Авторы делают вывод, что ПЭТ-адаптированная стратегия лечения с его интенсификацией на основании данных промежуточной ПЭТ является многообещающей для данного контингента больных [58].

В исследовании RATHL на основании результатов промежуточной ПЭТ изучали возможность снижения токсичности ПХТ за счет исключения из схемы лечения блеомицина. После проведения 2 стандартных циклов ABVD больным с ПЭТ «—» результатами проводили 4 дополнительных цикла ABVD или AVD. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в указанных группах больных существенно не отличалась и составила 85,4 % и 84,4 % соответственно [59].

Результаты израильской исследовательской группы ($n = 356$) демонстрируют возможность деэскалации лечения ЛХ больным с негативным промежуточным ПЭТ-сканом [60]. Для исходного лечения больные были стратифицированы по международному прогностическому индексу: при IPS, равном 0 и 1, больные получали 2 цикла ABVD, все остальные пациенты исходно получали 2 цикла эскалированного BEACOPP. Дальнейшая терапия проводилась в зависимости от результатов промежуточной ПЭТ: ПЭТ «—» больным лечение продолжалось в прежнем режиме — проводилось 4 дополнительных цикла ABVD; ПЭТ «+» больным лечение интенсифицировалось — проводилось 4 цикла эскалированного BEACOPP с консолидирующей ЛТ при исходном массивном поражении. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования при ранних стадиях ЛХ составила 89 % (91 и 74 % у ПЭТ «—» и ПЭТ «+» больных соответственно), при распространенных стадиях — 85 % (86 и 75 % у ПЭТ «—» и ПЭТ «+» больных соответственно). По исходному IPS указанные группы больных не различались.

Французская исследовательская группа (LYSA) изучает возможность редукции терапии после 2 циклов эскалированного BEACOPP до 4 циклов ABVD у больных с негативными результатами промежуточной ПЭТ, пока данные в процессе анализа [61].

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют, что при ЛХ результаты промежуточной ПЭТ имеют важное прогностическое значение и могут быть использованы для коррекции проводимой терапии, однако конкретные пути реализации ПЭТ-адаптированного лечения в настоящее время продолжают изучать и в рутинной практике не используют.

Неходжкинские лимфомы

Ряд исследователей показал, что у больных агрессивными НХЛ результаты промежуточной ПЭТ так же, как и при ЛХ, имеют прогностическое значение. В частности, при ДВКЛ значение результатов промежуточной ПЭТ для прогноза исхода заболевания превосходит по точности значение международного прогностического индекса [39]. Причем все исследователи отмечают высокое прогностическое значение негативных результатов промежуточной ПЭТ — от 73 до 86 % в различных исследованиях, тогда как прогностиче-

ское значение позитивных результатов промежуточной ПЭТ более вариабельно — от 18 до 74 % [62]. Высокий уровень ложноположительных результатов ПЭТ, вероятнее всего, обусловлен применением иммунотерапии у больных, страдающих агрессивными НХЛ. Итоги одного из последних исследований подтвердили, что при ДВКЛ (65 больных, леченных R-CHOP-14 и последующими 3 консолидирующими циклами ICE) результаты промежуточной ПЭТ после 2 циклов ПХТ являются прогностически значимыми. Это важно для оценки как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости. Авторы полагают, что при использовании риск-адаптированной стратегии лечения следует опираться только на негативные результаты промежуточной ПЭТ, тогда как изменение лечения на основании позитивных ПЭТ-данных на сегодняшний день малообоснованно [63]. В исследовании Mamot et al. (данные 138 больных с различными стадиями ДВКЛ, леченных 6 циклами R-CHOP-14 с 2 последующими циклами ритуксимаба; промежуточная ПЭТ выполнялась после 2 циклов ПХТ) существенной разницы в 2-летней общей выживаемости у больных с негативными (1–3 балла по шкале Deauville) и позитивными (4 и 5 баллов по шкале Deauville) результатами промежуточной ПЭТ выявлено не было — 91 и 88 % соответственно ($p = 0,46$). Авторы делают вывод, что у больных ДВКЛ, леченных по схеме R-CHOP, результаты промежуточной ПЭТ имеют ограниченное значение и в настоящее время не могут быть использованы для изменения терапии [64].

Оценка полноты ремиссии у больных ДВКЛ после завершения иммунохимиотерапии предполагает примерно аналогичные результаты — высокое прогностическое значение негативных данных ПЭТ (88–100 %) и очень вариабельное (15–89 %) прогностическое значение позитивных данных ПЭТ [2]. Тем не менее, общепризнано, что на сегодняшний день в оценке состояния резидуальной массы у больных, страдающих агрессивными НХЛ, результаты ПЭТ существенно превосходят по точности другие методы диагностики [2, 3].

Ряд исследователей изучал значение результатов ПЭТ/КТ для решения вопроса о необходимости проведения консолидирующей лучевой терапии при ДВКЛ. Так Sehn et al. получили высокие показатели выживаемости без прогрессирования (79 %) и общей выживаемости (87 %) в группе больных ($n = 150$) при использовании ПЭТ-адаптированной стратегии лечения [65]. В этом исследовании промежуточную ПЭТ выполняли после 4 циклов R-CHOP: больным с ПЭТ «—» проводили 2 дополнительных цикла R-CHOP, а с ПЭТ «+» — лечение интенсифицировалось (4 цикла R-ICE). ПЭТ после завершения иммунохимиотерапии проводили для принятия решения о необходимости дальнейшей ЛТ — ее выполняли только больным с ПЭТ «+». Авторы делают вывод, что пациентам с ПЭТ «—» результатами консолидирующую ЛТ можно не проводить.

У пациентов, страдающих индолентными НХЛ, результаты ПЭТ не имеют принципиального значения для выбора лечения, так как наличие резидуальной болезни менее важно при завершении терапии.

Большинство исследований касается прогностического значения результатов ПЭТ при фолликулярной лимфоме с массивным поражением. Так, в работе

Dupuis et al. ($n = 121$) выявлено высокое прогностическое значение результатов ПЭТ, проведенной после завершения лечения — выживаемость без прогрессирования в группе больных с ПЭТ «—» результатами составила 87 %, в ПЭТ «+» группе — 51 % [25].

PRIMA-исследование [26] демонстрирует аналогичные результаты по промежуточной ПЭТ при фолликулярной лимфоме с массивным поражением ($n = 122$, промежуточная ПЭТ проводилась после 2 циклов R-CHOP или R-CVP): выживаемость без прогрессирования в течение 42 мес. в группе больных с ПЭТ «+» составила 33 %, а в группе пациентов с ПЭТ «—» — 71 % ($p < 0,001$).

Лишь единичные исследователи изучали прогностическое значение результатов ПЭТ/КТ при других гистологических типах НХЛ. Например, Kedmi et al. проанализировали результаты ПЭТ у 58 больных лимфомой из клеток мантии, получавших R-CHOP. Прогностического значения ни промежуточной, ни посттерапевтической ПЭТ выявлено не было [66].

Также следует отметить, что большинство исследований касаются В-клеточных агрессивных НХЛ, хотя отдельные из них и включают небольшое количество больных Т-клеточными лимфомами. Известно, что наиболее агрессивные типы Т-клеточных лимфом активно накапливают ^{18}F -ФДГ, и поэтому ПЭТ/КТ можно использовать для анализа. С другой стороны, большинство лимфом кожи (например, грибовидный микоз) накапливают ^{18}F -ФДГ слабо. Подозрение на трансформацию этих лимфом может являться одним из направлений применения ПЭТ/КТ. Другое направление использования ПЭТ/КТ при кожных лимфомах — возможность диагностики поражения внутренних органов, что имеет большое значение для коррекции лечения [67].

Еще раз подчеркнем, что результаты исследований, по В-клеточным лимфомам, не могут быть использованы при оценке Т-клеточных лимфом: эта группа лимфом требует отдельного изучения.

Таким образом, ПЭТ/КТ играет важную роль в определении стадии и оценке эффективности лечения больных, страдающих лимфомами различного генеза. Известные преимущества этой современной диагностической технологии по сравнению с другими традиционными методами диагностики, стандартизированные критерии оценки результатов позволяют использовать метод как в научных исследованиях, так и в рутинной практике. В настоящее время в соответствии с международными рекомендациями применение ПЭТ/КТ для определения распространенности ЛХ и агрессивных НХЛ, активно и регулярно накапливающих ^{18}F -ФДГ, является «золотым стандартом». Большие ожидания связаны с использованием метода для определения индивидуальной стратегии лечения больных лимфомами, однако оптимальные алгоритмы коррекции терапии на основании результатов ПЭТ/КТ как при ЛХ, так и при НХЛ на сегодняшний день остаются неопределенными. Наиболее противоречивы мнения о роли результатов промежуточной ПЭТ.

При ЛХ использование этих данных для проведения риск-адаптированной стратегии лечения наиболее изучено. Однако непродолжительный период

наблюдения за больными не позволяет сделать окончательные выводы, поэтому изменение плана лечения по результатам ПЭТ в рутинной клинической практике не рекомендуется, за исключением случаев очевидного прогрессирования заболевания. При агрессивных НХЛ результаты промежуточной ПЭТ, вероятнее всего, также имеют прогностическое значение, однако в настоящее время при применении иммунохимиотерапии они также не могут использоваться для коррекции лечения в рутинной практике. Выполнение ПЭТ/КТ после завершения первичного лечения для оценки полноты ремиссии в настоящее время признано стандартом обследования больных, страдающих ЛХ, агрессивными НХЛ и фолликулярной лимфомой с массивным поражением. Применение ПЭТ/КТ для наблюдения за больными лимфомами с целью раннего выявления рецидива признано экономически неэффективным и в большинстве случаев не рекомендуется. У больных, страдающих индолентными лимфомами, метод используют для диагностики трансформации. Использование ПЭТ/КТ на других этапах лечения лимфом только изучается.

Множественная миелома

Роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных ММ на сегодняшний день изучена недостаточно. Соответственно рекомендациям международной рабочей группы основным методом визуализации очагов заболевания при ММ остается рентгенография [68]. Недостатки рентгенографии хорошо известны — костные очаги заболевания выявляются на достаточно поздних стадиях, частота ложноотрицательных результатов достигает 70 %, метод не позволяет диагностировать поражение костного мозга и экстраоссальные очаги заболевания, а также не дает возможности оценить эффективность лечения [69, 70].

Использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет решить все указанные проблемы. У нелеченных пациентов метод имеет высокую точность в диагностике как костных, так и экстраоссальных очагов заболевания: чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составляют 80–90 % и 80–100 % соответственно [71, 72]. Более чем у половины пациентов при использовании ПЭТ/КТ выявляют дополнительные, неизвестные ранее очаги заболевания. ПЭТ/КТ за счет ПЭТ-компоненты исследования позволяет диагностировать очаги заболевания на ранних стадиях, существенно опережая по времени их появление на рентгенограммах и КТ-изображениях [73].

Доказано, что уровень гликолиза в очагах заболевания коррелирует с агрессивностью его течения. Высокая интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли характерна для быстро прогрессирующего процесса и является независимым прогностическим фактором низкой выживаемости [68, 74, 75].

Кроме того, уровень гликолиза коррелирует также с количеством плазматических клеток, поэтому ПЭТ/КТ может являться альтернативой современного «золотого стандарта» оценки степени поражения костного мозга — биопсии костного мозга [76, 78].

Предполагается, что использование ПЭТ/КТ позволит дифференцировать пациентов с тлеющей (бессимптомной) и симптоматической миеломой — пер-

вых будет характеризовать минимальное накопление ^{18}F -ФДГ в очагах поражения, тогда как последних будет отличать высокий уровень захвата препарата [79, 80].

Так как изменение метаболических процессов опережает по времени наступление соответствующих им структурных изменений, ПЭТ/КТ позволяет уже на ранних этапах оценить эффективность лечения множественной миеломы. Исчезновение метаболической активности в очагах заболевания свидетельствует о хорошем ответе на лечение и ассоциируется с наступлением ремиссии [73, 78, 81–83]. Ряд исследований показал прогностическое значение результатов ПЭТ/КТ у больных множественной миеломой как перед ауто-ТГСК, так и после ее проведения — негативный ПЭТ-скан свидетельствует о хорошем прогнозе [75, 77]. Соответственно, использование ПЭТ/КТ, особенно в комплексе с лабораторными показателями активности болезни, может повысить точность диагностики прогрессирования [84, 85].

Несколько исследований выявили высокую (93 %) чувствительность ПЭТ/КТ в стадировании солитарной плазмцитомы — примерно у 40 % пациентов при ПЭТ/КТ были выявлены дополнительные очаги заболевания, что привело к изменению стадии и запланированного лечения [68, 85, 86].

Перспективы применения ПЭТ в онкогематологии

Более широкое и эффективное использование ПЭТ у онкогематологических больных связано, с одной

стороны, с применением новых радиофармпрепаратов, с другой — с внедрением в клиническую практику новой гибридной технологии ПЭТ/МРТ (ПЭТ, совмещенной с магнитно-резонансной томографией).

Для больных лимфомами наиболее перспективным препаратом для ПЭТ-диагностики, доступным в России, является флюоротимидин, меченный ^{18}F -фтором (^{18}F -ФЛТ). Препарат отражает пролиферативную активность опухолевых клеток и коррелирует с уровнем маркера пролиферации Ki-67 [87, 88]. ^{18}F -ФЛТ можно использовать для ранней диагностики трансформации индолентных лимфом [88]. Однако наиболее серьезным его преимуществом перед ^{18}F -ФДГ является возможность более ранней и точной оценки эффективности лечения, особенно в случаях проведения терапии с использованием ритуксимаба, когда использование ^{18}F -ФДГ может давать высокий процент ложноположительных результатов [89–91]. Именно поэтому наиболее информативным применением ^{18}F -ФЛТ, вероятно, будет, при НХЛ [87, 89–91].

Использование новой гибридной технологии ПЭТ/МРТ позволит объединить сильные стороны ПЭТ и МРТ. Многообещающим выглядит применение ПЭТ/МРТ в ситуациях, когда выполнение МРТ имеет преимущества по сравнению с КТ — при оценке опухолей мягких тканей, органов головы (в том числе головного мозга), шеи, малого таза; в отсутствие лучевой нагрузки и более высокая разрешающая способность делают метод незаменимым для педиатрической онкогематологии — все это открывает широкие возможности использования ПЭТ/МРТ, особенно в сочетании с современными ПЭТ-радиофармпрепаратами [92–94].

Список литературы

1. Weiler-Sagie M., Bushelev O., Epelbaum R., Dann E.J., Haim N., Avivi I. et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients // J. Nucl. Med. — 2010. Vol. 51. — p. 25–30.
2. Barrington S.F., Mikhael N.G., Kostakoglu L., Meignan M., Hutchings M., Mueller S.P. et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the international conference on malignant lymphomas imaging working group // J. Clin. Oncol. — 2014. — Vol. 32. — p. 3048–58.
3. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // J. Clin. Oncol. — 2014. — Vol. 32. — p. 3059–68.
4. Pelosi E., Pregno P., Penna D., Deandrei D., Chiappella A., Limerutti G. et al. Role of whole-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma // Radiol Med. — 2008. — Vol. 113. — p. 578–90.
5. Seam P., Juweid M.E., Cheson B.D. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma // Blood. — 2007. — Vol. 110. — p. 3507–16.
6. Schaefer N.G., Hany T.F., Taverna C., Seifert B., Stumpe K.D., von Schulthess G.K., et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging — do we need contrast-enhanced CT? // Radiology. — 2004. — Vol. 232. — p. 823–9.
7. Elstrom R.L., Leonard J.P., Coleman M., Brown R.K. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast — enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma // Ann. Oncol. — 2008. — Vol. 19. — p. 1770–3.
8. Cheson B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma // J Clin Oncol. — 2011. — Vol. 29. — p. 1844–54.
9. Wu L.M., Chen F.Y., Jiang X.X., Gu H.Y., Yin Y., Xu J.R. ^{18}F -FDG PET, combined FDG-PET/ CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Radiol. — 2012. — Vol. 81. — p. 303–11.
10. Kwee T.C., Nievelstein R.A. Is MRI less accurate than FDG-PET/CT in diagnosing bone marrow involvement in lymphoma? // Eur. J. Radiol. — 2011. — Vol. 80. — p. 565–6.

11. Zucca E., Copie-Bergman C., Ricardi U., Thieblemont C., Raderer M., Ladetto M., et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* — 2013. — Vol. 24, Suppl.6. — p. vi144–8.
12. Abrey L.E., Batchelor T.T., Ferreri A.J., Gospodarowicz M., Pulczynski E.J., Zucca E. et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — p. 5034–43.
13. Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H., Duvic M., Prince H.M., Lessin S.R. et al. Clinical end points and response criteria in Mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer // *J Clin Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — p. 2598–607.
14. Adams H.J., Kwee T.C., de Keizer B., Fijnheer R., de Klerk J.M., Littooi A.S., et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? // *Ann. Oncol.* — 2014. — Vol. 25. — p. 921–7.
15. Adams H.J., Kwee T.C., de Keizer B., Fijnheer R., de Klerk J.M., Nievelstein R.A. FDG PET/ CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2014. — Vol. 41. — p. 565–74.
16. Adams H.J., de Klerk J.M., Fijnheer R., Heggelman B.G., Dubois S.V., Nievelstein R.A. et al. Bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: useful or redundant test? // *Acta Oncol.* — 2015. — Vol. 54. — p. 67–72.
17. Khan A.B., Barrington S.F., Mikhael N.G., Hunt A.A., Cameron L., Morris T. et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement // *Blood.* — 2013. — Vol. 122. — p. 61–7.
18. Adams H.J., Kwee T.C., Nievelstein R.A. Prognostic implications of imaging-based bone marrow assessment in lymphoma: ¹⁸F-FDG PET, MR imaging, or ¹⁸F-FDG PET/MR imaging? // *J. Nucl. Med.* — 2013. — Vol. 54. — p. 2017–8.
19. О.В.Мухортова, И.П.Асланиди, И.В.Шурупова, Е.П.Деревянко, Т.А.Катунина, И.В.Поддубная, А.В.Пивник, З.Н.Шавладзе, Д.Л.Строяковский. Применение позитронно-эмиссионной томографии для оценки поражения костного мозга у больных злокачественными лимфомами // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* — 2010. — Т. 55, № 2. — с. 43–52.
20. Pelosi E., Penna D., Douroukas A., Bello M., Amati A., Arena V., et al. Bone marrow disease detection with FDG-PET/CT and bone marrow biopsy during the staging of malignant lymphoma: results from a large multicentre study // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2011. — Vol. 55. — p. 469–75.
21. Chen Y.K., Yeh C.L., Tsui C.C., Liang J.A., Chen J.H., Kao C.H. F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis // *Clin Nucl Med.* — 2011. — Vol. 36. — p. 553–9.
22. Zijlstra J.M., Lindauer-van der Werf G., Hoekstra O.S., Hooft L., Riphagen I.I., Huijgens P.C. ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review // *Haematologica.* — 2006. — Vol. 91. — p. 522–9.
23. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S., Mottaghy F.M., Dietlein M., Guermazi A. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — p. 571–8.
24. Juweid M.E., Wiseman G.A., Vose J.M., Ritchie J.M., Menda Y., Wooldridge J.E., et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated international workshop criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — p. 4652–61.
25. Dupuis J., Berriolo-Riedinger A., Julian A., Brice P., Tychyj-Pinel C., Tilly H. et al. Impact of [(18)F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30. — p. 4317–22.
26. Trotman J., Fournier M., Lamy T., Seymour J.F., Sonet A., Janikova A. et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants // *J Clin Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — p. 3194–200.
27. Kostakoglu L., Leonard J.P., Kuji I., Coleman M., Vallabhajosula S., Goldsmith S.J. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma // *Cancer.* — 2002. — Vol. 94. — p. 879–88.
28. Schoder H., Meta J., Yap C., Ariannejad M., Rao J., Phelps M.E. et al. Effect of whole-body (18)F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma // *J Nucl Med.* — 2001. — Vol. 42. — p. 1139–43.
29. Sasaki M., Kuwabara Y., Koga H., Nakagawa M., Chen T., Kaneko K. et al. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma // *Ann Nucl Med.* — 2002. — Vol. 16. — p. 337–45.
30. El-Galaly T.C., Mylam K.J., Brown P., Specht L., Christiansen I., Munksgaard L. et al. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs // *Haematologica.* — 2012. — Vol. 97. — p. 931–6.

31. El-Galaly T., Prakash V., Christiansen I., Madsen J., Jahansen P., Boegsted M. et al. Efficacy of routine surveillance with positron emission tomography/computed tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma in complete remission: status in a single center // *Leuk lymphoma*. — 2011. — Vol. 52. — p. 597–603.
32. Avivi I., Zilberlicht A., Dann E.J., Leiba R., Faibish T., Rowe J.M., Bar-Shalom R. Strikingly high false positivity of surveillance FDG-PET/CT scanning among patients with diffuse large cell lymphoma in the rituximab era // *Am. J. Hematol.* — 2013. — Vol. 88. — p. 400–5.
33. Cheah C.Y., Hofman M.S., Dickinson M., Wirth A., Westerman D., Harrison S.J. et al. Limited role for surveillance PET-CT scanning in patients with diffuse large B-cell lymphoma in complete metabolic remission following primary therapy // *Br. J. Cancer*. — 2013. — Vol. 109. — p. 312–7.
34. Thanarajasingam G., Bennani-Baiti N., Thompson C.A. PET-CT in Staging, Response Evaluation, and Surveillance of Lymphoma // *Curr. Treat. Options in Oncol.* — 2016. Vol. 17. — p. 24–37.
35. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the first international workshop on Interim-PET-Scan in lymphoma // *Leuk Lymphoma*. — 2009. — Vol. 50. — p. 1257–60.
36. Romer W., Hanauske A.R., Ziegler S., Thodtmann R., Weber W., Fuchs C. et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose // *Blood*. — 1998. — Vol. 91. — p. 4464–71.
37. Radford J., Illidge T., Counsell N., Hancock B., Pettengell R., Johnson P. et al. Results of a trial of PET-Directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma // *N Engl J Med*. — 2015. — Vol. 372. — p. 1598–607.
38. Haioun C., Itti E., Rahmouni A., Brice P., Rain J.D., Belhadj K. et al. ¹⁸F-fluoro-2-deoxy — D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome // *Blood*. — 2005. — Vol. 106. — p. 1376–81.
39. Mikhaeel N.G., Hutchings M., Fields P.A., O'Doherty M.J., Timothy A.R. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma // *Ann. Oncol.* — 2005. — Vol. 16. — p. 1514–23.
40. Ayers E.C., Fardin S., Gholami S., Alavi A., Mato A.R. Personalized Management Approaches in Lymphoma Utility of Fluorodeoxyglucose-PET Imaging // *PET Clin.* — 2016. — Vol. 11. — p. 209–18.
41. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A., Chauvie S., Kostakoglu L., Greganin M. et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99. — p. 1107–13.
42. Devillier R., Coso D., Castagna L., Brenot Rossi I., Anastasia A., Chiti A. et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy // *Haematologica*. — 2012. — Vol. 97. — p. 1073–79.
43. Mocikova H., Pytlik R., Markova J., Steinerova K., Kral Z., Belada D. et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma // *Leukemia & Lymphoma*. — 2011. — Vol. 52. — p. 1668–74.
44. Smeltzer J.P., Cashen A.F., Zhang Q., Homb A., Dehdashti F., Abboud C.N. et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant*. — 2011. — Vol. 17. — p. 1646–52.
45. Sucak G.T., Ozkurt Z.N., Suyani E., Yasar D.G., Akdemir O.U., Aki Z. et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival // *Ann Hematol.* — 2011. — Vol. 90. — p. 1329–36.
46. Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D., Nimer S.D., Gerecitano J., Hamlin P. et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma // *Blood*. — 2012. — Vol. 119. — p. 1665–70.
47. Thomson K.J., Kayani I., Ardeshtina K., Morris E.C., Hough R., Virchis A. et al. A response-adjusted PET-based transplantation strategy in primary resistant and relapsed Hodgkin lymphoma // *Leukemia*. — 2013 — Vol. 27. — p. 1419–22.
48. Palmer J., Goggins T., Broadwater G., Chao N., Horwitz M., Beaven A. et al. Early post transplant (F-18) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography does not predict outcome for patients undergoing auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma // 2011. — *Bone Marrow Transplant*. — Vol. 46. — p. 847–51.
49. Bruzzi J.F., Macapinlac H., Tsimberidou A.M., Truong M.T., Keating M.G., Marom E.M., Munden R.F. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT // *J. Nucl. Med.* — 2006. — Vol. 47. — p. 1267–73.
50. Falchi L., Keating M.J., Marom E.M., Truong M.T., Schlette E.J., Sargent R.L., Trink L. et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia // *Blood*. — 2014. — Vol. 123. — p. 2783–90.
51. Miltenyi Z., Barna S., Garai I., Simon Z., Jona A., Magyari F., Gergely M. et al. Prognostic value of interim and restaging PET/CT in Hodgkin lymphoma. Results of the CHEAP (chemotherapy effectiveness assessment by PET/CT) study — long term observation // *Neoplasma*. — 2015. — Vol. 62. — p. 627–34.
52. Kobe C., Kuhnert G., Kahraman D., Haverkamp H., Eich H.T., Franke M. et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32. — p. 1776–81.

53. Girinsky T., Auperin A., Ribrag V., Elleuch M., Ferme C., Bonniaud G. et al. Role of FDG — PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2014. — Vol. 89. — p. 1047–52.
54. Raemaekers J.M., Andre M.P., Federico M., Girinsky T., Oumedaly R., Brusamolino E. et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32. — p. 1188–94.
55. Sickinger M.T., von Tresckow B., Kobe C., Borchmann P., Engert A., Skoetz N. PET-adapted omission of radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma — a systematic review and meta-analysis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 2016. — Vol. 101. — p. 86–92.
56. Engert A., Haverkamp H., Kobe C., Markova J., Renner C., Ho A. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial // *Lancet.* — 2012. — Vol. 379. — p. 1791–9.
57. Gallamini A., Patti C., Viviani S., Rossi A., Fiore F., Di Raimondo F. et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with an interim-PET positive after two ABVD courses // *Br. J. Haematol.* — 2011. — Vol. 152. — p. 551–60.
58. Press O.W., Li H., Schoder H., Straus D.J., Moskowitz C.H., LeBlanc M., et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816 // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 34. — p. 2020–7.
59. Johnson P. Response rates and toxicity reduction by response-adapted therapy in advanced Hodgkin lymphoma (HL): initial results from the international RATHL study // *NCRI Cancer Conference, Liverpool, United Kingdom, 3–6 Nov, 2013.* — Poster: B42.
60. Dann E.J. Tailored therapy in Hodgkin lymphoma, based on predefined risk factors and early interim PET/CT: Israeli H2 study // *56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, 6–9 Dec, 2014.* — Abstract N. 4409.
61. Casanovas R. AHL 2011: a LYSA randomized phase III study of a treatment driven by early pet response compared to a standard treatment in patients with Ann arbor stage III–IV or high-risk IIB Hodgkin lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31, Suppl, abstr. — TPS8615.
62. Cheson B.D. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification // *Chin. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 4. — p. 5–8.
63. Schoder H., Zelenetz A., Hamlin P., Gavane S., Horwitz S., Matasar M. et al. Prospective study of FLT PET for early interim response assessment in advanced stage B-cell lymphoma // *J Nucl Med.* — 2016. — Vol. 57. — p. 728–34.
64. Mamot C., Klingbiel D., Hitz F., Renner C., Pabst T., Driessen C. et al. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-Chop-14 (Sakk 38/07) // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 33. — p. 2523–9.
65. Sehn L. Phase 2 trial of interim PET scan-tailored therapy in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia // *56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, 6–9 Dec, 2014.* — Abstr N. 392.
66. Kedmi M., Avivi I., Ribakovsky E., Benyamini N., Davidson T., Goshen E. et al. Is there a role for therapy response assessment with 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in mantle cell lymphoma? // *Leuk. Lymphoma.* — 2014. — Vol. 55. — p. 2484–9.
67. Barrington S.F., Mikhael N.G. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? // *Br. J. Haematol.* — 2014. — Vol. 164. — p. 315–28.
68. Dimopoulos M., Terpos E., Comenzo R.L., Tosi P., Beksac M., Sezer O. et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma // *Leukemia.* — 2009. — Vol. 23. — p. 1545–56.
69. Lutje S., de Rooy J.W., Croockewit S., Koedam E., Oyen W.J., Raymakers R.A. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical evaluation of patients with multiple myeloma // *Ann. Hematol.* — 2009. — Vol. 88. — p. 1161–8.
70. Healy C.F., Murray J.G., Eustace S.J., Madewell J., O'Gorman P.J., O'Sullivan P. Multiple myeloma: a review of imaging features and radiological techniques // *Bone Marrow Res.* — 2011. — 2011. — p. 583439–48.
71. Schirrmeister H., Bommer M., Buck A.K., Muller S., Messer P., Bunjes D. et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using ¹⁸F-FDG PET // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2002. — Vol. 29. — P. 361–6.
72. Breyer 3rd R.J., Mulligan M.E., Smith S.E., Line B.R., Badros A.Z. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma // *Skeletal Radiol.* — 2006. — Vol. 35. — p. 632–40.
73. Derlin T., Bannas P. Imaging of multiple myeloma: current concepts // *World. J. Orthod.* — 2014. — Vol. 5. — p. 272–82.
74. Haznedar R., Aki S.Z., Akdemir O.U., Ozkurt Z.N., Ceneli O., Yagci M. et al. Value of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2011. — Vol. 38. — p. 1046–53.

75. Zamagni E., Patriarca F., Nanni C., Zannetti B., Englaro E., Pezzi A. et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation // *Blood*. — 2011. — Vol. 118. — p. 5989–95.
76. Sager S., Ergul N., Ciftci H., Cetin G., Guner S.I., Cermik T.F. The value of FDG PET/CT in the initial staging and bone marrow involvement of patients with multiple myeloma // *Skeletal Radiol.* — 2011. — Vol. 40. — p. 843–7.
77. Nanni C., Zamagni E., Celli M., Caroli P., Ambrosini V., Tacchetti P. et al. The value of ¹⁸F-FDG PET/CT after autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients affected by multiple myeloma (MM): experience with 77 patients // *Clin. Nucl. Med.* — 2013. — Vol. 38. — p. e74–9.
78. Usmani S.Z., Mitchell A., Waheed S., Crowley J., Hoering A., Petty N., et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3 // *Blood*. — 2013. — Vol. 121. — p. 1819–23.
79. Kyle R.A., Durie B.G., Rajkumar S.V., Landgren O., Blade J., Merlini G. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management // *Leukemia*. — 2010. — Vol. 24. — p. 1121–7.
80. Blade J., Dimopoulos M., Rosinol L., Rajkumar S.V., Kyle R.A. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: current diagnostic criteria, new predictors of outcome, and follow-up recommendations // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — p. 690–7.
81. Regelink J.C., Minnema M.C., Terpos E., Kamphuis M.H., Raijmakers P.G., Pieters-van den Bos I.C. et al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review // *Br J Haematol.* — 2013. — Vol. 162. — p. 50–61.
82. Spinnato P., Bazzocchi A., Brioli A., Nanni C., Zamagni E., Albisinni U. et al. Contrast enhanced MRI and (1)(8) F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: a comparison of results in different phases of the disease // *Eur. J. Radiol.* — 2012. — Vol. 81. — p. 4013–8.
83. Caldarella C., Treglia G., Isgro M.A., Treglia I., Giordano A. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to treatment in patients with multiple myeloma // *Int. J. Mol. Imaging*. — 2012; 2012. — p. 175803–06.
84. Elliott B.M., Peti S., Osman K., Scigliano E., Lee D., Isola L. et al. Combining FDG-PET/CT with laboratory data yields Superior results for prediction of relapse in multiple myeloma // *Eur. J. Haematol.* — 2011. — Vol. 86. — p. 289–98.
85. Adam Z., Bolcak K., Stanicek J., Buchler T., Pour L., Krejci M. et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in multiple myeloma, solitary plasmocytoma and monoclonal gammopathy of unknown significance // *Neoplasma*. — 2007. — Vol. 54. — p. 536–40.
86. Nanni C., Rubello D., Zamagni E., Castellucci P., Ambrosini V., Montini G. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in myeloma with presumed solitary plasmocytoma of bone // *In Vivo*. — 2008. — Vol. 22. — p. 513–7.
87. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T., Rudelius M., Wester H.J., Graf N., et al. A pilot study to evaluate 3»-deoxy-3»-¹⁸F-fluorothymidine pet for initial and early response imaging in mantle cell lymphoma // *J. Nucl. Med.* — 2011. — Vol. 52. — p. 1898–902.
88. Buck A.K., Bommer M., Stilgenbauer S., Juweid M., Glatting G., Schirrmeister H. et al. Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — p. 11055–61.
89. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T., Junger A., Wieder H.A., Graf N. et al. Predictive value of initial ¹⁸F-FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment // *J. Nucl. Med.* — 2011. — Vol. 52. — p. 690–6.
90. Lee H., Kim S.K., Kim Y.I., Kim T.S., Kang S.H., Park W.S. et al. Early determination of prognosis by interim 3»-deoxy-3»-¹⁸F-fluorothymidine PET in patients with non-Hodgkin lymphoma // *J. Nucl. Med.* — 2014. — Vol. 55. — p. 216–22.
91. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T., Abbrederis K., Blumel C., Santi I. et al. Week one FLT-PET response predicts complete remission to R-CHOP and survival in DLBCL // *Oncotarget*. — 2014. — Vol. 5. — p. 4050–9.
92. Catalano O.A., Rosen B.R., Sahani D.V., Hahn P.F., Guimaraes A.R., Vangel M.G. et al. Clinical impact of PET/MR imaging in patients with cancer undergoing same-day PET/CT: initial experience in 134 patients — a hypothesis-generating exploratory study // *Radiology*. — 2013. — Vol. 269. — p. 857–69.
93. Al-Nabhani K.Z., Syed R., Michopoulou S., Alkalbani J., Afaq A., Panagiotidis E. et al. Qualitative and quantitative comparison of PET/CT and PET/MR imaging in clinical practice // *J. Nucl. Med.* — 2014. — Vol. 55. — p. 88–94.
94. Wiesmuller M., Quick H.H., Navalpakkam B., Lell M.M., Uder M., Ritt P. et al. Comparison of lesion detection and quantitation of tracer uptake between PET from a simultaneously acquiring whole-body PET/MR hybrid scanner and PET from PET/CT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2013. — Vol. 40. — p. 12–21.

УДК.616–006.484–073.756.8

Скворцова Т.Ю., Захс Д.В., Гурчин А.Ф.

ПЭТ С ^{11}C -МЕТИОНИНОМ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, лаборатория нейровизуализации,
197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9

Для переписки

Скворцова Татьяна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН. 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. Тел.: + 7(812)670-76-75, факс (812)234-32-47, e-mail: Tanya@ihb.spb.ru.

Реферат

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет неинвазивно изучать различные аспекты патофизиологии опухолей и активно используется в качестве дополнительного, часто решающего, метода диагностики глиальных опухолей головного мозга. В клинической практике широкое распространение получило исследование уровня потребления глюкозы с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и транспорта и метаболизма аминокислот с мечеными аминокислотами, в частности, с ^{11}C -метионином. Сравнительный анализ двух радиофармпрепаратов доказал предпочтительность использования ^{11}C -метионина для дифференциальной диагностики опухолевых и неопухолевых поражений головного мозга и уточнения величины и распространённости глиальных опухолей. Накопленный опыт практического применения ПЭТ в нейроонкологии позволил детализировать метаболическую характеристику церебральных глиом разной гистоструктуры, определить информативность ПЭТ с ^{11}C -метионином в уточнении степени их злокачественности. Представление о виде опухоли и ее биологической агрессивности, полученное при помощи ПЭТ с ^{11}C -метионином имеет первостепенное значение для лечебной тактики, её оперативной, консервативной или комбинированной направленности.

Ключевые слова: ПЭТ, ^{11}C -метионин, глиома, головной мозг.

Skvortsova T.Yu., Zakhs D.V., Gurchin A.F.

PET USING ^{11}C -METHIONINE FOR ASSESSMENT OF CEREBRAL GLIOMAS

Abstract

Positron emission tomography (PET) allows studying in vivo the various aspects of tumor pathophysiology. PET is widely used as an additional method in diagnostic of cerebral gliomas. In clinical practice there are two most popular PET-studies: evaluation of the glucose metabolism with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and amino acid transport and metabolism with labeled amino acids, for example, with ^{11}C -methionine. A comparative analysis of these radiopharmaceuticals showed, that ^{11}C -methionine is more useful for differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic lesions of the brain. In neurooncology the experience of practical application of PET allowed to detail the metabolic characteristics of cerebral gliomas of different histological structure and to determine diagnostic value of PET with ^{11}C -methionine to clarify the glioma grade of malignancy. The PET-MET data of tumor type and its biological aggressiveness provide important information for treatment-decision making.

Key words: PET, ^{11}C -methionine, glioma, brain.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Лучевая диагностика задействована на всех этапах обследования и лечения больных с опухолями головного мозга (ОГМ). Традиционные методики магнитно-резонансной томографии (МРТ) с современным программным обеспечением позволяют визуализировать структурные изменения и разрешать большинство диагностических вопросов. Вместе с тем, несмотря на высокую чувствительность МРТ в выявлении очагового поражения головного мозга и установлении анатомо-топографических взаимоотношений, проблема диагностики ОГМ еще далека от оптимального разрешения. Дифференциальная диагностика генеза патологических изменений мозга по данным МРТ или КТ в ряде случаев вызывает объек-

тивные трудности, не всегда удается правильно классифицировать глиальные и другие опухоли мозга и определить их истинные границы. Особенно трудным вопросом для структурных методов нейровизуализации является уточнение степени злокачественности церебральных опухолей. Новые дополнительные возможности в диагностике новообразований головного мозга предоставляет метод функциональной нейровизуализации — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Рост опухоли протекает со значительными физиологическими и биохимическими изменениями, отличающими ее от нормальной ткани мозга, что лежит в основе ПЭТ-изображений новообразования. За более чем тридцатилетний период клинического применения

ПЭТ было синтезировано множество различных радиофармпрепаратов (РФП) для оценки физиологических и биохимических процессов в церебральных опухолях, но реальный практический выход в диагностику получили немногие, главным образом, 2-¹⁸F-фтор-2-дезоксид-глюкоза (¹⁸F-ФДГ), а также аминокислоты и их аналоги. ПЭТ-исследования опухолей головного мозга начинались с наиболее распространенного и известного РФП — ¹⁸F-ФДГ, используемого для неинвазивной оценки локальной скорости потребления глюкозы при ПЭТ. Позитивная корреляция между степенью злокачественности опухоли мозга и ее гликолитической активностью, измеренной с помощью ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ, впервые *in vivo* у больных именно с глиомами головного мозга подтвердила экспериментальные наблюдения по биологии опухолевого роста [1].

Хотя ¹⁸F-ФДГ позволяет получить ценную информацию об опухолевом росте, злокачественности и прогнозе, существуют хорошо известные диагностические проблемы при использовании этого РФП. Они включают низкий контраст между опухолью и нормальной тканью мозга, так как серое вещество характеризуется физиологически высоким уровнем потребления глюкозы, и низкую специфичность в выявлении доброкачественных глиом, которые по уровню энергетического метаболизма не отличаются от неопухолевых поражений, таких как ишемический инсульт, глиоз и др. Возможны трудности при дифференциации злокачественной глиомы и очага воспаления.

Почти одновременно с изучением энергетического метаболизма в опухолях мозга появились работы, посвященные ПЭТ-исследованиям с другими РФП, из которых наибольшее распространение получили аминокислоты. Заметное преимущество РФП на основе аминокислот заключается в более высокой контрастности между опухолевой и нормальной тканью мозга в сравнении с ¹⁸F-ФДГ. Из группы аминокислот, главным образом, применяется ¹¹C-метионин вследствие его простого и эффективного радиохимического синтеза, а фториро-

ванные аминокислоты рассматриваются в качестве альтернативы при отсутствии собственного производства РФП [2]. Из аминокислот, меченных фтором-18, растущий интерес наблюдается к клиническому использованию *O*-2-¹⁸F-фторэтил-L-тирозина (¹⁸F-ФЭТ), преимуществом которого является хорошо отлаженный синтез с высокой удельной активностью, что позволяет, аналогично ¹⁸F-ФДГ, поставлять препарат в ПЭТ-центры, не имеющие собственного циклотрона.

Сравнительная оценка двух наиболее употребительных РФП — ¹⁸F-ФДГ и ¹¹C-метионина — выявила предпочтительность использования последнего как препарата выбора в ПЭТ-диагностике церебральных опухолей. Повышенное накопление ¹¹C-метионина в опухолях различной гистоструктуры и разной степени злокачественности по сравнению с относительно низким фоновым накоплением в веществе головного мозга обеспечивает высокую контрастность между опухолевой и нормальной тканями головного мозга, что способствует яркой визуализации опухоли, ее границ и распространенности. Особенно ценным является повышенная фиксация ¹¹C-метионина в доброкачественных глиомах, которые характеризуются гипометаболизмом глюкозы, что не позволяет их дифференцировать от неопухолевых очаговых образований, имеющих сходные характеристики энергетического метаболизма (рис. 1).

Таким образом, ¹¹C-метионин является опухолотропным препаратом, обладает более широкими диагностическими возможностями, чем ¹⁸F-ФДГ, что явилось основой для его дальнейшего использования в нашей лаборатории как препарата выбора для ПЭТ исследований глиальных опухолей. Однако ¹⁸F-ФДГ может сохранять приоритет в определении степени злокачественности опухоли, особенно при современных возможностях совмещения изображений различных модальностей, что позволяет создать точную структурно-функциональную карту патологического процесса.

Визуальная оценка результатов ПЭТ-исследований с ¹¹C-метионином позволяет легко выявить опухоль

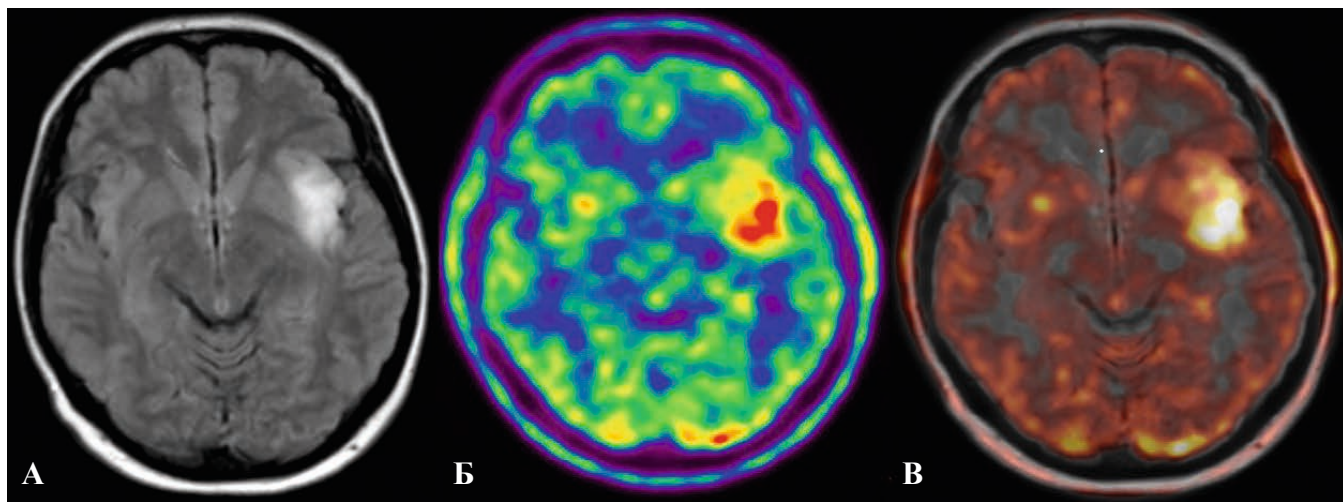


Рис. 1. Диффузная астроцитома II степени злокачественности левого островка Рейля:

A — на МРТ зона измененной интенсивности сигнала (Flair-ИП) в левом островке Рейля; *Б* — при ПЭТ повышенный захват ¹¹C-метионина подтверждает опухолевую природу структурного поражения; *В* — совмещенное изображение МРТ и ПЭТ.

в виде очага повышенной фиксации РФП, определить его локализацию, границы и распространенность, но, учитывая тот факт, что большинство церебральных опухолей отличаются повышенной фиксацией ^{11}C -метионина, визуальный анализ необходимо дополнять количественными измерениями интенсивности накопления РФП и закономерностями его распределения в опухоли. Индекс накопления ^{11}C -метионина (ИН) мы рассчитываем как отношение активности РФП в патологическом образовании в зоне интереса диаметром 10 мм, расположенной у участка максимального захвата РФП, к концентрации активности в контралатеральной неизменной коре. Решение о патологическом процессе принимается на основании визуального сравнения накопления РФП в опухоли (или ином очаговом образовании) с таковым в непораженном веществе мозга с определением индекса накопления РФП и квалификации этих изменений на основе сопоставления с результатами предварительно выполненной МРТ и с учетом опыта врача-специалиста.

Распознавание первичных опухолей предусматривает отличие их от неопухолевых образований, дооперационное представление о гистоструктуре и, тем самым, о степени злокачественности, определение истинной величины и характера роста, а также оптимальное наведение мишени для стереотаксической биопсии. Повторимся, что большинство этих вопросов в типичных ситуациях решается при помощи МРТ. В трудных и сомнительных случаях включается ПЭТ-исследование. В круг дифференциальной диагностики входят ишемические и геморрагические инсульты, сосудистые мальформации, васкулиты, демиелинизирующие заболевания, энцефалиты и другие очаговые или диффузные поражения головного мозга.

Кардинальным отличием опухолей от иного пресловутого «объемного образования» является повышенный захват ^{11}C -метионина жизнеспособной опухолевой тканью, а отсутствие повышенного накопления РФП присуще неопухолевым процессам. Пороговое значение ИН ^{11}C -метионина более 1,3 обеспечивает чувствительность ПЭТ в разграничении опухоли от неопухолевых очаговых поражений головного мозга, равную 84 % при специфичности 87 %. Возможные трудности могут быть связаны с повышенной фиксацией РФП в подострой стадии ишемического и геморрагического инсульта, в венозных мальформациях мозга, активном эпилептогенном очаге. Ждет своего уверенного разрешения дифференциация с бактериальными и грибковыми энцефалитами, абсцессами, а также и специфическими и неспецифическими гранулемами, которые характеризуются наиболее высоким уровнем захвата ^{11}C -метионина. Это объясняют повышенными метаболическими требованиями и активным транспортом аминокислоты в ткань с высоким содержанием лейкоцитов, сопряженным с усиленным кровотоком и повышенной проницаемостью сосудистой стенки [3].

Уточнение гистоструктуры опухоли и степени ее злокачественности

Помимо исторической роли, церебральные глиомы удерживают особое место в клинической практике ПЭТ вследствие особенностей как самих опухолей, так

и органа-мишени. В отличие от других органов, мозг труднодоступен для инвазивных или малоинвазивных процедур, что предъявляет особые требования к нейровизуализации и развитию методик, которые приближались бы по точности определения вида опухоли к гистологическому анализу. Тактику лечения глиом определяет предполагаемый гистологический диагноз, который одновременно является и основным прогностическим фактором. Особенностью глиом является их выраженная опухолевая неоднородность вследствие которой отдельные части опухоли могут иметь различную степень злокачественности и биологической агрессивности, поэтому выбор участка для биопсии имеет первостепенное значение для корректной оценки степени злокачественности. Другой особенностью глиом является их инфильтративный рост, который в определенной степени может рассматриваться как альтернатива метастатическому распространению опухолей других локализаций, а относительно редкое метастазирование ОГМ обычно ограничивается пределами ЦНС.

Большинство глиом характеризуются повышенной фиксацией ^{11}C -метионина, что не дает возможность их разграничить, исходя из визуальной оценки. По этой причине применяются различные методы полуколичественного анализа, обычно в виде отношения уровня активности РФП или стандартизированного уровня накопления (SUV) в опухоли к референтному региону. Абсолютные значения SUV в опухоли могут быть вычислены, но не имеют самостоятельного диагностического значения из-за значительного разброса величин. Анализ 463 больных с верифицированными глиальными опухолями головного мозга, обследованных в нашей лаборатории за период с 1994 г. по 2015 г., позволил представить наиболее важные параметры семиотики ПЭТ-диагностики глиом. Описательная статистика ИН ^{11}C -метионина, являющегося важнейшей характеристикой вида опухоли, представлена в табл. 1. В доброкачественных глиомах ($n = 263$) ИН составил $1,77 \pm 0,77$ (среднее и стандартное отклонение), 95 % доверительный интервал среднего (ДИ) был в пределах 1,67 – 1,87, в злокачественных глиомах ($n = 200$) ИН = $2,99 \pm 1,17$, (95 % ДИ = 2,82 – 3,15).

Как видно из рис. 2, в астроцитарных глиомах ИН ^{11}C -метионина возрастал параллельно со степенью злокачественности опухоли. Установлены статистически значимые различия ИН между диффузными астроцитомами разной степени злокачественности ($p < 0,001$, ANOVA, Tukey HSD). Достоверные отличия в ИН ^{11}C -метионина найдены также между доброкачественными и злокачественными смешанными глиомами, но не между олигодендроглиальными опухолями. Также не найдено различий в интенсивности захвата ^{11}C -метионина между олигоастроцитомами II степени злокачественности и анапластическими астроцитомами. Ограниченное количество больных и опора на гистологические заключения, выполненные в разные годы и в разных лечебных учреждениях, возможно, объясняют возникшее противоречие с результатами других исследователей, установивших значимые различия ИН между олигодендроглиомами разной степени злокачественности [4, 5].

Таблица 1

Индекс накопления ¹¹С-метионина в глиомах разной гистоструктуры

Вил глиомы	Степень злокачественности			
	Статистический показатель	II степень	III степень	IV степень
Астроцитарные глиомы	Абс. Число Среднее ± ст. отк.	210 1,66 ± 0,70	81 2,43 ± 1,09	90 3,42 ± 1,07
Олигодендроглиомы	Абс. Число Среднее ± ст. отк.	16 2,56 ± 0,97	15 3,13 ± 1,05	—
Олигоастроцитомы	Абс. Число Среднее ± ст. отк.	37 2,02 ± 0,81	14 3,17 ± 1,21	—

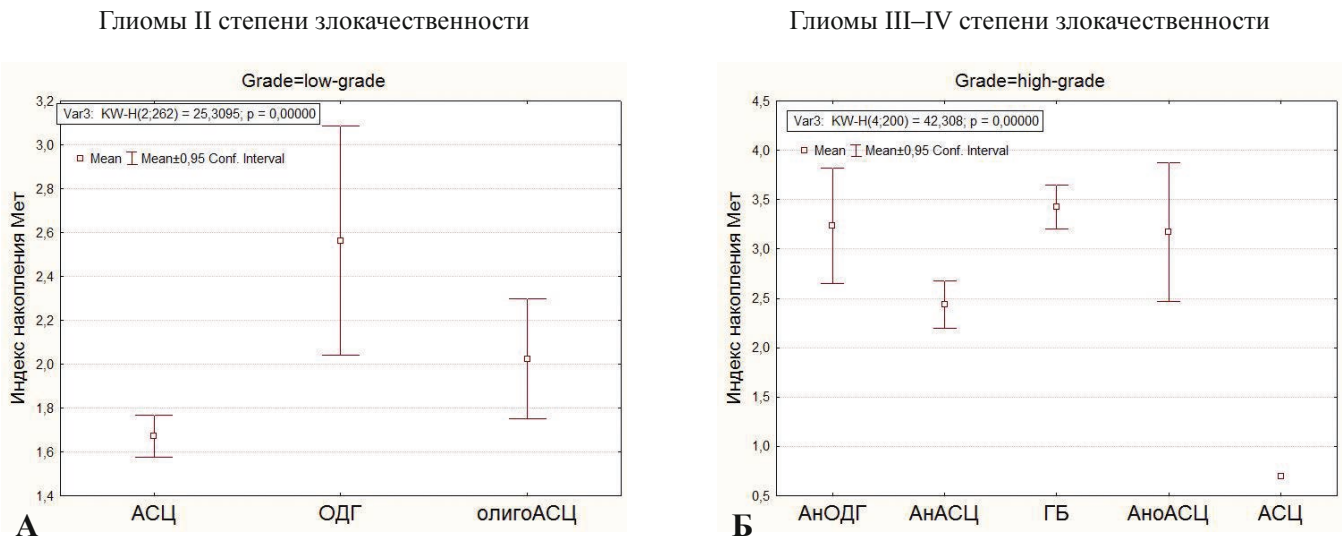


Рис. 2. Средний ИН ¹¹С-метионина и его 95% ДИ в глиомах разной гистоструктуры
АСЦ-астроцитома, ОДГ — олигодендроглиома, олигоАСЦ — олигоастроцитома, АНОДГ — анапластическая олигодендроглиома, АНАСЦ — анапластическая астроцитома, ГБ-глиобластома, АноАСЦ — анапластическая олигоастроцитома.

Для определения информативности метаболического индекса и его оптимальных величин для принятия решения был использован ROC-анализ. При рассмотрении всей выборки больных с верифицированными супратенториальными глиомами ИН выше, чем 2,0, обеспечил 80 % чувствительности метода при специфичности 77,5 % в разграничении злокачественных глиом. Положительное предсказательное значение теста составило 73 %, отрицательное предсказательное значение было на уровне 84 %. Площадь под кривой составила 0,841.

При отдельном анализе больных с астроцитарными глиомами ИН выше 2,06 обеспечил оптимальное соотношение операционных характеристик теста в обнаружении злокачественной астроцитомы (рис. 3, А). Положительное предсказательное значение теста составило 80 %, отрицательное предсказательное значение было на уровне 82 %, площадь под кривой — 0,859. При олигодендроглиальных и смешанных глиомах, которые были объединены в единую группу, порог ИН для принятия решения был закономерно выше, и оптимальное значение ИН более 2,44 было наиболее эффективным для выявления высокозлокачественных глиом (рис. 3, Б). Площадь под кривой составила 0,787.

Таким образом, площадь под кривой колебалась около 0,8, что указывает на хорошую диагностическую эффективность теста.

Дополнительными критериями оценки накопления ¹¹С-метионина в опухоли является долевой объем очагов максимального накопления (МН), количественно объективизирующий часть наиболее метаболически активной опухоли, её ядро. Упрощенно долевой объем мы определяем как 1/3, 1/2 либо больше 1/2. Структурная гетерогенность опухоли перекликается с её метаболической неоднородностью, что выражается в распределении ¹¹С-метионина в виде изолированных или сливных очагов максимального накопления, сконцентрированных в определенном участке опухоли, либо равномерно рассеянных в её массе. Одиночные очаги максимального накопления наблюдаются, как правило, в небольших опухолях диаметром до 20 мм. В более крупных новообразованиях дифференцируются множественные очаги. Уже упоминалось, что опухоли могут включать аметаболические очаги, субстратом которых являются опухолевые кисты разной величины, некроз, кровоизлияние или крупные сплошные обызвествления, что уточняется при анализе данных компьютерной томографии (КТ). В перечисленных

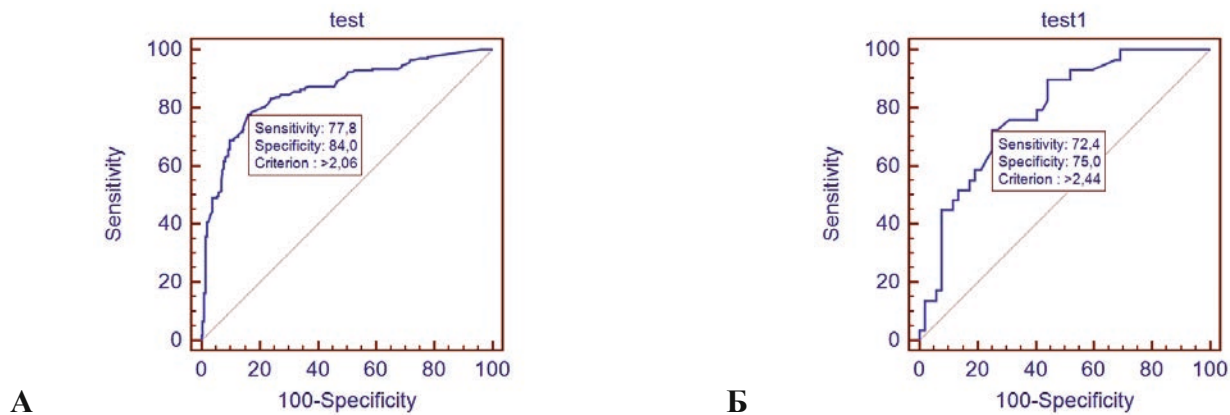


Рис. 3. ROC-анализ астроцитарных глиом (А) и олигодендроглиальных/ смешанных глиом (Б)

зонах патологических изменений отсутствует жизнеспособная опухолевая ткань, что обуславливает общий признак отсутствия захвата РФП.

Предложенный комплексный анализ накопления ^{11}C -метионина в опухоли с учетом интенсивности его фиксации и особенностей распределения позволил выделить типичный ПЭТ-синдром, характерный для каждого конкретного гистологического вида астроцитарных глиом. Значительным преимуществом синдромальной оценки ПЭТ-изображений является возможность анализа каждого индивидуального исследования с точки зрения предполагаемой гистоструктуры опухоли.

Для доброкачественных диффузных астроцитом характерен низкий ИН ^{11}C -метионина, не превышающий 2,0. Типичная ПЭТ-картина распределения ^{11}C -метионина в опухолевом очаге представлена изолированными множественными очагами МН, долевого объема которых составляет около трети общего объема зоны повышенной фиксации ^{11}C -метионина. При небольших размерах опухоли, менее 3 см, очаг МН может быть одиночным. Чаще доброкачественные астроцитомы — солидные образования, но могут включать и метаболитические очаги, обусловленные кистами. Следует подчеркнуть, что, по нашим данным, 36 % астроцитом характеризуются низким уровнем захвата РФП, не превышающим таковой в непораженной коре головного мозга, что порождает объективные трудности трактовки результатов ПЭТ и лишний раз подчеркивает необходимость комплексного анализа данных МРТ и ПЭТ.

Анапластические астроцитомы отличаются от астроцитом возрастанием ИН ^{11}C -метионина, который превышает 2,0 и увеличением долевого объема максимального накопления РФП до половины общего объема очага повышенного накопления ^{11}C -метионина. Эти опухоли также могут содержать кисту.

Глиобластомы визуализируются как очаг высокого накопления ^{11}C -метионина с ИН более 3,0 при значительном доленом объеме очагов МН, превышающим половину общего объема опухоли. Часто наблюдается слияние очагов МН в единый относительно однородный очаг. Важным признаком, характерным именно для глиобластом, является наличие центральных нерегулярных участков резко сниженной неоднородной фиксации РФП неправильной формы, обусловленных

внутриопухолевым некрозом. В более чем половине глиобластом высокое накопление ^{11}C -метионина имеет кольцевидную форму с центральным участком некроза (рис. 4).

К признакам злокачественности глиомы следует отнести и наличие очагов отсева опухоли в виде двух или более очагов повышенного накопления ^{11}C -метионина. Макроскопическая мультифокальность нередко встречается при глиобластомах, но микроскопически такая картина почти всегда представляет распространение основной опухоли, а не первично множественную глиому [6]. При ПЭТ удастся установить не только множественность опухоли в виде двух или более очагов высокой фиксации ^{11}C -метионина, но и выявить связь между отдельными крупными узлами. Такая связь объективизируется узкой полосой повышенного накопления РФП, соединяющей структурно изолированные очаги постконтрастного усиления сигнала на МРТ. Такая полоса характеризуется более низким накоплением ^{11}C -метионина, чем сформировавшиеся узлы, и, вероятно, представляет распространение опухолевых клеток вдоль нервных пучков.

Для олигодендроглиальных опухолей характерны более высокие значения ИН ^{11}C -метионина и значительный доленой объем очагов МН в массе опухоли (рис. 5). Некоторые авторы связывают выявленные различия в захвате ^{11}C -метионина в астроцитомах и олигодендроглиомах с повышенной клеточной плотностью олигодендроглиом [7], в то время как другие — с более высокой плотностью сосудистого ложа этих глиом [8]. Вероятно, обе особенности этих глиом, а также молекулярно-генетический профиль опухолей вносят свой вклад в наблюдаемую разницу. В олигодендроглиомах установлена зависимость между потерей гетерозиготности 1p/19q и накоплением ^{11}C -метионина, однако результаты двух исследований носят конфликтный характер [5, 9]. Совмещенные аппараты ПЭТ/КТ позволили одновременно с метаболической информацией анализировать структуру опухоли при КТ. Визуализация крупных обызвествлений в массиве поражения дает дополнительное основание для диагностики олигодендроглиомы. Внедрение молекулярно-генетического анализа обеспечивает более точное суждение о виде глиомы, и более того, появились мнения о неоправдан-

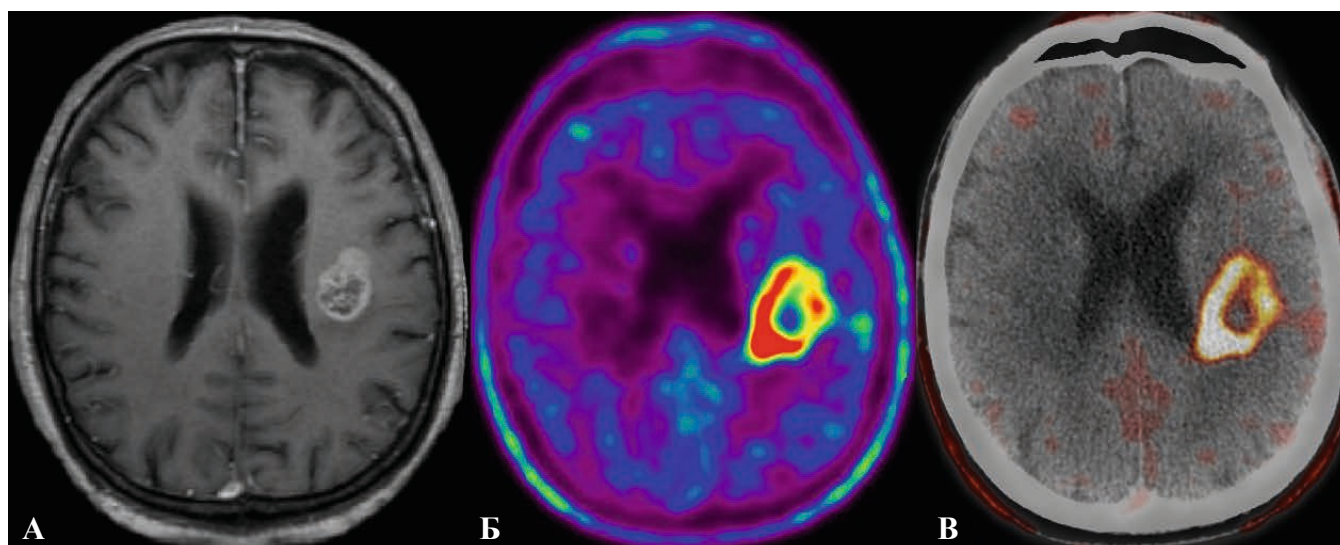


Рис. 4. Глиобластома глубинных отделов левых лобной и теменной долей:

А — при МРТ — очаг постконтрастного усиления сигнала кольцевидной формы в глубинном отделе левого большого полушария; *Б* — при ПЭТ определяется очаг патологически повышенного накопления ^{11}C -метионина с центральным аметаболическим участком, обусловленным некрозом; *В* — совмещенное ПЭТ/КТ-изображение уточняет локализацию метаболической аномалии, которая совпадает с опухолью, выявленной на МРТ.

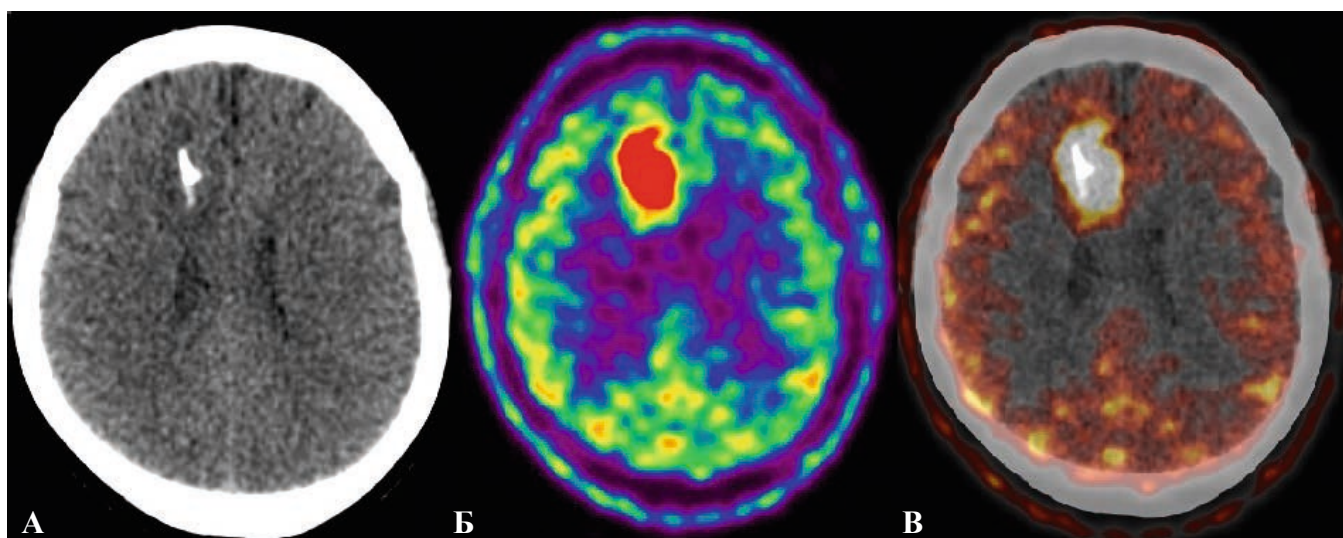


Рис. 5. Олигодендроглиома правой лобной доли:

А — при низкодозной КТ визуализируется обызвествление в правой лобной доле; *Б* — при ПЭТ установлен очаг повышенного захвата ^{11}C -метионина той же локализации; *В* — совмещенное КТ- и ПЭТ-изображение показывает совпадение структурных и метаболических нарушений.

но завышенной диагностике смешанных глиом, которые, по современным представлениям, скорее должны быть отнесены либо к диффузным астроцитомам, либо к олигодендроглиомам [10].

Прогностическое значение ПЭТ с ^{11}C -метионином у больных с церебральными глиомами

Наличие индивидуальных расхождений между ПЭТ-оценкой агрессивности глиомы и ее гистоструктурой, а также возможность длительного наблюдения

за больными послужили поводом для определения прогностической значимости ПЭТ с ^{11}C -метионином при первичной диагностике глиальной опухоли. Из полученных результатов можно выделить три основных вывода. Во-первых, ИН ^{11}C -метионина прямо коррелировал с выживаемостью, однако в большинстве случаев это являлось простым отражением взаимосвязи ИН и гистоструктуры глиомы. Это неудивительно, так как, несмотря на наличие конфликтных заключений, большинство исследований выявили корреляцию между уровнем фиксации ^{11}C -метионина в глиоме и степенью ее злокачественности при существовании индивидуальной изменчивости ИН, которая затруд-

няет уточнение вида глиомы у конкретного больного [11,12]. Во-вторых, при анализе данных установлено, что в случае совпадения суждения о гистоструктуре опухоли по данным ПЭТ и гистологического заключения, результаты ПЭТ не давали дополнительной прогностической информации. В-третьих, изучение отдельных гистологических подгрупп глиом показало, что ИН ^{11}C -метионина мог служить дополнительным независимым прогностическим показателем. При расхождении метаболической характеристики опухоли с ее гистоструктурой при патоморфологическом исследовании, ПЭТ была более надежна в прогнозировании течения болезни. Больные с глиомами, характер и уровень накопления ^{11}C -метионина в которых соответствовал ПЭТ-синдрому злокачественных астроцитов, имели быструю прогрессию опухоли и короткую продолжительность жизни и, наоборот, при низком уровне накопления — длительный период ремиссии и значительную продолжительность жизни независимо от гистологической структуры астроцитарной глиомы. Помимо гистоструктуры глиомы существенное влияние на прогноз оказала и ее величина по результатам ПЭТ [13].

Таким образом, установлено, что оптимальным рубежом для дифференциации между доброкачественной и злокачественной астроцитомой, а также для оценки прогноза является $\text{ИН} = 2,0$ в сочетании с долевым объемом очагов максимального накопления, равным $1/2$. Однако более высокие значения $\text{ИН } ^{11}\text{C}$ -метионина в олигодендроглиомах затрудняют уточнение степени злокачественности глиомы, особенно в интервале ИН между 2,0 и 2,5. Основным отличием глиобластом от анапластических олигодендроглиом являются внутриопухолевые аметаболические очаги неправильной формы различной величины, обусловленные некрозом, и рост с дополнительными очагами отсевов, между которыми часто удаётся установить метаболически активные «мостики», соединяющие эти образования, что дополнительно доказывает их морфологическую общность.

Два различных, но, вероятно, взаимосвязанных патологических процесса сопровождают рост злокачественных глиом — ангиогенез и инфильтрация [14]. Неокапилляры не только обеспечивают питание растущих опухолевых клеток, но также способствуют их распространению и инвазии далеко за пределы родительской опухоли. Исследования глиом показывают, что ангиогенез, более чем митозы, характеризует биологическую агрессивность и злокачественность первичных церебральных глиом [15]. Эти факты хорошо согласуются с современными представлениями о механизме накопления ^{11}C -метионина в опухолевых клетках. Ускоренный транспорт аминокислот через клеточные мембраны, который наблюдается при опухолевой трансформации клетки, лежит в основе повышенной фиксации РФП в опухолевой ткани [16, 17]. При изучении первичных глиом Okubo S. et al. (2010) установили корреляцию между накоплением ^{11}C -метионина и экспрессией транспортера-1 системы L транспорта аминокислот (LAT1), которая также коррелировала с плотностью микрососудов. По мнению авторов, транспорт ^{11}C -метионина может быть повышен за счет увеличе-

ния количества микрососудов в сочетании с более высокой плотностью или активностью белков-транспортеров клеток эндотелия опухолевых сосудов [17]. Эти находки показывают, что васкуляризация глиальных опухолей и накопление ^{11}C -метионина взаимосвязаны, что подтверждает и результат исследования, авторы которого показали значимую корреляцию между накоплением ^{11}C -метионина и плотностью микрососудов в глиомах [18]. По их мнению, в глиомах ^{11}C -метионин дает возможность прямого измерения захвата аминокислоты и, что наиболее важно, непрямого измерения (суррогатный маркер) плотности микрососудов и, следовательно, ангиогенеза.

В эксперименте при моделировании роста глиобластомы у крыс установлено, что высокое накопление ^{11}C -метионина было ранним показателем сосудистого ремоделирования и опухолевой пролиферации [19].

Таким образом, предполагается, что ведущим патофизиологическим процессом, который позволяет четко визуализировать растущую опухолевую массу при ПЭТ с ^{11}C -метионином, является процесс формирования опухолевых сосудов и, соответственно, степень васкуляризации глиомы [20]. Возможный вклад в повышенное накопление ^{11}C -метионина вносит и нарастание количества опухолевых клеток. Для глиобластом при поиске корреляционных связей между интенсивностью захвата ^{11}C -метионина и патогистологическими находками, включая плотность опухолевых клеток, плотность микрососудов, пролиферацию эндотелия сосудов, а также экспрессию транспортера аминокислоты (LAT1), было установлено, что накопление ^{11}C -метионина, главным образом, отражало плотность клеток [21, 22].

Определение границ и величины опухоли, выбор участка для биопсии

Радиологическая оценка первичных глиом является критически важной для дальнейшего планирования хирургического лечения и адъювантной терапии. Диффузные глиомы головного мозга, независимо от степени их злокачественности, отличаются значительной внутриопухолевой неоднородностью. Поэтому распознавание геометрического распространения опухоли и идентификация наиболее злокачественного участка внутри опухолевой массы необходимо для достижения максимально возможного объема резекции опухоли и получения адекватного образца ткани для точного диагноза. Само по себе накопление ^{11}C -метионина как бы маркирует опухоль, отделяя её от перифокального отёка и иных изменений, которые не всегда отличимы на МРТ. Неспецифическая природа МР-сигнала и нечувствительность МРТ к малому количеству опухолевых клеток ограничивают определение точных границ или инвазивности глиом, что препятствует оптимизации лечения. Визуализация границ опухоли при ПЭТ-исследовании обосновывает точное измерение ее поперечников во всех плоскостях. Одновременно возникает возможность уточнения истинной распространенности опухоли, её вставания в труднодоступные структуры головного мозга, подчас без неврологических мани-

фестаций. Особую важность имеет установление точных анатомических взаимоотношений между опухолью и функционально значимыми зонами мозга, что непосредственно определяет выбор и объем лечения, которое не должно ухудшить качество жизни больного. Определенные разночтения существуют в определении пороговой величины ИН для разграничения зон опухолевой инфильтрации и непораженного вещества мозга, с разбросом значений от 1,2 до 1,5. Чувствительность ПЭТ в уточнении опухолевой инвазии мозга варьировала от 69 до 87 %, а специфичность составила 80–87,5 % [23–26]. Например, по данным Kracht et al. (2004), при выборе мишени для биопсии при пороговой величине отношения опухоль/нормальная ткань мозга, равной 1,3, лишь 13 из 100 образцов биопсийного материала, содержащих опухолевые клетки, были ложно отрицательными [26]. Таким образом, величина и распространенность очага повышенного накопления РФП рассматриваются как маркеры размеров и паттерна роста опухоли.

Заключение

Суммируя собственный опыт ПЭТ-диагностики глиальных опухолей головного мозга и опубликованные зарубежные исследования, следует отметить, что разница в популяции больных, их количестве, которое часто слишком мало для обоснованных выводов, разные технические параметры томографов и рабочих станций, а также отсутствие унифицированной методики анализа ПЭТ-изображений вносят свой вклад в наблюдаемый

разброс результатов. По этим причинам приведенные данные и пороговые значения ИН ^{11}C -метионина нельзя рассматривать как универсальные, и следует обращать особое внимание на методику анализа результатов. Наблюдаемая тенденция в исследованиях последних лет замены средних значений концентрации РФП в выбранном объеме опухоли на максимальное значение в одном пикселе с целью исключить влияние метаболической гетерогенности глиомы на расчет показателя представляется неоправданной.

С учетом собственного длительного опыта работы, среднее значение активности РФП в области интереса диаметром 10 мм может быть более репрезентативным показателем активности опухоли. Выбор коры головного мозга контралатерального полушария в качестве референсного позволяет избежать возможного опосредованного влияния опухоли на ее метаболизм. Определение злокачественности опухоли осуществляется по индексу накопления в сочетании с долевым объемом очагов максимального накопления ^{11}C -метионина, характеру роста, включению участков некроза. При динамическом наблюдении учитываются и темпы нарастания перечисленных признаков. Высокая чувствительность ^{11}C -метионина в визуализации опухолевой ткани и демонстрации ее метаболической гетерогенности активно применяется для точного контурирования границ опухоли и планирования дальнейших диагностических и лечебных воздействий. Таким образом, представление о церебральной опухоли, полученное при помощи ПЭТ с ^{11}C -метионином, имеет первостепенное значение для определения лечебной тактики, её оперативной, консервативной или комбинированной направленности.

Список литературы

1. Di Chiro G., DeLaPaz R.L., Brooks R. et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by (^{18}F) fluorodeoxyglucose and positron emission tomography // *Neurology*. — 1982. — Vol. 32. — p. 1323–1329.
2. Laverman P., Boerman O.C., Corstens F.H.M. et al. Fluorinated amino acids for tumor imaging with positron emission tomography // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 29. — p. 681–690.
3. Ishii K., Ogawa T., Hatazawa J. et al. High L-methyl- ^{11}C -methionine uptake in brain abscess: a PET study // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1993. — Vol. 17. — p. 660–661.
4. Derlon J.M., Chapon F., Noel M.H. et al. Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlation between in vivo metabolic pattern and histopathology // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 27, N 7. — p. 778–787.
5. Saito T., Maruyama T., Muragaki Y., et al. ^{11}C -methionine uptake correlates with combined 1p and 19q loss of heterozygosity in oligodendroglial tumors // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2013. — Vol. 34, N 1. — p. 85–91.
6. Bernstein M., Berger M.S. *Neuro-oncology. The Essentials*. — 2nd ed. — New-York: Thieme Medical Publishers, 2000. — 453 p.
7. Derlon J.M., Petit-Taboue M.C., Chapon F. et al. The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: a positron emission tomographic study using ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{11}C -L-methylmethionine // *Neurosurgery*. — 1997. — Vol. 40, N 2. — p. 276–287.
8. Kato T., Shinoda J., Oka K. et al. Analysis of ^{11}C -methionine uptake in low-grade gliomas and correlation with proliferative activity // *Am. J. Neuroradiol.* — 2008. — Vol. 29. — p. 1867–1871.
9. Shinozaki N., Uchino Y., Yoshikawa K., et al. Discrimination between low-grade oligodendrogliomas and diffuse astrocytoma with the aid of ^{11}C -methionine positron emission tomography // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 114, N 6. — p. 1640–1647.
10. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary // *Acta. Neuropathol.* — 2016. — Vol. 131. — p. 803–820.
11. Singhal T., Narayanan T.K., Jain V. et al. ^{11}C -L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas // *Mol. Imaging Biol.* — 2008; — Vol. 10. — p. 1–18.
12. Takano K., Kinoshita M., Arita H., et al. Diagnostic and prognostic value of ^{11}C -methionine PET for nonenhancing gliomas // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2016. — Vol. 37. — N 1. — p. 44–50.

13. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Гурчин А.Ф., Гайдаенко К.П. Прогностическая характеристика первичных церебральных глиом по результатам ПЭТ с ^{11}C -метионином // Ж. Вопросы нейрохирургии. — 2011. — № 4. — с. 10–16.
14. Price S.J., Gillard J.H. Imaging biomarkers of brain tumour margin and tumour invasion // The British Journal of Radiology. — 2011. — Vol. 84. — p. 159–167.
15. Maxwell M., Naber S.P., Wolfe H.J., et al. Expression of angiogenic growth factor genes in primary human astrocytomas may contribute to their growth and progression // Cancer Res. — 1991. — Vol. 51. — p. 1345–1351.
16. Langen K.J., Muhlensiepen H., Holschbach M., et al. Transport mechanism of 3- ^{123}I iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in human glioma cell line: comparison with ^3H methyl-L-methionine // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 41, N 7. — p. 1250–1255.
17. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N. et al. Correlation of L-methyl- ^{11}C -methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas // J. Neurooncol. — 2010. — Vol. 99, N 2. — p. 217–225.
18. Kracht L.W., Friese M., Herholz K., et al. Methyl- ^{11}C — l-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with gliomas // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2003. — Vol. 30, N 6. — p. 868–873.
19. Viel T., Talasila K.M., Monfared P. et al. Analysis of the growth dynamics of angiogenesis-dependent and independent experimental glioblastomas by multimodal small-animal PET and MRI // J. Nucl. Med. — 2012. — Vol. 53, N 7. — p. 1135–1145.
20. Viel T., Boehm-Sturm P. et al. Non-invasive imaging of glioma vessel size and densities in correlation with tumour cell proliferation by small animal PET and MRI // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2013. — Vol. 40, N 10. — p. 1595–1606.
21. Okita Y., Kinoshita M., Goto T., et al. ^{11}C -methionine uptake correlates with tumor cell density rather than with microvessel density in glioma: a stereotactic image-histology comparison // Neuroimage. — 2010. — Vol. 49. — p. 2977–2982.
22. Jung T.Y., Jung S., Kim I.Y., et al. Pathologic analysis of glioblastoma via multiple stereotactic biopsies of active tumor and necrosis // Oncol. Rep. — 2012. — Vol. 27, N 3. — p. 707–713.
23. Kinoshita M., Arita Y., Goto T., et al. A novel PET index, ^{18}F -FDG- ^{11}C -methionine uptake decoupling score, reflects glioma cell infiltration // J. Nucl. Med. — 2012. — Vol. 53. — p. 1701–1708.
24. Kinoshita M., Hashimoto N., Goto T. et al. Use of fractional anisotropy for determination of the cut-off value in ^{11}C -methionine positron emission tomography for gliomas // Neuroimage. — 2009. — Vol. 45, N 2. — p. 312–318.
25. Sadeghi N., Salmon I., Decaestecker C., et al. Stereotactic comparison among cerebral blood volume, methionine uptake and histopathology in brain gliomas // Am. J. Neurorad. — 2007. — Vol. 28. — p. 455–461.
26. Kracht L.W., Miletic H., Busch S., et al. Delineation of brain tumor extent with ^{11}C -L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology // Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10, N 21. — p. 7163–7170.

Скворцова Т.Ю., Захс Д.В., Гурчин А.Ф.

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПЭТ С ¹¹C-МЕТИОНИНОМ В ДИАГНОСТИКЕ ПРОДОЛЖЕННОГО РОСТА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГЛИОМ

ФГБУ «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, лаборатория нейровизуализации, 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9

Для переписки

Скворцова Татьяна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН. 197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. Тел.: + 7(812)670-76-75, факс (812)234-32-47, e-mail: Tanya@ihb.spb.ru.

Реферат

Основной проблемой нейровизуализации при мониторинге лечения больных с опухолями головного мозга является раннее и достоверное обнаружение их продолженного роста. Схожесть лучевой семиотики прогрессии опухоли и поражений головного мозга, обусловленных химиолучевой терапией, вызывает объективные трудности трактовки результатов магнитно-резонансной томографии. Многолетнее применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ¹¹C-метионином при мониторинге лечения больных с церебральными глиомами позволило уточнить паттерны изменений транспорта и метаболизма аминокислот при продолженном росте опухолей и информативность метода в дифференциальной диагностике контрастно-позитивных поражений головного мозга. Рассмотрены также возможные трудности разграничения рецидивной опухоли и лучевых поражений при использовании ПЭТ с ¹¹C-метионином.

Ключевые слова: головной мозг, продолженный рост опухоли, лучевой некроз, МРТ, ПЭТ.

Skvortsova T.Yu., Zakhs D.V., Gurchin A.F.

DIAGNOSTIC VALUE OF ¹¹C-METHIONINE PET IMAGING IN DETECTION OF RECURRENT GLIOMA

Abstract

Reliable and early diagnosis of brain tumor recurrence is the main challenge of neuroimaging in patients with treated brain tumor. Similar radiographic manifestations of tumor recurrence and radiation-induced brain injury cause objective difficulties in interpretation of magnetic resonance imaging data. Long-term use of PET with ¹¹C-methionine to monitor treatment response in patients with cerebral gliomas allowed to specify patterns of amino acids transport and metabolism changes in the recurrent tumors. On this basis diagnostic accuracy of PET using ¹¹C-methionine in differential diagnosis of suspicious contrast-enhancing lesions was evaluated. The review also presents the possible difficulties in discriminating recurrent tumor from post-treatment radiation effects such as pseudoprogression and radiation necrosis.

Key words: brain, tumor recurrence, radiation necrosis, MRI, PET.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Возобновление роста церебральных глиом, особенно их злокачественных видов, развивающееся у подавляющего большинства больных после проведенного лечения или на его фоне, является основной причиной неблагоприятного прогноза и фатального исхода заболевания. Раннее и достоверное обнаружение продолженного роста опухоли (ПРО) является ключевым диагностическим вопросом, возникающим в ходе мониторинга лечения больных с глиомами головного мозга. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием методики контрастного усиления (КУ) до настоящего времени рассматривается как стандартный метод контроля за больными с глиомами, однако диагностика продолженного роста церебральных глиом остается слабым

местом структурной визуализации, поскольку зиждется не столько на специфических очаговых признаках, сколько на появлении или прогрессировании контрастного усиления на постконтрастной МРТ и площади измененного МР-сигнала на T2-взвешенных изображениях (ВИ) или FLAIR-импульсной последовательности (ИП) [1]. При высокой чувствительности МРТ, составляющей около 87,2–95 %, этот метод недостаточно надежен из-за низкой специфичности (23–62,5 %) после проведенных операции, лучевой терапии, радиохирургии, химиотерапии либо различных комбинаций этих методов лечения [2–5]. Кроме того, современный подход к лечению злокачественных церебральных опухолей, включающий сочетание лучевой терапии с параллельным использо-

ванием цитотоксических препаратов, внедрение новых химиотерапевтических лекарств и препаратов таргетной терапии улучшили выживаемость больных, но добавили сложности в картину опухолевого ответа на терапию и паттерн прогрессии. У многих больных, подвергшихся облучению, часто с параллельной химиотерапией, происходит нарастание объема контрастного усиления и/или отека, которые могут быть ошибочно интерпретированы как прогрессия опухоли, в то время как фактически часть таких изменений вызвана ответной реакцией на лечение и не обусловлена ростом опухоли. Этот феномен известен как «псевдопрогрессия» [6, 7]. Напротив, больные, получившие антиангиогенетическую терапию, показывают очень быстрое и заметное уменьшение в интенсивности контрастного усиления (КУ) в опухоли, при этом такие изменения могут сочетаться с продолжающимся инфильтративным ростом неконтрастируемой опухоли. Такое заметное снижение КУ получило название «псевдоответ» [7]. Следовательно, особую остроту приобретает использование дополнительных возможностей нейровизуализации для правильной интерпретации состояния опухолевого процесса и вещества мозга.

ПЭТ-семиотика продолженного роста церебральной глиомы

Многолетнее применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или ПЭТ, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с использованием аминокислоты метионин, меченной углеродом-11 (^{11}C -метионин), для мониторинга эффективности лечения больных с церебральными глиомами доказало, что исследование патофизиологической составляющей поражения мозга обеспечивает потенциально важной информацией, дополняющей результаты стандартной МРТ с КУ. ПЭТ-диагностика продолженного роста церебральных опухолей при использовании ^{11}C -метионина базируется на различиях в скорости транспорта и метаболизма аминокислот в опухолевой ткани и нормальном или измененном веществе мозга после проведенного лечения.

Как показал анализ результатов ПЭТ 548 больных с верифицированным диагнозом продолженного роста глиомы, повышенный захват ^{11}C -метионина пролиферирующей опухолевой тканью в сочетании с низким фоновым накоплением позволил ясно визуализировать опухоль в зоне ее первичной локализации и/или дистантно (рис. 1). «Горячий» очаг, независимо от его размеров и воздействия на окружающие структуры мозга, ярко выделялся на фоне мозговой ткани, а также гипометаболических участков, обусловленных кистами, старыми кровоизлияниями, глиозом и другими рубцово-атрофическими изменениями (не накапливающими ^{11}C -метионин), которые обнаруживаются на МРТ. Сопоставление с МРТ показало, что высокое накопление ^{11}C -метионина в продолженном росте опухоли наблюдалось независимо от наличия или отсутствия феномена контрастного усиления на постконтрастной МРТ. Этот факт позволил также диагностировать прогрессию глиомы при использовании препаратов, подавляющих ангиогенез, например, бевацизумаба. Несмотря на стабилизацию

или регресс контрастного усиления в опухоли на фоне такой таргетной терапии, инфильтративный рост глиомы четко визуализировался при ПЭТ. Таким образом, ПЭТ помогает решить проблему «псевдоответа» глиом при использовании антиангиогенетических препаратов.

При однократном исследовании визуализация очага высокого накопления ^{11}C -метионина, как показателя продолженного роста опухоли при ПЭТ, как правило, подкреплялась признаками прогрессии опухоли на представленных МР-томограммах в виде появления или увеличения очага постконтрастного усиления сигнала и/или нарастания зоны измененного МР-сигнала на FLAIR-ИП или T2-ВИ. При динамическом наблюдении о прогрессировании опухоли свидетельствовал переход от состояния контроля опухоли к ее росту. В этом случае ПЭТ-критерии продолженного роста опухоли включали нарастание метаболической аномалии в виде появления или увеличения очага повышенного захвата ^{11}C -метионина и/или нарастания интенсивности его фиксации в ранее выявленном остатке опухоли. Описанные динамические изменения метаболической характеристики остатка глиомы могли совпадать с признаками прогрессии опухоли по результатам МРТ или опережать их появление (рис. 2).

Точное представление о динамике результатов структурной МРТ и проведенной терапии необходимо для корректной оценки выявленного очага повышенного захвата ^{11}C -метионина. Истинная радикальность хирургической резекции глиом всегда сомнительна, наиболее часто наблюдается субтотальное или парциальное удаление глиомы, что подразумевает сохранение части опухолевой массы в зоне операции. Следовательно, необходимо различать остаток опухоли, характеризующийся стабильным состоянием или регрессом под воздействием лечения, и продолженный рост опухоли, который означает возобновление роста опухолевой ткани. Сохранение жизнеспособных опухолевых клеток в ходе лечения или даже после его завершения ведет к повышенному накоплению ^{11}C -метионина в неудаленной части глиомы. По этой причине опоры только на визуализацию очага повышенного захвата ^{11}C -метионина в зоне операции для диагностики рецидивной глиомы недостаточно, и необходим точный структурно-функциональный анализ поражения мозга с учетом его динамических изменений.

Визуальная оценка остается одним из диагностических методов анализа ПЭТ-изображений. Однако, для суждения об активности опухоли и, следовательно, состоянии опухолевого процесса, является недостаточной. Адаптированный индекс накопления ^{11}C -метионина (ИН) и его пороговые значения, равно как стандартизированный уровень накопления (standardized uptake value — SUV), широко используются в вычислениях, но отсутствие единого подхода порождает неизбежную вариабельность получаемых результатов. Несмотря на разницу в расчетах, общий принцип остается неизменным, и визуализация очага повышенного накопления ^{11}C -метионина, соответственно поражению мозга, обнаруженного при контрольной МРТ, подкрепляется вычислением ИН ^{11}C -метионина, рассматриваемого как маркер биологической агрессивности опухоли. Анализ собственных результатов показал, что

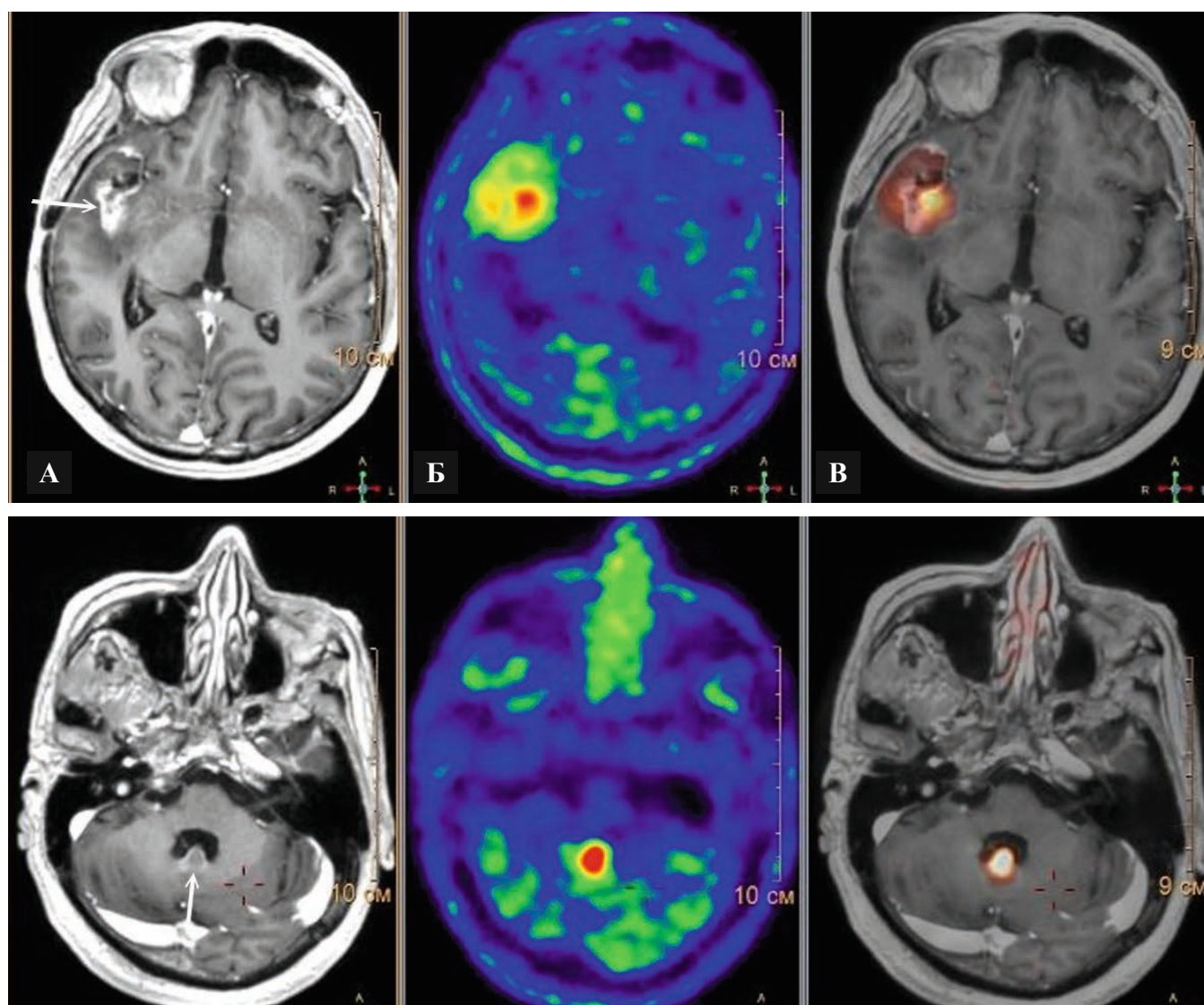


Рис. 1. Мультифокальный продолженный рост глиобластомы правой височной доли и островка

Верхний ряд. На МРТ с контрастным усилением установлен очаг контрастирования в зоне операции (А, стрелка), при ПЭТ установлен очаг повышенного захвата ^{11}C -метионина той же локализации (Б), совмещенное изображение МРТ и ПЭТ показывает совпадение метаболической и структурной аномалий (В).

Нижний ряд — на МРТ наблюдается очень деликатное постконтрастное усиление в черве мозжечка у стенки IV желудочка (стрелка), которое не вполне очевидно при рутинном анализе. При ПЭТ высокое накопление ^{11}C -метионина позволяет визуализировать дополнительный опухолевый узел.

при центральном рецидиве глиомы, развивающемся в зоне операции, ИН ^{11}C -метионина в 75 % наблюдений превышал 2,0. Более низкие величины ИН зарегистрированы на раннем этапе возобновления роста глиомы, особенно при малых размерах ее рецидива, а также в мелких опухолевых отсевах.

Сравнение средних значений ИН ^{11}C -метионина рецидивных глиом с базой данных первичных глиом до начала лечения, установило, что продолженный рост высокодифференцированных астроцитом и олигоастроцитом характеризуется более высокими значениями ИН ^{11}C -метионина. Принимая во внимание результаты операционной ревизии больных с прогрессией глиом низкой степени злокачественности и многочисленные данные о высоком проценте злокачественной трансформации первично доброкачественных глиом на протяжении их

развития, правомерно связать высокую метаболическую активность их продолженного роста с повышением степени анаплазии. Следовательно, несоответствие ПЭТ-синдрома при продолженном росте глиомы ее первичной гистоструктуре, позволяет предположить злокачественную трансформацию опухоли. Наоборот, при продолженном росте глиобластом ИН был, в среднем, ниже, чем в первичной опухоли, т.е. до инициации лечения. Также следует отметить, что внутриопухолевый некроз, являющийся одним из ключевых показателей этих глиом, при их прогрессии наблюдался значительно реже (14 % против 51 % первичных глиобластом). Это наблюдение может быть частично объяснено ранней диагностикой роста опухоли при регулярном обследовании, преобладанием инфильтративного характера роста глиомы без формирования крупного опухолевого массива.

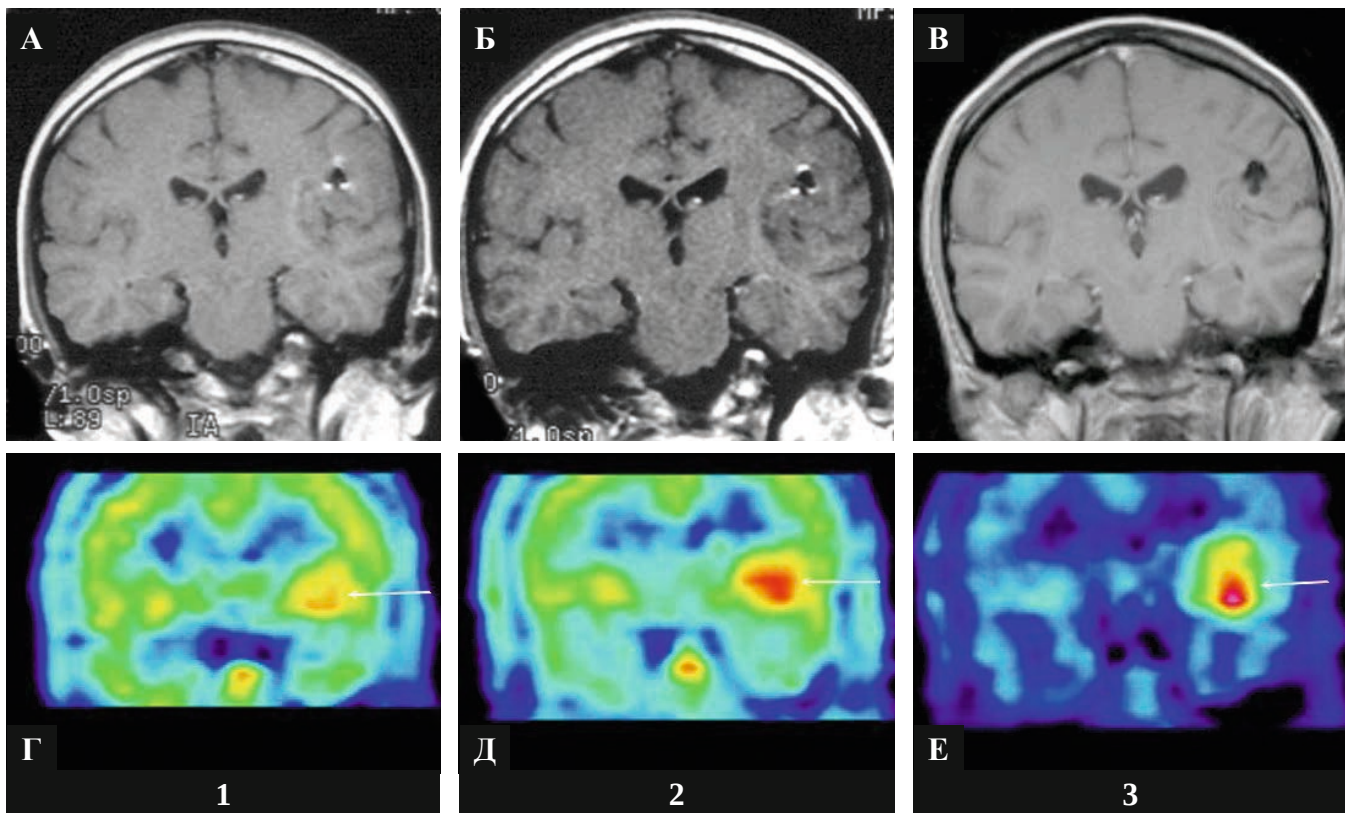


Рис. 2. Выявление прогрессии астроцитомы левой лобной доли и островка при мониторинге лечения. Верхний ряд — корональные МРТ с КУ в динамике (А–В), нижний ряд — фронтальные ПЭТ-томограммы с ^{11}C -метионином в динамике (Г–Д):

1 — через 40 мес. после начала лечения на МРТ остаточная опухоль без КУ с умеренно повышенным уровнем накопления ^{11}C -метионина с ИН = 1,33 (стрелка); 2 — спустя 5 мес. при ПЭТ отмечается нарастание ИН ^{11}C -метионина до 1,6 (д. стрелка) и увеличение долевого объема очагов его максимального накопления при прежней величине патологии на МРТ; 3 — еще через 7 мес. при стойком отсутствии динамики изменений на МРТ при ПЭТ выявлено дальнейшее возрастание метаболической активности опухоли до ИН = 3,0 (стрелка).

ва, а также влиянием проводимого лечения на метаболическую характеристику глиомы.

Не менее важным вопросом диагностики ПРО является точное представление о характере роста глиомы, которая может развиваться как локальное, либо более распространенное заболевание. Анатомическая локализация и идентификация границ опухоли важны для оптимизации хирургического вмешательства и планирования лучевой терапии. Прямое распространение глиомы путем инвазии проводников белого вещества варьирует между больными и разными видами опухолей и считается ключевым фактором неудач текущего лечения [8]. Величина и распространенность очага повышенного накопления ^{11}C -метионина рассматривались нами как маркеры размеров и паттерна роста опухоли, принимая во внимание известный факт о высокой чувствительности этого радиофармпрепарата в визуализации жизнеспособной опухолевой ткани [9–11]. Паттерны продолженного роста глиом были разделены на 4 основные варианта, представляющие адаптацию паттернов радиологической прогрессии глиобластом, предложенные W. Pope et al. [12]

1. Локальный — очаг повышенного накопления ^{11}C -метионина расположен в пределах 3 см от границ первичной опухоли в виде узлово-

го образования или каймы вокруг послеоперационной кисты.

2. Диффузный — очаг повышенного накопления РФП распространяется за пределы 3 см от границ первичной опухоли.
3. Дистантный — очаг высокого накопления ^{11}C -метионина расположен на расстоянии от первичной локализации опухоли без связи с ее ложем, при отсутствии ПЭТ-признаков прогрессии опухоли в области ее возникновения (сохранении стабильной ПЭТ-характеристики зоны операции (негативный или слегка повышенный уровень захвата РФП).
4. Мультифокальный — объективизация 2 и более очагов высокого накопления ^{11}C -метионина. Возможные варианты включали локальный продолженный рост в сочетании с одним или более дистантными очагом или визуализация более двух дистантных очагов при сохранении стабильно негативной ПЭТ-картины в зоне операции.

Свойство ^{11}C -метионина избирательно захватываться опухолевыми клетками позволило не только надежно контурировать границы поражения, но также точно решить вопрос природы изменения сигнальных

характеристик вещества мозга, выявленных на МРТ. Трактовка стабильной или нарастающей зоны гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ или FLAIR ИП вокруг ложа первичной глиомы или расстоянии, особенно при отсутствии феномена контрастирования, вызывает объективные трудности в суждении о генезе этих структурных изменений мозга. Более того, стабильная МРТ-картина зоны оперативного вмешательства при отсутствии контрастирования в участках с измененными сигнальными характеристиками вещества мозга может создавать впечатление о контроле опухоли. Дополнительная информация о патофизиологической составляющей выявленной структурной аномалии дала возможность достоверно определить ведущий процесс, лежащий в основе наблюдаемых изменений МР-сигнала. Наши результаты хорошо согласуются с утверждениями, что большинство глиом начинают расти внутри 2 см от оригинальной опухоли [13,14]. Такая локализация очага повышенного захвата ^{11}C -метионина, установленная у 88 % больных, свидетельствует, что возобновление роста опухоли в пределах ее первичного ложа является естественным путем прогрессии глиом. У 29 % больных рост опухоли развивался локально в виде в увеличении ее объема без существенной инва-

зии смежных структур. У 59 % больных опухолевая прогрессия сопровождалась инфильтрацией окружающего вещества мозга. Результаты анализа паттернов повышенного захвата ^{11}C -метионина подтвердили, что способность к инфильтративному росту является патоморфологической особенностью глиальных опухолей головного мозга, которая не зависит от степени их злокачественности. Анализ интенсивности захвата ^{11}C -метионина во всем объеме опухолевого поражения позволил оценить пространственную метаболическую гетерогенность глиомы и выделить участки с наиболее высоким захватом аминокислоты. В большинстве наблюдений наиболее высокий уровень фиксации ^{11}C -метионина был отмечен именно на периферии опухолевого массива, соответственно направлению роста глиомы. Как и ожидалось, дистантное или мультифокальное поражение было наиболее характерно для глиобластом, при которых частота обнаружения отдаленных опухолевых масс достигла 22 %. У части больных выявлены контрастно-негативные опухолевые отсеки, у других больных подтверждены контрастно-позитивные метастазы, при этом интенсивность захвата ^{11}C -метионина не зависела от феномена контрастирования на МРТ (рис. 3). В редких случаях метаболические про-

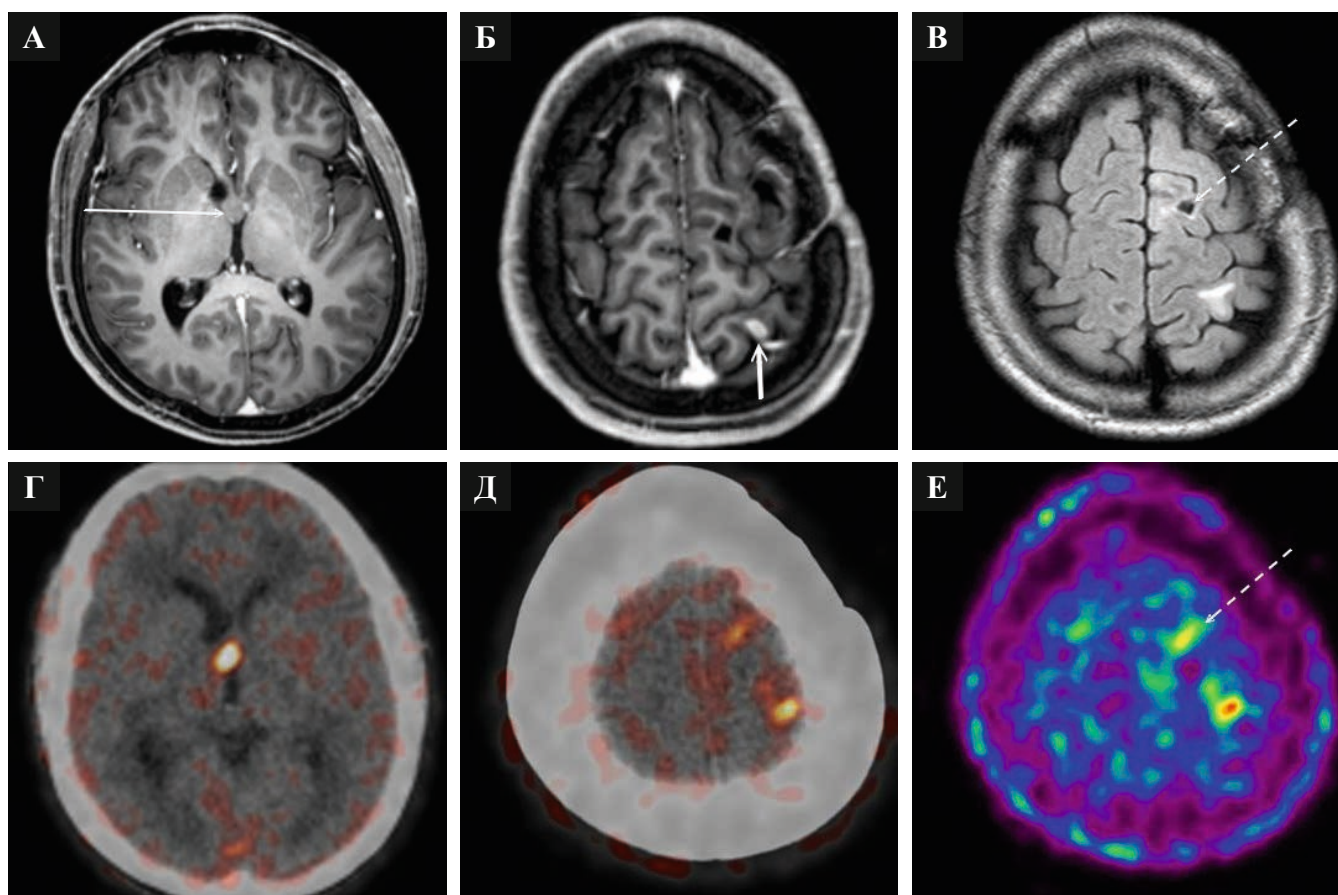


Рис. 3. Дистантный продолженный рост глиобластомы левой лобной доли

На постконтрастной МРТ визуализируется внутрижелудочковый очаг измененного сигнала без признаков контрастного усиления (А, стрелка), в левой теменной доле установлен новый очаг контрастирования (Б, стрелка), в зоне операции — послеоперационная киста без контрастирования смежных отделов мозга (В, пунктирная стрелка). Совмещенная ПЭТ/КТ (Г, Д) и ПЭТ (Е) — очаги повышенного накопления ^{11}C -метионина, совпадающие с дистантными опухолевыми узлами (захват радиофармпрепарата не зависит от феномена контрастирования на МРТ), дополнительно повышенная фиксация радиофармпрепарата в левой лобной доле маркирует остаток опухоли в зоне операции (Е, пунктирная стрелка).

явления дистантного опухолевого поражения опережали появление структурных нарушений на МРТ, однако после четкой визуализации дополнительного образования при ПЭТ более частой ситуацией было нахождение деликатных и не вполне очевидных изменений сигнальных характеристик вещества мозга или его оболочек при пересмотре МРТ.

Таким образом, результаты анализа показали возможности ПЭТ с ^{11}C -метионином в определении паттерна роста церебральных глиом. Высокое накопление ^{11}C -метионина позволило точно оценить распространение опухолевой ткани, ее метаболическую гетерогенность и направление роста. Повышенный захват ^{11}C -метионина в области растущей опухолевой массы и его негативное накопление в зоне перифокального отека, лучевой лейкоэнцефалопатии и других изменений мозга, обусловленных проведенным лечением, позволило уверенно разграничить опухолевый рост от ятрогенных изменений вещества мозга. Достоверное суждение о паттерне роста глиомы и ее величине являлось ключевым фактором выбора локального или системного лечения продолженного роста опухоли.

Диагностическая информативность ПЭТ с ^{11}C -метионином в обнаружении продолженного роста глиом

Операционные характеристики метода были изучены на группе из 308 больных, обследованных с целью дифференциации ПРО и лучевого поражения головного мозга (ЛПГМ). Лучевая терапия, наряду с максимально возможно резекцией опухоли и химиотерапией, стала неотъемлемой частью протокола лечения больных глиомами. Однако облучение может вызвать и нежелательные эффекты, которые могут быть очаговыми или диффузными и включают широкий спектр аномалий, от субклинических изменений, обнаруживаемых только при МРТ, до явного лучевого некроза (ЛН) [15]. Часто в публикациях фигурирует обобщенный термин «лучевой некроз», хотя патоморфологическая картина включает не только некроз, который является конечным результатом радиационной травмы, но целый комплекс последовательных изменений сосудов и глии. Частота встречаемости ЛН варьирует от 3 до 25 % и зависит от общей дозы, однократной дозы (на фракцию), методики фракционирования, возраста больного, использования и вида химиотерапии [16–18]. Хотя зафиксированы отдельные наблюдения развития ЛН спустя более десяти лет после лучевой терапии, обычно патология проявляется в период от 6 мес. до 2 лет, т.е. в те же сроки, когда можно ожидать активизацию опухолевого процесса. При МРТ/КТ лучевой некроз обычно проявляется как очаговое образование с периферическим или иным типом контрастного усиления [19]. Типичен минимальный локальный масс-эффект, вызванный самим патологическим очагом, однако реактивный вазогенный отек, сопровождающий это состояние, может быть массивным и вызывает дополнительное сдавление соседних структур мозга. При динамическом наблюдении некоторые поражения могут стабилизироваться или уменьшаться в размерах. Одна-

ко часть патологии имеет прогрессирующее течение с увеличением размера ЛН или появлением новых очагов контрастирования на МРТ. Сама по себе типичная локализация ЛН, обусловленная мишенью облучения, в которую входят ложе первичной опухоли и резекционная полость, также маскирует рост опухоли и создает дополнительные трудности дифференциальной диагностики.

Таким образом, контрастно-позитивный очаг, который появляется при рутинной МРТ в области первично идентифицированной и пролеченной церебральной опухоли, либо на расстоянии от нее, представляет значительную диагностическую дилемму, так как может быть обусловлен не только прогрессией опухоли, но и лучевым патоморфозом мозга после лучевой или комбинированной терапии. Предполагаемые механизмы, способствующие нейротоксичному эффекту облучения, включают поражение эндотелия сосудов, прямое поражение глиальных клеток белого вещества, воздействие на фибринолитическую ферментную систему и иммунный ответ в виде аутоиммунного васкулита [19,20]. Следовательно, в противоположность опухоли, где доминируют процессы сосудообразования, постоянным патологическим признаком ЛПГМ служит тяжелое поражение эндотелия сосудов. Патологические различия ПРО и ЛН легли в основу применения функциональных методов визуализации, в частности, ПЭТ.

Проведенный анализ результатов ПЭТ с ^{11}C -метионином на репрезентативной группе больных позволил выделить три основных вида поражения головного мозга после комбинированного лечения глиальных опухолей: продолженный рост опухоли, лучевое поражение головного мозга (ЛПГМ) и сочетанное повреждение, включающее элементы опухоли и лучевого патоморфоза.

В отличие от ПРО, ПЭТ-семиотика лучевого поражения включала негативный уровень захвата ^{11}C -метионина, соответственно локализации контрастно-позитивного очага на МРТ, или слегка повышенное накопление РФП с ИН менее 1,6, имеющее форму очага или периферической каймы равномерной толщины, совпадающей с контрастированием наружного края некротизированной ткани на МРТ (рис. 4). При ПЭТ-исследовании центральный аметаболический очаг, обусловленный радионекрозом, дифференцировался менее часто, особенно при малой величине зоны поражения, что обусловлено влиянием частичного объемного эффекта.

Наш опыт также показывал целесообразность выделения сочетанных повреждений. В зарубежных ПЭТ-исследованиях, посвященных представленной диагностической дилемме, обычно выделяют только два варианта возможных поражений мозга: продолженный рост и лучевое поражение или прогрессия опухоли и непрогрессирующее заболевание без уточнения его характеристики. Однако выделение сочетанных поражений представляет не только теоретический, но и практически оправданный интерес. Частое одновременное сосуществование опухолевых клеток или даже продолженного роста опухоли и лучевого некроза постоянно упоминается при гистологических иссле-

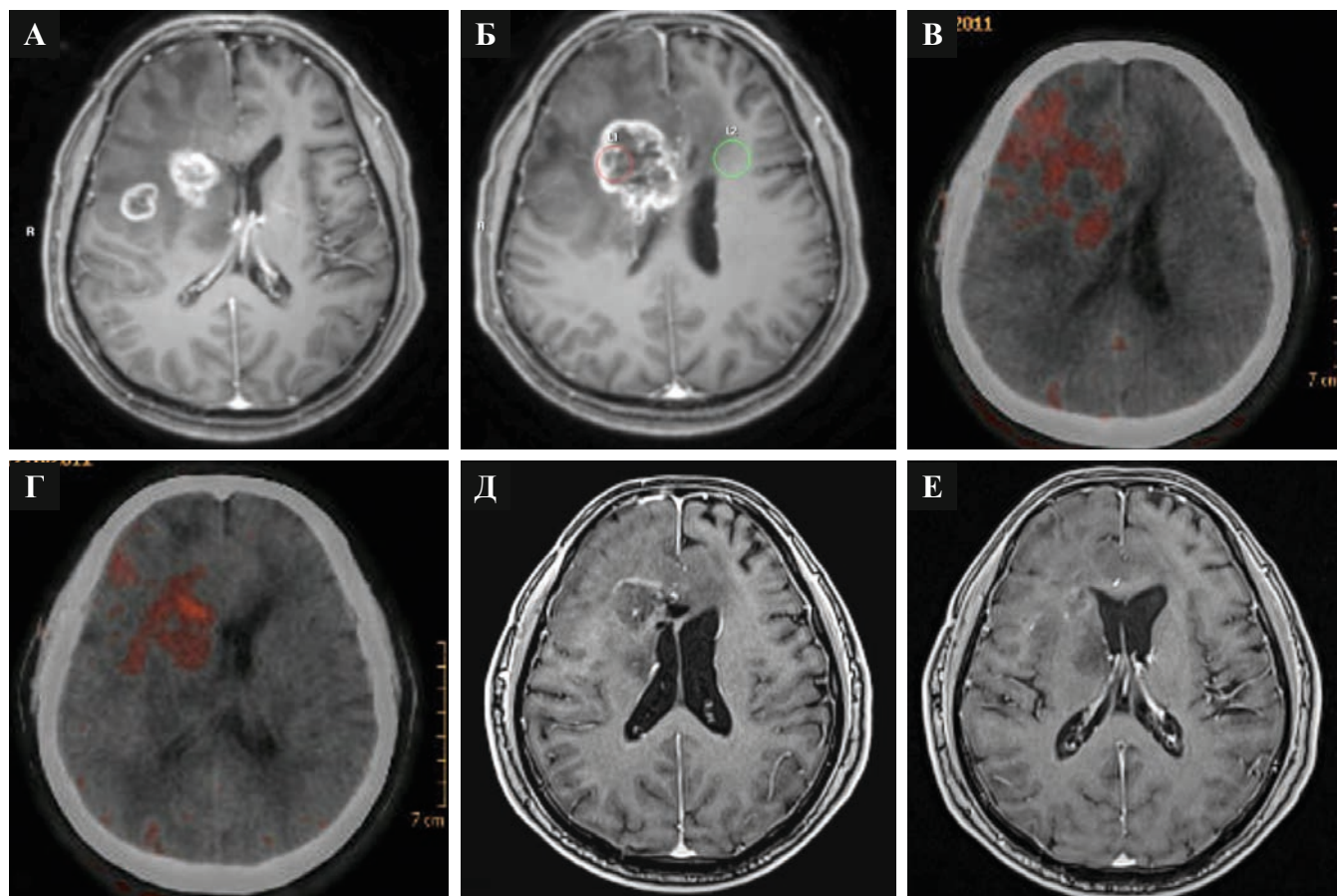


Рис. 4. Лучевой некроз правой лобной доли после комбинированного лечения анапластической астроцитомы

На постконтрастной МРТ через 10 мес. после окончания радиохимиотерапии в правой лобной доле появились два очага контрастирования по типу «швейцарского сыра», окруженных зоной перифокального отека, вызывающего смещение срединных структур справа налево (А, Б), что вызвало подозрение на продолженный рост опухоли. При ПЭТ в паравентрикулярном участке отмечается слегка повышенный захват ^{11}C -метионина (ИН = 1,4) вокруг аметаболического очага, обусловленного некрозом (В, Г) и минимальное накопление в островке, что согласуется с лучевым поражением.

При контрольной МРТ через 4 мес. — регресс контрастирования, нормализация положения срединных структур (Д, Е) и далее стабилизация в течение 36 мес. наблюдения.

дованиях [21–23]. Например, Forsyth P.A. et al. (1995) показали, что среди больных с глиомами, подвергшихся стереотаксической биопсии для дифференциации прогрессии опухоли и лучевого некроза, сочетание опухолевой ткани и некроза было найдено у 33 % пациентов. Попытки выделения и анализа различных клеточных субкомпонентов, наблюдаемых в глиомах после комбинированной терапии, активно предпринимаются и при нейровизуализации, главным образом, при исследованиях локальной гемодинамики методами МР-перфузии [23]. Получены первые результаты о корреляции процентного отношения опухолевых вокселей, вычисляемых на основе такого показателя, как локальный объем кровенаполнения (cerebral blood volume — CBV), а также фракции опухоли при патогистологическом исследовании, с общей выживаемостью больных. Следовательно, и патоморфологические данные, и результаты функциональных методик МРТ подтверждают сосуществование опухоли и лучевого патоморфоза в едином конгломерате и важность выделения ведущей патологии для оценки прогноза заболевания. Проведенный анализ ПЭТ с ^{11}C -метионином

позволил, в свою очередь, разработать ПЭТ-семиотику сочетания опухоли и ЛПГМ, которое, в свою очередь можно классифицировать на две подгруппы: ПРО в сочетании с лучевым поражением, либо радионекроз в сочетании с остатком непролиферирующей глиомы. В первой подгруппе, несмотря на развитие некроза в части облученной опухоли или вблизи ее периферии, доминировал опухолевый процесс с наличием крупного опухолевого узла с высокой метаболической активностью (медиана ИН составила 2,0), а очаги контрастирования при МРТ и повышенной фиксации РФП при ПЭТ часто не совпадали по положению, причем у большинства больных именно активная опухолевая ткань была контрастно-негативной. В 83 % наблюдений накопление РФП носило очаговый характер, и лишь в 17 % — имело форму каймы, окружавшей одиночный или множественные некротические участки. Таким образом, эти больные не отличались по интенсивности захвата ^{11}C -метионина от прогрессирующего опухолевого процесса и фактически эти поражения могут быть отнесены к группе продолженного роста опухоли. При сохранении контроля опухоли было типичным обнару-

жение повышенного захвата ^{11}C -метионина с ИН менее 2,0, с локальным или периферическим паттерном накопления, часто совпадающего с частью первичного массива глиомы в сочетании с гипо- и аметаболическими участками, обусловленными радионекрозом (рис. 5). Правомерность выделения таких сочетанных поражений также подтвердили и результаты динамического контроля. Установлено, что с течением времени субкомпонент лучевой травмы может уменьшаться, в то время как опухолевый субкомпонент может увеличиваться, что доказано достоверными различиями в продолжительности безрецидивного периода и частоте возобновления опухолевого роста у этих больных по сравнению с больными с ЛПГМ.

При количественном анализе важным компонентом является выделение пороговой величины ИН ^{11}C -метионина для разграничения прогрессии опухоли от ЛПГМ (как изолированного процесса, так и в сочетании с остатком глиомы). Проведенный ROC-анализ показал, что ИН более 1,87 оказался оптимальной пороговой величиной для дифференциации между продолженным ростом опухоли и стабильным заболеванием с чувствительностью 74 % при специфичности 96 %. Площадь под кривой составила 0,916. Более низкая чувствительность метода обусловлена возможностью прогрессии глиомы при более низких величинах ИН ^{11}C -метионина, что обычно обусловлено малыми размерами опухоли или проведением исследования на начальном этапе активизации опухолевого роста. Полученные в ходе исследования операционные характеристики ПЭТ с ^{11}C -метионином для диагностики продолженного роста глиом, в целом, совпадают с результатами немногочисленных зарубежных исследований. В 11 публикациях, охватывающих в общей сложности 249 больных с пролеченными глиомами (от 10 до 50), чувствительность ПЭТ с ^{11}C -метионином варьировала от 75 до 100 %, а специфичность составила 60–100 % [24–34].

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению феномена псевдопрогрессии глиом и возможностям лучевой диагностики в разграничении истинной прогрессии глиомы от ее псевдопрогрессии. Псевдопрогрессией обычно называют транзитное радиологическое ухудшение в ранние сроки после окончания лучевой терапии, часто в сочетании с темозоломидом или другими онколитическими препаратами. [35,36]. Следовательно, в настоящее время поражения мозга, обусловленные радиохимиотерапией, клинически подразделяются на псевдопрогрессию и лучевой некроз на основе времени их развития, однако единого подхода в выборе временных рамок развития псевдопрогрессии не сформировано. Как правило, псевдопрогрессия встречается в первые 3 мес. после окончания лечения, но также может развиваться в срок до 6 мес. после радиотерапии [37–42]. В недавно разработанных международных критериях RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) предложен 12-недельный период, когда прогрессия глиомы может быть диагностирована лишь при развитии контрастирования вне мишени облучения или при гистологически подтвержденном материале [1]. Другим отличием псевдопрогрессии от лучевого некроза, помимо временного интервала, служит транзитный характер контрастирования на МРТ,

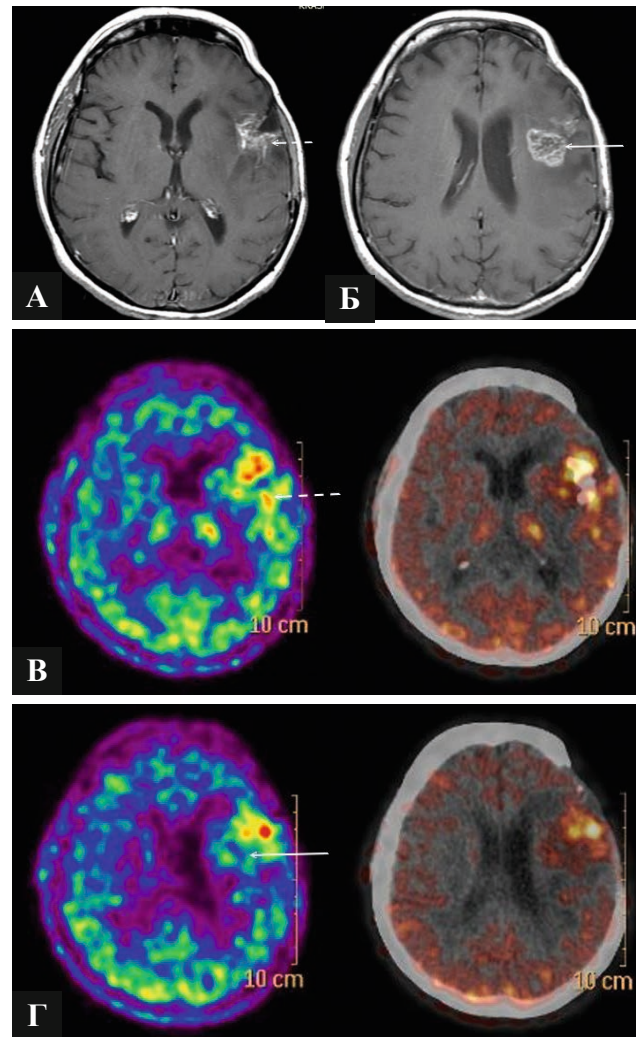


Рис. 5. Сочетание остаточной глиомы и лучевого повреждения левой лобной доли после комбинированного лечения анапластической олигодендроглиомы

На постконтрастной МРТ через 9 мес. после радиохимиотерапии в левой лобной доле вокруг послеоперационной кисты отмечается зона контрастирования, которая стабильна (А, пунктирная стрелка), а также появление нового очага контрастирования (Б, стрелка), окруженного зоной перифокального отека, что вызвало подозрение на прогрессию глиомы.

На ПЭТ и совмещенном ПЭТ/КТ визуализируется очаг повышенного захвата ^{11}C -метионина в зоне операции (ИН = 1,86), совпадающий с массивным обызвествлением на КТ, что согласуется с остатком глиомы (В, пунктир). В паравентрикулярном участке левой лобной доли уровень накопления ^{11}C -метионина не повышен, что подтверждает развитие лучевого повреждения по периферии опухоли (Г, стрелка), остаток которой демонстрирует повышенное накопление радиофармпрепарата в конвексимальном участке лобной доли.

которое нормализуется или стабилизируется в процессе наблюдения, а также преимущественно асимптоматическое клиническое течение. Точное представление о природе нарастающего контрастирования на МРТ на фоне лечения имеет первостепенное значение, так как

неправильная трактовка структурных изменений может привести к неоправданному отказу от эффективной терапии. Анализ результатов ПЭТ ^{11}C -метионином в группе больных с появлением или нарастанием контрастирования на МРТ в первые 3 месяца после окончания химиолучевой терапии показал правомерность использования ПЭТ-критериев ПРО и ЛПГМ для разграничения истинной прогрессии глиомы от псевдопрогрессии. Более точная оценка метаболизма глиомы возможна при динамическом наблюдении путем его сравнения с исходным уровнем, до начала терапии. При эффективной терапии ее онкостатический и онколитический эффект, наряду с развитием лечебного патоморфоза, вызывает снижение метаболической активности глиомы, и возникает расхождение между прогрессией структурной патологии и регрессом ее метаболической характеристики. Типичная комбинация повышенной проницаемости ГЭБ, отражающейся в феномене контрастного усиления на постконтрастной МРТ, и отсутствие высокого метаболизма при ПЭТ-исследовании указывает на развитие подострой лучевой реакции.

ROC-анализ установил, что в диагностике ранней прогрессии глиомы чувствительность ПЭТ составила 75 %, а специфичность — 96 % при ИН ^{11}C -метионина выше, чем 1,86. Полученные данные подтвердили, что метаболическая характеристика прогрессии глиомы не зависела от временного интервала развития опухолевого роста.

Возможные ошибки ПЭТ-диагностики продолженного роста глиомы

Многолетний опыт использования ПЭТ с ^{11}C -метионином с возможностью динамического контроля структурно-функционального состояния зоны интереса и клинично-неврологического состояния больных позволили не только разработать ПЭТ-семиотику продолженного роста церебральных глиом, но также выделить возможные ошибки и трудности трактовки метаболических нарушений у больных с подозрением на рецидив опухоли. Как известно, ошибки могут быть обусловлены как ограничением чувствительности метода, так и недостаточной специфичностью захвата ^{11}C -метионина, который является метаболическим радиофармпрепаратом, и механизм его повышенного накопления в клеточной популяции не связан со специфическими маркерами опухоли. Вследствие ограниченного пространственного разрешения ПЭТ ложнонегативные результаты могут наблюдаться при малой величине опухолевого узла, менее 6–8 мм, или минимальной опухолевой инфильтрации вокруг зоны операции, а также при росте опухоли в виде увеличения ее кистозного компонента без явной солидной части. Низкий ИН ^{11}C -метионина, соответственно положению контрастно-позитивного участка на МРТ, может провоцировать ошибочную трактовку ПРО как лучевого повреждения или остатка опухоли, особенно при однократном ПЭТ-исследовании. Примерно у трети больных с умеренно повышенным уровнем захвата ^{11}C -метионина (ИН от 1,6 до 2,0) в области прогрессирующей радиологической аномалии дальнейший контроль документировал ПРО.

Ложноположительный результат, т.е. повышенный захват РФП, не связанный с прогрессией опухоли, мог быть обусловлен воспалительным процессом, активным эпилептогенным очагом, сосудистой мальформацией или сосудистой реакцией мозга по типу SMART-syndrome (stroke-like migraine attacks after radiation therapy). Но наиболее сложным для распознавания был повышенный захват ^{11}C -метионина в зоне лучевого поражения, причины которого точно не раскрыты. Увеличенный захват ^{11}C -метионина может быть обусловлен нарушением гематоэнцефалического барьера, активностью макрофагов, присутствием воспалительной периваскулярной инфильтрации и элементов микрососудистой пролиферации в области «некроза» [28,43].

В публикации Yoshii Y. (2008) представлен патоморфологический анализ радиационного поражения мозга после облучения краниофациальной опухоли, характеризующегося повышенной фиксацией ^{201}Tl при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Автор подчеркивает активный воспалительный ответ, развивающийся вокруг некротического участка в виде формирования реактивной зоны из лимфоцитов, макрофагов, астроцитов, экспрессирующих глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP-иммунопозитивных), в сочетании с пролиферацией эндотелия сосудов. Такая реактивная зона наблюдалась, главным образом, в коре мозга, на границе серого и белого вещества, и была ограничено представлена в белом веществе. При поздних стадиях церебральный радионекроз формирует сложное воспалительное ядро, содержащее типичный коагуляционный некроз, смешанные участки с чередованием некроза и воспаления в различных стадиях активности процесса, что позволило назвать такие изменения радиационной гранулемой [44].

Превалирование реактивных воспалительных изменений в коре мозга в определенной степени может объяснить собственные наблюдения высокого накопления ^{11}C -метионина во всех случаях лучевого поражения, вовлекающего кору головного мозга. Для неспецифической перифокальной реакции вокруг очага некроза в белом веществе было типично более низкое значение ИН, менее 1,45, с постепенным затуханием метаболической активности в процессе наблюдения. При визуализации некротического фокуса, окруженного каймой умеренно повышенного метаболизма однократное исследование не всегда позволяет исключить остаточный фрагмент опухоли или ее прогрессию, и более надежное суждение о природе каймы требует динамического контроля.

Сложности трактовки могут быть связаны с небольшим нарастанием ИН (не более 2,0) в патологическом очаге в процессе наблюдения. Как показал динамический ПЭТ-контроль, появление повышенного накопления РФП, даже с относительно низким ИН, около 1,3, в ранее негативном поражении или участке мозга может быть связано с прогрессией глиомы. В то же время и лучевое поражение мозга в редких случаях может сопровождаться транзиторным нарастанием его метаболической активности.

Таким образом, сложности интерпретации ПЭТ-результатов могут быть обусловлены гетерогенностью лучевых поражений головного мозга, ведущей

к вариабельности их метаболической характеристики, а также одновременным сосуществованием элементов опухоли и лучевого патоморфоза ткани. При пограничной метаболической характеристике поражения мозга возможны две основные стратегии разрешения вопроса о генезе поражения: выполнения перфузионного исследования (МРТ или КТ) для получения комплементарной информации об уровне васкуляризации поражения, либо динамический МРТ и ПЭТ-контроль.

Заключение

Таким образом, ПЭТ с ^{11}C -метионином играет важную роль в диагностике продолженного роста церебральных глиом, уточнении локализации, протяженно-

сти и биологической агрессивности опухолевого роста. При доброкачественных глиомах роль ПЭТ заключается не только в раннем обнаружении прогрессирования заболевания, но и в выявлении возможной анапластической трансформации опухоли. При мониторинге лечения злокачественных глиом на первый план выходит разграничение продолженного роста опухоли и изменений головного мозга, обусловленных проведенной терапией, таких как лучевой некроз или псевдопрогрессия. Исследование транспорта и метаболизма аминокислот в патологическом очаге позволяет классифицировать генез радиологического ухудшения независимо от времени его развития. Эта дифференциация является ключевым звеном дальнейшего лечения, которое принципиально разнится для больных с прогрессией опухоли и для больных с осложнениями предыдущей терапии.

Список литературы

1. Wen P. Y. Macdonald D. R., Reardon D. A. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — p. 1963–1972.
2. Karunanithi S., Sharma P., Kumar A. et al. Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and ^{18}F -FDOPA PET/CT in recurrent glioma // *Eur. Radiol.* — 2013. — Vol. 23. — p. 2628–2635.
3. Santra A., R. Kumar., P. Sharma et al. F-18 FDG PET-CT in patients with recurrent glioma: comparison with contrast enhanced MRI // *Eur. J. Radiol.* — 2012. — Vol. 81, № 3. — P. 508 — 513.
4. Tan H., Chen L., Guan Y., Lin X. Comparison of MRI, F-18 FDG, and ^{11}C -choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy // *Clin. Nucl. Med.* — 2011. — Vol. 36, N 11. — p. 978–981.
5. Rachinger W., Goetz C., Pöpperl G. et al. Positron emission tomography with O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent glioma // *Neurosurgery.* — 2005. — Vol. 57, N 3. — p. 505–511.
6. Taal W., Brandsma D., de Bruin H.G. et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide // *Cancer.* — 2008. — Vol. 113, N 2. — p. 405–410.
7. Brandsma D., Van den Bent M.J. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas // *Curr. Opin. Neurol.* — 2009. V. 22, № 6. — p. 633–638.
8. Price S.J., Gillard J.H. Imaging biomarkers of brain tumour margin and tumour invasion // *The British Journal of Radiology.* — 2011. — Vol. 84. — p. 159–167.
9. Kracht L.W., Miletic H., Busch S. et al. Delineation of brain tumor extent with ^{11}C -L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10, N 21. — p. 7163–7170.
10. Kinoshita M., Arita Y., Goto T. et al. A Novel PET index, ^{18}F -FDG- ^{11}C -methionine uptake decoupling score, reflects glioma cell infiltration // *J. Nucl. Med.* — 2012. — Vol. 53. — p. 1701–1708.
11. Iuchi T., Hatano K., Uchino Y. et al. Methionine uptake and required radiation dose to control glioblastoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2015. — Vol. 93, N 1. — p. 133–140.
12. Pope W.B., Xia Q., Das A. et al (2009) Patterns of progression in patients with glioblastoma at first or second relapse treated with bevacizumab alone or in combination with irinotecan in the BRAIN study // *Neuro-Oncology.* — 2009. — Vol. 11. — p. 626–630.
13. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma // *Neurology.* — 1980. — Vol. 30. — p. 907–911.
14. Albert F.K., Forsting M., Sartor K. et al. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis // *Neurosurgery.* — 1994. — Vol. 34, N 1. — p. 45–60.
15. Pružincová L., Steno J., Srbecký M. et al. MR imaging of late radiation therapy and chemotherapy-induced injury: a pictorial essay. // *Eur. Radiol.* — 2009. — Vol. 19. — p. 2716–2727.
16. Никитин К.В. Локальные лучевые повреждения головного мозга после радиотерапии и радиохирургии интракраниальных объемных образований: Аврореф. дисс.... канд. мед. наук. — М., 2010. — 25 с.
17. J.D Safdari H. Safdari H., Fuentes J-M., Dubois J-B. et al. Radiation necrosis of the brain: Time of onset and incidence related to total dose and fractionation of radiation. // *Neuroradiology.* — 1985. — Vol. 27. — p. 44–47.
18. Shah A.H., Snelling B., Bregy A. et al. Discriminating radiation necrosis from tumor progression in gliomas: a systematic review what is the best imaging modality? // *J. Neurooncol.* — 2013. — Vol. 112. — p. 141–152.
19. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. et al. Malignant gliomas: MR Imaging spectrum of radiation therapy-and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment // *Radiology.* — 2000. — Vol. 217. — p. 377–384.

20. Perry A., Schmidt R.E. Cancer-therapy-associated CNS neuropathology: an update and review of the literature // *Acta. Neuropathol.* — 2006. — Vol. 111, N 3. — p. 197–212.
21. Forsyth P.A., Kelly P.J., Cascino T.L. et al. Radiation necrosis or glioma recurrence: is computer-assisted stereotactic biopsy useful? // *J. Neurosurg.* — 1995. — Vol. 82, N 3. — p. 436–444.
22. McGirt M.J., Bulsara K.R., Cummings T.J. et al. Prognostic value of magnetic resonance imaging guided stereotactic biopsy in the evaluation of recurrent malignant astrocytoma compared with lesion due to radiation effects // *J. Neurosurg.* — 2003. — Vol. 98, N 1. — p. 14–20.
23. Hu L.S., Eschbacher J.M., Heiserman J.E. et al. Reevaluating the imaging definition of tumor progression: perfusion MRI quantifies recurrent glioblastoma tumor fraction, pseudoprogression and radiation necrosis to predict survival // *Neuro-Oncology.* — 2012. — Vol. 17, N 7. — p. 919–930.
24. Ogawa T., Kanno I., Shishido F. et al. Clinical value of PET with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and L-methyl- ^{11}C -methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury // *Acta Radiol.* — 1991. — Vol. 32. — p. 197–202.
25. Sonoda Y., Kumabe T., Takahashi T. et al. Clinical usefulness of ^{11}C MET-PET and ^{201}Tl SPECT for differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* — 1998. — Vol. 38. — p. 342–347.
26. Van Laere K., Ceyssens S., Van C.F. et al. Direct comparison of ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2005. — Vol. 32. — p. 39–51.
27. Kim Y.H., Oh S.W., Lim Y.J. et al. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: assessing the efficacy of ^{18}F -FDG PET, ^{11}C -methionine PET and perfusion MRI // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112. — p. 758–765.
28. Tsuyuguchi N., Takami T., Sunada I. et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery — in malignant glioma // *Ann. Nucl. Med.* — 2004. — Vol. 18. — p. 291–296.
29. Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y. et al. Diagnostic accuracy of ^{11}C -methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy // *J. Nucl. Med.* — 2008. — Vol. 49. — p. 694–699.
30. Tripathi M., Sharma R., Varshney R. et al. Comparison of F-18-FDG and C-11-methionine PET/CT for the evaluation of recurrent primary brain tumors // *Clin. Nucl. Med.* — 2012. — Vol. 37, N 2. — p. 158–63.
31. Takenaka S., Asano Y., Shinoda J. et al. Comparison of ^{11}C -Methionine, ^{11}C -choline, and ^{18}F -Fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* — 2013. — Vol. 54, N 4. — p. 280–289.
32. Nakajima T., Kumabe T., Kanamori M. et al. Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* — 2009. — Vol. 49. — p. 394–401.
33. Shishido H., Kawai N., Miyake K. et al. Diagnostic value of ^{11}C -methionine (MET) and ^{18}F -fluorothymidine (FLT) positron emission tomography in recurrent high-grade gliomas; differentiation from treatment-induced tissue necrosis // *Cancers (Basel).* — 2012. — Vol. 4, N 1. — p. 244 — 256.
34. Minamimoto R., Saginoya T., Kondo C. et al. Differentiation of brain tumor recurrence from post-radiotherapy necrosis with ^{11}C -methionine PET: visual assessment versus quantitative assessment // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, N 7. P. e0132515. doi: 10.1371/journal.pone.0132515. eCollection 2015.
35. Chamberlain M.C., M.J. Glantz, L. Chalmers et al. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma // *J. Neurooncol.* — 2007. — Vol. 82, N 1. — P. 81 — 83.
36. Topkan E., S.Topuk, E.Oymak et al. Pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme after concurrent radiotherapy and temozolomide // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 35, N 3. — P. 284 — 289.
37. Brandes A.A., Tosoni A., Spagnoli F. et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology // *Neuro-Oncology.* — 2008. — Vol. 10. — p. 361–367.
38. Chaskis C., Neyns B., Michotte A. et al. Pseudoprogression after radiotherapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma: clinical observations and working recommendations // *Surg Neurol.* — 2009. — Vol. 72, N 4. — p. 423–428.
39. Taal W., Brandsma D., de Bruin H.G. et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide // *Cancer.* — 2008. — Vol. 113, N 2. — p. 405–410.
40. Linhares P., Carvalho B., Figueiredo R. et al. Early pseudoprogression following chemotherapy in glioblastoma patients: the value of RANO evaluation // *Journal of Oncology.* — 2013. — Article ID 690585, 9 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/690585>
41. Prager A.J., N. Martinez N., Beal K. et al. Diffusion and perfusion MRI to differentiate treatment-related changes including pseudoprogression from recurrent tumors in high-grade gliomas with histopathologic evidence // *Am. J. Neuroradiol.* — 2015. — V. 36, N 5. — p. 877–885.
42. Kebir S., Fimmers R., Galldiks N. et al. Late Pseudoprogression in glioblastoma: diagnostic value of dynamic O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine PET // *Clin. Cancer Res.* — 2016. — Vol. 22, N 9. — p. 2190–2196.
43. Burger P.C., Mahley M.S.Jr., Dudka L., Vogel F.S. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas: a postmortem study of 25 cases. // *Cancer.* — 1979. — Vol. 44. — p. 1256–1272.
44. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. // *Brain Tumor Pathol.* — 2008. — Vol. 25. — p. 51–58.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК.616–006.04–08–036:616–073.756.8

¹Мещерякова Н.А., ¹Долгушин М.Б., ²Борисова Т.Н., ³Давыдов М.М., ⁴Лактионов К.К., ⁴Ардзинба М.С.

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С ¹⁸F-ФДГ, СОВМЕЩЕННАЯ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ, В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С III–IV СТАДИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение радиологическое НИИ КиЭР, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24

³ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, торакальное отделение торако-абдоминального отдела НИИ КО, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24

⁴ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, хирургическое отделение № 13 (клинических биотехнологий) НИИ КО, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24

Для переписки

Мещерякова Надежда Андреевна — врач-рентгенолог отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Российская Федерация, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: mdnadya@gmail.com.

Реферат

Целью исследования является оптимизация оценки эффективности лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) по критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0. В проспективное исследование включено 15 пациентов, страдающих НМРЛ. Всем больным выполнена ПЭТ/КТ на этапе стадирования, после первого курса химиотерапии (ХТ), после окончания лечения — 4 курсов ХТ или 3 курсов ХТ и лучевой терапии. У 3 из 15 больных по окончании лечения выявлено прогрессирование основного заболевания. У 12 пациентов уже после первого курса ХТ по критериям PERCIST был выявлен частичный метаболический ответ, который по окончании лечения был подтвержден по критериям RECIST. Предварительные результаты показали, что оценка метаболического ответа позволяет прогнозировать эффект проводимой терапии в более ранние сроки.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, оценка эффективности лечения, ПЭТ/КТ, RECIST 1.1, PERCIST 1.0.

Meshcheriakova N.A., Dolgushin M.B., Borisova T.N., Davydov M.M., Laktionov K.K., Ardzinba M.S.

TREATMENT EFFICACY ASSESSMENT BY ¹⁸F-FDG PET/CT IN III-IV STAGES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER. FIRST RESULTS

Abstract

The aim of investigation is optimization of treatment efficacy assessment in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients by RECIST 1.1 and PERCIST 1.0 criteria. 15 patients were included in prospective study. PET/CT was performed before treatment, after first cycle of chemotherapy and at the end of treatment. The progression of the disease was found in 3 of 15 patients. Partial metabolic response was revealed in 12 patients after the first cycle of chemotherapy which was confirmed by RECIST after the end of treatment. Preliminary results have demonstrated that assessment of metabolic response offers early efficacy prognosis.

Key words: non-small cell lung cancer, treatment efficacy assessment, PET/CT, RECIST 1.1, PERCIST 1.0.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

В большинстве развитых стран рак легкого является самой распространенной формой опухолей у мужчин и основной причиной смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. Эпидемиоло-

гические данные о распространенности рака легкого, высокий удельный вес в структуре смертности в большинстве стран мира, отсутствие тенденции к ее снижению делают вопросы лечения рака легкого высокозначимой медико-социальной проблемой. Основ-

ными методами лечения больных неоперабельными формами немелкоклеточного рака легкого являются химиотерапия и лучевая терапия. В связи с этим наиболее важной задачей лучевой диагностики является точность и своевременность в оценке эффективности проводимой терапии для принятия решения о продолжении лечения, его смены или прекращения. Основным методом оценки эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является анатомический анализ опухолевых очагов по данным компьютерной томографии (КТ). Критерии RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors — Критерии оценки ответа при солидных опухолях), созданные в 2000 г. и пересмотренные в 2009 г. (версия 1.1), являются «золотым стандартом» оценки эффективности лечения методом КТ [2]. С распространением метода позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), появилась возможность изучать динамику изменений стандартизованного уровня захвата радиофармпрепарата (SUV — standardized uptake value), отображающего биологическую активность опухолевой ткани. В 2009 г. R.Wahl предложил ввести критерии PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) как новый метод оценки эффективности лечения путем анализа метаболических изменений опухолевой ткани [3].

Цель исследования

Оптимизация оценки эффективности лечения больных местнораспространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого за счет внедрения рациональной комплексной высокотехнологичной методики по критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0.

Материалы и методы

В проспективное исследование включено 15 пациентов, страдающих НМРЛ с III–IV стадией болезни (исследование не включало пациентов с метастатическим поражением головного мозга).

В зависимости от распространенности заболевания и соответственно выбранной тактике лечения пациенты были разделены на две группы: первая группа — 6 больных с метастатическим НМРЛ, вторая — с местно-распространенным НМРЛ (9 больных). В первой группе пациентам проводилось лекарственное лечение — четыре курса химиотерапии (ХТ) — паклитаксел (175 мг/м²) и карбоплатин (AUC 5). Во второй группе на первом этапе лечения больным проводилась химиотерапия в том же режиме (два курса), на втором этапе — дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в дозе 70–74 Гр с последующим консолидирующим курсом химиотерапии. Всем пациентам выполнялась ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) на аппарате Siemens Biograph mCT. Исследования выполнялись натощак (не менее 6 часов голодания), с водной нагрузкой (не менее 0,5 литра воды). Активность вводилась в зависимости от веса пациента — 5 МБк на 1 кг массы тела. Сканирование проводилось через 60 мин. Продолжительность каждого ПЭТ-исследования с ¹⁸F-ФДГ составляла 3 мин на одну «кровать», всего в среднем — 24–30 мин. ПЭТ/КТ-исследование выполнялось на трех этапах: до лечения для первичного стадирования и выбора таргетных очагов, после первого курса химиотерапии для ранней оценки эффективности лечения и по окончании лечения — после четырех курсов химиотерапии или после трех курсов химиотерапии и дистанционной лучевой терапии. Полученные диагностические данные были проанализированы двумя специалистами. Общая характеристика вошедших в исследование больных представлена в табл. 1.

Таргетные очаги были выбраны в соответствии со стандартами используемых для оценки эффективности лечения критериев [3, 4]. Количественная оценка эффективности лечения проводилась на основании критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0 (табл. 2 и 3). Сравнительный анализ оценки эффективности лечения проводился по двум типам критериев. Для оценки ответа на лечение по критериям RECIST 1.1 измерялись наибольшие поперечные размеры таргетных очагов (наименьшие — при оценке лимфатических узлов в качестве таргетных очагов) в аксиальной проекции. Для оценки ответа на лечение по критериям PERCIST 1.0 использовалось наибольшее («пиковое») значение

Таблица 1

Общая характеристика вошедших в исследование больных

Признак		Абсолютное количество	Относительное количество, %
Пол	женский	0	0
	мужской	15	100
Средний возраст	59,9 лет (от 38 до 69 лет)		
Гистологическая форма	аденокарцинома	3	20
	плоскоклеточный рак	12	80
Стадия	III	12	80
	IV	3	20
Лечение	4 курса ХТ	6	40
	3 курса ХТ + ДЛТ	9	60

Таблица 2

Количественный анализ таргетных очагов по критериям RECIST 1.1

Ответ на терапию	Критерии ответа
Полный ответ (CR — Complete Response)	Исчезновение всех таргетных очагов или лимфатических узлов менее 10 мм в наименьшем измерении
Частичный ответ (PR — Partial Response)	Уменьшение на 30 % и более суммы наибольших диаметров таргетных очагов
Прогрессирование заболевания (PD — Progressive Disease)	Увеличение на 20 % и более суммы наибольших диаметров таргетных очагов с абсолютным увеличением на 5 мм и более; появление новых очагов
Стабилизация заболевания (SD — Stable Disease)	Ничего из перечисленного

Таблица 3

Количественный анализ таргетных очагов по критериям PERCIST 1.0

Ответ на терапию	Критерии ответа
Полный метаболический ответ (CMR — Complete Metabolic Response)	Исчезновение всех метаболически активных образований
Частичный метаболический ответ (PMR — Partial Metabolic Response)	Уменьшение на 30 % (0,8 единиц) и более пикового значения SUL между наиболее активным очагом до и после лечения
Метаболическое прогрессирование заболевания (PMD — Progressive Metabolic Disease)	Увеличение на 30 % (0,8 единиц) и более пикового значения SUL или появление новых очагов
Метаболическая стабилизация заболевания (SMD — Stable Metabolic Disease)	Ничего из перечисленного

Таблица 4

Сравнительный анализ результатов эффективного лечения вошедших в исследование пациентов по критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0

Исследуемая группа больных, n = 12	RECIST 1.1			PERCIST 1.0		
	SD	PD	CR	SMD	PMR	CMR
После 1 курса х/т	11 больных	1 пациент	—	5 пациентов	7 пациентов	—
После окончания лечения	4 пациента	6 больных	2 пациента	—	6 больных	6 больных

нормализованного на мышечную массу тела стандартизованного показателя поглощения SUV (standardized uptake value) — SUL (lean body mass-normalized SUV) peak. Измерения SUL проводились в области интереса (ROI-region of interest) диаметром 12 мм, которые затем сравнивались с референсным значением уровня поглощения препарата в печени. Все измерения проводились на рабочей станции Syngo.via версии 03.00.0000.0014.

Результаты

По итогам исследования у трех пациентов из 15 было отмечено прогрессирование заболевания как по метаболическим, так и по анатомическим характеристикам — в виде увеличения показателя SUL по наиболее «активному» таргетному очагу и размеров опухолевых очагов.

У 12 пациентов с эффективным лечением отмечалась следующая динамика: после первого курса лечения по критериям RECIST 1.1 — стабилизация у 11 пациентов, частичный ответ достигнут у одного пациента; по критериям PERCIST 1.0 метаболическая стабилизация выявлена у 5 пациентов, а у 7 — достигнут частичный метаболический ответ. После окончания лечения по критериям RECIST 1.1 у 4 пациентов сохраняется стабилизация (длительность наблюдения — 6

мес.), у 6 достигнут частичный ответ, у двух — полный ответ. По критериям PERCIST 1.0 у 6 пациентов отмечается частичный метаболический ответ, у 6 — полный метаболический ответ. Данные о результатах лечения пациентов представлены в табл. 4.

Таблица наглядно отражает, что критерии PERCIST опережают RECIST критерии по параметрам ответа опухоли на терапию. После первого курса лечения по RECIST критериям у большинства пациентов определяется стабилизация заболевания, при этом по PERCIST критериям достигнут преимущественно частичный метаболический ответ. По окончании лечения у тех пациентов, у которых был достигнут частичный метаболический ответ (PERCIST) при анатомической стабилизации процесса (RECIST), подтверждается частичный ответ и по критериям RECIST. При анализе полученных результатов установлено, что снижение пикового значения SUL (SUL peak) на 10 % и менее (а также его повышение) после первого курса лечения указывают на отрицательные результаты лечения. Следует отметить, что в группе пациентов с положительным ответом на терапию после первого курса ХТ отмечалось снижение SULpeak в среднем на 38,4 % (до 85 %).

В качестве иллюстрации представляем клиническое наблюдение №1 — частичный ответ на лечение. Пациент 61 года, плоскоклеточный рак верхней доли

правого легкого с метастатическим поражением медиастинальных лимфоузлов ($T_2N_2M_0$, IIIA). С учетом распространенности процесса, в качестве тактики лечения выбрано проведение двух курсов химиотерапии в режиме карбоплатин (AUC 5) + паклитаксел (175 мг/м^2), затем дистанционной лучевой терапии (70–74 Гр) и курса консолидирующей химиотерапии в указанном режиме.

В качестве таргетных очагов у пациента выбрана первичная опухоль в верхней доле правого легкого (рис. 1) и конгломерат лимфоузлов корня правого легкого (рис. 2). Сумма наибольших диаметров до лечения составила 78 мм, после первого курса химиотерапии — 67 мм, после окончания лечения — 40 мм. Наиболее «активным» очагом была первичная опухоль: пиковое SUL до лечения — 14,16, после первого курса химиотерапии — 8,8, по окончании лечения — 2,8.

Таким образом, при процентном расчете отмечено уменьшение суммы размеров таргетных очагов (RECIST 1.1) на 15 % после первого курса химиотерапии (стабилизация) и на 49 % по окончании лечения. Результат — достигнут частичный ответ. Метаболические характеристики (PERCIST 1.0): снижение пикового SUL после первого курса химиотерапии на 38 % (частичный метаболический ответ) и по окончании лечения — на 81 %. Результат — достигнут частичный метаболический ответ. Исходя из анализа данных, можно сделать вывод о том, что метаболические параметры опухоли меняются раньше, чем анатомические характеристики, и позволяют в более ранние сроки прогнозировать результаты лечения.

Клиническое наблюдение №2 — прогрессирование заболевания.

Пациент 66 лет с диагнозом: плоскоклеточный рак нижней доли правого легкого ($T_4N_0M_0$, IIIA).

В качестве тактики лечения выбрано проведение четырех курсов химиотерапии в режиме карбоплатин (AUC 5) + паклитаксел (175 мг/м^2). Первичная опухоль — единственный таргетный очаг (рис. 3). Наибольший диаметр до лечения составил 85 мм, после первого курса химиотерапии не изменился (стабилизация), а после окончания лечения составил 120 мм. Установлено прогрессирование заболевания.

Пиковое значение SUL до лечения составило 10,9, после первого курса химиотерапии увеличилось до 11,7, а после окончания лечения составило 18,5.

После первого курса химиотерапии при сохранении прежних размеров опухоли отмечается увеличение метаболических параметров на 7,5 %, что уже является неблагоприятным прогностическим признаком (по окончании лечения пиковое значение SUL увеличилось на 70 %).

Обсуждение

Для стандартизации оценки эффективности лечения на протяжении последних 30 лет в широкую практику стали внедряться различные критерии. Первые из них, разработанные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, WHO) и опубликованные в

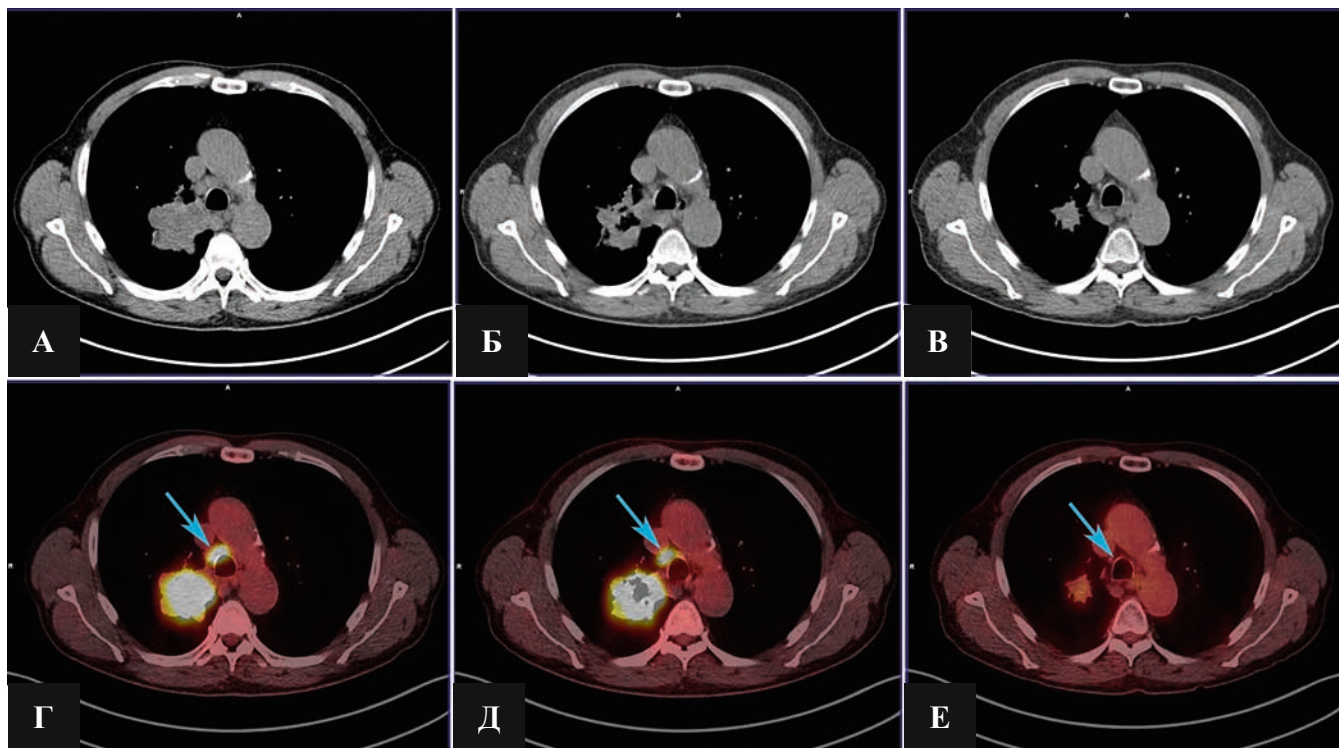


Рис. 1. Таргетный очаг № 1 — первичная опухоль верхней доли правого легкого. КТ (А–В) без внутривенного контрастного усиления, ПЭТ/КТ (Г–Е) с ^{18}F -ФДГ в аксиальной проекции в процессе лечения. До лечения (А, Г); после 1 курса ХТ (Б, Д); после окончания лечения (В, Е). Также на снимках визуализируется паратрахеальный лимфоузел справа, который не является таргетным очагом ввиду малых размеров (указан стрелкой, на исследовании по окончании лечения не определяется)

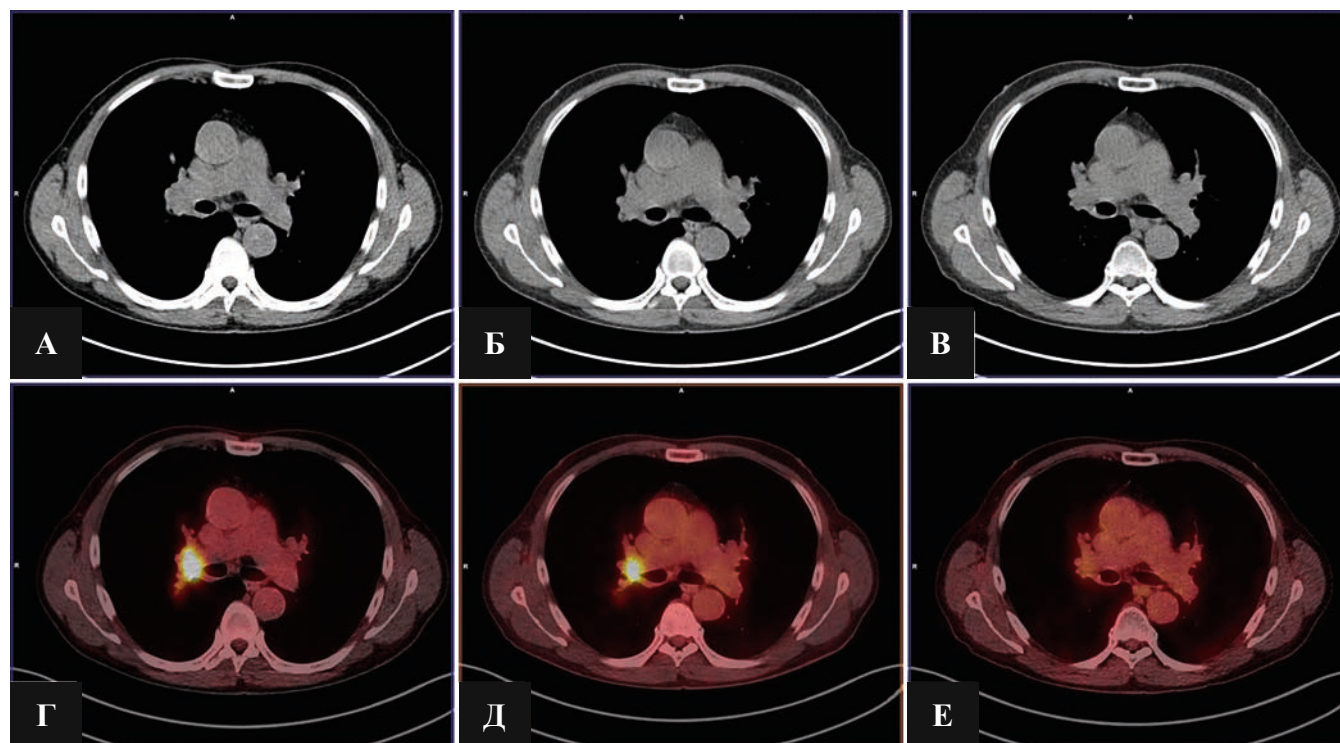


Рис. 2. Таргетный очаг №2 — конгломерат лимфатических узлов в корне правого легкого. КТ (А–В) без внутривенного контрастного усиления, ПЭТ/КТ (Г–Е) с ^{18}F -ФДГ в аксиальной проекции в процессе лечения. До лечения (А, Г); после 1 курса ХТ (Б, Д); после окончания лечения (В, Е)

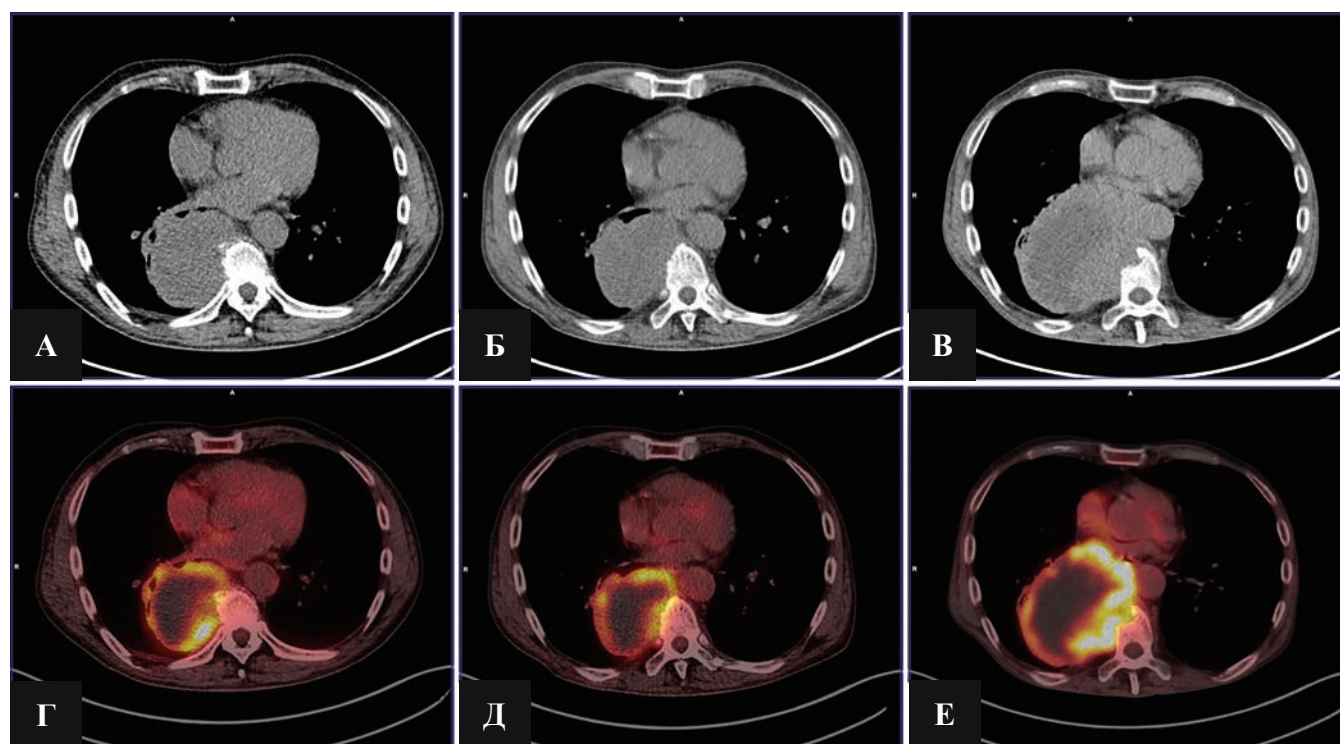


Рис. 3. Таргетный очаг — опухоль в нижней доле правого легкого. КТ (А–В) без внутривенного контрастного усиления, ПЭТ/КТ (Г–Е) с ^{18}F -ФДГ в аксиальной проекции в процессе лечения (до лечения (А, Г); после 1 курса ХТ (Б, Д); после окончания лечения (В, Е))

1981 году, основаны на измерении суммы двух перпендикулярных размеров опухолевых очагов и оценке их изменений на протяжении лечения. Впервые были введены такие понятия, как полный ответ (Complete Response, CR), частичный ответ (Partial Response, PR), стабилизация заболевания (Stable Disease, SD) и прогрессирование заболевания (Progressive Disease, PD). Указанные понятия с модификацией их определения использовались во всех последующих критериях [5]. Критерии RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors — Критерии оценки ответа при солидных опухолях) были созданы совместно ВОЗ, Национальным институтом рака (National Cancer Institute, NCI) США и Европейской организацией по изучению и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) в 2000 г. и пересмотрены в 2009 г. Данные критерии основываются на одномерном анализе очагов и позволяют устранить некоторые ошибки и ограничения критериев WHO [6]. Критерии RECIST 1.1 от 2009 г. были основаны на анализе значительно большей группы пациентов, нежели критерии от 2000 г. (6500 и 569 соответственно) [4].

Они позволили разрешить вопросы оценки состояния лимфатических узлов и использования новых диагностических возможностей — многосрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Основные дополнения новой версии критериев включали следующие моменты: минимальные размеры измеряемых очагов от 10 мм (для лимфатических узлов — 15 мм), оценка наибольшего диаметра измеряемых очагов (у лимфатических узлов — минимального), количество измеряемых очагов — не более 5 (не более двух в одном органе), оценка новых очагов (изменение понятия прогрессирования заболевания), большинство измерений проводится в аксиальной проекции. Кроме того, были рекомендованы определенные параметры исследования для объективной оценки изменений [4]. Все указанные критерии были разработаны в эпоху цитотоксической химиотерапии и до сих пор широко применяются в клинической практике.

С изменением стратегии лечения появились ограничения в использовании данных только о размере опухоли у пациентов, получающих таргетные препараты. Начали появляться новые критерии, основанные на других опухолевых характеристиках: критерии Choi для гастроинтестинальных стромальных опухолей, модифицированные критерии RECIST (mRECIST) для гепатоцеллюлярной карциномы. Критерии Cheson и критерии PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) стали использовать данные позитронной эмиссионной томографии для получения функциональной информации и, таким образом, для определения жизнеспособности опухолевой ткани [2]. Так как значительная часть новых противоопухолевых препаратов обладает преимущественно цитостатическим действием (а не цитотоксическим), положительный ответ опухолевой ткани на терапию может быть ассоциирован со снижением метаболизма без существенных изменений размеров опухоли.

Таким образом, метаболические изменения как индикатор опухолевого ответа, позволяют более точно

прогнозировать результат лечения, нежели морфологические критерии. Именно эта теория легла в основу создания критериев PERCIST [3]. Критерии основаны на стандартизованной количественной оценке метаболического ответа опухоли на терапию, что требует соблюдения идентичной подготовки пациента к каждому исследованию и адекватного качества сканирования — на одном и том же аппарате, при той же самой введенной активности препарата и с аналогичным временем распределения препарата в организме. Кроме того, требуется проведение повторных исследований не ранее чем через 10 дней после окончания курса химиотерапии и не ранее чем через 8–12 нед. после завершения лучевой терапии. Рекомендовано использование нормализованного на мышечную массу тела стандартизованного показателя поглощения SUV (standardized uptake value) — SUL (lean body mass-normalized SUV), в связи с его меньшей зависимостью от массы тела пациента. Измерения SUL проводятся в зоне интереса диаметром 12 мм, затем полученный показатель нормализуется по поглощению препарата в печени (если ткань печени изменена, референсным значением является показатель поглощения РФП в нисходящей аорте). Опухолевый ответ по данным критериям измеряется как процентное изменение SUL peak (пикового значения SUL) наиболее «активного» опухолевого очага, который может меняться при контрольных исследованиях.

Впервые в отечественной литературе в проведенном исследовании продемонстрировано, что результаты, полученные при оценке ответа на лечение по критериям PERCIST, опережают таковые по данным RECIST, а также процентные изменения PERCIST значительно превышают аналогичные в RECIST.

Полученная в результате исследования информация не противоречит литературным сведениям, подтверждающим, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявлять метаболический ответ опухоли на терапию в тех случаях, когда анатомические характеристики остаются постоянными [7, 8]. В нашем исследовании при оценке ранней эффективности лечения (после первого курса химиотерапии) в большинстве случаев отмечается процентное изменение только метаболических параметров опухоли при постоянстве морфологической картины.

Заключение

На основании полученных результатов можно предположить, что ПЭТ/КТ позволяет уже после первого курса химиотерапии прогнозировать перспективы лечения и поэтому может использоваться для ранней оценки его эффективности.

По результатам нашего исследования также можно отметить, что критерии PERCIST обладают большей чувствительностью в выявлении прогрессирования заболевания и полного ответа на лечение.

RECIST критерии по-прежнему остаются «золотым стандартом» оценки эффективности лечения, однако сочетание данных критериев RECIST и PERCIST позволяет клиницисту получить больше информации и в более ранние сроки.

Список литературы

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. // *Int. J. Cancer* 2010;127:2893–917.
2. Temel Tirkes, Margaret A. Hollar, Mark Tann et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. // *RadioGraphics* 2013; 33: 1323–1341.
3. Wahl R.L., Jacene H., Kasamon Y. et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. // *J. Nucl. Med.* 2009;50 Suppl 1:¹²²S–⁵⁰S.
4. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1,1). // *Eur. J. Cancer* 2009; 45 (2): 228–247.
5. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. — Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979 — 350 p.
6. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. // *J. Natl. Cancer Inst* 2000;92(3):205–216.
7. Lee D.H., Kim S.K., Lee H.Y. et al. Early prediction of response to first-line therapy using integrated ¹⁸F-FDG PET/CT for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. // *J. Thorac. Oncol.* 2009;4:816–21.
8. Skoura E., Datseris I.E., Platis I. et al. Role of positron emission tomography in the early prediction of response to chemotherapy in patients with non--small-cell lung cancer. // *Clin. Lung Cancer* 2012;13:181–7.

¹Ларюков А.В., ^{1,2}Ларюкова Е.К.

ПРЕВЕНТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ И ЯДЕРНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ) ЗАЛОГ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» Россия, 420019 г. Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29

² ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия МЗ РФ», кафедра ультразвуковой диагностики, кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины, 420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

Для переписки

Ларюков Андрей Викторович, канд. мед. наук., заведующий ОЛД ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Россия, 420012 г. Казань, ул. Муштары, 11; раб. тел. + 7(843)5257232; e-mail: larioukov@mail.ru.

Реферат

Несмотря на имеющийся широкий арсенал методов лечения рака легкого (хирургическое, химиотерапия, лучевая терапия), его результаты нельзя назвать оптимистичными, 5-летняя выживаемость остается низкой. Одной из причин является неверная оценка распространенности процесса и, как следствие, неадекватная лечебная тактика. В статье сопоставлены результаты комплекса методов визуализации в выявлении костных метастазов у двух групп больных ПНРЛ. Первую группу (ретроспективного анализа) составили 1473 больных, у которых лучевые методы с целью диагностики метастатического поражения костей применялись лишь при наличии клинической симптоматики. Пациентам второй группы (71 больной) с целью раннего выявления костных метастазов применяли комплекс методов лучевой и ядерной диагностики (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ) вне зависимости от клинической симптоматики. Превентивное использование комплекса указанных методов позволяет достоверно улучшить раннюю диагностику скелетных метастазов у больных ПНРЛ.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная томография, позитронно-эмиссионная томография, периферический немелкоклеточный рак легкого, метастазы, кости.

Laryukov A.V., Laryukova E.K.

PREVENTIVE USE OF RADIOLOGY AND NUCLEAR DIAGNOSTIC METHODS (PET/CT AND SPECT/CT) IS THE BAIL OF BONE METASTASES EARLY DETECTION IN PATIENTS WITH NSCLC

Abstract

Despite having a wide arsenal of methods of lung cancer treatment (surgery, chemotherapy, radiation therapy), the results can not be called optimistic, five-year survival remains low. One of the reasons is the incorrect assessment of the prevalence of the process, and, as a consequence an inadequate treatment policy. In this article authors compares the results of complex imaging techniques in the detection of bone metastases in two groups of patients with NSCLC. First group included 1473 patients (retrospective analysis) with NSCLC whose radiation techniques for diagnosis of metastatic bone lesions were used only in the presence of clinical symptoms. In patients of the 2 group (71 patients) complex of radiation and nuclear diagnostic methods (SPECT/CT, PET/CT) was conducted in order to detect bone metastases, regardless of the clinical symptoms. Preventive use of complex methods of radiation and nuclear diagnostics allows to improve the early diagnosis of skeletal metastases.

Keywords: single photon emission tomography, positron emission tomography, peripheral non-small cell lung cancer, metastases, bone.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Рак легкого — наиболее распространенное злокачественное новообразование в мировой популяции, его доля в структуре заболеваемости мужского населения составляет 18–22 % [1]. 20–30 % общего числа случаев рака легкого приходится на долю периферического рака легкого, а на долю периферического немелкоклеточного рака легкого — 70–80 % из них [2].

Несмотря на имеющийся широкий арсенал методов лечения рака легкого (хирургическое, химио-

терапия, лучевая терапия), результаты нельзя назвать оптимистичными, 5-летняя выживаемость остается низкой. Одной из причин является неверная оценка распространенности процесса, и, как следствие, неадекватная лечебная тактика [3].

Так, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Татарстан в 2013 году (по локализации) на долю рака легкого приходилось 10 %, а в структуре смертности — 17,6 % [4].

Существует точка зрения, что результативность хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого ограничена тем, что у большинства пациентов к моменту установления диагноза уже имеются не диагностированные отдаленные метастазы [5]. Выбор эффективной тактики противоопухолевого лечения и постановки точного диагноза напрямую зависят от проводимых диагностических мероприятий [6].

Диагностические подходы к выявлению метастатического поражения легких, печени, надпочечников, региональных и отдаленных лимфатических узлов достаточно изучены и включены в алгоритм обследования пациентов, страдающих периферическим немелкоклеточным раком легкого. Следует отметить, что, по нашим данным, метастатическое поражение скелета по частоте занимает второе место после метастатического поражения легких [7]. В то же время подходы к использованию методов лучевой и ядерной диагностики с целью выявления костных и церебральных метастазов у больных, страдающих ПНРЛ, в литературе практически не освещены. А использование этих методов рекомендовано лишь при наличии клинических показаний [8].

Важным является тот факт, что клинические симптомы метастатического поражения скелета (боль и припухлость) появляются достаточно поздно, а на ранних этапах развития метастазы могут являться «немыми» очагами, их выявляют лишь при использовании современных методов визуализации [9–11]. Отмеченные особенности клинического течения скелетных и церебральных метастазов у больных ПНРЛ и несвоевременное использование методов медицинской визуализации являются причинами позднего выявления метастатического поражения. Кроме того, среди первичных злокачественных опухолей именно раку легкого принадлежит первое место по частоте бессимптомного течения костных метастазов и склонность к метастазированию в скелет на ранних стадиях [12].

В литературе уделяется внимание значению применения современных методов визуализации костных метастазов первичных злокачественных опухолей различных локализаций [13–15]. Однако должного освещения не нашли вопросы целенаправленного изучения возможностей методов лучевой и ядерной диагностики и их место в алгоритме раннего выявления костных метастазов ПНРЛ.

Цель исследования

Обоснование целесообразности превентивного использования методов лучевой и ядерной диагностики у пациентов ПНРЛ с целью раннего выявления костных метастазов и выбора адекватной тактики лечения.

Материалы исследования

Сопоставлена частота выявленных костных метастазов у двух групп больных ПНРЛ. Диагноз ПНРЛ у всех пациентов 1 и 2 групп был верифицирован гистологически при проведении бронхоскопического исследова-

ования, оперативного лечения, а у ряда пациентов 1 группы — при аутопсии.

В первую группу (ретроспективного анализа) вошли данные 1473 больных ПНРЛ, которым наряду с общепринятыми клинико-лабораторными и лучевыми методами диагностики с целью выявления метастатического поражения скелета применяли остеосцинтиграфию, рентгенографию костей и рентгеновскую компьютерную томографию в тех случаях, когда имелись клинические показания.

Вторую группу составили данные 71 больного ПНРЛ, которым было проведено комплексное исследование скелета вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов поражения костей. Комплекс современных методов лучевой и ядерной диагностики включал в себя: рентгенографию костей, рентгеновскую компьютерную томографию, однофотонно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией, позитронно-эмиссионную томографию с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией.

Использование широкого спектра современных методов визуализации обусловлено необходимостью последующего сравнения их диагностических возможностей и разработки оптимального алгоритма выявления костных метастазов у пациентов ПНРЛ в различных клинических ситуациях.

Методы исследования

РКТ проводилась на мультиспиральном (32 среза) рентгеновском компьютерном томографе фирмы GE (USA) LightSpeedPro32 с применением в/венного болюсного контрастного усиления с шагом сканирования 1,25–2,5 мм и с использованием последующей мультиспиральной реконструкции изображений.

ОФЭКТ/КТ проводилась на однофотонно-эмиссионном компьютерном томографе, совмещенном с рентгеновским компьютерным томографом фирмы Siemens (Германия) Simbia 16, с использованием радиофармпрепарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил. При проведении ОФЭКТ/КТ оценивали вероятность метастатического поражения костей, учитывая наличие участков повышенного накопления РФП («горячие очаги»). Процент накопления РФП в очаге вычисляли, проводя сравнение с симметричным участком нормальной костной ткани, по соотношению очаг/тканевой фон. Когда этот показатель превышал 15 %, результат расценивали как положительный. При соотношении очаг/тканевой фон от 115 до 125 % результат оценивали как накопление невысокой интенсивности; от 125 до 160 % — средней интенсивности, если соотношение превышало 160 % — высокой интенсивности.

При анализе данных ОФЭКТ/КТ участки накопления РФП средней и высокой интенсивности сопоставляли с данными РКТ для уточнения структурных изменений костной ткани и их локализации.

ПЭТ/КТ-исследования в режиме «все тело» проводились на совмещенных позитронно-эмиссионных томографах фирмы GE (USA) Discovery 690 (128

срезов) и Discovery 600 (16 срезов), с использованием ^{18}F -дезоксиглюкозы через 1 и через 2 ч после введения радиофармпрепарата. С целью математической оценки захвата и выведения ^{18}F -ФДГ в метастатических очагах оценивался стандартизованный уровень захвата РФП (SUV), который является полуколичественным показателем (отношение удельной радиоактивности в зоне интереса к удельной введенной радиоактивности).

Расчет производится автоматически с использованием программного комплекса.

При необходимости проводили отсроченные исследования через 50–90 мин после первичного сканирования; оценивали увеличение значения уровня стандартизованного захвата РФП в опухолевых клетках при отсроченном сканировании по сравнению с первым сканированием.

Статистическая компьютерная обработка результатов исследований

Использован метод расчета ошибки доли и доверительного интервала. Изучены достоверные различия долей с учетом 95 %-ных доверительных интервалов ($p < 0,05$).

Статистическая обработка предусматривала получение графиков и таблиц, определение разницы в частоте распределения показателей.

Результаты исследования

Анализ результатов обследования больных 1 группы (1473 человека), у которых лучевые методы исследования с целью выявления отдаленных метастазов, в частности — метастазов в кости, применяли при наличии клинических показаний. Исследование легких, средостения, органов брюшной полости во всех наблюдениях (согласно существующему алгоритму) показало, что среди всех отдаленных метастазов наибольшее количество случаев приходится на поражение легких, костей и головного мозга. Так, отдаленные метастазы были выявлены у 215 (14,6 %) пациентов, всего был выявлен 241 отдаленный метастаз. Метастазы в кости были обнаружены у 57 больных (23,6 % от общего количества метастазов), в головной мозг у 34 больных (14,1 %). Частота выявленных костных метастазов составила 3,9 %, метастазов в головной мозг — 2,3 %.

Отмечено значимое преобладание метастатического поражения скелета у пациентов с размером первичной опухоли T_2 .

Эти данные заставили нас провести комплексное целенаправленное обследование скелета с использованием методов лучевой и ядерной диагностики вне зависимости от клинической симптоматики у 71 пациента (2 группа) с морфологически подтвержденным диагнозом периферического немелкоклеточного рака легкого.

Превентивное использование современных методов визуализации позволило выявить поражение скелета у 30 (42,2 %) больных ПНРЛ второй группы, причем у 21 из них (70 %) множественные, у 9 (30 %) — одиночные метастазы в кости.

Всего выявлено 78 поражений анатомических отделов скелета. В 34 случаях (43,6 %) выявлено поражение позвоночника, в 16 (20,5 %) случаях — поражение костей таза, в 15 (19,2 %) случаях — поражение ребер и грудины, в 8 (10,3 %) — поражение лопатки и ключицы, у 2 больных (2,6 %) выявлено поражение проксимального отдела плечевой кости, у 3 больных (3,9 %) — поражение бедренной кости.

Анализ сроков выявления костных метастазов при превентивном применении современных методов визуализации показал, что у 40 % больных, страдающих периферическим немелкоклеточным раком легкого, метастатическое поражение скелета было выявлено при первичном обращении, а в 76,7 % случаев — в течение менее 6 мес. от момента выявления первичной опухоли, либо проведенного хирургического лечения (таблица). То есть, метастатическое поражение скелета, выявленное в первые месяцы после оперативного лечения, вероятней всего, имело место до операции и не было своевременно диагностировано. Также необходимо подчеркнуть, что превентивное использование комплекса методов лучевой и ядерной диагностики позволило более чем в 15 % случаев выявить костные метастазы у потенциально операбельных больных, страдающих ПНРЛ.

Таблица 1

Сроки выявления костных метастазов ПНРЛ в зависимости от размера первичной опухоли

«Экспозиция»	T_1	T_2	T_3	T_4	Всего
При обращении	1	7	3	1	12
2–3 месяца	–	4	–	–	4
4–6 месяцев	–	3	2	2	7
12 месяцев	–	2	–	–	2
Более 12 месяцев	–	5	–	–	5

Нами оценены результаты ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ в выявлении скелетных метастазов. При ПЭТ/КТ отмечен один ложноотрицательный результат, обусловленный выявленным впоследствии единичным (7 мм) склеротическим очагом в лонной кости. При ОФЭКТ/КТ в лонной кости у данного пациента было отмечено повышенное накопление радиофармпрепарата. При динамическом ПЭТ/КТ исследовании через 3 мес. отмечено увеличение очага и значений SUV_{max} до 4,4, и появление наряду с пластическим компонентом деструктивных изменений. Ложноположительных результатов ПЭТ/КТ отмечено не было.

При ОФЭКТ/КТ в 3 случаях получены ложноотрицательные результаты (литические очаги менее 5 мм в теле и остистом отростке L_v и в теле подвздошной кости), и в 4 случаях — литическими очагами в лопатке, теле $\text{Th}_{\text{хп}}$, крестце и лонной кости. Ложноположительные результаты ОФЭКТ/КТ отмечены в 18 случаях, и соответствовали зонам склероза с участками кистовидной перестройки в субхондральных отделах тел позвонков, суставных отростках и головке плече-

вой кости. Первоначально изменения расценивались как подозрительные на метастатическое поражение, но при динамическом наблюдении интерпретировались как дегенеративно-дистрофические изменения.

Клинические примеры

Пример № 1

Пациент К., 59 лет (рис. 1). Плоскоклеточный рак верхней доли правого легкого. $T_2N_1M_0$.

Жалоб на боли в костях не предъявляет.

При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в крыле левой подвздошной кости определяется единичный очаг деструкции костной ткани 21×17 мм с достаточно четкими контурами, без разрушения кортикального слоя и деформации кости с повышенным захватом ФДГ ($SUV_{max} = 3,2$).

ПЭТ/КТ позволило выявить бессимптомно протекающий метастаз в крыло подвздошной кости, изменить стадию заболевания на $T_2N_1M_1$ и лечебную тактику.

Пример 2

Пациентка З. (69 лет). Периферический рак верхней доли правого легкого. Аденокарцинома. $T_3N_0M_0$. Отмечает жалобы на боли в правом плечевом суставе.

При ОФЭКТ/КТ определяется очаг патологической фиксации РФП в головке правой плечевой кости. Соответственно очагу, в дорсальных отделах головки плечевой кости субкортикально определяется участок неравномерной деструкции с наличием в данной области краевых разрастаний, деформирующих контур головки.

При ПЭТ/КТ в S2 правого легкого очаг гиперфиксации ^{18}F -ФДГ ($SUV_{max} = 6,5$), соответственно бугристому объемному образованию 46×44 мм с лучистыми контурами. Метаболически активных увеличенных средостенных узлов не определяется. Очаги патологической фиксации ^{18}F -ФДГ ($SUV_{max} = 5,6$), соответственно краевому участку деструкции костной ткани 15 мм в головке правой плечевой кости, очагу деструкции 3 мм в остистом отростке L_5 , очагу деструкции 3 мм в теле правой подвздошной кости, очагу деструкции 4 мм кортикально в области правой вертлужной впадины (рис. 2).

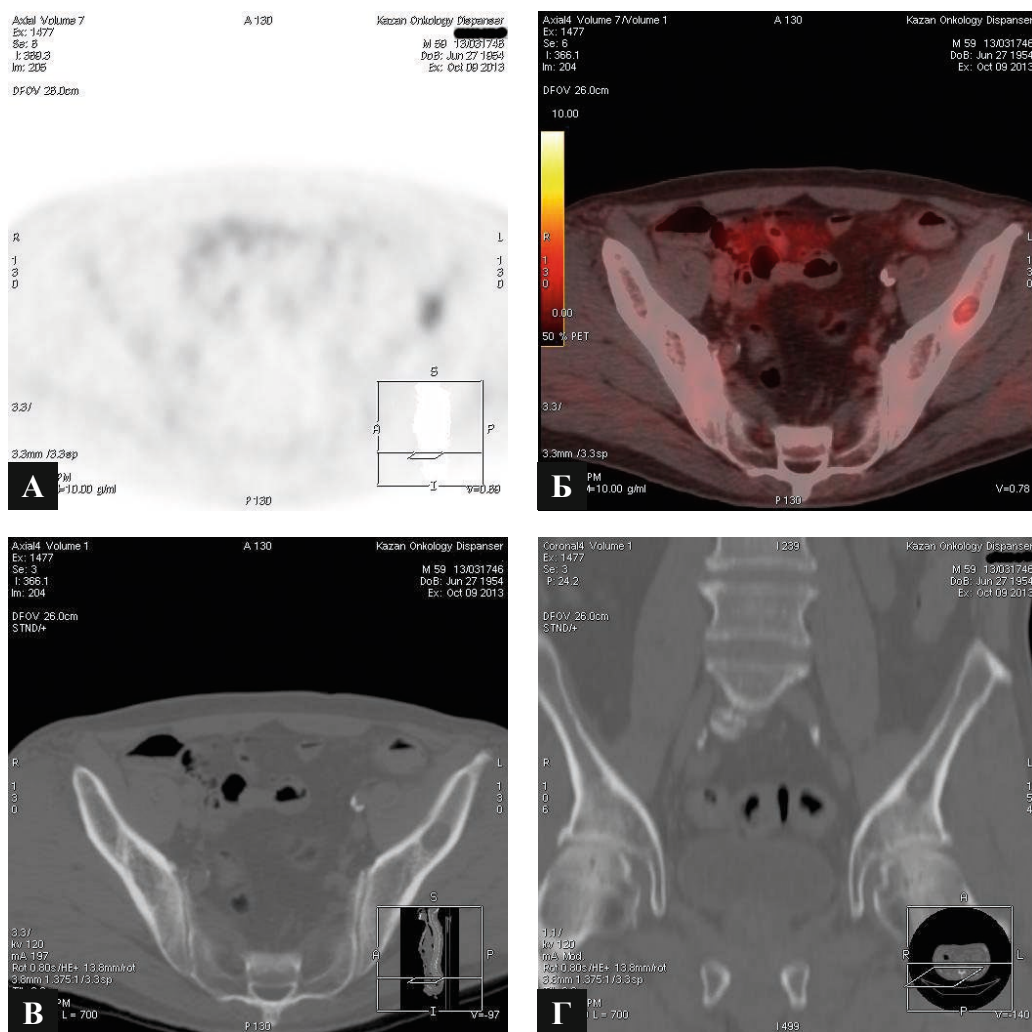


Рис. 1. Пациент К., 59 лет. Диагноз: плоскоклеточный рак верхней доли правого легкого. $T_2N_1M_0$. А–Г: ПЭТ/КТ.

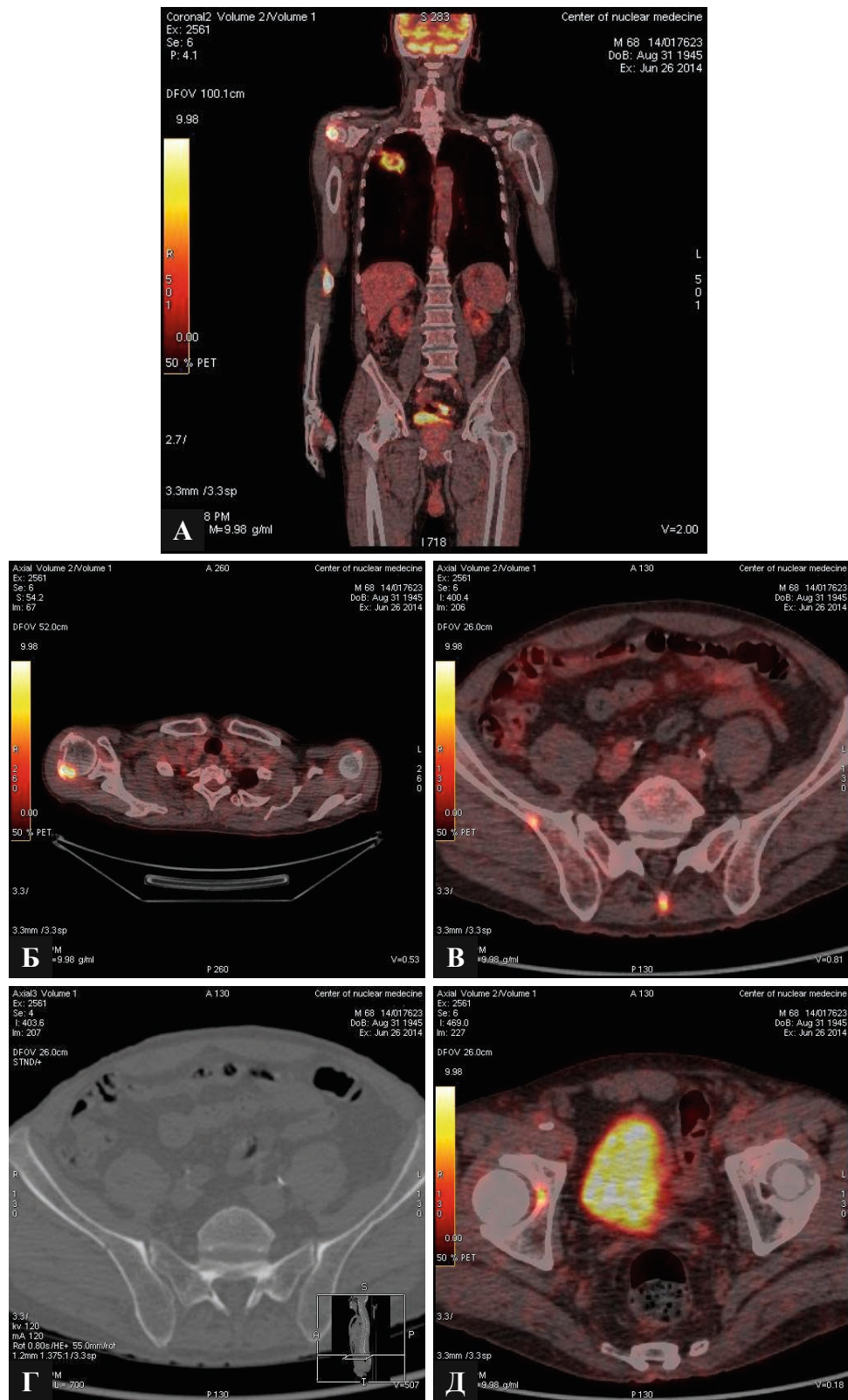


Рис. 2. Пациентка 3., 69 лет. Диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого. Аденокарцинома. $T_3N_0M_0$. А–Д: ПЭТ/КТ с ФДГ.

У данной пациентки ПЭТ/КТ позволил дополнительно обнаружить небольшие метастатические бессимптомно протекающие метастатические очаги в остистом отростке L_v (3 мм), в теле правой подвздошной кости (3 мм), в области правой вертлужной впади-

ны (4 мм), не визуализируемые при ОФЭКТ, и практически не дифференцируемые при нативной РКТ. На основании данных комплекса методов визуализации изменены стадия заболевания — $T_3N_0M_1$ и, соответственно лечебная тактика.

Сравнение частоты выявленных скелетных метастазов в группе ретроспективного анализа (1 группа) и у пациентов 2 группы, которым методы медицинской визуализации использовали вне зависимости от клинической симптоматики выявило достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателя (частота костных метастазов) с 3,9 % до 42,2 %.

Таким образом, превентивное использование современных методов визуализации у больных ПНРЛ

способствует раннему выявлению костных метастазов и уточнению стадии опухолевого процесса.

Считаем необходимым продолжить исследования, направленные на сравнение диагностических возможностей методов лучевой и ядерной диагностики (ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ, МРТ) для определения их места в алгоритме раннего выявления костных метастазов у больных периферическим немелкоклеточным раком легкого.

Список литературы

1. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.2011. — 532с.
2. Little A.G. National survey of non small cell lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care. / A.G.Little, E.G.Gay, L.E.Gaspar et al. // Lung Cancer.—2007. — Vol. 11. — №4. — p. 87–89.
3. Boring C. Cancer statistic / C. Boring, T. Squires, T. Tong et. al. // C.A. Cancer S. Clin. — 1994. — Vol. 44. — p.7–26.
4. Вафин А.Ю. Статистика здоровья населения и здравоохранения за 2009–2013гг. / А.Ю. Вафин, В.Т. Шерпутовский, Е.И. Шишмарева // Учебно-методическое пособие. — Казань. 2014. — 268 с.
5. Давыдов М.И. Рак легкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий // М., «Радике», 2003. — 454 с.
6. Ejima Y. The current status and future of radiotherapy for spinal bone metastasis // Y. Ejima, Y. Matsuo, R. Sasaki / J. Orthop. Sci. — 2015. — V. 20. — p. 585–592.
7. Ларюков А.В. Особенности отдаленного метастазирования периферического немелкоклеточного рака легкого / А.В. Ларюков, Е.К. Ларюкова // Практическая медицина. — 2012. — №7(62). — с. 163–165.
8. Чиссов В.И. Ошибки в клинической онкологии / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг // М., «Медицина» — 2009. — 768 с.
9. Крживицкий П.И. Лучевые и ядерные методы диагностики метастатических поражений скелета / П.И. Крживицкий, С.В. Канаев, И.И. Семенов с соавт. // Радиационная онкология и ядерная медицина. — 2012. — № 2. — с. 72–77.
10. Веснин А.Г. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата // А.Г. Веснин, И.И. Семенов / СПб. — 2002. — с. 129–139.
11. Steiner R.M. Magnetic resonance imaging of diffuse bone marrow disease // R.M. Steiner, D.G. Mitchell, V.M. Rao et al. / Radiol.Clin.North.Amer. — 1993.— V.31. — №2. — p. 383–409.
12. Трахтенберг А.Х. Особенности диагностики и лечения крупноклеточного рака легкого / А.Х. Трахтенберг, Г.Н. Франк, В.В. Поддубный // Российский онкологический журнал. — 2007. — №3. — с. 4–8.
13. Helyar V. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bone metastases from carcinoma of the prostate / V. Helyar, H. Mohan, T. Barwick et al. // Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging. — 2010. — №37(4). — p. 706–713.
14. Pearce T., Philips S., Brown J. et al. Bone metastases from prostate, breast and multiple myeloma: differences in lesion conspicuity at short inversion recovery and diffusion-weighted MRI // Br. J. Radiology. — 2012. — №85(1016). — p. 1102–1106.
15. Shen C., Qui Z., Han T. et al. Performance of ^{18}F -Fluoride PET or PET/CT for the detection of bone metastases: A metaanalysis // Clinical Nuclear Medicine. — 2015. — V.40. — №2. — p. 103–110.

¹Владыко О.В., ²Меньков М.А., ¹Долгушин М.Б., ¹Михайлов А.И.

КОРРЕКЦИЯ ОСЛАБЛЕНИЯ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ В ПЭТ/КТ И ПЭТ/МРТ-СКАНЕРАХ

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, технический отдел радиологии инженерно-технической службы централизованных подразделений, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24

Для переписки

Владыко Ольга Владимировна — медицинский физик отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР; тел.: + 79150032196, e-mail: vladuko.olga@gmail.com.

Реферат

Поток аннигиляционных фотонов, проходя через различные ткани тела пациента, ослабляется при взаимодействии с ними вследствие различных эффектов. В результате вероятность детектирования совпадений снижается. Для повышения качества ПЭТ-изображений необходимо учитывать степень этого ослабления. В данной работе представлены базовые принципы получения ПЭТ-данных и основные методы коррекции в гибридных ПЭТ/КТ- и ПЭТ/МРТ-технологиях, их достоинства и недостатки. Без такой коррекции ПЭТ-изображения могут быть использованы лишь для неколичественных исследований.

Ключевые слова: коррекция ослабления, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ.

Vladyko O.V., Menkov M.A., Dolgushin M.B., Mikhailov A.I.

GAMMA-RADIATION ATTENUATION CORRECTION IN PET/CT AND PET/MRI SCANNERS

Abstract

The flow of photons produced after annihilation process, attenuates by interaction with patients body tissues, due to the various effects. This interaction results in reducing of probability to register coincidence of two scintillation detectors (coincidence). It is necessary to take radiation attenuation into account to increase quality of PET images. This paper presents principles of PET data acquisition and basic methods of attenuation correction in hybrid PET/CT and PET/MRI technologies, it's advantages and limitations. PET images without of attenuation correction can be used only for non-quantitative investigations.

Key words: attenuation correction, PET/CT, PET/MRI.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

Метод ПЭТ/КТ — это совмещенная (гибридная) технология лучевой диагностики, включающая в себя ПЭТ (позитронную эмиссионную томографию) и КТ (компьютерную томографию). Метод объединяет функциональные (метаболические) и структурные (анатомические) диагностические данные, что повышает точность диагностики и стадирования онкологических заболеваний, применяется для планирования и оценки эффективности лечения. По «анатомическим» КТ- или МРТ-изображениям можно выявить структурные изменения в организме, но эти методы являются низкоспецифичными для дальнейшей характеристики поражений. Порой по таким снимкам невозможно определить свойства опухоли: является ли она доброкачественной или злокачественной, степень ее пролиферативной активности, возникают трудности в дифференцировании рубцовой ткани, воспаления или некроза. Используя ПЭТ-технологии, мы получаем

физиологическую информацию, исходя из которой можно оценить метаболизм в опухоли и ее биохимическую активность. Объединение двух технологий ПЭТ и КТ или ПЭТ и МРТ позволило привязать физиологическое ПЭТ-изображение к анатомической структуре.

Идея создать гибридный ПЭТ/КТ томограф зародилась в 1991 году, когда швейцарский онкохирург Руди Эджели предложил встроить систему КТ в пространство между блоками детекторов существующего в те времена ПЭТ-сканера для одновременного получения функциональных и анатомических изображений [1]. Попытка реализации окончилась неудачей из-за дефицита пространства: в ограниченном объеме оказалось невозможным разместить вращающуюся сбоку с КТ-детекторами. В 1993 г. Дэвид Таунсенд и Рональд Натт начали работу по объединению ПЭТ- и КТ-частей, в результате чего в 1998 г. в Питтсбургском университете был введен в эксплуатацию первый прототип ПЭТ/КТ-сканера с последовательно подклю-

ненными ПЭТ- и КТ-системами, а уже в 2001 г. появился первый коммерческий ПЭТ/КТ-сканер GE Discovery LS [2]. В 2006 г. производство моно-ПЭТ томографов (без КТ-составляющей) прекратилось вовсе.

Первые два ПЭТ/MPT-сканера TF PET/MRI combo фирмы Philips были установлены в медицинской школе Маунт-Синай (США) и в университетской клинике Женевы (Швейцария) в 2009 г., а в 2010 г. введены в эксплуатацию [3]. В данной модели сканера ПЭТ- и MPT-гентри были разнесены. В 2011 году компания Siemens выпустила полностью совмещенный ПЭТ/MPT-сканер Biograph mMR (рис. 1).

Коррекция ослабления (attenuation correction) излучения

Общие положения

Человеческий организм состоит из гетерогенных органов и тканей с различной плотностью. При прохождении через тело человека фотоны генерируемого гамма-излучения теряют энергию и частично поглощаются. Соответственно, в более плотной среде потеря энергии гамма-квантами возрастает. Впервые неоднородность плотностей тканей начали учитывать при расчете доз для планирования фотонной терапии в 1974 г. [5]. Данные о плотности тканей получали, основываясь на рентгеновских изображениях. Другими словами, была выявлена связь между рентгенологической плотностью и поглощающими свойствами тканей. Следовательно, зная уровень потенциального ослабления излучения при его прохождении через ткани можно было рассчитывать необходимую подводимую дозу. С тех пор метод коррекции ослабления по рентгеновским КТ-изображениям используется не только для планирования лучевой терапии, но и в диагностических ПЭТ- и ОФЭКТ-технологиях. Этот метод оказался удачным по двум причинам: во-первых, по КТ-изображениям с высокой точностью можно получить информацию об анатомическом положении неоднородностей, во-вторых, существует связь между рентгеновской плотностью, значения которой в каждой точке отображаются на КТ-изображениях, и электронной плотностью тканей. Радиоденсивность измеряется в единицах Хаунсфилда HU (шкала линейного ослабления излучения по отношению к дистиллированной воде) и зависит от электронной плотности вещества (рис. 2) [6, 7].

При излучении рентгеновского спектра (80–140 кэВ) основная потеря энергии гамма-квантов в веществе определяется такими физическими процессами, как фотоэлектрическое поглощение, при котором происходит вторичное испускание электронов, и комптоновское рассеяние, представляющее собой некогерентное рассеяние фотонов на электронах вещества, зависящее от электронной плотности вещества. При более высоких энергиях гамма-квантов значимость фотоэлектрического поглощения уменьшается. Электронная плотность некоторых тканей, а также их минимальное и максимальное значения радиоденсивности представлена в табл. 1 [9].

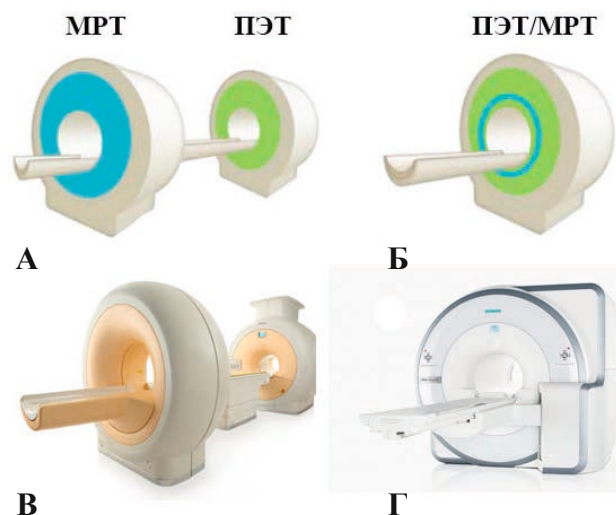


Рис. 1. Изображения доступных на сегодняшний день коммерческих ПЭТ/MPT-сканеров: *А* — схема ПЭТ/MPT-сканера с разнесенными ПЭТ и MPT-гентри; *Б* — схема совмещенного ПЭТ/MPT-сканера, *В* — ПЭТ/MPT-сканер TF PET/MRI combo фирмы Philips, *Г* — ПЭТ/MPT-сканер Biograph mMR фирмы Siemens [4]



Рис. 2. Средние значения радиоденсивности различных тканей в единицах Хаунсфилда (HU) [8]

В 1987 году в Национальном бюро стандартов США (U.S. National Bureau of Standards) с целью более глубокого изучения поглощения γ -излучения веществом проводилось исследование, в котором различные γ -излучатели с энергией γ -квантов 69, 140, 247, 364, 511 кэВ помещалась в воду и измерялось излучение на поверхности. Таким образом, удалось получить зависимость поглощения излучения от глубины погружения источника (рис. 3, *А*) [10]. Аналогично изучалось взаимодействие рентгеновского излучения (140 кэВ) с различными биологическими тканями (рис. 3, *Б*).

При ПЭТ-исследованиях пациенту вводят радиофармпрепарат (РФП), содержащий радионуклон, который подвержен β^+ распаду. Образовавшийся в результате распада позитрон аннигилирует с элект-

Таблица 1
Электронная плотность и радиоденсивность (минимальное и максимальное значения) для некоторых тканей [9]

Ткань	Электронная плотность, $10^{26}/\text{м}^3$	Значение радиоденсивности, НУ	
		Минимальное	Максимальное
Легкое (наполненное)	862	-980	50
Жир	3180	-49	20
Вода	3340	-19	10
Мозг	3460	11	40
Молочная железа	3390	—	—
Поджелудочная железа	3460	—	—
Красный костный мозг	3420	—	—
Сердце	3510	41	70
Почка	3480	—	—
Щитовидная железа	3480	—	—
Легкое (на выдохе)	3480	—	—
Печень	3510	—	—
Мышцы	3480	—	—
Селезенка	3510	—	—
Хрящ	3520	71	100
Кортикальная кость	5950	101	2000

троном с образованием пары γ -квантов с энергией 511 кэВ, разлетающихся под углом 180° и регистрируемых парой детекторов. То есть, если два детектора «сработали» одновременно, то событие аннигиляции произошло вдоль линии между ними — линии отклика (line of response). Такое сканирование называется эмиссионным, так как источник излучения находится внутри исследуемого объекта. Трудности регистрации заключаются в том, что γ -кванты, проходя через вещество (тело пациента), теряют энергию. В связи с этим, некоторые произошедшие события не фиксируются, и информации из глубины сканируемого объекта доходит меньше. Эффект ослабления излучения можно наблюдать при ПЭТ-исследовании однородного $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ фантома (рис. 4, А). На рис. 4, Б видно, что сигнал, исходящий из центра фантома, слабее, чем от его краев; тот же эффект наблюдается при ПЭТ-исследовании человека (рис. 5, А). Смоделировать недостающую информацию возможно (рис. 4, В; 5, Б), для этого применяются методы коррекции излучения.

На сегодняшний день функцией коррекции ослабления излучения оснащен любой коммерческий ПЭТ, ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ-сканер. Для каждой модификации сканера применяется свой метод коррекции ослабления, но все они основаны на перемножении числа событий в единице объема (вокселе) исследуемого объекта и линейного коэффициента ослабления излучения, рассчитанного для данного объема. Совокупность коэффициентов ослабления в каждом вокселе является матрицей коэффициентов ослабления.

Коррекция ослабления для моно-ПЭТ томографов

До появления гибридных томографов в моно-ПЭТ-сканерах для составления такой матрицы проводилось отдельное сканирование с помощью внешнего источника излучения, вращающегося вокруг пациента — трансмиссионное (transmission scanning) сканирование, с источником излучения, близкого

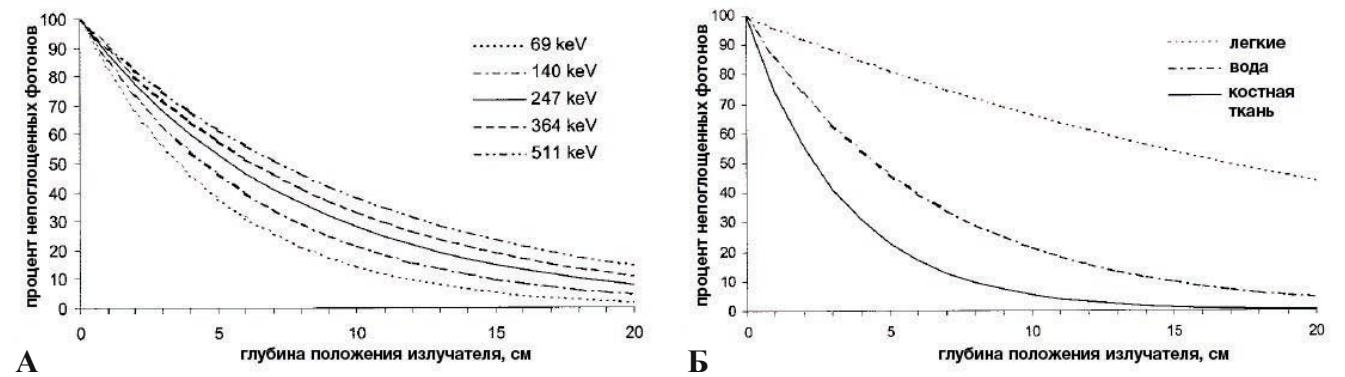


Рис. 3. А — зависимость поглощения гамма-квантов с различной энергией от глубины расположения источника; Б — зависимость поглощения рентгеновского излучения 140 кэВ в различных тканях от глубины расположения источника [10]

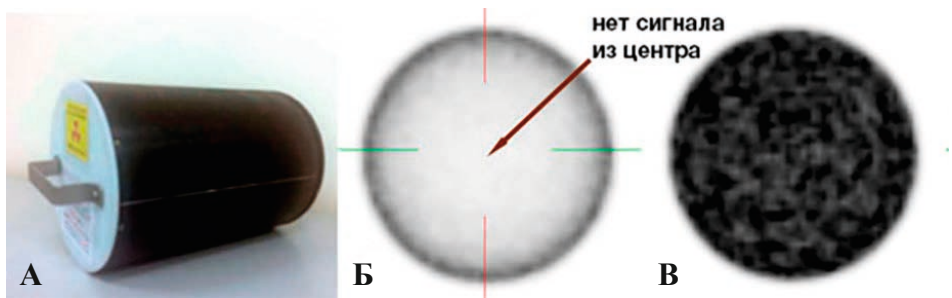


Рис. 4. *А* — однородный цилиндрический $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ фантом. ПЭТ-исследование однородного $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ фантома: *Б* — без применения коррекции ослабления; *В* — после применения коррекции ослабления

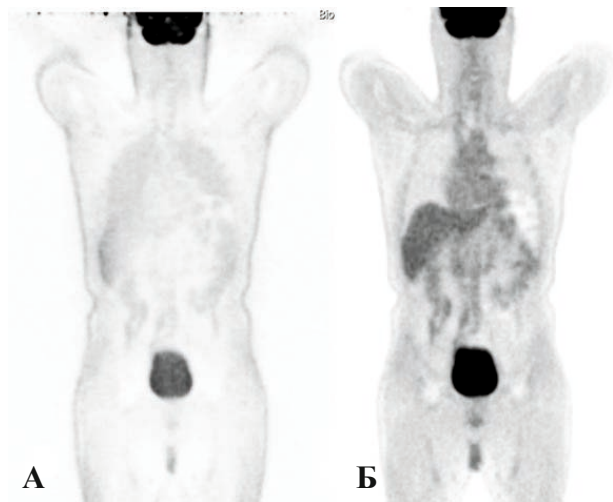


Рис. 5. *А* — нескорректированное ПЭТ-изображение человека; *Б* — скорректированное на слабое излучение ПЭТ-изображение человека

по энергии к 511 кэВ (^{68}Ge , $E_{\gamma\text{Ge}} = 511\text{кэВ}$ или ^{137}Cs , $E_{\gamma\text{Cs}} = 662\text{кэВ}$) [11]. Таким образом, сразу получались коэффициенты ослабления для энергии 511 кэВ. Трансмиссионное сканирование выполнялось до, после или во время эмиссионного и длилось около 20 мин, что фактически удваивало время исследования [12, 13].

Коррекция ослабления для ПЭТ/КТ-сканеров

В ПЭТ/КТ-сканерах вместо трансмиссионного сканирования используются данные КТ. По сравнению с методом, применявшимся при моно-ПЭТ, длительность КТ-исследования в 10–20 раз короче, чем у ПЭТ-сканирования, при этом качество изображения значительно улучшается за счет снижения шума и высокого разрешения КТ-детекторов [14]. Основная проблема данного метода заключается в разнице коэффициентов корректировки ослабления для энергии рентгеновского излучения, значение которой в КТ-сканере составляет от 40 кэВ до 150 кэВ, и энергии ПЭТ гамма-квантов 511 кэВ (табл. 2) [15]. Из таблицы 2 видно, что для средней энергии рентгеновского излучения и энергии гамма-квантов 511 кэВ коэффициенты ослабления отличаются примерно в 2 раза. Данное различие больше для костных тканей за счет большего фотоэлектрического поглощения рентгеновского излучения.

Расчет коэффициентов ослабления излучения в каждой точке пространства осуществляется из реконструированных КТ изображений, представляемых в единицах Хаунсфилда [14]:

$$HU = 1000 \left(\frac{\mu}{\mu_{H_2O}} - 1 \right).$$

Таблица 2

Массовые коэффициенты ослабления (отношение линейного коэффициента ослабления к плотности ткани) для разных типов тканей и энергий фотонов 80 и 500 кэВ, в см²/г. ФЭП — коэффициент для фотоэлектрического поглощения, Комптон — коэффициент для комптоновского рассеяния, Общ. — суммарный коэффициент [15]

Материал	80 кэВ			500 кэВ			Соотношение 80кэВ/ 500кэВ
	ФЭП	Комптон	Общ.	ФЭП	Комптон	Общ.	
Воздух	0,006	0,161	0,167	< 0,001	0,087	0,087	1,92
Вода	0,006	0,178	0,184	< 0,001	0,097	0,097	1,90
Мышцы	0,006	0,176	1,182	< 0,001	0,096	0,096	1,90
Кости	0,034	0,175	0,209	< 0,001	0,093	0,093	2,26
Тефлон	—	—	0,168	—	—	0,087	1,93

Таким образом:

$$\mu = \mu_{H_2O} \left(\frac{HU}{1000} + 1 \right),$$

где μ — коэффициент ослабления излучения в произвольной точке, μ_{H_2O} — коэффициент ослабления излучения для воды, HU — значение радиоденсивности в единицах Хаунсфилда.

Данный способ позволяет вычислить коэффициенты ослабления для любой энергии рентгеновского излучения. Полученную матрицу преобразуют в матрицу коэффициентов ослабления для энергии аннигиляционных гамма-квантов 511кэВ, после чего можно вычислить коэффициент корректировки ослабления для любой линии отклика, на которой было зарегистрировано событие аннигиляции:

$$ACF = e^{\int \mu(E_\gamma) dx}^{LOR},$$

где ACF (attenuation correction factor) — коэффициент корректировки ослабления для линии отклика, LOR (line-of-response) — линия отклика, $\mu(E_\gamma)$ — коэффициент ослабления для рентгеновского излучения.

Рентгеновское излучение КТ-сканера обладает широким спектром с энергий от 40 до 150 кэВ, поэтому фотоны в одном пучке взаимодействуют с различными средами по-разному, в зависимости от плотности и зарядового числа атомов среды [16]. В то же время, энергия аннигиляционных гамма-квантов постоянна и равна 511кэВ. Существует 3 основных метода пересчета коэффициентов ослабления: масштабирование, сегментация и метод двух энергий.

Метод сегментации

При использовании метода сегментации сканируемый объект по реконструированным КТ-изображениям разделяется на ткани различного типа, каждому типу которой соответствует свой коэффициент ослабления аннигиляционных фотонов. Некоторые ткани или области скелета имеют неоднородную плотность, в этом случае метод сегментации с его дискретным набором коэффициентов ослабления не будет точным, приведет к увеличению шума и неправильному сопоставлению коэффициента ослабления конкретному вокселю. По этим причинам отдельно метод сегментации для коррекции ослабления в ПЭТ/КТ не применяется, не смотря на неплохие результаты коррекции в областях с локальным накоплением КТ-контрастных препаратов (в сосудах, сердце, ЖКТ) [17, 18].

Метод масштабирования

При использовании метода масштабирования матрицу коэффициентов ослабления для энергии фотонов 511 кэВ получают умножением всех элементов μ на отношение коэффициентов коррекции ослабления для воды при ПЭТ и КТ-энергиях гамма-квантов:

$$\mu_\gamma = \mu \frac{\mu_{\gamma H_2O}}{\mu_{H_2O}}.$$

Такое приближение является достаточно точным для мягких тканей, поскольку они имеют плотность, близкую к плотности воды. Для костных тканей такой подход неприменим, так как на нижней границе диапазона КТ-излучения (40–50кэВ) роль фотоэлектрического поглощения в ослабление излучения возрастает и становится сравнимой с комптоновским рассеянием, являющимся основной причиной потери энергии в мягких тканях [19]. Решение этой проблемы заключается в разделении тканей на две подгруппы по их плотностям: воздух/вода и кости/вода. В первую подгруппу входят ткани, значение HU которых на КТ-изображениях составляет от -1000 до 0 , а во вторую — ткани с положительным значением HU . Каждой подгруппе соответствует свой линейный коэффициент преобразования. Такой метод масштабирования называется гибридным или билинейным, и впервые был предложен для коррекции ослабления ОФЭКТ-данных по КТ-изображениям. В работе [20] приведены результаты исследования нескольких вариаций метода масштабирования для коррекции ослабления при энергии КТ-излучения 140 кэВ. На рис. 6 изображена полученная зависимость коэффициента коррекции ослабления, полученная методом билинейного масштабирования, от значения HU в вокселе.

Основным недостатком гибридного метода коррекции ослабления является высокая погрешность в областях, накопивших КТ-контраст с большим зарядовым числом (на основе йода), что можно наблюдать на рис. 7 [20].

Метод двух энергий

Как было сказано выше, билинейный метод масштабирования неприменим для элементов с большим числом протонов в ядре, которые нельзя представить в виде отношений воздух/вода или костная ткань/вода. К таким веществам относятся металлические имплантаты и КТ-контрастные препараты. Для их идентификации используется метод двух энергий

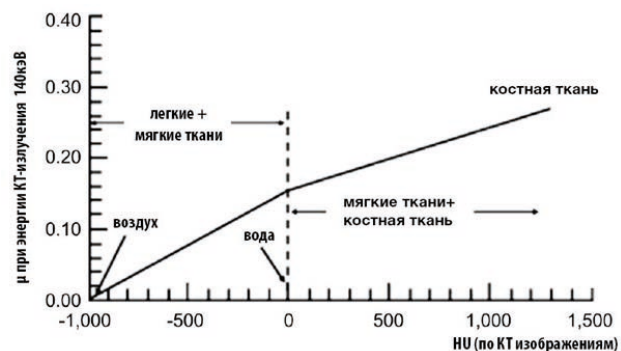


Рис. 6. Зависимость коэффициента коррекции ослабления, полученная методом билинейного масштабирования, от радиоденсивности (HU) в вокселе. Для систем воздух/вода и костная ткань/вода, которые включают в себя мягкие ткани с легочной и мягкие ткани с костной тканью соответственно, каждая система обладает своим линейным коэффициентом (угол наклона прямой) [20]

[21], который заключается в том, что для коррекции ослабления проводятся два КТ-сканирования на двух разных энергиях: 80 кэВ и 140 кэВ. По разнице радиоденсивности в каждой точке вычисляется — содержит ли данная область в себе контрастное вещество, или нет (рис. 8). Поскольку доля фотоэлектрического поглощения увеличивается при возрастании зарядового числа атомов среды, по которой распространяется рентгеновское излучение, разность радиоденсивности для системы йод/вода получается больше, чем для системы костная ткань/вода (рис. 7). Тем не менее, вследствие более низкой плотности контрастного вещества по сравнению с костной тканью, линейный множитель преобразования коэффициентов коррекции ослабления для системы йод/вода ниже, чем для системы костная ткань/вода. В результате для дальнейшего расчета используются коэффициенты не только системы воздух/вода и костная ткань/вода, но и йод/вода. В остальном, расчет такой же, как и для метода билинейного масштабирования [22, 23].

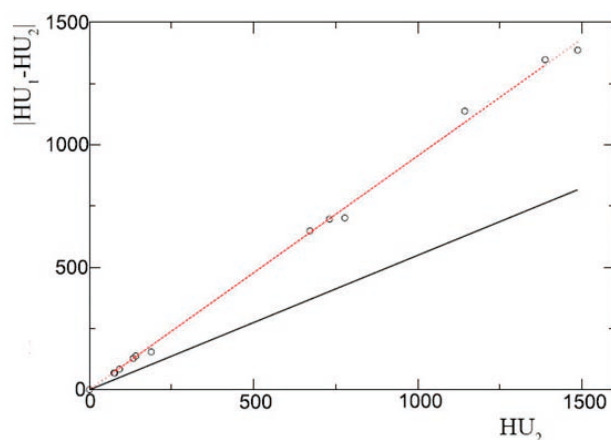


Рис. 7. Зависимость разности радиоденсивности в единицах Хаунсфилда HU_1 и HU_2 на КТ-изображениях, полученных при исследовании с энергиями 80 и 140 кэВ соответственно, от значения HU_2 для систем йод/вода (красная линия) и кости/вода (черная линия); точками обозначены результаты измерения для системы йод/вода [22]

Полученные значения стандартизированного уровня накопления радиофармпрепарата SUV (standard uptake value) в реконструированных изображениях в моно-ПЭТ и ПЭТ/КТ-сканерах могут различаться до 10 %.

ПЭТ/МРТ коррекция ослабления

Известно, что по качеству изображения мягких тканей МРТ значительно превосходит КТ, поэтому логичным было появление гибридной технологии ПЭТ/МРТ [24]. Основная проблема метода заключается в том, что МРТ-данные не несут в себе информации об электронной плотности тканей и, следовательно, о способности тканей ослаблять гамма-излучение. То есть методы, описанные выше для КТ-коррекции ослабления, напрямую не работают [25]. В коммерческих ПЭТ/МРТ-сканерах для составления матрицы коэффициентов коррекции ослабления используется метод сегментации, но прежде чем к нему перейти, необходимо преобразовать МРТ-изображения. Для этого на МРТ изображениях сканированный объект разделяется на несколько типов тканей: воздух/фон, легкие, жир и мягкие ткани [26, 27]. Так как МРТ-данные отображают информацию о протонной плотности вещества — концентрации водорода, а не об электронной плотности ткани, костная ткань и воздух выглядят на снимках одинаково [28–30]. Для идентификации костной ткани полученное изображение сравнивается с КТ-снимками человека с похожими параметрами, взятыми из так называемой базы атласов (atlas data base) с множеством снимков, после чего необходимые пустоты на снимках заменяются костной тканью. Таким образом, строятся так называемые «псевдо-КТ» изображения, где каждому типу ткани соответствует свой коэффициент коррекции ослабления. На рис. 8 и 9 приведены примеры таких «псевдо-КТ» изображений для головы и тела в сравнении с реальными МРТ- и КТ-изображениями [31].

Помимо метода сегментации, для получения коэффициентов коррекции ослабления в современных ПЭТ/МРТ-сканерах используется метод, полностью основанный на использовании библиотеки, состоящей из базы данных МРТ-исследований

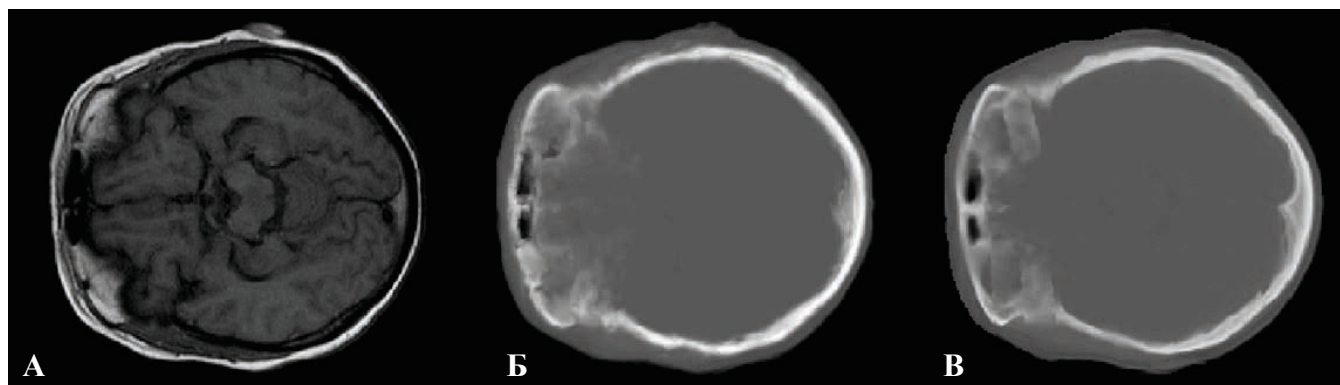


Рис. 8. Изображения головного мозга: А — МРТ-изображение, Б — «псевдо-КТ»-изображение, В — КТ-изображение [31]

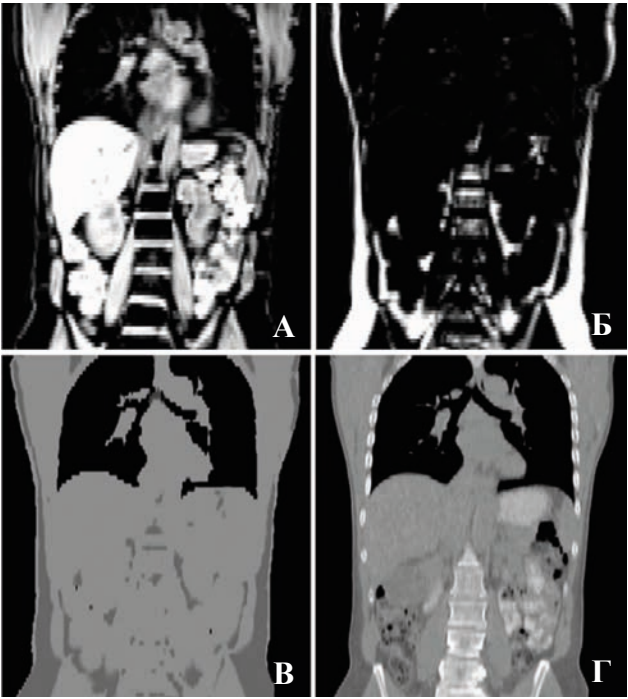


Рис. 9. Сегментация МР-изображений с учетом химического сдвига (метод двойной инверсии (DIR), двухточечный метод Диксона (Dixon)) для коррекции ослабления:

А — МР-карта воды, Б — МР-карта жировой ткани, В — карта ослабления на основе МРТ, Г — КТ-изображение [32].

(анатомических атласов) пациентов с различными параметрами и соответствующим им КТ-карт ослабления. Такой метод применяется в томографах GE Signa PET-MR фирмы General Electric для получения матрицы коэффициентов ослабления исключительно для исследований головы. Задача данного метода — подобрать из библиотеки МРТ-изображения схожие с МРТ-изображениями пациента и «подогнать» контуры КТ-атласов под реальные МРТ-снимки пациента грубым масштабированием и дальнейшим сглаживанием [33]. На основе полученных деформированных атласов составляется матрица коэффи-

циентов ослабления. Для коррекции ослабления излучения в голове используются отдельные от всего тела атласы, изображения которых редактируются вручную для определения положения пазух и полости носа (рис. 10) [34].

Проведенные исследования показали, что разница в SUV, полученных на ПЭТ/КТ- и ПЭТ/МРТ-аппаратах варьируется от 5 % для легких до 16 % для костей [25].

Заключение

Наиболее корректным методом коррекции ослабления излучения по сей день является метод трансмиссионного сканирования с внешним источником гамма-квантов с энергией 511 кэВ, который использовался в моно-ПЭТ-сканерах. Полученные с помощью этого метода коэффициенты ослабления не нуждаются в дополнительном преобразовании, но сама трансмиссия длится продолжительное время, а пациент получает дополнительную лучевую нагрузку.

В современных ПЭТ/КТ-сканерах используется гибридный или билинейный метод коррекции ослабления по КТ-данным. Рассчитанные этим методом значения SUV отличаются от значений, полученных с помощью трансмиссионного сканирования с внешним источником на моно-ПЭТ-сканерах приблизительно на 10 % [14].

Билинейный метод коррекции ослабления не является корректным для областей, накопивших КТ-контрастный препарат, поэтому при необходимости проведения КТ-контрастного исследования, рекомендуется выполнить дополнительное сканирование.

ПЭТ/МРТ-технология является самой молодой и быстроразвивающейся из вышеизложенных методик, где коррекция ослабления осуществляется методом сегментации, а МРТ-изображения преобразуются в «псевдо-КТ»-изображения, по которым корректируются ПЭТ-данные.

Численные значения SUV ПЭТ-изображений при ПЭТ/МРТ-исследованиях отличаются примерно на 10 % от результатов билинейного масштабирования в ПЭТ/КТ-исследованиях.



Рис. 10. Составление карты коррекции ослабления для головы: подбирается из библиотеки подходящее МРТ-изображение, соответствующую ему карту ослабления подгоняют под контуры головы пациента [35]

Список литературы

1. Townsend D.W., Wensveen M., Byars L.G. et al. A rotating PET scanner using BGO block detectors: design, performance and applications. // *Journal of Nuclear Medicine*. — 1993. — V. 34. — p. 1367–1367.
2. Townsend D.W. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. — WB Saunders, 2008. — V. 29. — №. 4. — p. 232–235.
3. Muzic — Jr. R.F., DiFilippo F.P. Positron emission tomography-magnetic resonance imaging: technical review. // *Seminars in roentgenology*. — NIH Public Access, 2014. — V. 49. — №. 3. — p. 242–254.
4. Yoon S.H., Goo J., Lee S. et al. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging evaluation of lung cancer: Status and future prospects. // *Journal of thoracic imaging*. — 2014. — V. 29. — №. 1. — p. 4–16.
5. Milan J., Bentley R.E. The storage and manipulation of radiation dose data in a small digital computer. // *The British journal of radiology*. — 1974. — V. 47. — №. 554. — p. 115–121.
6. Schneider W., Bortfeld T., Schlegel W. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. // *Physics in medicine and biology*. — 2000. — V. 45. — №. 2. — p. 459 — 478.
7. Kijewski P.K., Bjärngard B.E. The use of computed tomography data for radiotherapy dose calculations. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. — 1978. — V. 4. — №. 5. — p. 429–435.
8. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебн. пособие : В 2 т. Матиас Прокоп, Михаэль Галански ; Пер. с англ. под ред. А.В.Зубарева — МЕДпресс-информ, 2006. — Т. 1 — с. 7–75.
9. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. International Commission on Radiation Units and Measurements Modulation Transfer Function of Screen-Film Systems, ICRU. Report No. 44, 1989.
10. Zaidi H., Hasegawa B. Determination of the attenuation map in emission tomography. // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2003. — V. 44. — №. 2. — p. 291–315.
11. de Kemp R.A., Nahmias C. Attenuation correction in PET using single photon transmission measurement. // *Medical physics*. — 1994. — V. 21. — №. 6. — p. 771–8.
12. Ruhlmann J., Oehr P., Biersack H. J. (ed.). PET in oncology: basics and clinical application. — Springer -Verlag Berlin Heidelberg, 1999. — p. 8–9.
13. Хмелев А.В. Позитронная эмиссионная томография: физико-технические аспекты. Монография. — М.: Издательство «Тривант», 2016. — 336 с.
14. Д. Арсвольд, М.Верник. Эмиссионная томография: основы ПЭТ и ОФЭКТ. — Москва: Техносфера, 2009. — с. 236–238.
15. Hubbell J.H. Photon Cross Sections, Attenuation Coefficients, and Energy Absorption Coefficients from 10 keV to 100 GeV. NSRDS-NBS 29, 1969. — p. 8–9.
16. Schneider W., Bortfeld T., Schlegel W. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Physics in medicine and biology*. — 2000. — V. 45. — №. 2. — p. 459–478.
17. Carney J., Beyer T., Brasse D., Yap J.T., Townsend, D.W. CT-based attenuation correction for PET/CT scanners in the presence of contrast agent. *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2002 IEEE*. — IEEE, 2002. — V. 3. — p. 1443–6.
18. Nehmeh S. A. et al. Correction for oral contrast artifacts in CT attenuation-corrected PET images obtained by combined PET/CT. // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2003. — V. 44. — №. 12. — p. 1940–1944.
19. LaCroix K.J., Tsui B.M.W., Hasegawa B.H., Brown J. K. Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation compensation in SPECT // *IEEE Transactions on Nuclear Science*. — 1994. — V. 41. — №. 6. — p. 2793–9.
20. Kheruka S. C., Naithani U. C., Maurya A. K., Painuly N. K., Aggarwal L. M., Gambhir S. A study to improve the image quality in low-dose computed tomography (SPECT) using filtration. // *Indian Journal of Nuclear Medicine*. — 2011. — V. 26. — №. 1. — p. 14.
21. Kinahan P. E., Alessio A. M., Fessler J. A. Dual energy CT attenuation correction methods for quantitative assessment of response to cancer therapy with PET/CT imaging. // *Technology in cancer research & treatment*. — 2006. — V. 5. — №. 4. — p. 319–27.
22. Rehfeld N. S. et al. Single and dual energy attenuation correction in PET/CT in the presence of iodine based contrast agents. // *Medical physics*. — 2008. — V. 35. — №. 5. — p. 1959–69.
23. Carney J.P., Townsend D.W., Rappoport V., Bendriem B. Method for transforming CT images for attenuation correction in PET/CT imaging. // *Medical physics*. — 2006. — V. 33. — №. 4. — p. 976–983.
24. Mehranian A., Zaidi H. Clinical assessment of emission-and segmentation-based MR-guided attenuation correction in whole-body time-of-flight PET/MR imaging. // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2015. — V. 56. — №. 6. — p. 877–883.
25. Bezrukov I., Mantlik F., Schmidt H. et al. MR-based PET attenuation correction for PET/MR imaging. // *Seminars in nuclear medicine*. — WB Saunders, 2013. — V. 43. — №. 1. — p. 45–59.
26. Martinez-Moller A., Souvatzoglou M., Delso G. et al. Tissue classification as a potential approach for attenuation correction in whole-body PET/MRI: evaluation with PET/CT data. // *Journal of nuclear medicine*. — 2009. — V. 50. — №. 4. — p. 520–526.

27. Zaidi H., Ojha N., Morich M. et al. Design and performance evaluation of a whole-body Ingenuity TF PET-MRI system. // *Physics in medicine and biology*. — 2011. — V. 56. — №. 10. — p. 3091–3106
28. Keereman V., Fierens Y., Broux T. et al. MRI-based attenuation correction for PET/MRI using ultrashort echo time sequences. // *Journal of nuclear medicine*. — 2010. — T. 51. — №. 5. — p. 812–818.
29. Zeimpekis K., Delso G., Wiesinger F. et al. Investigation of 3D UTE MRI for lung PET attenuation correction // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2014. — V. 55. — №. supplement 1. — p. 2103–2103.
30. Delso G., Wiesinger F., Sacolick L.I. et al. Clinical evaluation of zero-echo-time MR imaging for the segmentation of the skull // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2015. — V. 56. — №. 3. — p. 417–422.
31. Hofmann M., Steinke F., Scheel V. et al. MR-based PET attenuation correction-method and validation. *Proceedings of the 2007 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS-MIC 2007)*. — 2007. — V. 6. (*all*).
32. Martines-Moller A., Souvatzoglou M., Delso G. et al. Tissue classification as a potential approach for attenuation correction in whole-body PET/MRI: evaluation with PET/CT data. // *Journal of nuclear medicine*. — 2009. — V. 50. — №. 4. — p. 520–526.
33. Schreibmann E., Nye J., Schuster D. et al. MR-based attenuation correction for hybrid PET-MR brain imaging systems using deformable image registration. // *Medical physics*. — 2010. — V. 37. — №. 5. — p. 2101–2109.
34. Malone I., Ansorge R., Williams G. et al. Attenuation correction methods suitable for brain imaging with a PET/MRI scanner: a comparison of tissue atlas and template attenuation map approaches. // *Journal of Nuclear Medicine*. — 2011. — V. 52. — №. 7. — p. 1142–1149.
35. Wagenknecht G., Kaiser H., Mottaghy F. et al. MRI for attenuation correction in PET: methods and challenges. // *Magnetic resonance materials in physics, biology and medicine*. — 2013. — V. 26. — №. 1. — p. 99–113.

УДК 616–006.441–085.2/3:616–073.756.8

Ходжибекова М.М., Станжевский А.А.

СОВМЕЩЕННАЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В РАННЕЙ ОЦЕНКЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ: СРАВНЕНИЕ ВИЗУАЛЬНЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ КРИТЕРИЕВ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрав России, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Для переписки

М.М. Ходжибекова — к.м.н., врач-радиолог отделения радиоизотопной позитронной эмиссионной томографии. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; e-mail: malika_25@mail.ru.

Реферат

Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на ранних этапах полихимиотерапевтического лечения у больных злокачественными лимфомами позволяет оценить химиочувствительность или химиорезистентность опухоли и своевременно корректировать лечебную тактику. Результаты промежуточного исследования, выполненного после 2–4 циклов ПХТ, можно оценивать с применением как визуальных, так и количественных критериев. Однако данные критерии не стандартизованы, что способствует увеличению числа противоречивых результатов ПЭТ/КТ. В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение информативности промежуточной ПЭТ/КТ с применением визуальных критериев согласно шкале Deauville и количественных критериев с использованием SUV-метода, а также сравнение этих двух методов анализа. Результаты проведенного визуального и количественного анализа данных ПЭТ/КТ 64 больных показали, что их комплексное применение повышает информативность метода в ранней оценке терапии. Количественный анализ позволяет получить более детальную информацию у больных с частичным метаболическим ответом на проведенное лечение.

Ключевые слова: злокачественные лимфомы, ПЭТ/КТ, радиофармпрепарат, критерии Deauville, SUV.

Khodjibekova M.M., Stanzhevskiy A.A.

COMBINED POSITRON EMISSION AND COMPUTED TOMOGRAPHY IN EARLY ASSESSMENT OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMAS: A COMPARISON OF VISUAL AND QUANTITATIVE CRITERIA

Abstract

PET/CT with ^{18}F -FDG allows evaluating chemosensitivity and chemoresistance of tumor in early stages of chemotherapy in malignant lymphomas patients and therefore timely adjust treatment strategy. The results of the interim study carried out after 2–4 cycles of chemotherapy, can be evaluated using both visual and quantitative criteria. However, these criteria are not standardized, so that increases the number of PET/CT contradictory results. In this connection, the aim of this study was to determine informative value of the intermediate PET/CT using visual criteria in accordance with Deauville scale and quantitative criteria with SUV-method, as well as the comparison of this two methods. The results of the visual and quantitative analysis in 64 patients showed that their combined application increases the informative value of PET/CT in early treatment assessment. In patients with partial metabolic response, quantitative analysis allows obtaining more detailed information.

Key words: malignant lymphoma, PET/CT, radiopharmaceuticals, Deauville criteria, SUV.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

В последнее десятилетие благодаря современным методам лечения злокачественных лимфом показатели общей и безрецидивной выживаемости больных с данной патологией увеличились до 80 % [1]. Несмотря на высокие показатели выживаемости, у некоторых больных, страдающих лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, в отдаленные периоды наблюдения выявляются осложнения после полученного химиотерапевтического и/или лучевого лечения в виде заболеваний легких, сердца или появления второй

злокачественной опухоли. Таким образом, причиной высокой смертности данного контингента пациентов может быть не само заболевание, а другие причины, вызванные побочными эффектами полученного специфического лечения [2, 3]. Индивидуальная терапевтическая тактика, выработанная соответственно прогностическим факторам отдельно взятого пациента, может помочь избежать побочных эффектов химиотерапевтического и/или лучевого лечения и достичь более низких показателей заболеваемости и смертности. Оценка эффективности химиотерапевтического лечения 1

линии имеет большую ценность при прогнозировании дальнейшего течения заболевания пациентов, страдающих лимфомами. Категория пациентов, не имеющих положительного эффекта уже после 1 линии химиотерапии, имеет худший прогноз заболевания. В связи с этим очень важно на ранних этапах лечения определить его результативность для снижения риска несостоятельности установленной химиотерапевтической схемы, уменьшения токсичности терапии и увеличения безрецидивной выживаемости.

Традиционным методом, применяемым в оценке эффективности специфического лечения больных злокачественными лимфомами, является рентгеновская компьютерная томография. Основным критерием определения успешности терапии при РКТ является уменьшение размера опухоли. Однако данный показатель не является точным предиктором результативности лечения, так как сокращение размеров опухолевого очага происходит в течение длительного времени. Таким образом, регулирование тактики химиотерапевтического лечения на основании данных РКТ в большинстве случаев затруднительно.

В отличие от РКТ, совмещенная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, являясь одновременно функциональным и структурным методом исследования, имеет возможность уже на ранних этапах химиотерапевтического лечения оценить метаболическую активность опухоли в еще морфологически неизменной опухолевой ткани. Также применение ПЭТ/КТ позволяет обнаружить поражение лимфатических узлов, сохраняющих нормальные размеры, и патологические изменения в паренхиматозных органах, без нарушения их структуры. Ряд исследований с применением ПЭТ/КТ на ранних этапах химиотерапевтического лечения свидетельствует о высоком прогностическом значении метода [4–7]. На основании результатов промежуточной ПЭТ возможно формирование более эффективной тактики индивидуального лечения.

Однако анализ литературных данных показывает, что, несмотря на высокую прогностическую ценность ПЭТ/КТ, выполненной после 2–3 циклов химиотерапии, критерии метода в оценке результатов лечения не стандартизированы, что способствует увеличению числа противоречивых результатов. Например, по данным ПЭТ в проекции опухолевого образования после лечения некоторое время может сохраняться умеренно повышенное накопление РФП, которое в большинстве случаев имеет неспецифическую природу и представляет собой воспалительную реакцию опухолевой ткани на химиотерапевтическое лечение. Рядом авторов такой характер гиперфиксации ^{18}F -ФДГ в опухолевом очаге был назван минимальным остаточным накоплением (МОН) РФП. Однако единых критериев степени гиперфиксации РФП, характеризующих МОН, не существует. Так, Gallamini et al. предложили считать за МОН уровень фиксации ^{18}F -ФДГ, идентичный или несколько превышающий уровень захвата РФП в пуле крови в аорте. Другая группа авторов (Barrington et al.) оценивала остаточное накопление РФП в опухоли относительно поглощения глюкозы паренхимой печени [8, 9].

Кроме визуальной оценки данных ПЭТ применяют также и полуколичественный метод с использова-

нием показателя стандартизированного уровня захвата, позволяющий провести более объективный анализ результатов.

Использование SUV позволяет получить количественную характеристику уровня гиперфиксации РФП в патологическом очаге, исключая тем самым субъективную визуальную оценку данных. Однако и данный метод также имеет свои недостатки. В случае многоцентровых исследований или при прохождении повторного ПЭТ/КТ-исследования в другом центре сравнение показателей SUV, полученных на разных томографах, затруднено ввиду широкой вариабельности методологии сбора данных, реконструкции изображений и методов анализа данных. Сравнение количественных данных, выполненных на различных ПЭТ/КТ системах, требует выполнения стандартных протоколов и тщательного контроля качества [11, 12].

В связи с этим в качестве стандарта визуальной оценки данных промежуточной ПЭТ/КТ в 2009 г. в Довиле (Франция) была рекомендована 5-бальная шкала, названная Deauville criteria (DC). Главной целью ее применения является в большей степени определение чувствительности к химиотерапевтическому лечению на его ранних этапах, чем оценка эффективности. Основным принципом шкалы является оценка уровня накопления РФП в опухолевых очагах относительно захвата ^{18}F -ФДГ в пуле крови в аорте и в паренхиме печени*. Поэтому при проведении промежуточного ПЭТ/КТ-исследования для увеличения положительной прогностической ценности метода предпочтительнее сопоставление степени захвата ^{18}F -ФДГ в опухоли и в тканях с более высоким порогом отсечки, т.е. с уровнем накопления РФП в паренхиме печени. Повышение положительной прогностической ценности метода благодаря более высокому уровню отсечки (паренхима печени) предпочтительнее, так как способствует своевременному переходу к более интенсивному лечению, снижая тем самым риски избыточного неэффективного лечения и токсичности терапии, в то время как высокая отрицательная прогностическая ценность метода (ориентир на уровень накопления РФП в пуле крови в аорте) может быть использована для снижения интенсивности и передозировки лечения.

Таким образом, во избежание всех вышеуказанных недостатков химиотерапевтического лечения и достижения намеченных конечных целей терапии принята 5-бальная шкала DC, позволяющая интерпретировать результаты ПЭТ/КТ на различных этапах лечения относительно различных порогов отсечки уровня фиксации РФП — уровней накопления РФП в пуле крови в аорте и в паренхиме печени [13].

Цели исследования

1. Определение информативности промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффек-

* Соотношение уровня накопления РФП в опухолевом очаге относительно только пула крови в аорте может приводить к неприемлемо высокой частоте ложноположительных результатов.

тивности химиотерапевтического лечения больных злокачественными лимфомами, с применением 5-бальной DC шкалы и полуколичественного SUV-метода.

2. Сравнение результатов двух методов анализа.

Материалы и методы

В исследование включены результаты ПЭТ/КТ 64 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом злокачественной лимфомой в возрасте 19–67 лет. На момент проведения исследования у 41 (64,1 %) пациента диагностирована ЛХ и у 23 (35,9 %) больных — агрессивная НХЛ различных гистологических типов (диффузная крупноклеточная В-клеточная, первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная, лимфома зоны мантии, фолликулярная лимфома Gr 3, лимфома Беркитта и Т-клеточная лимфобластная лимфома). В соответствии с гистологическим типом и стадией лимфопролиферативного заболевания при лечении применены следующие режимы химиотерапии:

- ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин),
- BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон),
- CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон)
- R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон).

ПЭТ/КТ выполняли каждому пациенту:

- до начала полихимиотерапевтического лечения (ПЭТ₁),
- после 2–4 цикла — промежуточное исследование (ПЭТ₂)
- после окончания 1 линии ПХТ на различных этапах (ПЭТ₃).

Исследование проводили на ПЭТ/КТ-сканере Discovery 690 фирмы General Electric. Сканирование всего тела от орбитомеатальной линии до верхней трети бедра начинали через 90 минут после внутривенного введения РФП ¹⁸F-ФДГ.

При проведении КТ-исследования больным перорально вводилось рентгеноконтрастное вещество.

Результаты ПЭТ оценивали визуально и с применением количественной методики SUV_{max}. При визуальном анализе очаг повышенного накопления РФП расценивался как патологический, если он был обнаружен в областях, не имеющих отношения к физиологическому накоплению ¹⁸F-ФДГ. Также в некоторых случаях отмечалось диффузно-повышенное накопление РФП в селезенке, паренхиме печени или костной системе. Такие изменения в селезенке или костной системе расценивали как патологические, если уровень гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ был значительно выше по интенсивности относительно паренхимы печени. В то время же время диффузно-повышенное накопление РФП в печени мы считали патологическим в случае более высокого уровня его фиксации в сравнении с костной системой.

С целью количественной характеристики результатов ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ использован показатель стандартизованного уровня захвата (SUV_{max}), который вычисляли автоматически с помощью специализированной программы. Анализ данных КТ проведен визуально.

Признаки злокачественного поражения лимфатических узлов и различных органов:

- увеличение лимфатических узлов в размерах > 1,0 см,
- слияние их в пакеты или конгломераты,
- наличие патологических структурных экстранодальных изменений.

При помощи программного пакета Fusion проводилось совмещение данных ПЭТ и КТ.

Мониторинг и оценка противоопухолевого эффекта проведены по двум критериям: визуальная оценка согласно 5-бальной шкале DC и количественная оценка при помощи показателя SUV_{max}.

Визуальная оценка по критериям DC:

- 1 балл — отсутствие (исчезновение) накопления РФП в опухолевом очаге по сравнению с предыдущим исследованием;
- 2 балла — уровень накопления РФП в опухолевом очаге выше фонового накопления, но меньше или равен пулу крови в аорте;
- 3 балла — уровень накопления РФП в опухолевом очаге выше пула крови в аорте, но меньше или равен паренхиме печени;
- 4 балла — уровень накопления РФП в опухолевом очаге умеренно выше (в 2–3 раза) паренхимы печени;
- 5 баллов — уровень накопления РФП в опухолевом очаге значительно (более, чем в 3 раза) выше такового паренхимы печени и/или наличие новых очагов.

Полученные результаты интерпретировались следующим образом:

1–3 балла — отсутствие метаболической активности заболевания,

4 и 5 баллов — наличие метаболической активности заболевания; их интерпретировали в зависимости от исходных ПЭТ-данных и этапа терапии как частичный метаболический ответ, стабилизацию заболевания и его прогрессирование.

При количественном анализе оценивалась разница в уровне накопления РФП (Δ SUV_{max}) между базисным сканированием и последующими ПЭТ/КТ, выполненными на различных этапах наблюдения.

1. Полный метаболический ответ — отсутствие (исчезновение) накопления РФП в опухолевом очаге по сравнению с предыдущим исследованием.
2. Частичный метаболический ответ — снижение уровня накопления РФП в опухолевом очаге более чем на 30 % и отсутствие новых очагов патологической гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ.
3. Стабилизация — снижение или увеличение уровня накопления РФП (SUV_{max}) в опухолевом очаге менее чем на 30 % и отсутствие новых очагов патологической гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ.

4. Прогрессирование заболевания — увеличение уровня накопления РФП в опухолевом очаге более чем на 30 % и/или появление новых очагов патологической гиперфиксации ¹⁸F-ФДГ.

Кроме того, в зависимости от ПЭТ-данных, полученных на различных этапах обследования, больные были распределены на две группы:

- ПЭТ-негативная группа — положительный эффект терапии (отсутствие признаков рецидива заболевания).
- ПЭТ-позитивная группа — пациенты с неэффективностью лечения и наличием рецидива заболевания.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ MedCalc. Результаты представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$). Для вычисления показателей чувствительности, специфичности и диагностической точности применялся ROC-анализ. Статистические данные считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Оценку выживаемости проводили методом Каплан—Майер. Результат считался достоверным при $p < 0,05$. С целью сравнения кривых выживаемости между исследуемыми группами применялся тест логарифмического рангового критерия (log-rank test).

Результаты

Оценка результатов промежуточной ПЭТ/КТ, выполненной после 2–4 циклов ПХТ соответственно 5–бальной шкале Deauville, представлена в табл. 1.

Из данных таблицы видно, что у 27 (42,2 %) пациентов из 64 обследованных результаты промежуточной ПЭТ/КТ соответствовали 1–3 баллам DC и в основном свидетельствовали об отсутствии или наличии минимального остаточного накопления РФП в выявленных при базисном сканировании очагах. Только у одного больного (результат — 3 балла Δ SUVmax) он снизился более чем на 30 %, но с сохранением значительной остаточной активности (равнозначной фиксации ¹⁸F-ФДГ в паренхиме печени) в ранее выявленных очагах. У остальных 37 (57,8 %) пациентов результаты ПЭТ были оценены в 4 или 5 баллов и характеризовались сохранением (снижение, увеличение или ста-

билизация уровня накопления РФП) и/или появлением новых очагов его патологической гиперфиксации. 90 % пациентов с результатом 5 баллами по DC имели признаки метаболической стабилизации или прогрессирования заболевания, тогда как у всех лиц с 4 баллами по DC отмечалось снижение уровня накопления РФП по сравнению с базисным исследованием более чем на 30 %, что свидетельствовало о частичном метаболическом ответе и чувствительности опухоли к начатому лечению.

Согласно количественной оценке при помощи показателя SUVmax, его средние значения при базисном сканировании составили $8,9 \pm 0,7$. При выполнении промежуточного исследования средние значения SUV2max снизились до $5,3 \pm 0,7$. Разница в уровне накопления РФП между базисным и промежуточным сканированием в среднем составила Δ SUVmax = $59,8 \pm 4,4$ %.

Анализ ПЭТ-данных на отдаленных этапах наблюдения выявил признаки рецидива лимфомы (ПЭТ «+» группа) у 26 (40,6 %) пациентов, у остальных 38 активности заболевания не отмечалось — ПЭТ «–» группа, в которую вошли все пациенты с результатами 1–3 баллов; 9 пациентов с 4 баллами и 2 пациента с 5 баллами по DC. В ПЭТ «+» группу были включены только больные с 4 и 5 баллами по DC — 8 и 18 человек соответственно (рис. 1).

Изменение уровня накопления РФП в группах пациентов с наличием рецидива заболевания или его отсутствием показаны в табл. 2.

Значения, приведенные в таблице, демонстрируют, что уже при промежуточном исследовании в группе больных с успешным эффектом терапии уровень накопления РФП достоверно ниже в сравнении с пациентами ПЭТ «+» группы. Уровень накопления РФП в среднем снизился почти на 83 % у пациентов с безрецидивным течением заболевания, тогда как у больных с наличием активности лимфомы он уменьшился только на 35 %.

Для определения значимости показателя Δ SUVmax в дифференциальной диагностике у пациентов с успешным безрецидивным течением заболевания и, наоборот, с неэффективностью терапии нами применен ROC-анализ. При помощи статистического анализа получено пороговое значение показателя Δ SUVmax > 67 %, который уже на ранних этапах химиотерапевтического лечения с чувствительностью

Таблица 1
Распределение результатов промежуточной ПЭТ/КТ согласно критериям Deauville

DC	Кол-во больных	Стабилизация и/или прогрессирование заболевания	Отсутствие метаболической активности	Частичный метаболический ответ	
				МОН	Δ SUVmax > 30 % с наличием значительной остаточной активности РФП
1	13 (20,3 %)	—	13	—	—
2	7 (10,9 %)	—	—	7	—
3	7 (10,9 %)	—	—	6	1
4	17 (26,6 %)	—	—	—	17
5	20 (31,25 %)	18	—	—	2

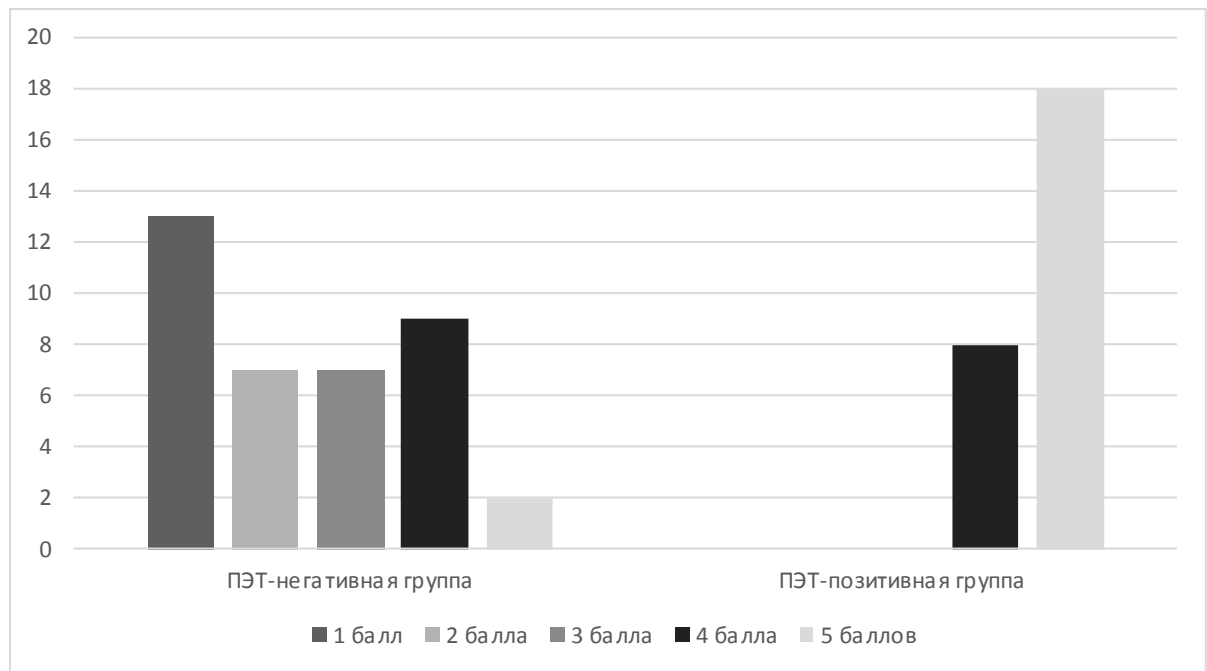


Рис. 1. Распределение больных согласно DC в ПЭТ «+» и ПЭТ «-» группах

Таблица 2
Значения SUVmax в группах пациентов с рецидивом заболевания и его отсутствием

SUVmax	ПЭТ «+» группа	ПЭТ «-» группа	p
SUV1max	9,74 ± 0,9	7,99 ± 0,97	p = 0,2
SUV2max	9,14 ± 1,19	3,46 ± 0,68	p < 0,0001
ΔSUVmax	35,3 ± 4,85	82,6 ± 3,56	p < 0,0001

и специфичностью в 96,2 и 85,7 % соответственно (AUC — 0,94, $p < 0,0001$) позволяет классифицировать пациентов с положительным и отрицательным ответом на лечение и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. В нашем исследовании при использовании порогового значения показателя $\Delta\text{SUVmax} > 67\%$ у всех пациентов (20 человек) с результатами промежуточного исследования в 5 баллов он был ниже 67 % и у 18 (90 %) из них отмечались признаки рецидива заболевания в отдаленные периоды наблюдения. При критерии Deauville 4 балла только у 6 пациентов этот показатель был ниже порогового значения с наличием рецидива заболевания после окончания первичного лечения. У остальных 11 пациентов (64,7 %) с 4 баллами значения ΔSUVmax были выше 67 %, и только у двоих из них (18,2 %) был выявлен рецидив лимфомы в отдаленные сроки наблюдения. В группе больных с результатами в 1–3 балла согласно DC только у одного пациента из 27 уровень ΔSUVmax был ниже 67 %, однако признаков метаболической активности лимфомы у этого больного при дальнейшем наблюдении выявлено не было.

Результаты исследования показывают, что оценка результатов промежуточной ПЭТ/КТ может выпол-

няться на основании одного из критериев, визуального или количественного.

Однако группа пациентов с 4 баллами по шкале Deauville требует более детального анализа, так как, несмотря на тот факт, что при обследовании на ранних этапах терапии все пациенты данной группы имели признаки частичного метаболического ответа, у 47 % зафиксирован рецидив заболевания после окончания первичного лечения. Для этого мы сравнили кривые выживаемости ПЭТ «+» и ПЭТ «-» групп с использованием количественной (ΔSUVmax), визуальной (4 балла) и сочетанной оценки данных промежуточной ПЭТ/КТ. Медиана периода наблюдений составила около 10 мес. (1,5–24). Статистический анализ показал, что взаимосвязь между данными ПЭТ/КТ и безрецидивной выживаемостью при применении сочетанной оценки данных промежуточного исследования была значительно выше ($p = 0,0001$), чем при использовании визуального параметра $\text{DC} \geq 4$ ($p = 0,004$). При применении только количественного анализа взаимосвязь между данными промежуточного исследования и безрецидивной выживаемостью была несколько выше ($p = 0,001$), чем при применении визуального анализа, но ниже в сравнении с сочетанной оценкой данных.

Обсуждение

По данным нашего исследования, оценка результатов промежуточной ПЭТ/КТ, выполненной после 2–4 циклов первой линии химиотерапии, при помощи визуального и количественного критериев имеет важное прогностическое значение.

Согласно результатам визуального анализа, отсутствие метаболической активности заболевания (1–3

балла DC) при промежуточном исследовании соответствует полной ремиссии и является независимым показателем благоприятного исхода заболевания. Результаты в 1–3 балла при визуальном анализе полностью совпали с результатами количественной оценки этой группы больных. У всех отмечалось либо отсутствие накопления РФП, либо его минимальное накопление в остаточной опухолевой ткани, не превышающее уровень захвата РФП в паренхиме печени. Также у всех (за исключением одного) при промежуточном исследовании отмечено снижение фиксации ^{18}F -ФДГ в резидуальной массе более чем на 67 % (67–100 %). У одного больного уже при первичном исследовании уровень накопления РФП был невысоким, $\text{SUV}_{1\text{max}} = 2,4$, при повторном ПЭТ/КТ после первых циклов терапии показатель снизился до 1,5; при этом SUV_{max} в печени составил 1,6. Поэтому разница в накоплении ^{18}F -ФДГ была невысокой и составила $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} = 37,5$ %. Кроме того, у данной группы больных при нашем исследовании не было отмечено признаков рецидива лимфомы в отдаленные периоды наблюдения. Следовательно, результаты в 1–3 баллов DC, полученные при промежуточной ПЭТ/КТ, выполненной в процессе и после завершения первичного лечения, характеризуют полный метаболический ответ и свидетельствуют о полной ремиссии заболевания.

Результаты нашего исследования подтверждают, что накопление РФП в опухолевом очаге, превышающее накопление РФП в паренхиме печени более чем в три раза ($\text{DC} = 5$), следует рассматривать как проявление метаболической активности заболевания. Результаты в 5 баллов по шкале Deauville свидетельствовали о стабилизации или прогрессировании заболевания, что указывало на недостаточную чувствительность к проводимому лечению и его неэффективность. Только у двух пациентов этой группы (2/20) при промежуточном исследовании отмечено снижение уровня накопления РФП более чем на 30 %

по сравнению с базисным сканированием и указывало на частичный метаболический ответ. В процессе наблюдения у этих двух пациентов отмечалось безрецидивное течение заболевания.

Количественная оценка показателей данной группы полностью коррелировала с визуальной и характеризовалась высокими уровнями накопления РФП в опухолевом очаге при промежуточном ПЭТ/КТ, незначительным его изменением (стабилизация), а также увеличением более чем на 30 % (прогрессирование) в сравнении первичным исследованием и проявлением рецидивов заболевания после завершения лечения в 90 % случаев.

Различные результаты и течение заболевания было отмечено у пациентов с 4 баллами по DC. Однако сравнение показателей выживаемости и данных промежуточной ПЭТ/КТ показало, что у этой группы больных целесообразно применение сочетанной — визуальной и количественной — оценки при анализе результатов промежуточного исследования. Применение полуколичественного анализа, а также комплексное использования двух критериев анализа данных промежуточного ПЭТ/КТ является предпочтительным, так как определение прогноза заболевания с их помощью более точное, чем при использовании только визуального критерия.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют, что комплексное применение визуального и количественного анализа в оценке результатов промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ повышает информативность метода. Количественный анализ позволяет получить более детальную информацию у больных с частичным метаболическим ответом на проведенное лечение.

Список литературы

1. Siegel R. L., Miller K. D., Ahmedin J. Cancer Statistics // *Cancer J Clin.* — 2015. — Vol. 65, N 1. — p. 5–29.
2. Hancock S. L., Hoppe R. T. Long-term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease // *Semin Radiat Oncol.* — 1996. — Vol. 6, N 3. — p. 225–242.
3. Hoppe R. T. Hodgkin's disease: complications of therapy and excess mortality // *Ann Oncol.* — 1997. — Vol. 8, N 1. — p. 115–118.
4. Прогностическое значение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в ранней оценке эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами. Ходжибекова М. М., Тютин Л. А., Костеников Н. А., Ильин Н. В., Виноградова Ю. Н. // *Вестн. рентгенологии и радиологии.* — 2014. — № 4. — с. 38–42.
5. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. Biggi A, Gallamini A, Chauvie et al. // *J. Nucl. Med.* — 2013. — Vol. 54, N 5. — p. 683–690.
6. Prognostic significance of interim (18)F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Yang D.H., Min J.J., Song H.C. et al. // *Eur. J. Cancer* — 2011. — Vol. 47, N 9. — p. 1312–1318.
7. Early interim ^{18}F -FDG PET in Hodgkin's lymphoma: Evaluation on 304 patients. Zinzani P., Rigacci L., Stefoni V. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* — 2012. — Vol. 39, N 1. — p. 4–12.
8. Barrington S.F., Qian W., Somer E.J. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* — 2009. — Vol. 36, N 2. — p. 252.

9. Early interim 2-[F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. et al. // *J. of Clinical Oncology* — 2007. — Vol. 25, N 24. — p. 3746–3752.
10. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. Hutchings M., Mikhaeel N., Fields P., Nunan T., Timothy A. // *Annals of Oncology* — 2005. — Vol. 16, N 7. — p. 1160–1168.
11. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. Boellaard R., Oyen W.J.G., Hoekstra C.J. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* — 2008. — Vol. 35, N 12. — p. 2320–2333.
12. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Boellaard R., O'Doherty M.J., Weber W.A. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* — 2010. — Vol. 37, N 1. — p. 181–200.
13. Report on the first international workshop on interim-PET-scan in lymphoma. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., Gallamini A., Haioun C. // *Leukemia&Lymphoma* — 2009. — Vol. 50, N 8. — p. 1257–1260.

¹Пронин А.И., ¹Долгушин М.Б., ¹Люосев А.С., ¹Оджарова А.А., ²Бекяшев А.Х., ¹Невзоров Д.И.

ПЭТ/КТ С ¹⁸F-ФТОРЭТИЛТИРОЗИНОМ (¹⁸F-ФЭТ) В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение нейрохирургии НИИ КО, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24

Для переписки

Пронин Артем Игоревич — научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии. 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: pronin-a-i@yandex.ru, тел. + 7 (965)310-09-54.

Реферат

Цель исследования. Оценить диагностические возможности ПЭТ с ¹⁸F-фторэтилтирозином (¹⁸F-ФЭТ) у пациентов с глиальными опухолями головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены результаты ПЭТ/КТ и МРТ-исследований 36 пациентов с внутримозговыми опухолями и 6 пациентов с «условной» нормой. Среди них глиобластомы — у 9 пациентов (25,0 %), анапластические астроцитомы — у 9 пациентов (25,0 %), глиомы GrI–II степени злокачественности были верифицированы у 18 пациентов (50,0 %). Всем пациентам была выполнена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭТ и минимум два МР-исследования в динамике. Первый этап ПЭТ-сканирования проводили сразу после внутривенного введения РФП (maxSUV₁), второй (maxSUV₂) и третий (maxSUV₃) этапы через 10 и 40 мин, соответственно. Вводимая активность составляла в среднем 200 МБк. На каждом этапе оценивалось среднее отношение накопления РФП в опухоли к условно неповрежденной мозговой ткани контралатеральной стороны (TBR_{1,2,3}).

Результаты. Средние значения уровня накопления ¹⁸F-ФЭТ (maxSUV_{1,2,3}) в неизмененных структурах головного мозга составили 0,99 ± 0,11/1,02 ± 0,11/ 1,29 ± 0,13. Опухоли характеризовались более высокими значениями maxSUV_{1,2,3} относительно неповрежденного вещества головного мозга, самые высокие значения накопления РФП были отмечены в анапластических астроцитах и глиобластомах — 3,57 ± 0,96/3,74 ± 0,95/3,77 ± 1,15, самые низкие значения maxSUV_{1,2,3} в глиомах GrI–II — 1,24 ± 0,35/1,38 ± 0,24/ 1,75 ± 0,38. Отмечена значимая разница в степени накопления РФП и показателях TBR_{1,2,3} в представленных группах пациентов, позволяющая разграничить опухоли низкой и высокой степени злокачественности.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ¹⁸F-фторэтилтирозин, глиома, головной мозг, TBR.

Pronin A.I., Dolgushin M.B., Lyosev A.S., Odzhарova A.A., Bekyashev A.H., Nevzorov D.I.

PET/CT WITH ¹⁸F-FLUORO-ETHYL-TYROSINE (¹⁸F-FET) IN GLIAL BRAIN TUMORS DIAGNOSIS

Abstract

Aim of the study. To evaluate the diagnostic capabilities of PET with ¹⁸F-fluoro-ethyl-tyrosine (¹⁸F-FET) in patients with glial brain tumors.

Materials and methods. The study included results of PET/CT and MRI studies of 36 patients with intracerebral tumors and 6 patients control group. There were glioblastoma — 9 patients (25.0 %), anaplastic astrocytoma — 9 patients (25.0 %), Gr I–II glioma — 18 patients (50.0 %) among them. PET/CT with ¹⁸F-FET was performed to all patients, each of them underwent at least two MRI studies in follow up. The first phase of the PET scan was performed immediately after intravenous injection of the radiopharmaceutical (maxSUV₁), second (maxSUV₂) and third (maxSUV₃) after 10 and 40 minutes, respectively. Average administered activity was 200 MBq. Average ratio of radiotracer accumulation in the tumor to unaffected brain tissue on contralateral side was estimated at each phase (TBR_{1,2,3}).

Results. The average values of ¹⁸F-FET accumulation (maxSUV_{1,2,3}) in unaltered brain structures amounted to 0.99 ± 0.11 / 1.02 ± 0.11 / 1.29 ± 0.13. The tumors were characterized by higher maxSUV_{1,2,3} values relatively to unaffected substance of the brain. The highest values of tracer accumulation was observed in anaplastic astrocytomas and glioblastomas — maxSUV_{1,2,3} 3.57 ± 0.96 / 3.74 ± 0.95 / 3.77 ± 1.15. The lowest uptake values were determined in Gr I–II gliomas — maxSUV_{1,2,3} 1.24 ± 0.35 / 1.38 ± 0.24 / ± 1.75 ± 0.38. There was a significant difference in uptake value and TBR_{1,2,3} in low and high grade tumors groups. Evaluation of TBR allows to conduct a differential analysis between low and high grade tumors.

Keywords: PET/CT, ¹⁸F-fluoro-ethyl-tyrosine, glioma, brain, TBR.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

По данным мировой статистики (Globocan) в 2012 г. в мире было зарегистрировано 256213 случаев опухолевого поражения центральной нервной системы. В России за 2012 г. (Globocan) зарегистрировано 7377 случаев неопластического поражения ЦНС. Глиомы головного мозга являются наиболее часто встречающимися первичными опухолями головного мозга. Степень гистологической дифференцировки глиальных опухолей оказывает прямое влияние на течение и прогноз заболевания. Глиомы GrI — GrII считаются условно доброкачественными с длительным течением заболевания и относительно хорошими прогностическими показателями, глиомы GrIII (анapластические астроцитомы) и GrIV степени злокачественности (глиобластома) часто объединяют и рассматривают как злокачественные, и отличается фульминантным течением с плохим прогнозом [1–4].

Методы лучевой диагностики (такие как МРТ и КТ), в первую очередь, ориентированы на оценку структурных изменений в структуре опухоли [5]. Возможности МР- и КТ-методик зачастую ограничены невысокой специфичностью в выявлении микроструктурных и метаболических перестроек в опухолевой ткани, затрудняющих раннее выявление злокачественной трансформации глиом. Накопление контрастного вещества при МРТ также не всегда является признаком злокачественности опухоли.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является технологией визуализации, основанной на количественной оценке молекулярных и биохимических свойств тканей *in vivo*, как, например, метаболизм глюкозы, синтез белка/ДНК, скорость синтеза мембран клеток, ангиогенез или гипоксия и т.д. [6–9]. ПЭТ играет значительную роль в первичной диагностике опухолей головного мозга, прогнозировании их роста и оценке результатов лечения [10–13].

В последние годы в ПЭТ диагностике опухолей головного мозга особый интерес был обращен к ^{18}F -фторэтилтирозину. Как РФП, ^{18}F -фторэтилтирозин был разработан в конце 90-х годов прошлого столетия. При мечении радиоактивным ^{18}F , период полураспада которого составляет около 109 мин, что дает возможность проведения динамического или многоэтапного исследования.

Цель исследования

Оценить диагностические возможности ПЭТ с ^{18}F -фторэтилтирозином у больных с глиальными опухолями головного мозга.

Материалы и методы

В исследование были включены результаты ПЭТ/КТ и МРТ наблюдений 6 пациентов с «условной» нормой, 36 пациентов с первичными внутримозговыми опухолями: глиобластомы были обнаружены у 9 пациентов (25,0 %), анапластические астроцитомы — у 9 (25,0 %), глиомы GrI и GrII у 18 (50 %) пациентов. У 18 пациентов со злокачественными глиомами была про-

ведена гистологическая верификация опухолей после хирургического удаления новообразований или пункционной биопсии, в остальных случаях диагноз основывался на комплексных динамических данных клинической картины и методов визуализации. Пациентов мужского пола было — 12, женского — 24. Средний возраст составил 53 (20–83) года.

Всем пациентам была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и минимум два МРТ-исследования. Стандартный МР-протокол включал T1, T2, ДВИ, T2-FLAIR последовательности до внутривенного контрастирования и T1vibe (толщина среза 1,2 мм) после введения МР-контрастного вещества (из расчета 0,2 мл/кг).

ПЭТ/КТ-исследование проводилось в режиме трехэтапного сканирования на ПЭТ/КТ томографе Biograph mCT фирмы Siemens (КТ-300мА, 120 кВ), КТ — в спиральном режиме: толщина среза при реконструкции 1,2 мм, ПЭТ — на 4-х рядном кольце детекторов на основе лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) — 21,6 см, время сканирования на первом этапе 4 мин/slab, на втором и третьем 5 мин/slab. Первый этап проводился сразу после внутривенного введения РФП пациенту, второй — через 10 мин после введения, третий этап на 40-й минуте после введения РФП. Вводимая активность составляла 200 МБк. Количественная оценка maxSUV проводилась offline на рабочей станции SyngoVia с использованием протокола Oncology. Оценивались три параметра накопления РФП — maxSUV₁ — значения, фиксируемые на первом этапе (непосредственно после введения), maxSUV₂ — через 10 мин после внутривенного введения РФП и maxSUV₃ — через 40 мин после внутривенного введения РФП.

Дополнительно на каждом этапе оценивалось среднее отношение накопления РФП в опухоли к условно неповрежденному мозговому веществу Tumor to Brain Ratio (TBR), вычисляемое по формуле: $\text{TBR}_x = \text{maxSUV}_x / \text{maxSUV}_n$. Где maxSUV — измеряемая степень накопления РФП в структуре опухоли, maxSUV_n — измеряемая степень накопления РФП в неизмененных контралатерально расположенных структурах головного мозга, x — этап сканирования.

Максимальная степень накопления (maxSUV) в опухолевой ткани оценивалась суммарно во всем объеме опухоли с обязательным захватом наиболее активных участков (предполагаемых зон анаплазии). При подсчете maxSUV_n в ROI (Region of Interest) захватывались структуры как белого, так и серого вещества головного мозга, контралатеральные очагу поражения, исключая крупные артерии и вены.

Проводилась оценка как количественных значений maxSUV_{1,2,3} и TBR_{1,2,3} на всех этапах исследования, так и векторов динамики изменений фиксации РФП и TBR от 1-го этапа к 3-ему в графическом виде.

Синтез ^{18}F -ФЭТ проводился на автоматизированном модуле с выделением радионуклида ^{18}F на анионообменном картридже с последующей смывкой в реакционный сосуд. Поочередно подавались реагенты для проведения синтеза: предшественник Трет-бутиловый эфир О-(2-тозилоксиэтил)-N-третил-L-тирозина, растворенный в ацетонитриле, раствор соляной кислоты для снятия защитных групп и буферный раствор спирта

в воде для передачи на дальнейшую очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, после чего очищенный РФП передавался на фасовку.

Результаты

В неизменных структурах головного мозга как суб-, так и супратенториальной локализации, физиологическое накопление ¹⁸F-ФЭТ характеризовалось плавным повышением maxSUVn от первого этапа к третьему (табл. 1).

Таблица 1
Средние количественные показатели накопления ¹⁸F-ФЭТ в неизменных структурах головного мозга на трех этапах исследования (maxSUV₁ — 3 мин, maxSUV₂ — 10 мин, maxSUV₃ — 40 мин)

Область мозга	maxSUV ₁	maxSUV ₂	maxSUV ₃
Большие полушария	0,99 ± 0,11	1,02 ± 0,11	1,29 ± 0,13
Мозжечок	0,98 ± 0,10	1,00 ± 0,12	1,30 ± 0,12
Ствол	0,98 ± 0,10	1,05 ± 0,11	1,26 ± 0,11
Венозные синусы	2,97 ± 0,39	2,31 ± 0,29	1,75 ± 0,21

В хориоидальных сплетениях и венозных синусах было отмечено повышенное относительно белого вещества головного мозга физиологическое накопление РФП (рис. 1). Накопление РФП в венозных синусах, в отличие от вещества мозга, было более активным на первом этапе исследования с последующим «вымыванием» к третьему этапу (рис. 2) — maxSUV_{1,2,3} (2,97/2,31/1,75).

В солидной структуре опухолей значения maxSUV_{1,2,3} в большинстве случаев превышали показания, полученные в непораженном веществе головного мозга, за исключением астроцитом GrI, где значения maxSUV_{1,2,3} либо имели схожие показатели, либо превышали их не более чем на 5–10 %.

В структуре глиом GrI, GrII медиана значений maxSUV_{1,2,3} составляла 1,24 ± 0,35/1,38 ± 0,24/1,75 ± 0,38 (соответственно трем этапам исследования), наибольшие значения maxSUV_{1,2,3} в представленной группе пациентов составляли 2,01/2,25/2,60. Значения накопления РФП в строме опухоли ниже показателей maxSUVn_{1,2,3} с контралатеральной стороны отмечались в одном случае и составили 0,52/0,59/0,66.

При оценке показателей TBR_{1,2,3} в группе пациентов с глиомами GrI–II медиана значений составила 1,53 ± 0,46/1,49 ± 0,26/1,29 ± 0,21. Максимальные значения TBR_{1,2,3} составляли 2,57/1,78/1,27. На рис. 3 представлено наблюдение пациента с глиомой GrII островковой области справа с признаками патологического накоплением контрастного вещества по данным МРТ.

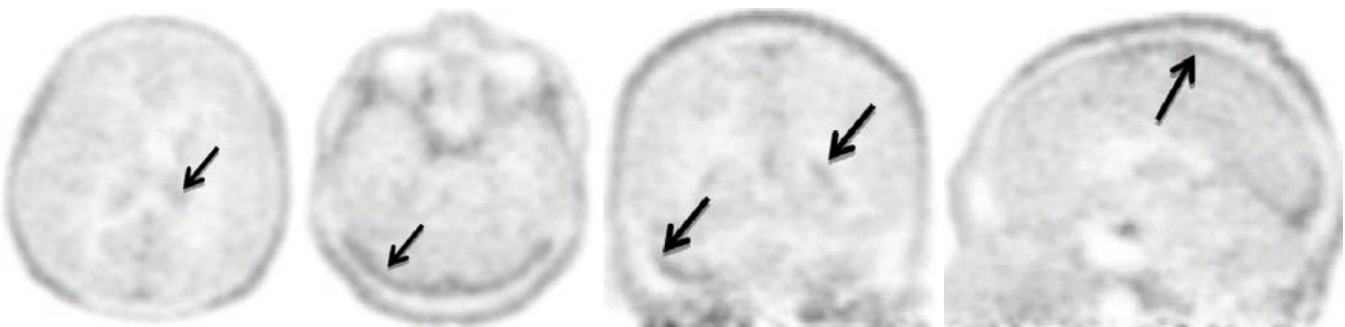


Рис. 1. ПЭТ с ¹⁸F-фторэтилтирозином в норме. На фоне диффузного накопления РФП в веществе мозга отмечается повышенное физиологическое накопление в венозных синусах и хориоидальных сплетениях (стрелки)

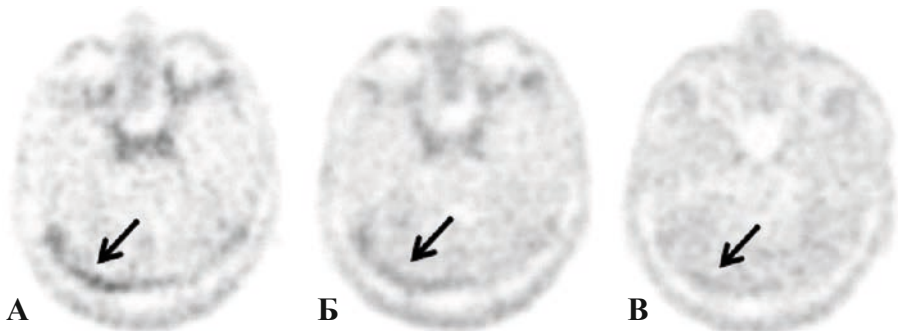


Рис. 2. ПЭТ головы с ¹⁸F-фторэтилтирозином в норме. Физиологическое «вымывание» РФП из венозных синусов головного мозга (первый этап — А, второй этап — Б, третий этап — В). При сравнительном анализе значений SUV_{1,2,3} в веществе головного мозга у пациентов с «условной» нормой — неопластические изменения в структурах головного мозга не определялись на МРТ и не подтверждены по ПЭТ/КТ (0,99 ± 0,11/1,02 ± 0,11/ 1,29 ± 0,13) и в группах пациентов с глиальными новообразованиями GrI, GrII и GrIII–GrIV, в контралатеральном полушарии относительно очага поражения (0,82 ± 0,19/0,98 ± 0,17/1,26 ± 0,20), не было получено достоверных различий

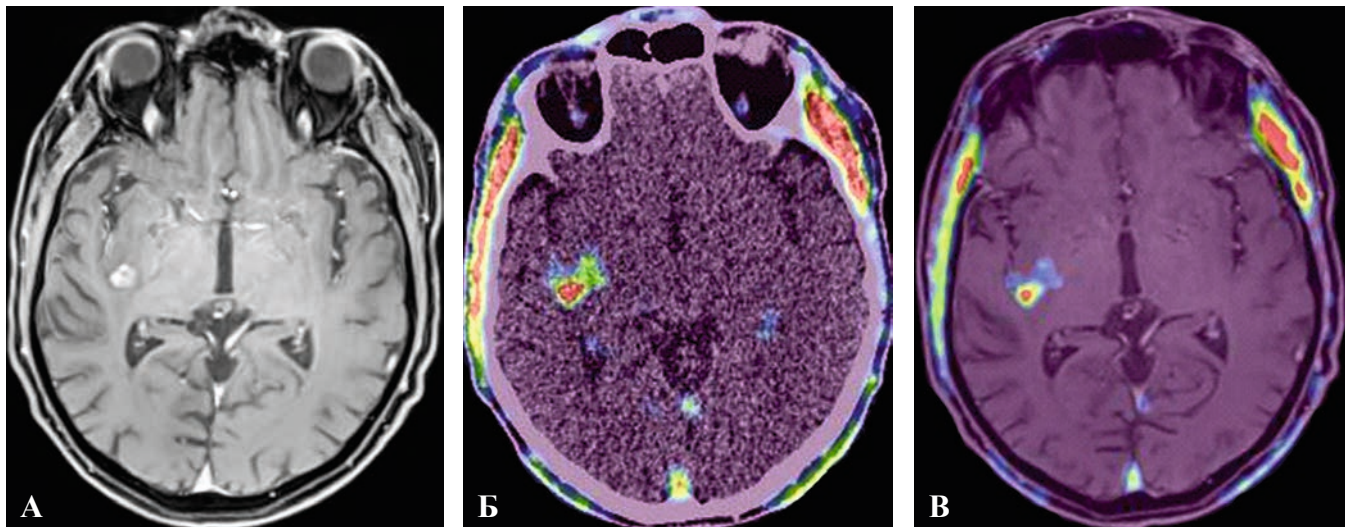
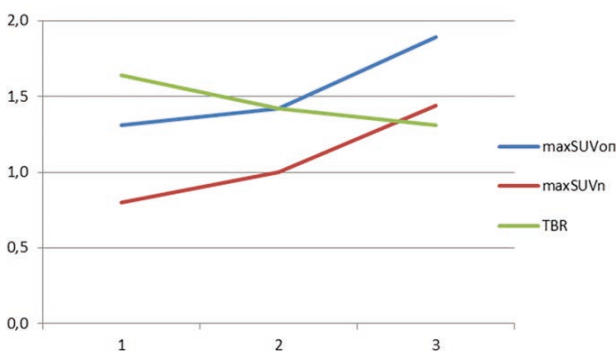


Рис. 3. Глиома GrII. На МРТ в режиме T1 после внутривенного введения контрастного вещества (А) в области островка справа отмечается локальный участок патологического накопления контрастного вещества. На ПЭТ/КТ изображении головного мозга с ^{18}F -фторэтилтирозином (Б) и комбинированном изображении ПЭТ/МРТ (В) отмечается повышенное накопление РФП в образовании в подкорковых структурах справа. График изменения накопления РФП на трех этапах исследования (зеленый вектор — TBR, синий вектор — maxSUV в опухоли, красный вектор — значения maxSUV в неизмененном веществе головного мозга), характеризуется снижением значений TBR (Г)



Г

В некротических участках опухолей значения $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ были ниже полученных в солидных фрагментах образований и составляли $0,25 \pm 0,11/0,35 \pm 0,14/0,45 \pm 0,14$ ($n = 5$) (соответственно трем этапам исследования).

При оценке значений $\text{TBR}_{1,2,3}$ зоны стромы опухолей в группе пациентов с глиомами Gr I–II — отмечались три типа векторов (рис. 4).

1. Со снижением TBR от первого этапа к третьему ($n = 13$).
2. С формированием плато TBR ($n = 2$).
3. С повышением TBR от первого этапа к третьему ($n = 3$).

При значениях TBR более 1,5 на первом этапе исследования отмечалась тенденция к формированию только вектора 1-го типа.

Во второй группе пациентов с глиомами GrIII–GrIV определялись более высокие значения $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ в солидной структуре опухоли, чем в первой группе и в среднем составляли $3,57 \pm 0,96/3,74 \pm 0,95/3,77 \pm 1,15$ (рис 5). Максимальные значения $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ в группе с глиомами GrIII–GrIV составили $5,09/5,38/6,68$.

Средние значения $\text{TBR}_{1,2,3}$ составили $4,80 \pm 1,41/4,05 \pm 1,00/3,02 \pm 0,85$ соответственно этапам исследования. Самые высокие показатели $\text{TBR}_{1,2,3}$ были отмечены у пациента с глиобластомой $9,09/5,49/5,22$. На рис. 6 представлены результаты наблюдения этого пациента.

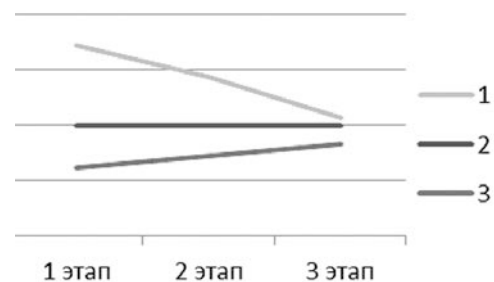


Рис. 4. Варианты векторов изменения значений TBR в строме опухолей в группе пациентов с глиомами Gr I–II на трех этапах исследования. 1 — высокие первичные значения TBR и снижение к третьему этапу, 2 — «плато», 3 — низкие первоначальные значения TBR и повышение значений к третьему этапу

При оценке значений $\text{TBR}_{1,2,3}$ в строме опухолей в группе пациентов с глиомами GrIII–IV были получены следующие типы векторов (рис. 7).

1. Со снижением TBR от первого этапа к третьему ($n = 10$).
2. С формированием плато или ростом TBR_{1-2} и последующим снижением TBR_3 ($n = 8$).

Во всех случаях в группе пациентов с глиомами GrIII–GrIV отмечалась общая тенденция к снижению maxSUV от первого этапа к третьему, и, в отличие от

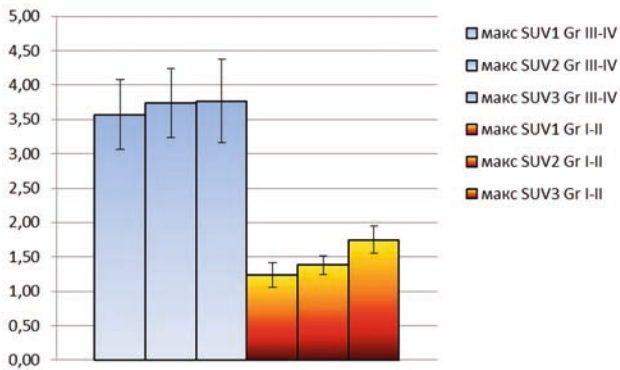


Рис. 5. Динамика изменений значений maxSUV в группах исследования на трех этапах сканирования

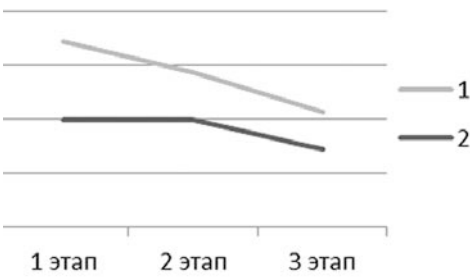


Рис. 7. Варианты векторов изменения значений TBR в строме опухолей в группе пациентов с глиомами GrIII–IV на трех этапах исследования. 1 — высокое первичное значение TBR и снижение к третьему этапу, 2 — средние первичное значение TBR, «плато» и снижение к третьему этапу

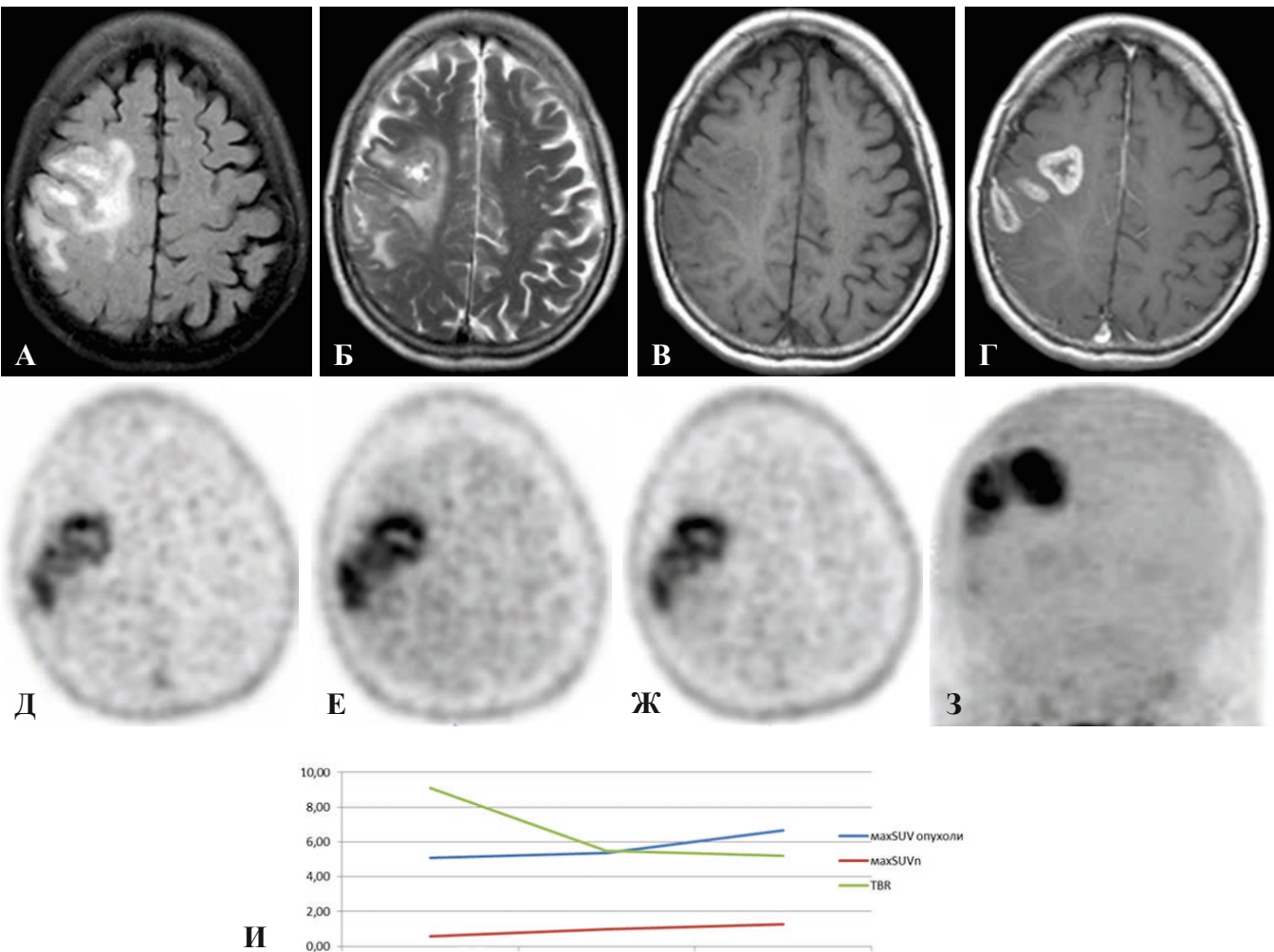


Рис. 6. Глиобластома. На МРТ в режимах T2-FLAIR (А), T2 (Б), T1 до (В) и после внутривенного введения контрастного вещества (Г) в правой лобной и теменной долях определяется участок гетерогенно повышенного сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR, слабо пониженного сигнала в режиме T1, с признаками активного накопления контрастного вещества, преимущественно по периферии (Г). На ПЭТ-изображениях с ^{18}F -ФЭТ от первого этапа к третьему (Д–Ж) и объемной реконструкции (З) на третьем этапе исследования, отмечается повышенное накопления РФП в образовании. График изменения накопления РФП (И) на трех этапах исследования (зеленый вектор — TBR, синий вектор — maxSUV в опухоли, красный вектор — значения maxSUV в неизмененном веществе головного мозга) характеризуется снижением значений TBR

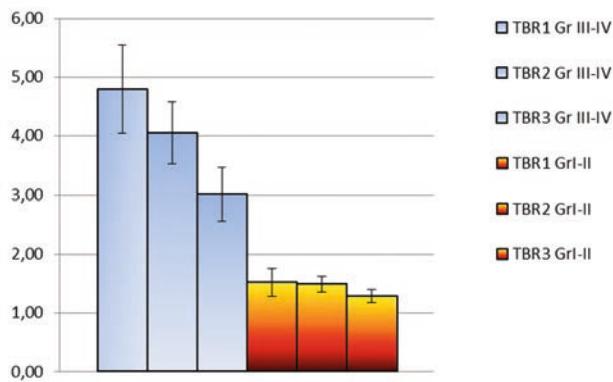


Рис. 8. Динамика изменений значений TBR в группах исследования на трех этапах сканирования

группы пациентов с глиомами GrI–GrII, не было векторов 3-го типа — с динамическим увеличением значений TBR. Показатели TBR менее 3,28 на первом и 2,53 на втором этапах исследования отмечались только в двух случаях с анапластическими астроцитомами. Достоверно не выявлено разницы значений TBR между пациентами с глиомами GrIII и GrIV. Медианы значений $TBR_{1,2,3}$ представлены на рис. 8.

Обсуждение

Позитронная эмиссионная томография с применением различных радиофармпрепаратов предоставляет уникальную диагностическую информацию о функциональном состоянии опухолей по ряду биологических процессов на клеточном уровне *in vivo*. На эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, как наиболее распространенного радиофармпрепарата (РФП) в радиологии, в дифференциальной диагностике злокачественных опухолей головного мозга, негативно влияет повышенный захват в коре полушарий. Кроме того, в глиомах GrI–II и большинстве метастазов может отмечаться низкий уровень аккумуляция РФП, что затрудняет их выявление и снижает чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике новообразований головного мозга [14]. ПЭТ с применением меченных аминокислот, необходимых для синтеза белков, позволяет оценить скорость их транспорта в клетку и, соответственно, оценить как пролиферативную активность опухоли, так и уровень кровотока в патологической ткани. Большим преимуществом применения РФП на основе аминокислот является низкие значения «фоновое» накопления РФП в неповрежденном мозговом веществе. В диагностике глиальных опухолей наиболее широкое распространение получили такие РФП, как ^{11}C -метионин (^{11}C -MET), ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ) [15].

Первые работы, посвященные ПЭТ с ^{11}C -MET в диагностике опухолей головного мозга, были опубликованы в мировой литературе еще в 80–90-е годы двадцатого столетия [16–19]. В частности, метод был признан информативным для выбора оптимального места биопсии [20, 21]. Однако из-за короткого периода

полураспада изотопа ^{11}C — 20 мин, ПЭТ с ^{11}C -MET имеет ряд ограничений в клинической практике. Описано повышенное накопление ^{11}C -MET в очагах воспаления (захват макрофагами и гранулоцитами), внутримозговых гематомах, при повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [22]. Вместе с тем, специфичность дифференциальной диагностики глиальных опухолей головного мозга с использованием ПЭТ с ^{11}C -MET достигает 88–89 % [23].

Используемые в ПЭТ диагностике меченые аминокислоты имеют общие механизмы транспортировки в опухолевые клетки, а именно системы L-аминокислотных транспортеров (например, LAT1, LAT2, LAT3 и LAT4), способных транспортировать различные аминокислотные комплексы. Есть предположения, что ^{18}F -ФЭТ, в первую очередь, транспортируется при посредничестве LAT2 транспортной системы [24]. Благодаря повышенной активности «L-системы» в работе гематоэнцефалического барьера, на данный момент, ^{18}F -ФЭТ представляется наиболее подходящей аминокислотой в оценке опухолей головного мозга [25].

Первые работы, посвященные использованию ^{18}F -ФЭТ в исследовании опухолевого поражения головного мозга, были опубликованы в 90-х годах прошлого столетия. Сравнение ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ и ^{11}C -MET описано в ряде работ как на лабораторных животных, так и в клинической практике, где отмечается высокая корреляция диагностических результатов, полученных с применением данных РФП [26, 27]. Важным фактором доступного распространения ^{18}F -ФЭТ является возможность его синтеза на оборудовании, применяемом для синтеза ^{18}F -ФДГ [28, 29].

Существует прямая зависимость между степенью накопления ^{18}F -ФЭТ в глиальных опухолях и прогнозом течения заболевания (прогрессирование, малигнизация). Так, ряд авторов отмечает отрицательные тенденции в течение заболевания при получении графика с ранним «пиковым» накоплением РФП и последующим его снижением [30].

В некоторых работах описывается высокое ранее накопление РФП в злокачественных глиомах GrIII–IV с наибольшими «пиковыми» значениями как maxSUV , так и TBR на первых минутах исследования с последующим «вымыванием», авторы связывают это с разрушением ГЭБ [31]. В нашей работе в группе пациентов с глиомами Gr III–IV также наблюдались графики с вектором падения значений накопления РФП от первого этапа к третьему и высокими значениями на первых минутах исследования.

В то же время, по мнению Malkowski B. глиомы GrI–II могут характеризоваться различными вариантами накопления РФП с плавным повышением значений maxSUV и ростом TBR от первой минуты, что не характерно для глиом высокой степени злокачественности. В нашей работе плавное повышение значений maxSUV и TBR было отмечено только у 3 из 18 пациентов в группе глиом GrI–II. Значения TBR выше 2,25–2,50, по мнению ряда авторов, считается некими «пороговыми» для дифференциации глиом GrI–II и GrIII–IV [32, 33], схожие тенденции были отмечены и в проведенном нами исследовании.

Заключение

Трехэтапное исследование с ^{18}F -ФЭТ позволяет оценить не только степень накопления РФП в структуре опухоли, но и скорость его «вымывания», что может обладать важным прогностическим значением.

Анализ вектора изменения значений TBR (Tumor to Brain Ratio) позволяет уточнить степень анаплазии опухоли, нивелируя сопутствующие физиологические изменения в условно непораженном веществе мозга.

Самые низкие показатели $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ и $\text{TBR}_{1,2,3}$ были отмечены в группе опухолей GrI-II ($\text{maxSUV}_{1,2,3}$ 0,52/0,59/0,66, медиана $1,24 \pm 0,35/1,38 \pm 0,24/1,75 \pm 0,38$), самые высокие — в группе пациентов с опухолями GrIII-IV ($\text{maxSUV}_{1,2,3}$ 5,09/5,38/6,68, медиана $3,57 \pm 0,96/3,74 \pm 0,95/3,77 \pm 1,15$).

Получены достоверные различия в степени накопления РФП ($\text{maxSUV}_{1,2,3}$) и в показателях $\text{TBR}_{1,2,3}$ в группах пациентов с опухолями GrI-II и GrIII-IV.

Значения TBR выше 2,57 не встречались в группе пациентов с глиомами GrI-II, что позволяет нам использовать этот показатель как «пороговый» для проведения достоверной дифференциальной диагностики между глиомами GrI-II и GrIII-IV.

Тенденция к росту показателей $\text{TBR}_{1,2,3}$ от первого этапа к третьему отмечалась только в группе пациентов с глиомами GrI-II.

Не было выявлено достоверных количественных данных $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ и $\text{TBR}_{1,2,3}$, позволяющих получить дифференциально-диагностические критерии между глиальными опухолями GrI и GrII степени злокачественности, а также между GrIII и GrIV.

Список литературы

1. Gupta K., Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives //Journal of cancer research and clinical oncology. — 2012. — V. 138. — №. 12. — p. 1971–1981.
2. Wen P. Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults //New England Journal of Medicine. — 2008. — V. 359. — №. 5. — p. 492–507.
3. Stupp R. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial //The lancet oncology. — 2009. — V. 10. — №. 5. — p. 459–466.
4. Stupp R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma //New England Journal of Medicine. — 2005. — V. 352. — №. 10. — p. 987–996.
5. Weise G., Stoll G. Magnetic resonance imaging of blood brain/nerve barrier dysfunction and leukocyte infiltration: closely related or discordant? //Frontiers in neurology. — 2012. — V. 3. — p. 178–82.
6. Hara T. et al. PET imaging of brain tumor with (methyl- ^{11}C) choline //The Journal of Nuclear Medicine. — 1997. — V. 38. — №. 6. — p. 842–46.
7. Langen K. J. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas //Nuclear medicine and biology. — 2003. — V. 30. — №. 5. — p. 501–508.
8. Kwee S. A. et al. Solitary Brain Lesions Enhancing at MR Imaging: Evaluation with Fluorine 18-Fluorocholine PET 1 //Radiology. — 2007. — V. 244. — №. 2. — p. 557–565.
9. Wyss M. T. et al. Uptake of ^{18}F -Fluorocholine, ^{18}F -FET, and ^{18}F -FDG in C6 gliomas and correlation with ^{131}I -SIP (L19), a marker of angiogenesis //Journal of Nuclear Medicine. — 2007. — V. 48. — №. 4. — p. 608–614.
10. la Fougère C. et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations //Neuro-oncology. — 2011. — p. nor054.
11. Pötzi C. et al. ^{11}C -methionine and ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET in the follow-up of glioblastoma multiforme // Journal of neuro-oncology. — 2007. — V. 84. — №. 3. — p. 305–314.
12. Pauleit D. et al. Comparison of 18 F-FET and 18 F-FDG PET in brain tumors //Nuclear medicine and biology. — 2009. — V. 36. — №. 7. — p. 779–787.
13. Galldiks N. et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using ^{18}F -Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2013. — V. 40. — №. 1. — p. 22–33.
14. Leeds N. E., Jackson E. F. Current imaging techniques for the evaluation of brain neoplasms //Current opinion in oncology. — 1994. — V. 6. — №. 3. — p. 254–262.
15. Huang C., McConathy J. Fluorine-18 labeled amino acids for oncologic imaging with positron emission tomography //Current topics in medicinal chemistry. — 2013. — V. 13. — №. 8. — p. 871–891.
16. Bergström M. et al. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [^{68}Ga] EDTA, ^{11}C -glucose, and ^{11}C -methionine //Journal of computer assisted tomography. — 1983. — V. 7. — №. 6. — p. 1062–1066.
17. Mosskin M. et al. Positron emission tomography with ^{11}C -methionine and computed tomography of intracranial tumours compared with histopathologic examination of multiple biopsies //Acta Radiologica Diagnosis (Sweden). — 1987. — V. 28. — №. 6. — p. 673–681.
18. Herholz K. et al. ^{11}C -methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas //Neurology. — 1998. — V. 50. — №. 5. — p. 1316–1322.
19. Kaschten B. et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine //The Journal of Nuclear Medicine. — 1998. — V. 39. — №. 5. — p. 778–779.

20. Goldman S. et al. Regional glucose metabolism and histopathology of gliomas //Cancer. — 1996. — V. 78. — p. 1098–1106.
21. Pirotte B. et al. Combined positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the planning of stereotactic brain biopsies in children: experience in 9 cases //Pediatric neurosurgery. — 2003. — V. 38. — №. 3. — p. 146–155.
22. Гранов А.М., Тютина Л.А. Позитронная эмиссионная томография: руководство для врачей. — 2008. — СПб, «Медицина» — 610 с.
23. Сковрцова Т.Ю. ПЭТ диагностика астроцитарных опухолей головного мозга. — Автореф. дисс. канд. мед. наук. — СПб, 2004. — 24 с.
24. Langen K. J. et al. O-(2-[18 F] fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications //Nuclear medicine and biology. — 2006. — V. 33. — №. 3. — p. 287–294.
25. del Amo E. M., Urtti A., Yliperttula M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2 //European journal of pharmaceutical sciences. — 2008. — V. 35. — №. 3. — p. 161–174.
26. Weber W. A. et al. O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-¹¹C] methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study //European journal of nuclear medicine. — 2000. — V. 27. — №. 5. — p. 542–549.
27. Langen K. J. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas //Nuclear medicine and biology. — 2003. — V. 30. — №. 5. — p. 501–508.
28. Wester H. J. et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-Tyrosine for tumor imaging //The Journal of Nuclear Medicine. — 1999. — V. 40. — №. 1. — p. 205.
29. Hamacher K., Coenen H. H. Efficient routine production of the 18 F-labelled amino acid O-(2-[18 F] fluoroethyl)-L-tyrosine //Applied Radiation and Isotopes. — 2002. — V. 57. — №. 6. — p. 853–856.
30. Jansen N. L. et al. Dynamic ¹⁸F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients //Journal of Nuclear Medicine. — 2014. — V. 55. — №. 2. — p. 198–203.
31. Weckesser M. et al. O-(2-¹⁸F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2005. — V. 32. — №. 4. — p. 422–429.
32. Malkowski B. et al. The Sum of Tumour-to-Brain Ratios Improves the Accuracy of Diagnosing Gliomas Using ¹⁸F-FET PET //PloS one. — 2015. — V. 10. — №. 10. — p. e0140917.
33. Rapp M. et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma //Journal of Nuclear Medicine. — 2013. — V. 54. — №. 2. — p. 229–235.

¹Нечипай Э.А., ¹Долгушин М.Б., ²Шульц Е.И., ¹Кобякова Е.А., ¹Бекяшев А.Х., ²Фадеева Л.М., ²Кузнецов А.А

ПЭТ С ¹⁸F-ХОЛИНОМ И КТ-ПЕРФУЗИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИМОЗГОВЫХ ОПУХОЛЕЙ

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

² ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Минздрава России, 125047 Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, д. 16

Для переписки

Нечипай Эмилия Андреевна — аспирант рентгенодиагностического отделения, отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, тел.: + 7 (967) 121-80-50, e-mail: nechipay@hotmail.com.

Реферат

Целью исследования являлось изучение возможности применения методов ПЭТ с ¹⁸F-холином и КТ-перфузии в комплексной диагностике глиом и оценке степени их злокачественности. В исследование включены результаты исследований 63 пациентов, которые были разделены на две группы. В I группу включены ПЭТ-исследования с ¹⁸F-холином 28 пациентов с впервые выявленным опухолевым поражением головного мозга. Все новообразования были представлены глиомами, из которых астроцитомы Grade I составили 5 (18 %), астроцитомы Grade II — 7 (25 %), астроцитомы Grade III — 8 (28,5 %), глиобластомы — 8 (28,5 %). У 16 пациентов первой группы ПЭТ исследование было дополнено КТ-перфузией: с астроцитомами Grade II — у 3 (18,75 %), с астроцитомами Grade III — у 5 (31,25 %), с глиобластомами — у 8 (50 %). Во II группу включены исследования 35 пациентов с опухолями глиального ряда, которым была проведена только КТ-перфузия: с глиобластомами — 20 (57,2 %), с астроцитомами Grade III — 10 (28,5 %), с астроцитомами Grade I–II — 5 (14,3 %) пациентов.

Совмещенные в одном исследовании ПЭТ и КТ-перфузия предоставляют важную диагностическую информацию о гемодинамических и метаболических свойствах тканей, позволяют в более короткие сроки получить необходимую диагностическую информацию, сократить требуемое для постановки диагноза время.

Ключевые слова: КТ, КТ-перфузия, ПЭТ, ¹⁸F-холин, головной мозг.

Nechipay E.A., Dolgushin M.B., Schultz E.I., Kobyakova E.A., Bekyashev A.H., Fadeeva L.M., Kuznetsov A.A.

PET WITH ¹⁸F-CHOLINE AND CT PERFUSION IN COMPLEX DIAGNOSIS OF INTRACEREBRAL TUMORS

Abstract

The aim of the study was to investigate the possibility of using ¹⁸F-choline PET and CT-perfusion in the glioma diagnosis and comprehensive evaluation of malignancy degree. The study included the results of studies of 63 patients, who were divided into two groups. First group included ¹⁸F-choline PET studies of 28 patients with newly diagnosed brain tumor lesions. All tumors were presented by gliomas, including astrocytoma Grade I — 5 (18 %), astrocytoma Grade II — 7 (25 %), astrocytoma Grade III — 8 (28.5 %) glioblastoma — 8 (28.5 %) cases. 16 patients of these group also underwent CT perfusion: astrocytoma with Grade II — 3 (18.75 %) patients, astrocytoma Grade III — 5 (31.25 %), glioblastoma — 8 (50 %). In II group were included 35 patients with glial tumors that only CT-perfusion was performed: glioblastoma — 20 (57.2 %) cases, astrocytoma Grade III — 10 (28.5 %), astrocytoma Grade I–II — 5 (14.3 %) patients.

Combined in one study, PET and CT-perfusion provide important diagnostic information about the hemodynamic and metabolic tissue parameters, that allow to more quickly obtain the necessary diagnostic information required to reduce the time needed to formulate the right diagnosis.

Keywords: CT, CT-perfusion; PET, ¹⁸F-choline, brain.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

МРТ и КТ, позволяющие получить анатомическую и морфологическую информацию, не всегда позволяют установить генез выявленных очаговых поражений вещества головного мозга, что требует применения методов функциональной нейровизуализации, например, ПЭТ или КТ-перфузии [1].

ПЭТ — радионуклидный метод исследования, позволяющий оценить физиологические изменения в организме человека *in vivo* за счет детекции гетерогенного распределения ультракороткоживущих позитронно-излучающих радионуклидов [2]. В этой связи, благодаря слабому накоплению в неизмененном веществе головного мозга, хорошо зарекомендовал себя РФП —

^{11}C -холин [3]. Аналогом ^{11}C -холина является ^{18}F -холин, который показывает высокое накопление в клетках глиальных опухолей головного мозга [4].

К малоинвазивным диагностическим методикам относится КТ-перфузия — методика изучения гемодинамических изменений, происходящих в веществе головного мозга. Современные КТ-сканеры позволяют количественно оценить движение крови, питающей каждый элемент объема исследуемой ткани, и измерять среднюю скорость мозгового кровотока (CBF), средний объем мозгового кровотока (CBV), среднее время транзита крови (MTT) и степень проницаемости сосудистой стенки (PS) практически для всего головного мозга с высоким временным и пространственным разрешением (0,5 мм). При КТ-перфузии возможен расчет нормализованных показателей — nCBV , nCBF , nMTT , nPS . В настоящее время классическим методом оценки гемодинамических показателей является построение перфузионных карт.

Мы предприняли исследование, направленное на изучение возможностей ПЭТ и КТ-перфузии в комплексной дифференциальной диагностике различных глиальных опухолей между собой, полагая, что их различная морфологическая структура и степень метаболической активности будут по-разному манифестированы результатами подобной нейровизуализации.

Материалы и методы

В исследование включены результаты обследования 63 пациентов, которые были условно разделены на две группы.

В I группу включены ПЭТ-исследования головного мозга с ^{18}F -холином 28 пациентов РОНЦ. Гистологическое исследование подтвердило глиальную природу опухолей: астроцитомы Grade I составили 5 (18 %), астроцитомы Grade II — 7 (25 %), астроцитомы Grade III — 8 (28,5 %), глиобластомы — 8 пациентов (28,5 %). У 16 пациентов ПЭТ дополнено КТ-перфузией, среди них: три (18,75 %) пациента с астроцитомой Grade II, с астроцитомами Grade III — 5 (31,25 %), с глиобластомами — 8 (50 %).

Во II группу включены исследования 35 пациентов с опухолями глиального ряда, которым в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко была проведена только КТ-перфузия: глиобластомы выявлены у 20 (57,2 %), астроцитомы Grade III — у 10 (28,5 %), астроцитомы Grade I–II — у 5 (14,3 %) пациентов.

В I группе ПЭТ-исследование проводили натощак и без водной нагрузки в два этапа на ПЭТ-томографе Biograph mCT64 (Siemens AG, Erlangen Germany): КТ — 300 мА, 120 кВ; КТ — в спиральном режиме, шаг среза при реконструкции 1,2 мм; ПЭТ — на 4-х рядном кольце детекторов на основе лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) — 21,6 см, время сканирования на первом этапе — 5 мин/slab, на втором — 10 мин/slab. Первый этап проводился сразу после внутривенного введения РФП, второй — через 45–55 мин после введения. Введение препарата проводилось с помощью автоматического инжектора для РФП Intego 2010. Вводимая активность составляла 200–250 МБк.

КТ-перфузию, в режиме одного исследования с ПЭТ, проводили на том же сканере с болюсным введением в локтевую вену 50 мл контрастного препарата (Omnipaque, Nycomed) с концентрацией 350 мг/мл со скоростью 3–4 мл/с при помощи автоматического инжектора Stellant D (Medrad). Регистрацию данных в спиральном режиме начинали с задержкой 5–7 с после введения контрастного препарата и производили в течение одной мин с интервалом в 1 с.

Во II группе КТ-перфузия в самостоятельном варианте была проведена 35 пациентам на КТ-томографе Optima CT 660 (GE Healthcare, Germany) с болюсным введением в локтевую вену 50 мл контрастного препарата (Omnipaque, Nycomed) с концентрацией 350 мг/мл со скоростью 4 мл/с при помощи автоматического инжектора Stellant D (Medrad). Регистрацию данных в спиральном режиме начинали с задержкой в 5 с после введения контрастного препарата и производили в течение 1 мин с интервалом в 1 с.

В последующий количественный анализ были включены результаты измерения в следующих зонах интереса: ROI 1 — солидная часть опухоли и ROI 2 — неизменное вещество головного мозга в контралатеральной стороне.

Для уменьшения влияния количества введенного радиофармпрепарата в клинических исследованиях используют SUV (standard uptake value, стандартизованный уровень накопления) — показатель, характеризующий интенсивность накопления РФП в нормальных и опухолевых тканях. По определению,

$$\text{SUV} = \frac{C_{\text{img}}}{C_{\text{inj}}},$$

где C_{img} — удельная активность ткани в точке, измеряемая в кБк/мл, C_{inj} — введенная активность РФП, нормированная на массу пациента (C_{inj} может нормироваться также на площадь поверхности тела пациента или «сухую» массу тела, но в данном исследовании использовалась полная масса тела пациентов).

При ПЭТ осуществлялась количественная оценка двух параметров накопления РФП: maxSUV_1 — регистрация значений, фиксируемых на первом этапе, и maxSUV_2 — регистрация значений в динамике, в режиме off-line на специализированной рабочей станции SyngoVia с использованием протокола Oncology. При анализе ПЭТ-данных также вычисляли отношение количественных показателей $\text{maxSUV}_1/\text{maxSUV}_2$ для оценки в % отношении динамического прироста накопления РФП в опухоли.

Построение перфузионных карт CBF, CBV, MTT и PS производились off-line на специализированной рабочей станции SyngoVia (Siemens) или ADW 4,2 (General Electric) с использованием протокола CT brain perfusion III. При расчетах КТ-перфузии, выполненной на Biograph mCT, был использован программный алгоритм метода моментов, в то время как при исследованиях, выполненных на Optima CT 660 — алгоритм обратной свертки. Для каждого вокселя строили график изменения КТ-плотности в ткани при прохождении КВ (график зависимости концентрация-время), по которо-

му осуществляется расчет показателей гемодинамики тканей: CBF, CBV, MTT и PS.

Результаты

Во всех 28 случаях выполнения ПЭТ отмечалось физиологическое повышение накопления ¹⁸F-холина в хориоидальных сплетениях боковых желудочков головного мозга, а также в крупных венозных синусах и аденогипофизе. У всех пациентов был определен уровень накопления РФП в неизменном белом веществе обоих полушарий головного мозга: средние значения на первом этапе (maxSUV₁) составили 0,34 ± 0,11, а на втором этапе (maxSUV₂) — отмечалось снижение показателей до 0,24 ± 0,08. При проведении совмещенной с ПЭТ КТ-перфузии (n = 14) вычислялись средние значения CBV, CBF, MTT и PS в неизменном белом веществе головного мозга, которые составили (для белого вещества): CBF = 19,8 ± 5,7 мл/100 г/мин, CBV = 0,73 ± 0,44 мл/100 г, MTT = 5,9 ± 1,6 с, PS = 0,61 ± 0,43 мл/100 г/мин.

У пациентов, которым выполнялась только КТ-перфузия (n = 35), средние значения CBV, CBF, MTT и PS в неизменном белом веществе головного мозга составили: CBF = 11,5 ± 2,8 мл/100 г/мин, CBV = 0,73 ± 0,27 мл/100 г, MTT = 6,0 ± 1,3 с, PS = 0,62 ± 0,41 мл/100 г/мин. При сравнении результатов КТ-перфузии, совмещенной с ПЭТ, и КТ-перфузии, выполняемой в самостоятельном варианте, отмечено, что в неизменном веществе головного мозга уровни

всех исследуемых гемодинамических параметров, за исключением CBF, были схожими (p > 0,5).

В табл. 1 и 2 представлены средние значения накопления РФП и степень повышения показателей перфузии в исследуемых опухолях в обеих группах.

Наиболее низкие средние значения maxSUV₁ были выявлены в астроцитомах Grade I и составили 0,76 ± 0,39, показатели maxSUV₂ в них повышались менее чем на 5 % относительно первичных значений (рис. 1). maxSUV₁ в глиальных опухолях Grade II значительно превышали показатели нормы (p < 0,0001) и составили 1,43 ± 0,41, на втором этапе происходило повышение показателей maxSUV₂, максимально — до 10 %.

Значения maxSUV₁ в солидной части высокозлокачественных глиом значительно превышали таковые в неизменном веществе (p < 0,0001), наиболее высокие показатели отмечены в астроцитомах Grade III — 5,1 ± 2,8 (рис. 2). Средние значения maxSUV₁ в глиобластомах (Grade IV) были несколько ниже таковых в астроцитомах Grade III и составили 4,9 ± 1,4 (рис. 3). На втором этапе выявлено повышение показателей maxSUV₂ — до 11,3 % в астроцитомах Grade III и более выраженное (p = 0,077) — 15,5 % — в солидной структуре глиобластом.

На рис. 4 и 5 приведены показатели (средние ± ст. отклонения) maxSUV₁ и maxSUV₂ в солидных компонентах исследованных опухолей глиального ряда различной степени злокачественности.

Анализ КТ-перфузии показал, что наиболее низкие показатели перфузии были выявлены в астроцитомах Grade I–II. Они статистически не различались, но, в целом, соотносились со степенью накопления РФП дан-

Таблица 1
Средние значения параметров накопления РФП (maxSUV₁ и maxSUV₂), а также показателей перфузии (CBV, CBF, MTT и PS) в I группе наблюдений

Параметр	Глиомы Grade I	Глиомы Grade II	Глиомы Grade III	Глиома Grade IV (глиобластома)	Неизменное вещество головного мозга
maxSUV ₁	0,76 ± 0,39	1,43 ± 0,41	5,07 ± 2,84	4,9 ± 1,4	0,34 ± 0,11
maxSUV ₂	0,78 ± 0,36	1,54 ± 0,40	5,64 ± 2,74	7,6 ± 1,1	0,24 ± 0,08
CBF, мл/100 г/мин	39,3 ± 10,7		91,8 ± 13,3	231,4 ± 56,2	19,8 ± 5,7
CBV, мл/100 г	2,80 ± 0,33		13,3 ± 5,6	15,8 ± 3,2	0,73 ± 0,44
MTT, с	11,9 ± 2,1		8,3 ± 2,1	5,2 ± 1,5	5,9 ± 1,6
PS, мл/100 г/мин	4,3 ± 2,7		6,0 ± 2,8	27,3 ± 10,1	0,61 ± 0,43

Таблица 2
Средние значения показателей перфузии (CBV, CBF, MTT и PS) во II группе наблюдений

Параметр	Глиомы Grade I	Глиомы Grade II	Глиомы Grade III	Глиома Grade IV (глиобластома)	Неизменное вещество головного мозга
CBF, мл/100 г/мин	10,8 ± 1,3		24,6 ± 13,9	61,71 ± 22,8	11,5 ± 2,8
CBV, мл/100 г	0,71 ± 0,24		2,29 ± 1,11	3,46 ± 0,98	0,73 ± 0,27
MTT, с	7,0 ± 1,9		8,13 ± 2,17	4,24 ± 1,30	5,97 ± 1,26
PS, мл/100 г/мин	0,98 ± 0,59		2,87 ± 1,22	3,89 ± 1,88	0,62 ± 0,41

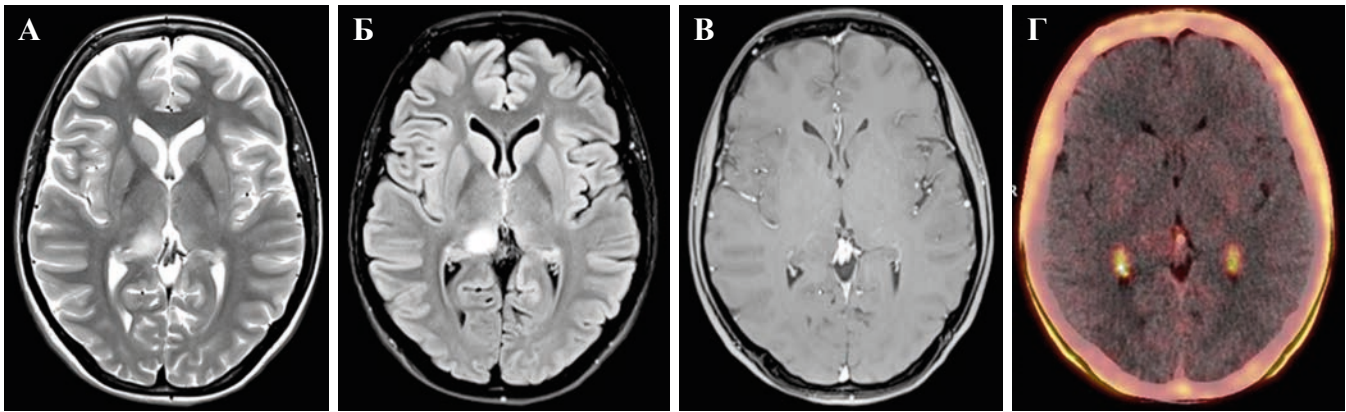


Рис. 1. Астроцитома Grade I. В области зрительного бугра справа выявлена зона гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах T2 (A), T2-FLAIR (Б), которая не накапливает контрастный препарат (В). На ПЭТ-изображении в образовании отмечается незначительное повышение maxSUV_1 до 1,6 и maxSUV_2 до 2,3 в контралатеральной стороне — maxSUV_1 до 1,5 и maxSUV_2 до 1,4 (Г)

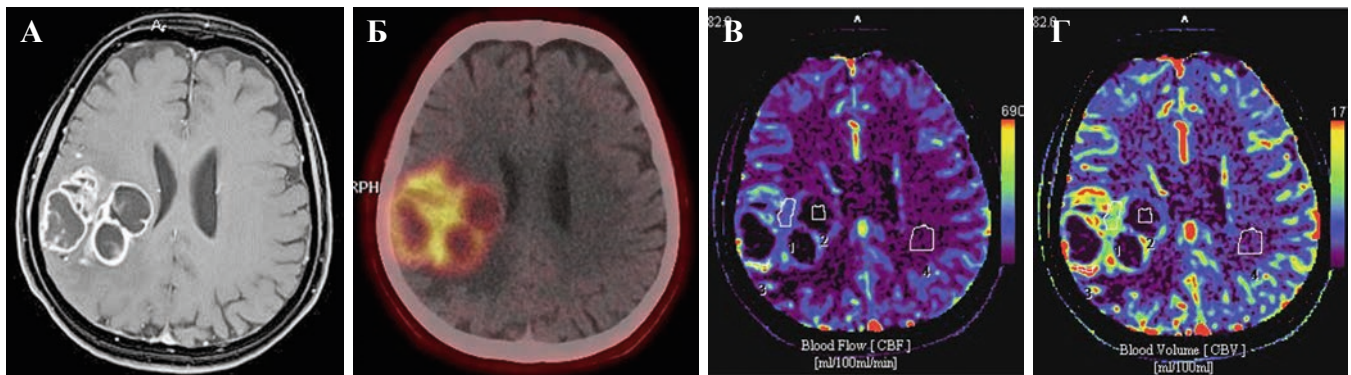


Рис. 2. Анапластическая астроцитома. На серии МР-томограмм в правой лобно-теменной области определяется солидно-кистозное образование, неравномерно интенсивно накапливающее контрастный препарат (A). При ПЭТ/КТ (Б) с ^{18}F -холином в солидном компоненте отмечаются высокие показатели накопления: maxSUV_1 до 6,2 и maxSUV_2 до 6,8. При КТ-перфузии отмечается повышение CBF (В), CBV (Г)

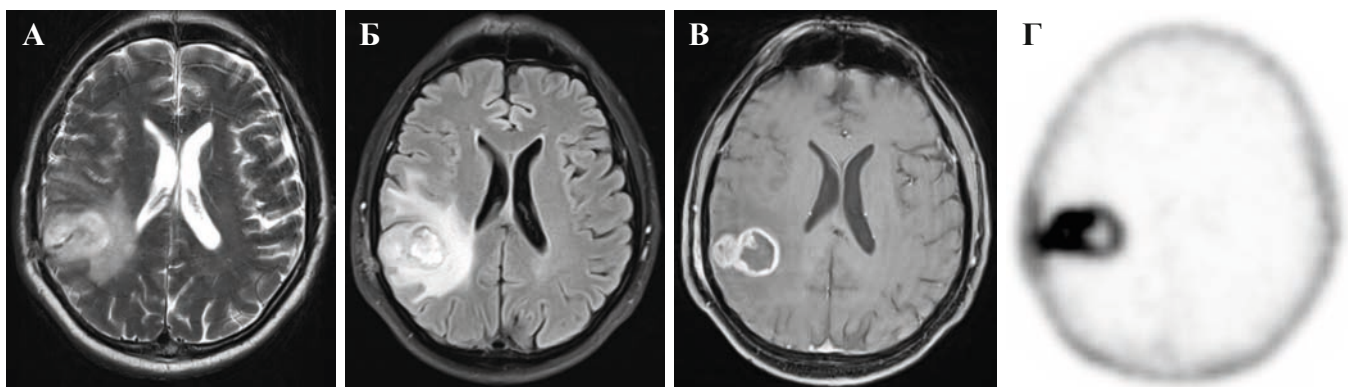


Рис. 3. Глиобластома. МРТ в режимах T2 (A), T2-FLAIR (Б) и T1 с контрастным усилением (В) в правой теменно-затылочной области определяется образование солидно-кистозной структуры с зоной перифокального отека и накоплением контрастного препарата по контуру. На ПЭТ-изображении отмечается интенсивное накопление РФП в солидном компоненте опухоли (Г)

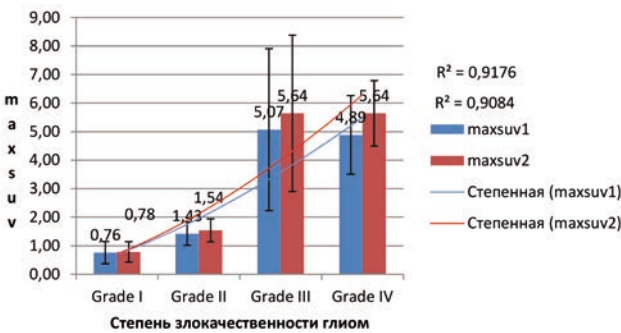


Рис. 4. Средние значения maxSUV_1 и maxSUV_2 в солидном компоненте глиальных опухолей. R^2 отражает надежность аппроксимации линии тренда степенной функцией

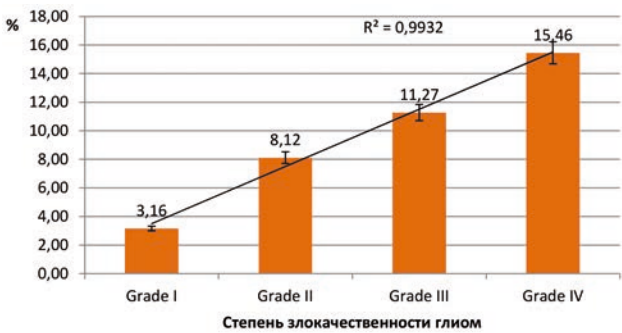


Рис. 5. Динамика (в %) изменения maxSUV_2 относительно maxSUV_1 в солидном компоненте глиальных опухолей головного мозга на втором этапе исследования. R^2 отражает надежность аппроксимации линии тренда линейной функцией

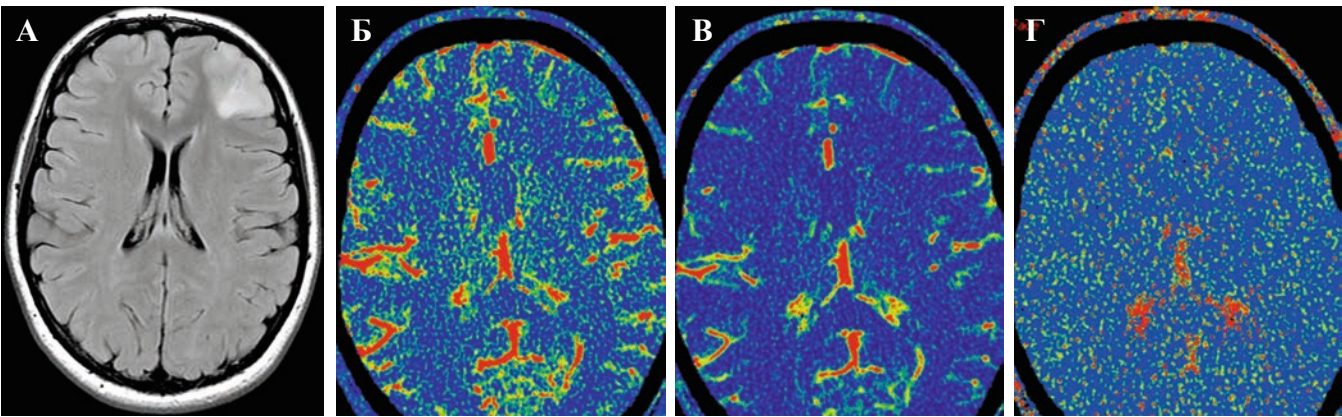


Рис. 6. Астроцитома Grade I. В левой лобной доле определяется участок гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR (А) с достаточно четкими контурами. При КТ-перфузии не выявлено повышения CBF (Б), CBV (В) и PS (Г)

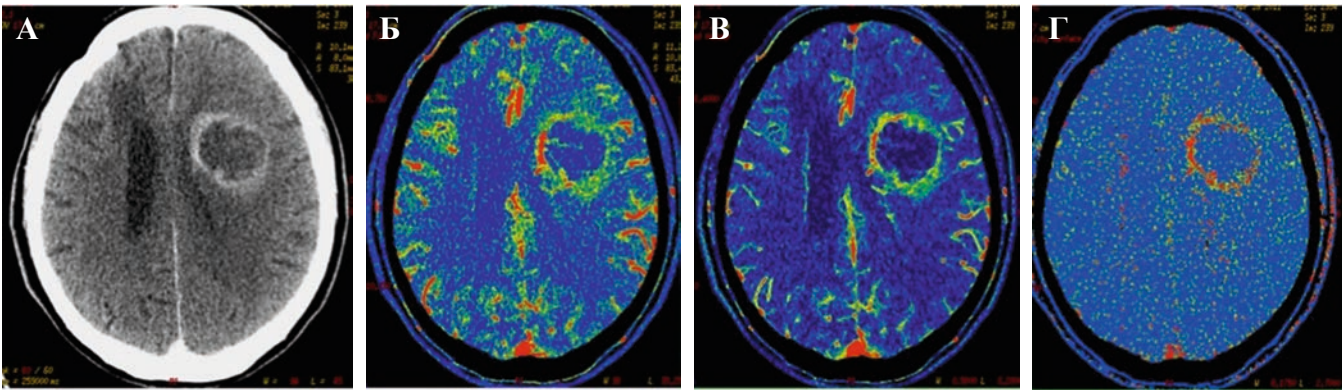


Рис. 7. Глиобластома. В левой лобной доле определяется образование, интенсивно накапливающее контрастный препарат по периферии, с неровными контурами, сдавливающее левый боковой желудочек (А). При КТ-перфузии в периферических отделах опухоли отмечается выраженное повышение показателей CBF (Б), CBV (В), MTT (Г)

ными образованиями на первом этапе ПЭТ-исследования. Показатели кровотока для такого ряда глиом близки к таковым в неизменном веществе мозга (рис. 6).

Наиболее высокие показатели перфузии были выявлены в глиомах Grade III–IV. Достоверные отличия в показателях кровотока были получены для астроцитом Grade III и глиобластом как в сравнении со

здоровым веществом мозга ($p < 0,00001$), так и между собой ($p < 0,0001$). Наиболее высокие показатели объема и особенно скорости кровотока отмечены в ткани глиобластом ($15,8 \pm 3,2$ и $231,4 \pm 56,2$ для Siemens, $3,46 \pm 0,98$ и $61,8 \pm 22,8$ для GE), что коррелирует с основной морфологической особенностью этих опухолей — выраженным неоваскуляризмом (рис. 7). Цен-

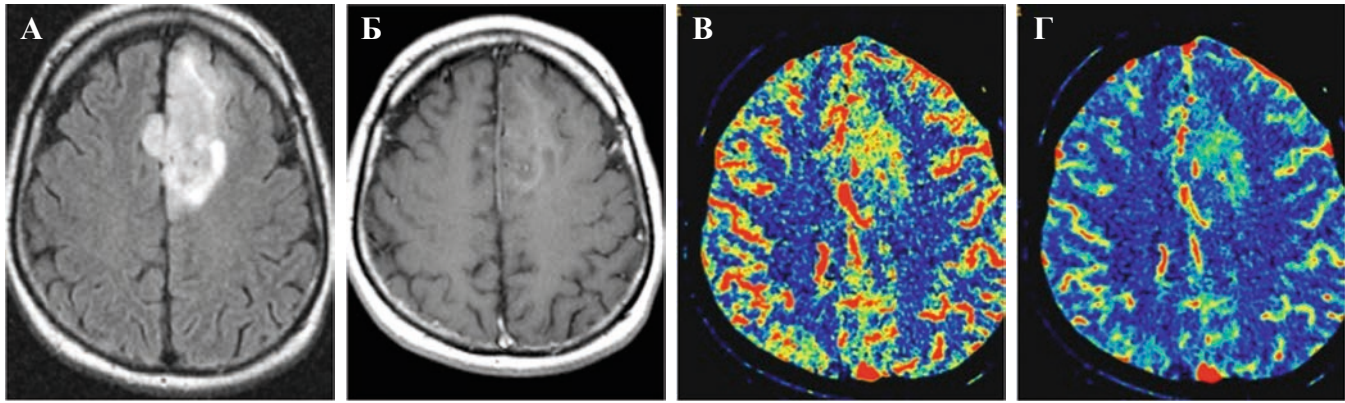


Рис. 8. Анапластическая астроцитома. В левой лобной доле определяется участок изогиперинтенсивного МР-сигнала в режиме T2-FLAIR (А) без четких контуров, распространяющийся на контралатеральную долю, и не накапливающий контрастный препарат (Б). При КТ-перфузии отмечаются участки повышения CBF (В) и CBV (Г) в опухоли

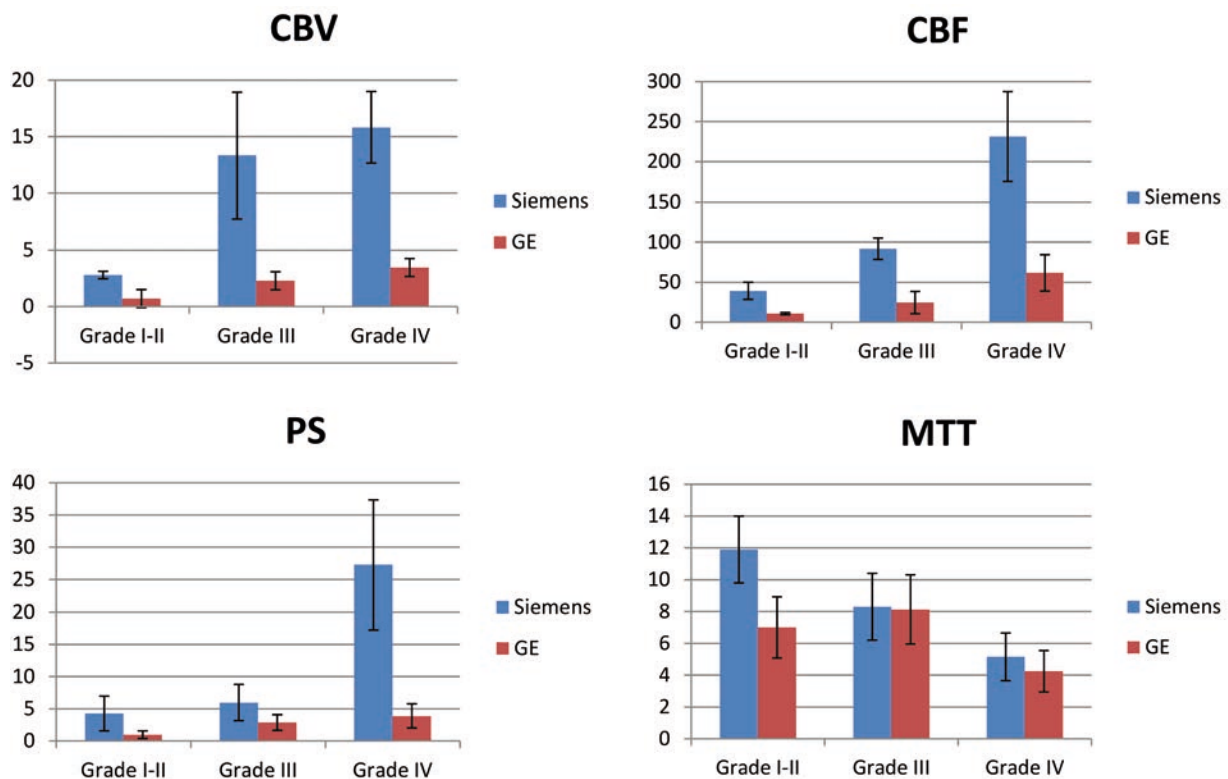


Рис. 9. Средние значения показателей КТ-перфузии в солидных компонентах глиальных опухолей Grade I–IV обеих групп пациентов

тральная некротическая часть образования характеризуется низкими показателями перфузии и позволяет хорошо дифференцировать солидную часть новообразования. Кроме того, для глиобластом характерно значительное повышение показателя PS по сравнению с глиомами Grade III ($p = 0,009$) и, в особенности, Grade I–II ($p < 0,00001$).

В ткани анапластических астроцитов все показатели кровотока были значительно выше ($p < 0,01$), чем в неповрежденном белом веществе головного мозга, однако ниже, чем в глиобластомах. КТ-перфузия позволяет визуально дифференцировать солидную часть опухоли

от неповрежденного белого вещества даже в случае отсутствия патологического контрастирования (рис. 8).

В дифференциальной диагностике глиальных новообразований наиболее информативными показателями КТ-перфузии являются скорость кровотока, его объем и проницаемость сосудистой стенки.

При сравнении результатов КТ-перфузии в обеих группах (рис. 9) отмечено, что уровни исследуемых параметров CBF, CBV и PS в глиомах, характеризующихся одинаковой степенью злокачественности, были разными, но при этом сохранялась обнаруженная выше закономерность: наиболее высокие гемодинамические

показатели выявлены в глиобlastомах, а наиболее низкие — в глиомах Grade I–II; в глиальных опухолях Grade III значения этих показателей были промежуточными между Grade I–II и IV. Отмечается нарушение этой закономерности в показателе МТТ в глиомах Grade I–II и III, что может быть вызвано небольшим количеством наблюдением в группе или различными математическими алгоритмами расчетов, применяемыми фирмами-производителями.

Обсуждение

Считается, что клеточное поглощение ^{18}F -холина пропорционально степени пролиферации опухоли из-за повышенного биосинтеза клеточных мембран. В глиальных опухолях Grade I–II отмечалось незначительное повышение показателей maxSUV по сравнению с неизмененным веществом головного мозга, что, вероятно, связано с низкой пролиферативной активностью клеток данного вида новообразований. Еще одной отличительной особенностью является повышение значений maxSUV_2 в астроцитомах Grade II по сравнению с Grade I, которое может быть связано с гетерогенностью данной группы образований. Также следует отметить, что при схожих значениях maxSUV_1 в глиомах Grade III и глиобlastомах, в последних отмечались более высокие значения maxSUV_2 .

Таким образом, выявленное нами повышение показателей maxSUV в глиомах, по мере увеличения степени их злокачественности, связано с повышением интенсивности клеточной пролиферации, возрастанием активности метаболизма компонентов, составляющих мембраны клеток, что приводит к повышению аккумуляции холина во времени. Полученные нами данные не противоречат результатам исследований, проведенных и опубликованных другими авторами. Так по данным Vanrouille C. et al. (2009) значения maxSUV и их последующий прирост в злокачественных новообразованиях должны быть высокими, т.к. интенсивное деление опухолевых клеток обуславливает их постоянную потребность в фосфотидилхолине [5]. Выявлены также признаки накопления РФП в перитуморальном отеке у больных с глиобlastомами, причем зоны такого накопления превышали зону накопления контрастного препарата по данным МРТ, что подтверждает теорию инфильтративного роста глиальных опухолей [6–11].

Неоангиогенез играет главную роль в росте и распространении злокачественных опухолей, а его оценка является важным фактором в стадировании поражения, в выборе тактики лечения, в оценке эффективности проведенного лечения и прогноза [12]. Известно, что рост злокачественных новообразований приводит к формированию разветвленной патологической сосудистой сети, что, в свою очередь, сопровождается усилением кровоснабжения, необходимого для обеспечения повышенного опухолевого метаболизма [13].

Считается, что основными гемодинамическими параметрами в опухоли являются CBV и PS [14]. Выявленные нами более высокие значения CBV и PS в глиомах Grade III–IV по сравнению с Grade I–II вызваны более выраженной патологической сосудистой сетью и степенью

нарушения ГЭБ, что также было подтверждено в исследовании Ding et al (2006) и Jain et al (2008) [12, 15].

Анализ данных КТ-перфузии показал, что наиболее низкие показатели перфузии были выявлены в астроцитомах Grade I–II, и статистически не различались между собой, но, в целом, соотносились со степенью накопления РФП данными образованиями на первом этапе ПЭТ-исследования. Показатели кровотока для такого ряда глиом близки к таковым в неизменном веществе мозга. Наиболее высокие показатели перфузии, так же как и значения maxSUV на обоих этапах выявлены в глиомах Grade III–IV, что свидетельствует о наличии множественных патологических сосудов и высокой пролиферативной активности опухоли.

При проведении комплексной оценки результатов ПЭТ с ^{18}F -холином и КТ-перфузии головного мозга нами выявлено, что при сопоставимости средних значений показателей maxSUV_1 в солидном компоненте глиобlastом и анапластических астроцитом, на втором этапе исследования в ткани глиобlastом отмечался более высокий уровень накопления maxSUV_2 , а также значительно более высокие значения таких показателей перфузии, как CBV, CBF и PS. Мы предполагаем, что обнаруженные различия в значениях maxSUV_1 могут быть связаны с большим количеством завершенных некрозов в ткани глиобlastом, что суммарно (при расчете на единицу площади) влияет на показатель maxSUV .

Наличие даже незначительного локального повышения степени фиксации РФП на втором этапе исследования может свидетельствовать об активации опухолевого роста (повышении анаплазии). Большой средний прирост значений показателей в астроцитомах Grade II может быть обусловлен неоднородностью структуры опухолей, позволяя их дифференцировать от астроцитом Grade I, что не отображается при КТ-перфузии из-за незавершенности формирования патологической сосудистой сети.

Заключение

При анализе данных КТ-перфузии, полученных и обработанных на оборудовании Siemens и GE, отмечались значительные отличия в цифровых показателях параметров, однако соотношение внутригрупповых результатов (за исключением показателей МТТ) имело достоверную корреляцию.

КТ-перфузия позволяет достоверно ($p < 0,00001$) дифференцировать глиомы Grade I–II от Grade III–IV, а также Grade III от Grade IV ($p < 0,0001$). Основные же затруднения возникают при дифференцировке Grade I от Grade II.

ПЭТ с ^{18}F -холином, благодаря большей диагностической чувствительности и специфичности дает возможность дифференцировать как высокозлокачественные (Grade III–IV), так и низкозлокачественные (Grade I–II) глиомы.

Использование КТ-перфузии, дополненное двухэтапной ПЭТ с ^{18}F -холином у больных глиомами повышает качество диагностики за счет преимуществ комплексного анализа гемодинамической и пролиферативной активности новообразований в головном мозге.

Список литературы

1. Surawicz T.S., McCarthy D.J., Kupelian V. Et al. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990–1994. // *J. Neurooncol.*— 1999. — Vol. I. — N1. — p.14–25
2. Kumar S., Rajshekher G., Prabhakar S. Positron emission tomography in neurological diseases // *Neurology India.* — 2005. — Vol. 53, N. 2. — p. 149–155.
3. Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-¹¹C] choline // *Journal of Nuclear Medicine.* — 1997. — Vol. 38, N. 6. — p. 842–847.
4. Takenaka S, Shinoda J, Asano Y, Aki T., Miwa K., Ito T., Yokoyama K., Iwama T. Metabolic assessment of monofocal acute inflammatory demyelination using MR spectroscopy and ¹¹C-methionine, ¹¹C-choline, and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-PET // *Brain Tumor Pathol.* — 2011. — Vol. 28, N. 3. — p. 229–238.
5. Vanpouille C., Jeune N., Kryza D., Clotagatide A., Janier M., Dubois F., Perek N. Influence of multidrug resistance on (18)F-FCH cellular uptake in a glioblastoma model // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2009. — Vol. 36, N.8. — p. 1256–1264.
6. Kwee S.A., Ko J.P., Jiang C.S., Watters M.R., Coel M.N. Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET // *Radiology.* — 2007. — Vol. 244, N. 2. — p. 557–565.
7. Burtscher I.M., Skagerberg G., Geijer B., Englund E., Stahlberg F., Holtas S. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: An evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings // *Am. J. Neuroradiol.* — 2000. — Vol. 21, N. 1. — p. 84–93.
8. Ohtani T., Kurihara H., Ishiuchi S., Saito N., Inoue T., Oriuchi N., Sasaki T. Brain tumour imaging with carbon11 choline: Comparison with FDG PET and gadoliniumenhanced MR imaging // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 28, N. 11. — p. 1664–1670.
9. Provenzale J.M., McGraw P., Mhatre P., Guo A.C., Delong D. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion weighted MR imaging and diffusion tensor MR imaging. // *Radiology.* — 2004. — Vol. 232, N. 2. — p. 451–460.
10. Goebell E., Paustenbach S., Vaeterlein O., Ding X.Q., Heese O., Fiehler J., Kucinski T., Haqel C., Westphal M., Zeumer H. Low grade and anaplastic gliomas: Differences in architecture evaluated with diffusion tensor MR imaging // *Radiology.* — 2006. — Vol. 239, N. 1. — p. 217–222.
11. Tan H., Chen L., Guan Y., Lin X. Comparison of MRI, F18 FDG, and ¹¹Ccholine PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy // *Clin. Nucl. Med.* — 2011. — Vol.36, N. 11. — p. 978–981.
12. Jain R., Ellika S.K., Scarpace L., et al. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2008. — Vol. 29, N. 4. — p. 694–700.
13. Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Туркин А.М., Подопрigора А.Е., Пяшина Д.Н., Голанов А.В., Ильялов С.Р., Фадеева Л.М., Корниенко В.Н.. 3D SWAN в оценке особенностей структуры глиобластом и метастазов в головной мозг на 3Т МРТ // *Медицинская визуализация.* — 2012. — 1. — с. 27–36.
14. Jain R., Griffith B., Alotaibi F., Zagzag D., Fine H., Golfinos J., Schultz L. Glioma angiogenesis and perfusion imaging: understanding the relationship between tumor blood volume and leakiness with increasing glioma grade // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2015. — Vol. 35, N. 11. — p. 2030–2035.
15. Ding B., Ling H.W., Chen K.M., Jiang H., Zhu Y.B. Comparison of cerebral blood volume and permeability in preoperative grading of intracranial glioma using CT perfusion imaging // *Neuroradiology.* — 2006. — Vol. 48, N. 10. — p. 773–781.

¹Плоткин М.Р., ²Рыскулова Г., ²Прмантаева Б.

РОЛЬ ПЭТ В ДИАГНОСТИКЕ МЕНИНГИОМ

¹ Институт ядерной медицины клиники Вивантес, Берлин, Германия

² Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Казахстан, 010008 Астана, ул. Мунайтпасова, д. 5

Для переписки

Михаил Плоткин

Адрес: Vivantes Institut für Nuklearmedizin Landsberger Allee 49; 10249 Berlin Germany.

Telephone number: + 49 (0) 15111341656; Fax number: + 49 (0) 30 130 23 2066.

Email address: michail.plotkin@vivantes.de.

Реферат

На долю менингиом приходится около 13–26 % первичных опухолей головного мозга. Для первичной диагностики менингиом и выявления рецидивов на сегодняшний день применяется МРТ головного мозга с контрастным усилением. При планировании лучевой терапии используется комбинация КТ и МРТ. Ограничением как МРТ, так и КТ, является их низкая специфичность для разграничения рубцовых изменений и радиационного некроза от продолженного роста опухолей. Альтернативным подходом являются методы радионуклидной диагностики, прежде всего ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. Хотя для ПЭТ-диагностики менингиом был предложен целый ряд РФП, наиболее перспективными представляются маркеры СР и меченые аминокислоты. Основными клиническими показаниями к проведению ПЭТ при менингиомах являются выявление остаточной опухоли, определение распространенности опухолевого процесса при терапевтическом планировании и дифференциальная диагностика рецидива опухоли и лучевого некроза.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, менингиомы, маркеры соматостатиновых рецепторов, маркеры аминокислот.

Plotkin M.R., Ryskulova G., Prmantaeva B.

ROLE OF PET IN THE DIAGNOSIS OF MENINGIOMAS

Abstract

Meningiomas constitute to 13–26% of primary brain tumours. The Gd-enhanced cerebral MRI is a standard modality for primary detection of meningiomas and for diagnosis of recurrences. For planning of stereotactic radiotherapy, the combination of CT and MRI is routinely used. However, both MRI and CT are of limited specificity when distinguishing between radiation necrosis/scarring and prolonged tumour growth. PET/CT and PET/MRI represent alternative imaging tools for imaging of meningiomas. A number of PET tracers were proposed for the diagnosis of meningiomas. The most promising among them are the somatostatin receptor ligands and radiolabelled amino acids. PET is useful for detection of residual tumour, delineation of meningiomas prior to therapy planning and differentiation of recurrent tumour from radiation necrosis.

Key words: PET/CT, PET/MRI, meningiomas, SSR markers, amino acid markers.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Эпидемиология

Менингиомы являются мезодермальными опухолями, происходящими из арахноидальной мембраны. Заболеваемость менингиомами составляет 2,5–6/100 тыс. населения. На их долю приходится 13–26 % от общего числа первичных опухолей головного мозга [1, 2]. Менингиомы растут из клеток мозговой оболочки и обычно прилегают к костным структурам черепа [3], нередко инфильтрируя их [4].

Наиболее часто менингиомы локализуются в области теменных, лобных и височных костей черепа, парасагиттально, в области серповидного отростка и синусов (фальксменингиомы).

Базальные менингиомы составляют 25–30 % менингиом [1] и исходят из крыльев основной кости,

бугорка турецкого седла, ольфакторной ямки и параселлярных структур. Отличительной чертой базальных менингиом является поражение прилежащих структур (черепно-мозговых нервов, сосудов основания мозга), а также инфильтрация костных структур основания черепа [5, 6]. Комплексная анатомическая структура основания черепа и близость нервов и сосудов ограничивает возможность радикальной резекции базальных менингиом [7]. Им присуща высокая степень послеоперационного рецидивирования (40–50 %) [8].

Менингиомы задней черепной ямки чаще растут из пирамидок височной кости. В таких случаях их приходится дифференцировать с невриномами слухового нерва [9]. Доброкачественные менингиомы чаще имеют однородную структуру, в то время как злокаче-

ственные — характеризуются наличием кальцинатов, кровоизлияний, некрозов, кист [10]. При злокачественных менингиомах возможно наличие перитуморозного отека. Характерной чертой является их экспансивный рост и выраженный масс-эффект [11, 12].

В классификации ВОЗ различают три типа менингиом по степени злокачественности:

- Grade 1 — доброкачественные, медленно растущие новообразования, без атипии, не инфильтрирующие окружающие ткани. Характеризуются наиболее благоприятным прогнозом и низкой частотой рецидивирования. Составляют 94,5 % от всех менингиом.
- Grade 2 — атипичные менингиомы, характеризующиеся более агрессивным ростом, высокой частотой рецидивирования и менее благоприятным прогнозом. Составляют 4,7 % от всех менингиом.
- Grade 3 — злокачественные, агрессивно растущие опухоли с неблагоприятным прогнозом, высокой частотой рецидивирования. Составляют 1 — 2 % всех менингиом.

Для уточнения гистологической структуры менингиомы возможно проведение биопсии, при которой производится забор образца ткани опухолевого образования и изучение его под микроскопом. Результаты гистологического исследования дают возможность подобрать наиболее подходящую схему лечения в каждом конкретном случае.

Конвенциональная лучевая диагностика менингиом

Первичная диагностика менингиом на сегодняшний день преимущественно основывается на методе магнитно-резонансной томографии (МРТ) с введением гадолиний-содержащих контрастных веществ (Gd-DTPA) [13]. Менингиомы, как правило, легко распознаются на МРТ-сканах по характерной связи с твердой мозговой оболочкой и костными структурами, внечерепной локализации и выраженному эффекту контрастного усиления. По сравнению с КТ МРТ мозга обладает рядом преимуществ, к которым относят высокое контрастное разрешение и возможность оценки внутричерепных мягкотканых структур (мозговых оболочек, венозных синусов, сосудов, нервов). МРТ позволяет оценивать структуры, близкие к основанию черепа, которые плохо визуализируются на КТ из-за частого наличия артефактов. КТ обладает преимуществом по сравнению с МРТ в диагностике костной инфильтрации, часто встречающейся при менингиомах передней части основания черепа [14]. Было показано, что МРТ и КТ являются взаимодополняющими методами в диагностике менингиом и оценки их распространенности [13]. По этой причине современное планирование лучевой терапии менингиом основывается на комбинации МРТ и КТ с применением методов ретроспективного наложения изображений (image fusion).

Ограничением как МРТ, так и КТ является их низкая специфичность в разграничении рубцовых изменений и радиационного некроза от продолжен-

ного роста опухолей. Так, наличие измененных или поврежденных тканей после предшествующего хирургического лечения и/или лучевой терапии может служить причиной ложноположительной диагностики опухолей при МРТ с контрастным усилением за счет возникающих здесь нарушений гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [15]. Оценка ответа менингиом на проведенное лечение стандартными методами КТ или МРТ, как правило, основана на выявлении изменений размеров и структуры образований. Однако эти изменения в случае успешного лечения обычно отражаются на томограммах лишь по прошествии нескольких месяцев. Поэтому в ранние сроки оценка эффективности терапии затруднена. Кроме того, изменение размеров патологических образований или их анатомической структуры не всегда может служить достоверным критерием биологического состояния опухолевых клеток и эффективности проведенного противоопухолевого лечения. Для решения вышеуказанных проблем были предложены методики МРТ и КТ перфузии, диффузионно-взвешенная МРТ и МР-спектроскопия [16].

Методы ПЭТ-диагностики менингиом

Альтернативным подходом являются методы радионуклидной диагностики, прежде всего ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. Хотя для диагностики менингиом был предложен целый ряд РФП [17], наиболее перспективными представляются маркеры соматостатиновых рецепторов (СР) и меченые аминокислоты. Использование гибридных сканнеров (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ) позволяет достоверно определять границы менингиом и оценивать степень инфильтрации соседних с опухолью структур [18, 19].

Для комплексной оценки менингиом и их распространенности требуется ретроспективное совмещение разномодальных изображений, (напр. ПЭТ/КТ с соответствующими МРТ-срезами), что является важной предпосылкой для правильной топографо-анатомической интерпретации находок. Важно отметить, что развитие методов совмещения мультимодальных изображений, таких как ПЭТ/КТ, ускорило интеграцию ПЭТ в процесс планирования нейрохирургических вмешательств и лучевой терапии. Современные методы стереотаксической лучевой терапии различных опухолей ГМ предназначены для целенаправленного высокодозного облучения опухолей при минимальной лучевой нагрузке на окружающие участки мозга [20]. Предпосылкой для использования стереотаксической высокодозной ЛТ является точное разграничение опухолевой ткани от перифокального отека и рубцовых изменений. Для планирования лучевой терапии в нейроонкологии обычно используется МРТ с контрастным усилением в сочетании с КТ. Однако оба метода имеют ограниченные возможности при определении объема и метаболической активности опухоли. Благодаря использованию формата DICOM в современных ПЭТ/КТ-сканерах разномодальные изображения совместимы с большинством систем планирования лучевой терапии. На основе данных ПЭТ определяются положение, протяженность и границы жизнеспособной части

опухоли, устанавливаются объем и план облучения, которые затем переносят на изображения КТ (МРТ).

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ

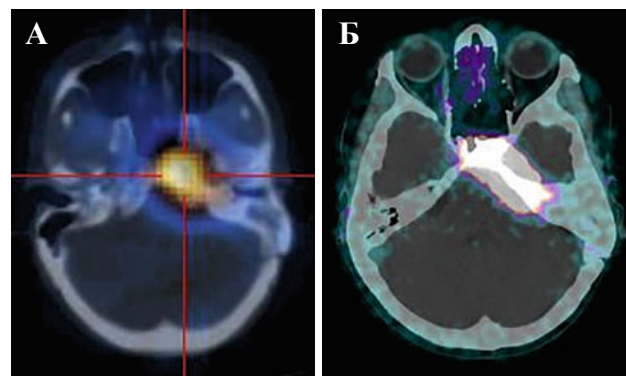
Принципиальным недостатком, ограничивающим применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в нейроонкологической диагностике, является высокий уровень накопления глюкозы в коре головного мозга и, как следствие, низкий контраст между опухолью и здоровой тканью мозга [21]. Ценность ПЭТ ^{18}F -ФДГ для определения границ менингиом и оценки эффективности терапии не была подтверждена [22]. Повышенная утилизация глюкозы наблюдается не только в атипичных и анапластических [23, 24], но не в доброкачественных менингиомах [25]. Lee J.W. с соавторами отмечают предсказательную ценность ^{18}F -ФДГ для градирования и оценки прогноза менингиом [26]. Все же на сегодняшний день ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в клинической диагностике менингиом не применяется.

Маркеры соматостатиновых рецепторов

Применение в диагностике менингиом

Независимо от степени злокачественности менингиомы обладают высоким уровнем экспрессии соматостатиновых рецепторов (СР), в особенности субтипа 2 [27, 28]. Основываясь на этой особенности менингиом, ОФЭКТ с маркером СР ^{111}In -DTPA-octreotide был предложен для их визуализации [29]. Из-за низкого пространственного разрешения метода менингиомы объемом менее 10 см^3 при ОФЭКТ не выявляются [30].

В последние годы были разработаны ПЭТ-лиганды с аффинностью к СР. К их числу относятся маркеры DOTATOC, DOTANOC и DOTATATE, маркированные радионуклидом ^{68}Ga . Из-за высокой аффинности указанных РФП к СР и высокой степени экспрессии СР менингиомами, ПЭТ с маркерами СР позволяет выявлять сравнительно небольшие очаги менингиом и позволяют определять границы опухоли существенно точнее чем ОФЭКТ (рис. 1). Другим преимуществом этих РФП является возможность их синтеза в ПЭТ-центрах, не оснащенных циклотроном (^{68}Ga производится в $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генераторе). Применение ПЭТ с маркером СР ^{68}Ga -DOTATOC было впервые описано Henze с соавторами [31]. Использование маркера ^{68}Ga -DOTATATE может быть предпочтительнее по сравнению с маркерами DOTATOC, DOTANOC в диагностической оценке менингиом в связи с более высоким накоплением в опухолевой ткани [32]. ПЭТ с маркерами СР может повысить выявляемость менингиом, благодаря чему они обладают преимуществами перед МРТ с КУ при детекции парафаллициальных опухолей и менингиом основания черепа [33]. Опубликованное проспективное исследование на 21 пациенте с менингиомами продемонстрировало более высокую чувствительность преоперативной ПЭТ с маркерами СР по сравнению с данными МР-томографии для детекции опухолевой ткани (90 % против 79 %, $p = 0,049$), при сравнимой специфичности и положительной прогностической ценности обоих методов (как для де novo, так и для рецидивных опухолей). Данные были получены на основании ги-



^{111}In -октреотид ОФЭКТ/КТ

^{68}Ga -DOTATOC ПЭТ/КТ

Рис. 1. Сравнение методов ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ с маркерами соматостатиновых рецепторов для планирования ЛТ

48-летняя пациентка с рецидивом менингиомы основания черепа, диагностированной 4 года после резекции, была представлена для диагностики в рамках планирования ЛТ. Благодаря существенно более высокому пространственному разрешению ПЭТ/КТ (Б) этот метод позволяет четко определять границы опухоли и может быть использован для планирования ЛТ. ОФЭКТ/КТ (А) выявляет рецидив опухоли с экспрессией СР, но из-за низкого качества сканов (размытые контуры опухоли) имеет ограниченную ценность для контурирования менингиом.

стологического анализа 115 образцов ткани (81 проба с опухолью, 34 без опухоли). Была найдена значительная положительная корреляция между SUVmax и экспрессией SSTR2 [34].

Включение ПЭТ с маркером СР ^{68}Ga -DOTATOC в процедуру планирования ЛР приводит к уменьшению объема облучаемой ткани на 73 % [35]. Проведенное нами проспективное исследование по сравнению значимости ^{68}Ga -DOTATOC-ПЭТ/КТ и МРТ с КУ для планирования стереотактической лучевой терапии менингиом убедительно показало преимущества ^{68}Ga -DOTATOC-ПЭТ/КТ перед МРТ с КУ. ПЭТ/КТ позволила скорректировать выбранный по МРТ объем облучения в 58 % случаев. Метод ^{68}Ga -DOTATOC-ПЭТ/КТ оказался также информативен при инфильтрации костных структур основания черепа и мультифокальных менингиомах (рис. 2) [18, 36, 37]. В последние годы были опубликовано несколько работ, подтверждающих ценность ПЭТ/КТ с маркерами СР для планирования ЛТ при менингиомах. Внедрение этого метода позволяет снизить токсичность ЛТ и повысить ее эффективность за счет снижения объема облучения и более точной фокусировки на опухолевую ткань [38–40].

Так, для диагностики рецидивов менингиом перспективным методом оказался ПЭТ/КТ с маркером соматостатиновых рецепторов ^{68}Ga -DOTATOC.

Методика сканирования

Эмиссионное сканирование головного мозга с ПЭТ-маркерами СР проводится в статическом режиме через 60–90 мин после внутривенного струйного вве-

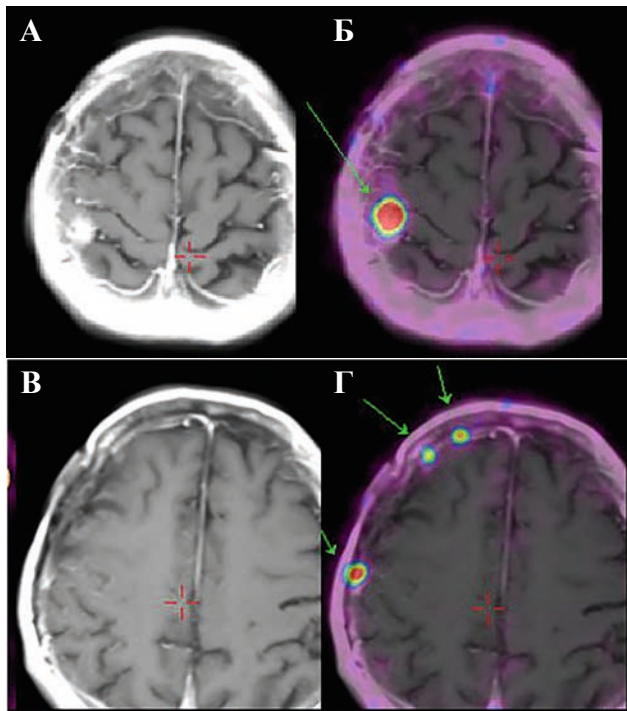


Рис. 2. Совмещенные сканы ^{68}Ga -DOTATOC-ПЭТ и МРТ. Планирование резекции мультифокальной менингиомы

53-летняя пациентка с множественными конвексальными менингиомами. ПЭТ/КТ с маркером ^{68}Ga -DOTATOC (А) показывает высокий уровень экспрессии соматостатиновых рецепторов в очаге менингиомы, детектируемом на МРТ (Б), что позволяет выявить дополнительные очаги менингиомы в правой фронтальной области (В, Г).

дения 70–120 МБк РФП. Продолжительность эмиссионного сканирования составляет 15–20 мин. Маркеры СР не проникают через неизмененный ГЭБ, поэтому в коре ГМ не накапливаются. При ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTATOC отмечается умеренно-повышенный захват РФП в гипофизе. Гипофиз обладает высоким уровнем экспрессии соматостатиновых рецепторов, что может создавать проблемы при распознавании менингиом турецкого седла [41].

Меченые аминокислоты

Применение в диагностике менингиом

Меченые аминокислоты (АК), такие как ОФЭКТ маркер ^{123}I -ИМТ [42, 43] или ПЭТ-маркеры ^{11}C -МЕТ [44, 45] и ^{18}F -ФЭТ [46] обладают рядом преимуществ в диагностике опухолей мозга. Благодаря низкому накоплению аминокислот в ткани мозга указанные РФП позволяют дифференцировать опухоль от неопухолевых образований [47], точно определять границы опухоли, их продолженный рост и рецидивы [48–50], а также определять репрезентативный участок опухоли с целью планирования биопсии [21, 51, 53].

Опыт применения меченых аминокислот в диагностике менингиом ограничен немногочисленными работами. Накопление в менингиомах ПЭТ-маркера

^{11}C -МЕТ (метионин) не коррелирует с агрессивностью и степенью злокачественности менингиом [45, 53], хотя Iuchi et al. показал корреляцию захвата ^{11}C -МЕТ с пролиферативной активностью опухолей (Ki-67 index) [54].

ПЭТ с маркером ^{18}F -FET (тирозин) может быть полезен для отграничения менингиом от здоровой ткани, в особенности в анатомически сложных регионах, таких как основание черепа [55]. ПЭТ с мечеными АК для планирования ЛТ способна снизить межнаблюдательную вариабельность при определении объема облучения в рамках планирования ЛТ и представляется информативным при опухолях основания черепа и рецидивах [56, 57]. ПЭТ с маркером ^{11}C -МЕТ может быть полезен для оценки ответа на протонную лучевую терапию [58]. Проспективное исследование на 24 пациентах показало достоверную разницу в кинетике ^{18}F -ФЭТ между злокачественными (Grade 2 или 3) и доброкачественными (Grade 1) менингиомами, указывая на потенциальную ценность метода для неинвазивного градирувания менингиом [59].

Методика сканирования

Пациентам предписывается соблюдение безбелковой диеты на 12 ч до начала исследования для снижения фонового накопления РФП. Эмиссионное сканирование головного мозга с ^{18}F -ФЭТ проводится в статическом или динамическом режимах. Непосредственно перед эмиссионным сканированием рекомендуется выполнить диагностическую КТ. Статическое сканирование продолжительностью 20 мин выполняется через 10 мин после внутривенного струйного введения 185–250 МБк ^{18}F -ФЭТ. Некоторые центры предпочитают использовать протокол динамического сканирования, которое начинается сразу после введения РФП и проводится в течение 40 мин. Альтернативой является двухфазный протокол сканирования (10–30 мин, 60–100 мин). При ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ уровень накопления РФП в коре ГМ низкий, распределение равномерное. Относительно высоким уровнем захвата аминокислот обладают базальные ганглии. Повышенное накопление ^{18}F -ФЭТ наблюдается в эндотелии венозных синусов и в апоневрозе.

Выбор РФП для диагностики менингиом

Сравнительные исследования ценности ПЭТ с маркерами СР и мечеными АК в диагностике менингиом на сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют. Наши (неопубликованные) данные по сравнительному анализу ^{18}F -ФЭТ и ^{68}Ga -DOTATOC на 7 пациентах с менингиомами показывают, что уровень захвата ^{68}Ga -DOTATOC в менингиомах существенно выше по сравнению с ^{18}F -ФЭТ (рис. 3). Благодаря высокой контрастности между СР-позитивной опухолью и окружающими тканями, ^{68}Ga -DOTATOC-ПЭТ позволяет более достоверно определить границы менингиом и является предпочтительным методом для планирования ЛТ. ^{18}F -ФЭТ обладает преимуществом для диагностики параселлярных менингиом, т.к. (в отличие от ^{68}Ga -DOTATOC) не накапливается в гипофизе.

Заключение

ПЭТ с маркерами СР и мечеными аминокислотами представляется перспективным методом неинвазивной диагностики менингиом.

Основными клиническими показаниями к проведению ПЭТ при менингиомах являются:

1. Определение радикальности резекции, выявление остаточной опухоли.
2. Определение распространенности опухолевого процесса при терапевтическом планировании.
3. Дифференциальная диагностика продолженного роста/рецидива опухоли и лучевого некроза.

Предпочтительным радионуклидным методом для диагностики менингиом представляется ПЭТ с маркерами СР. Благодаря высокой контрастности между СР-позитивной опухолью и окружающими тканями, этот метод позволяет более точно определить границы менингиом и может быть применен для планирования нейрохирургических вмешательств и лучевой терапии.

Несмотря на многообещающие данные по применению ПЭТ для диагностической оценки менингиом, следует отметить, что влияние ПЭТ на локальный контроль или безрецидивную выживаемость после хирургического или радиоонкологического лечения этих опухолей пока не изучено и требует будущих проспек-

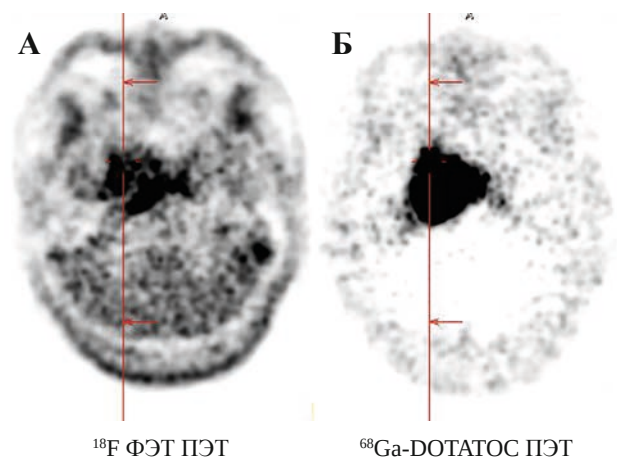


Рис. 3. Сравнение накопления РФП ^{18}F -ФЭТ и ^{68}Ga -DOTATOC в менингиоме

51-летний пациент с менингиомой основания черепа. Уровень захвата ^{68}Ga -DOTATOC в опухоли существенно выше по сравнению с ^{18}F -ФЭТ (А, Б), что обеспечивает более высокий контраст между опухолью и окружающими тканями.

тивных исследований. ПЭТ пока не включена в алгоритм диагностики менингиом и доступна только в отдельных центрах.

Список литературы

1. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Los-Angeles County. // *Neuroepidemiology* 1989;8:283–95.
2. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1957; 20: 22–39.
3. Black P. Meningiomas. // *Neurosurgery*. — 1993; 32: 643–57.
4. Ringel F., Cedzich C., Schramm J. Microsurgical technique and results of a series of 63 sphenoidal meningiomas. // *Neurosurgery*. — 2007. — Vol. 60, Suppl. 4. — p. 214–21.
5. Friedlander R.M., Ojemann R.G., Thornton A.F. Management of meningiomas of the cavernous sinus: conservative surgery and adjuvant therapy. *Clin. Neurosurg* 1999; 45: 279–282.
6. Lee J.H. (ed). Meningiomas. Diagnosis, treatment, and outcome. Springer, London, 2008 — 560 p.
7. Samii M., Gerganov V.M. Surgery of extra-axial tumors of the cerebral base. // *Neurosurgery [SHC Suppl 3]* 2008; 1153–1168.
8. Mathiesen T., Lindquist C., Kihlström L., Karlsson B. Recurrence of cranial base meningiomas. // *Neurosurgery*, 1996;39: 2–7.
9. Краевский Н.А., Смольяникова А.В., Саркисова Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. М.: Медицина, 1982, 511 с.
10. Yamada N., Imakita S., Sakuma T. et al. Intracranial calcification on Gradient Echo Phase Image: Depiction of Diamagnetic Susceptibility. // *Radiology* 1996; 198: 171–178.
11. Stafford S.L., Perry A., Suman V.J. et al. Primarily resected meningiomas: out-come and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1998. *Mayo Clin. Proc.*-1998; 73,: 936–942.
12. Mantle R.E., Lach B., Delgado M.R. et al. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. // *J. Neurosurg.*, 1999;91: 375–383.
13. Khoo V.S., Adams E.J., Saran F. et al. A comparison of clinical target volumes determined by CT and MRI for the radiotherapy planning of base of skull meningiomas. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;46: 1309–1317.
14. Durden D.D., Williams D.W.-3rd. Radiology of skull base neoplasms. *Otolaryngol Clin North Am* 2001;34: 1043–1064.
15. Hagge R.J., Wong T.Z., Coleman R.E. Positron emission tomography: brain tumors and lung cancer. // *Radiol. Clin. North. Am.*, 2001; 39: 71–81.
16. Tamrazi B., Shiroishi M.S., Liu C.S. Advanced Imaging of Intracranial Meningiomas. // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2016;27: 137–143.

17. Valotassiou V., Leondi A., Angelidis G., Psimadas D., Georgoulas P. SPECT and PET imaging of meningiomas. // *ScientificWorld Journal*. 2012; 412580
18. Nyuyki F., Plotkin M., Graf R., Michel R., Steffen I., Denecke T., Geworski L., Fahdt D., Brenner W., Wurm R. Potential Impact of ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT on Stereotactic Radiotherapy Planning of Meningiomas. // *Eur J. Nucl. Med. Mol. Imag* 2010;37: 310–318.
19. Thorwarth D., Müller A.C., Pfannenbergh C., Beyer T. Combined PET/MR imaging using (^{68}Ga) -DOTATOC for radiotherapy treatment planning in meningioma patients. // *Recent Results Cancer Res*. 2013; 194: 425–39.
20. Wurm R., Plotkin M. Rolle der PET und PET/CT in der Planung der stereotaktischen Strahlentherapie. // *Der Nuklearmediziner* 2008; 31: 29–32.
21. Plotkin M., Blechschmidt C., Auf G., Nyuyki F., Geworski L., Denecke T., Brenner W., Stockhammer F. Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas. // *Eur. Radiol*. 2010; 20: 2496–2502.
22. Liu R.S., Chang C.P., Guo W.Y. et al. ^{11}C -acetate versus ^{18}F -FDG PET in detection of meningioma and monitoring the effect of γ -knife radiosurgery. // *Journal of Nuclear Medicine* 2010; 51: 883–891.
23. Cremerius U., Striepecke E., Henn W. et al. ^{18}F -FDG-PET in intracranial meningiomas versus grading, proliferation index, cellular density and cytogenetical analysis. *NuklearMedizin*, 1994; 33:144–149.
24. Di Chiro G., Hatazawa J., Katz D.A., Rizzoli H. and de Michele D.J. Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study. *Radiology* 1987; 164: 521–526.
25. Delbeke D., Meyerowitz C., Lapidus R.L. et al. Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. *Radiology* 1995; 195: 47–52.
26. Lee J.W., Kang K.W., Park S.H. et al. ^{18}F -FDG PET in the assessment of tumor grade and prediction of tumor recurrence in intracranial meningioma. // *Eur. J. Nucl. Med. Molecular Imaging* 2009; 36: 1574–1582.
27. Dutour A., Kumar U., Panetta R. et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human brain tumors. // *Int. J. Cancer*. 1998;76: 620–627.
28. Schulz S., Pauli S.U., Schulz S. et al. Immunohistochemical determination of five somatostatin receptors in meningioma reveals frequent over expression of somatostatin receptor subtype sst^2A . // *Clin Cancer Res*. 2000;6: 1865–1874.
29. Schmidt M., Scheidhauer K., Luyken C. et al. Somatostatin receptor imaging in intracranial tumors. // *Eur. J. Nucl. Med*. 1998;25: 675–686.
30. Bohuslavizki K.H., Brenner W., Braunsdorf W.E. et al. Somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of meningioma. // *Nucl. Med. Commun*. 1996; 17: 302–310.
31. Henze M., Schuhmacher J., Hipp P. et al. PET imaging of somatostatin receptors using $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas // *J. Nucl. Med.*, 2001; 42: 1053–1056.
32. Soto-Montenegro M.L., Peña-Zalbidea S., Mateos-Pérez J.M. et al. Meningiomas: a comparative study of ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTANOC and ^{68}Ga -DOTATATE for molecular imaging in mice. *PLoS One*. 2014 Nov 4;9: e111624.
33. Afshar-Oromieh A., Giesel F., Linhart H. et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2012; 39:1409–15
34. Rachinger W., Stoecklein V.M., Terpolilli N.A. et al. Increased ^{68}Ga -DOTATATE uptake in PET imaging discriminates meningioma and tumor-free tissue. // *J. Nucl. Med*. 2015;56: 347–53.
35. Milker-Zabel S., Zabel-du Bois A., Henze M. et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTATOC-PET, // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2006 1;65:222–227.
36. Graf R., Plotkin M., Steffen I.G., Wurm R., Wust P., Brenner W., Budach V., Badakhshi H. Magnetic resonance imaging, computed tomography, and ^{68}Ga -DOTATOC positron emission tomography for imaging skull base meningiomas with intracranial extension treated with stereotactic radiotherapy — a case series. // *Head Face Med* 2012; 8: 1.
37. Graf R., Nyuyki F., Steffen I. et al. Contribution of (^{68}Ga) -DOTATOC PET/CT to Target Volume Delineation of Skull Base Meningiomas Treated With Stereotactic Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:68–73
38. Gehler B., Paulsen F., Oksüz M. et al. $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol* 2009; 18;4:56.
39. Madani I., Lomax A.J., Albertini F., Trnková P., Weber D.C. Dose-painting intensity-modulated proton therapy for intermediate — and high-risk meningioma. // *Radiat. Oncol*. 2015; 30;10:72.
40. Combs S.E., Welzel T., Habermehl D. et al. Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and ^{68}Ga -DOTATOC-PET. *Acta Oncol*. 2013;52: 514–20.
41. Plotkin M. Part II. PET in Diagnostic Oncology. In: *Positron Emission Tomography*; Granov A.M., Tutin L.A., Schwarz Th., eds. Springer 2013 — 560 p.
42. Plotkin M., Eisenacher J., Bruhn H., Wurm R., Michel R., Stockhammer R., Feußner A., Dudeck O., Wust P., Felix R., Amthauer H. ^{123}I -IMT SPECT and ^1H MR-spectroscopy at 3,0 Tesla in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: a comparative study. // *J. Neuro Oncol* 2004;70: 49–58.

43. Plotkin M., Amthauer H., Eisenacher J., Wurm R., Michel R., Wust R., Stockhammer F., Gutberlet M., Röttgen R., Ruf J., Felix R. Value of ^{123}I -IMT SPECT for diagnosis of recurrent non-astrocytic intracranial tumours. // *Neuroradiology* 2005;47: 18–26.
44. Benard F., Romsa J., Hustinx R. Imaging gliomas with positron emission tomography and single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 148–162.
45. Ogawa T., Inugami A., Hatazawa J. et al. Clinical positron emission tomography for brain tumors: comparison of fludeoxyglucose F 18 and L-methyl- ^{11}C -methionine. // *American Journal of Neuroradiology* 1996; 17: 345–353.
46. Wester H.J., Herz M., Weber W. et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. // *J. Nucl. Med.* 1999; 40:205–212.
47. Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M. et al. ^{18}F -ФЭТ PET differentiation of ring-enhancing brain lesions. // *J. Nucl. Med.* 2006; 47: 776–782.
48. Pöppel G., Gotz C., Rachinger W. et al. Value of O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004; 31: 1464–1470.
49. Pauleit D., Floeth F., Hamacher K. et al. O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. // *Brain* 2005; 28: 678–87.
50. Plotkin M., Gneveckow U., Meier-Hauff K., Amthauer H., Feußner A., Denecke T., Gutberlett M., Jordan A., Felix R., Wust P. ^{18}F -FET PET for planning of thermotherapy using magnetic nanoparticles in recurrent glioblastomas. // *Int. J. Hyperthermia* 2006; 22: 319–325.
51. Wieder H., Schwaiger M., Weber W. C-11 methionine PET targets brain lesions. *Diagn Imaging Eur* 2003; 19:43–45.
52. Sadeghi N., Salmon I., Decaestecker C. et al. Stereotactic comparison among cerebral blood volume, methionine uptake, and histopathology in brain glioma. // *Am. J. Neuroradiol.*, 2007; 28: 455–461.
53. Arita H., Kinoshita M., Okita Y. et al., Clinical characteristics of meningiomas assessed by ^{11}C -methionine and ^{18}F fluorodeoxyglucose positron-emission tomography // *Journal of Neuro-Oncology* 2012; 107: 379–386.
54. Iuchi T., Iwadata Y., Namba H. et al. Glucose and methionineuptake and proliferative activity in meningiomas. // *Neurological Research* 1999; 21: 640–644.
55. Rutten I., Cabay J.E., Withofs N. et al. PET/CT of skull base meningiomas using 2- ^{18}F -fluoro-L-tyrosine: initial report. // *Journal of Nuclear Medicine* 2007; 48: 720–725.
56. Astner S.T., Dobrei-Ciuchendea M., Essler M. et al. Effect of ^{11}C -methionine-positron emission tomography on gross tumor volume delineation in stereotactic radiotherapy of skull base meningiomas // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008 72:1161–1167.
57. Grosu A.L., Weber W.A., Astner S.T. et al. ^{11}C -methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;66: 339–344.
58. Ryttefors M., Danfors T., Latini F., Montelius A., Blomquist E., Gudjonsson O. Long-term evaluation of the effect of hypofractionated high-energy proton treatment of benign meningiomas by means of (^{11}C)-L-methionine positron emission tomography // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016;43:1432–1443
59. Cornelius J.F., Stoffels G., Filß C. et al. Uptake and tracer kinetics of O-(2-(^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine in meningiomas: preliminary results. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol Imaging.* 2015;42: 459–467.

УДК. 616–073.756.8–7:616.33/34–006.86

Гранов А.М., Станжевский А.А., Тлостанова М.С.

ПЕРВЫЙ В РОССИИ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЭТ/КТ С ^{68}Ga -DOTA-TATE У БОЛЬНЫХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России,
197758 Санкт-Петербург, Россия, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70

Для переписки

Станжевский Андрей Алексеевич (Stanzhevskiy Andrey Alekseevich) — д. м. н., заместитель директора по научной работе; тел.: + 7(812)5966649, e-mail: stanzhevsky@gmail.com.

Тлостанова Марина Сергеевна, Tlostanova Marina Sergeevna — к. м. н., заведующая отделением позитронной эмиссионной томографии, раб. тел.: + 7(812)5966649, e-mail: tlostanovamarina@gmail.com.

Реферат

Целью данной работы явилась оценка визуализирующих возможностей ПЭТ/КТ при использовании ^{68}Ga -DOTA-TATE в выявлении, стадировании и оценке эффективности лечения НЭО ЖКТ.

Материалы и методы. Комплексное лучевое обследование, включающее ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, проведено 72 пациентам, страдавшим НЭО ЖКТ (43 мужчинам и 29 женщинам в возрасте от 35 до 66 лет). В 51/72 случае ПЭТ/КТ проведено до лечения, в 21 — после различных видов терапии. По результатам обследования у всех больных оценивали функциональность опухоли и распространенность злокачественного процесса, окончательный диагноз устанавливали по результатам гистологического анализа биопсийного и/или операционного материала. Всем пациентам перед ПЭТ/КТ в/в струйно вводили диагностическую активность ^{68}Ga -DOTA-TATE из расчета 1,5 МБк на 1 кг массы тела больного, но не менее 100 МБк. Сканирование пациентов начиналось через 50–60 мин после инъекции РФП и осуществлялось по протоколу «все тело» (Whole Body) на аппарате Discovery 690 GE (США). Главным признаком наличия у больного SSTR⁺ опухоли являлась патологическая очаговая гиперфиксация ^{68}Ga -DOTA-TATE даже при отсутствии убедительных структурных изменений органа по данным КТ. В случаях, когда опухоль визуализировалась при КТ и одновременно не накапливала РФП, ее природа все равно расценивалась как злокачественная, а опухоль — как SSTR⁻.

Результаты. Для систематизации полученных результатов всех больных они были разделены на три группы в зависимости от цели, с которой выполнялась ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. В первую группу вошли данные 9/72 пациентов с невыявленной первичной опухолью, с типичными симптомами карциноидного синдрома* и другими синдромами (Вернера—Моррисона, триада Вилля**). ПЭТ/КТ у всех этих больных выполнена для поиска первичной опухоли. Вторую группу составили данные 51/72 пациентов с верифицированной НЭО, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE в этих случаях проводили до начала лечения для уточнения стадии заболевания. Оставшиеся (21/72) пациенты были объединены в третью группу, сканирование на аппарате ПЭТ/КТ им осуществлено с целью оценки эффективности различных видов лечения. По нашим данным, только после проведения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE у 7 из 9 больных НЭО первой группы удалось определить локализацию первичной опухоли. В 16/51 случаях во второй группе (пациентов, обследованных до лечения) были выявлены дополнительные метастатические очаги в различных органах и системах. Обнаружение этих очагов у 5 из 16 больных повлекло за собой внесение принципиальных изменений в план лечения. У 8/21 пациентов из третьей группы только после ПЭТ/КТ стала очевидной неэффективность проведенной терапии.

Заключение. Решающее значение при определении прогноза заболевания у больных НЭО (как и у пациентов с другими гистологическими типами опухолей) имеют ранняя диагностика и точное стадирование злокачественного процесса. Своевременное комплексное применение лабораторных, морфологических и лучевых методов исследования, безусловно, обеспечит повышение эффективности лечения НЭО.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{68}Ga -DOTA-TATE, нейроэндокринные опухоли ЖКТ.

Granov A.M., Stanzhevskiy A.A., Tlostanova M.S.

FIRST RUSSIAN CLINICAL EXPERIENCE OF THE USE OF PET/CT WITH ^{68}Ga -DOTA-TATE IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Abstract

The aim of this study was to evaluate the imaging capabilities of PET/CT using ^{68}Ga -DOTA-TATE in the detection, staging and treatment evaluation of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract (NET of GIT).

* Приливы (покраснение лица, тахикардия, ощущение жара) и диарея.

** Гипогликемия, уровень глюкозы в плазме крови менее 2,2 ммоль/л, исчезновение симптомов при принятии сахара.

Materials and methods. Complex radiological examination, including ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT, was conducted in 72 patients with NET of GIT (43 men and 29 women aged from 35 to 66 years). In 51/72 of cases PET/CT performed before the treatment, 21 cases — after different types of therapy. The functional state of the tumor and the spread of malignant process was assessed in all patients. The final diagnosis was determined from results of histological analysis of biopsy and/or surgical specimens. ^{68}Ga -DOTA-TATE (1.5 MBq/kg of patient weight, but not less than 100 MBq) was administered intravenously. Scanning starts after 50–60 minutes after radiopharmaceutical injection and carried out according to «the whole body» protocol, on the Discovery 690 GE (USA) PET/CT unit. Abnormal focal hyperfixation of ^{68}Ga -DOTA-TATE was the main sign of the SSTR-positive tumor presence, even in case of convincing structural changes absence on CT. In cases if the tumor was visualized only by CT, while not accumulating ^{68}Ga -DOTA-TATE, its nature was considered as malignant, but SSTR-negative.

Results. All patients were divided into three groups depending on the purpose of performed ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT for systematization of the results. The first group included 9/72 patients with unknown primary tumor, with typical symptoms of carcinoid syndrome, as well as other syndromes (Werner-Morrison, the triad VILL) — PET/CT was performed for primary tumor detection. The second group consist of 51/72 patients with verified NET of GIT — PET/CT ^{68}Ga -DOTA-TATE was performed before treatment to clarify the stage of the disease. The remaining (21/72) patients were consolidated into third group to assess the effectiveness of different treatments by PET/CT. In 7 of 9 patients with NET primary tumor was detected only after the ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT. In the second group of patients examined before treatment in 16/51 cases additional metastatic lesions were detected. In 5 of 16 patients that led to major changes in the treatment plan. In 8/21 patients from the third group Ineffectiveness of the therapy become apparent only after PET/CT.

Conclusion. Early diagnosis and accurate staging of malignant process is crucial in determining prognosis in patients with NETs, as well as in patients with other histological types of tumors. Timely application of complex laboratory, morphological and radiological methods, of course, will enhance the effectiveness of NETs treatment.

Keywords: PET / CT, ^{68}Ga -DOTA-TATE, neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, NET of GIT.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

Нейроэндокринные опухоли представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из хромоаффинных клеток эмбриональной кишечной трубки, обладающих способностью секретировать и депонировать различные биологически активные вещества. Чаще всего НЭО развиваются в поджелудочной железе и других органах ЖКТ.

В настоящее время соответственно классификации ВОЗ (2010) и рекомендациям ENETS (2011) все НЭО ЖКТ в зависимости от степени злокачественности делят на три группы (Grade 1–3).

1. Высокодифференцированные НЭО с менее чем двумя митозами в 10 полях зрения при большом увеличении и индексом пролиферативной активности Ki-67 менее 2 % относят к опухолям низкой степени злокачественности (G_1).
2. Умереннодифференцированные НЭО с количеством митозов в 10ПЗБУ от 2 до 20 и Ki-67 от 3 до 20 % классифицируют как опухоли с умеренным потенциалом злокачественности (G_2).
3. НЭО с высокой степенью злокачественности с количеством митозов более 20 в 10ПЗБУ и Ki-67 более 20 % составляют третью группу (G_3).

Дополнительно НЭО в зависимости от способности продуцировать те или иные биологически активные вещества принято разделять на функционально активные и неактивные [4].

Функционально активные НЭО в разных количествах могут продуцировать серотонин, хромогранин А, нейрон-специфическую енолазу (NSE), 5-гидрокси-

триптофан, синаптофизин, инсулин, панкреатический полипептид, гормон роста, кальцитонин и др.

Нефункционирующие образования по сравнению с функционально активными характеризует более агрессивное течение, так как их обнаруживают на более поздних стадиях.

Существуют также классификации НЭО по локализации первичной опухоли и наличию или отсутствию карциноидного синдрома.

Согласно клиническим рекомендациям по лекарственному лечению НЭО ЖКТ и поджелудочной железы, утвержденным на заседании правления Ассоциации онкологов России (Москва, 2015), перечень диагностических процедур у больных НЭО определяется по локализации первичного очага [3]. Пациентам с НЭО ЖКТ рекомендовано выполнять лабораторные исследования с обязательным определением универсальных (хромогранин А и панкреатический полипептид) и специфических маркеров, ЭКГ (стандартную), рентгенографию, а также компьютерную томографию органов грудной клетки и верхних отделов ЖКТ с пероральным контрастированием, ирригоскопию, гастроскопию, эндоскопическое ультразвуковое исследование, колоноскопию, магнитно-резонансную томографию органов малого таза, биопсию опухоли.

В последние годы в диагностический алгоритм у больных НЭО была включена и позитронная эмиссионная томография, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с рецепторспецифичными радиофармпрепаратами, одним из которых является ^{68}Ga -DOTA-TATE [3]. Основным преимуществом ^{68}Ga -DOTA-TATE по сравнению с широко используемой в онкологии ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) является способность связываться с соматостатиновыми

рецепторами опухолевой клетки (SSTR), сверхэкспрессия которых характерна для большинства НЭО [5–8]. Конъюгация ^{68}Ga -DOTA-TATE с рецептором атипичной клетки происходит при помощи активной части РФП–«TATE», являющейся аналогом соматостатина (октреотатом), сходным с ним по структуре.

В настоящее время различают 6 различных подтипов соматостатиновых рецепторов опухоли (SSTR–1, SSTR–2A, SSTR–2B, SSTR–3, SSTR–4, SSTR–5), которые, за исключением SSTR–2, кодируются разными генами, локализованными на различных хромосомах. Эти рецепторы присутствуют во многих тканях, более того, в одной клетке может быть несколько подтипов рецепторов. По данным литературы, ^{68}Ga -DOTA-TATE обладает высоким сродством к SSTR-2, умеренным аффинитетом к SSTR-3 и SSTR-5 и не связывается с подтипами SSTR-1 и SSTR-4. Соответственно можно ожидать высокую эффективность ^{68}Ga -DOTA-TATE при проведении диагностики соматостатин-позитивных опухолей, к которым, по некоторым данным, относятся 44–100 % НЭО [8].

Цель работы

Оценка визуализирующих возможностей ПЭТ/КТ при использовании ^{68}Ga -DOTA-TATE в выявлении, стадировании и оценке эффективности лечения НЭО ЖКТ.

Материал и методы

Комплексное лучевое обследование, включающее ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, проведено 72 пациентам с НЭО ЖКТ (43 мужчинам и 29 женщинам в возрасте от 35 до 66 лет).

В 51/72 случае ПЭТ/КТ проведено до лечения, в 21–после различных видов терапии.

По результатам обследования у всех больных оценивали функциональность опухоли и распространенность злокачественного процесса, а окончательный диагноз устанавливали по результатам гистологического анализа биопсийного и/или операционного материала (табл. 1).

Из данных таблицы видно, что в нашей выборке преобладали функционально неактивные локализованные и местнораспространенные НЭО с низким и умеренным потенциалом злокачественности (G_1 , G_2), располагающиеся преимущественно в тонкой кишке и поджелудочной железе. Исключением стали 9/72 больных, у которых на момент проведения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE локализация первичной опухоли была неизвестна.

Всем пациентам перед проведением ПЭТ/КТ в/в струйно введена диагностическая активность ^{68}Ga -DOTA-TATE из расчета 1,5 МБк на 1 кг веса больного, но не менее 100 МБк. Следует отметить, что ^{68}Ga -DOTA-TATE мы впервые получали на отечественном модуле синтеза РФП собственной разработки — Gerat13– ^{68}Ga . Элюирование генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ проводили при помощи встроенного в модуль синтеза

Таблица 1
Клинические характеристики больных НЭО ЖКТ

Характеристика	Число больных (n = 72)	
	абс	отн., %
Степень злокачественности:		
• Опухоли с низким и умеренным потенциалом злокачественности (G_1 , G_2)	56	77,8
• Опухоли с высоким потенциалом агрессивности (G_3)	12	16,7
• Gx (Ki-67 неизвестен)	4	5,5
Локализация первичного очага		
• Тонкая кишка	34	47,2
• Желудок	4	5,6
• Поджелудочная железа	25	34,7
• Первичный очаг не установлен	9	12,5
Функциональность опухоли (имеются или отсутствуют симптомы карциноидного синдрома)		
• Опухоль функционально активна	24	33,3
• Опухоль функционально неактивна	48	66,7
Распространенность		
• Локализованная форма	34	47,2
• Местно-распространенная форма	21	29,2
• Диссеминированная форма	17	23,6

шприцевого насоса. Фракцию, содержащую максимальное количество радионуклида (более 95 %), отделяли от элюата с использованием встроенного в модуль проточного детектора активности. Реакцию меченая ^{68}Ga с предшественником DOTA-TATE проводили в реакционном сосуде при температуре +100°C. Очистку меченого соединения осуществляли методом твердофазной экстракции на патронах SepPak C18. Конечный продукт подвергали стерилизации путем фильтрации через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Наш модуль синтеза позволял получать готовый к в/в введению препарат ^{68}Ga -DOTA-TATE в течение 15 мин. При этом РФП характеризовался стабильно высоким радиохимическим выходом (более 50 % без коррекции на распад) и надлежащим качеством.

Сканирование пациентов начиналось через 50–60 минут после инъекции РФП и осуществлялось по протоколу «все тело» на аппарате ПЭТ/КТ Discovery 690 GE (США). Протокол исследования заключался в получении топограммы, ограничивающей зону сканирования орбитомеатальной линией и верхней третью бедра, выполнении низкодозной КТ (напряжение на трубке — 120 кВ, сила тока выбиралась автоматически в режиме Smart в диапазоне от 50 до 150 мА, скорость вращения трубки 0,5 с) и позитронно-эмиссионной томографии.

Дополнительно для контрастирования петель кишечника во всех случаях сразу после введения РФП пациенту предлагалось выпить 20 мл 75 %-ного урографина, разбавленного в 0,5 л бутилированной воды.

Кроме того, всем больным для повышения качества изображения, получаемого при низкодозной КТ, сразу после выполнения топограммы внутривенно вводилось контрастное вещество Ультравист 370 в объеме от 50 до 150 мл в зависимости от массы тела пациента. Через 20 с после начала болюсного введения контрастного вещества выполнялась КТ.

ПЭТ/КТ всего тела в зависимости от роста больного занимала около 20–25 мин. Итеративная реконструкция изображения осуществлялась в автоматическом режиме с помощью алгоритма OSEM. Обработка полученных результатов включала визуальный анализ компьютерных и позитронно-эмиссионных томограмм по отдельности, а также совмещенных изображений.

Аккумуляция РФП в гипофизе, слюнных железах, щитовидной железе, поджелудочной железе, печени, надпочечниках, по ходу толстой кишки, чашечно-лоханочных системах почек и мочевом пузыре расценивалась как физиологическая. Главным признаком наличия у больного SSTR⁺ опухоли являлась патологическая очаговая гиперфиксация ⁶⁸Ga-DOTA-TATE даже при отсутствии убедительных структурных изменений органа по данным КТ. В случаях, когда опухоль визуализировалась при КТ и одновременно не накапливала РФП, ее природа расценивалась как злокачественная, а опухоль — как SSTR⁻. Уровень накопления ⁶⁸Ga-DOTA-TATE оценивался путем расчета полуколичественного критерия SUV. Поскольку в данной работе проанализированы результаты первого опыта применения ⁶⁸Ga-DOTA-TATE у больных НЭО, задачу по расчету пороговых значений SUV, позволяющих дифференцировать злокачественные и другие (например, неопухолевые) изменения, мы перед собой не ставили.

Результаты

Для систематизации полученных результатов всех больных мы разделили на три группы в зависимости от цели, с которой выполнялась ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE.

В первую группу вошли данные 9/72 пациентов с невыявленной первичной опухолью, с типичными симптомами карциноидного синдрома, а также другими синдромами (Вернера—Моррисона, триада Випля). ПЭТ/КТ у всех этих больных выполнялась для поиска первичной опухоли.

Вторую группу составили данные 51/72 больного с верифицированной НЭО. ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE в этих случаях проводилось до начала лечения для уточнения стадии заболевания.

Оставшиеся пациенты (21/72) объединены в третью группу. Сканирование на аппарате ПЭТ/КТ им осуществлялось с целью оценки эффективности различных видов лечения.

У больных первой группы ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE позволила определить локализацию первичной опухоли в 7 из 9 случаев. У 4 из этих пациентов НЭО располагалась в стенках дистальных отделов тощей и подвздошной кишки (рис. 1), у 3 — в головке поджелудочной железы. Впоследствии по данным ги-

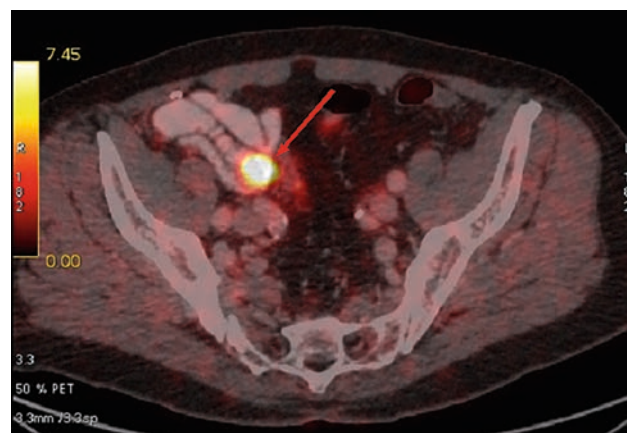


Рис. 1. Данные ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE у пациента с НЭО терминального отдела подвздошной кишки. Первичный опухолевый очаг (указано стрелкой) в подвздошной кишке впервые визуализирован при ПЭТ/КТ

стологического анализа послеоперационного материала у больных SSTR⁺ опухолями тощей и подвздошной кишки были диагностированы НЭО, имеющие альвеолярно-соединное строение с умеренной и низкой степенью злокачественности. SSTR⁺ опухоли, обнаруженные при ПЭТ/КТ в головке поджелудочной железы, оказались злокачественной инсулиномой, соматостатиномой и гастриномой. Исключение в первой группе составили 2 пациента, страдавшие триадой Випля. У этих больных при ПЭТ/КТ объемные образования и очаги патологического накопления РФП так и не были обнаружены. Учитывая полученные клинико-лучевые данные, в этих случаях, по-видимому, имели место доброкачественные, и как следствие, SSTR⁻ инсулиномы, небольшого размера.

У пациентов второй группы до проведения ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE в 13 из 51 случаев по данным других методов лучевой визуализации была зарегистрирована локализованная форма заболевания, в 21 — местнораспространенная, у 17 пациентов — диссеминированная. После проведения ПЭТ/КТ дополнительные метастатические очаги были выявлены в 16/51 случаях. Так, вторичные изменения у 8 из 16 больных определялись в паренхиме печени, у 5 — в печени и регионарных лимфоузлах, у 3 — в печени, мягких тканях, регионарных и отдаленных лимфоузлах, костях скелета (рис. 2). Следует отметить, что у 5 из 16 пациентов с дополнительно выявленными при ПЭТ/КТ метастатическими очагами стадия заболевания была изменена, причем в сторону увеличения.

У пациентов третьей группы полного совпадения результатов ПЭТ/КТ с клинико-лучевыми данными, полученными после лечения, также не наблюдалось. Так, в 8 случаях из 21 наличие патологического накопления РФП в первичной опухоли и/или метастатических очагах вопреки благополучным клинико-лучевым данным свидетельствовало об отсутствии положительного эффекта от проведенного лечения. У 5 из этих больных только при ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE после окончания лечения в печени были обнаружены дополнительные вторичные

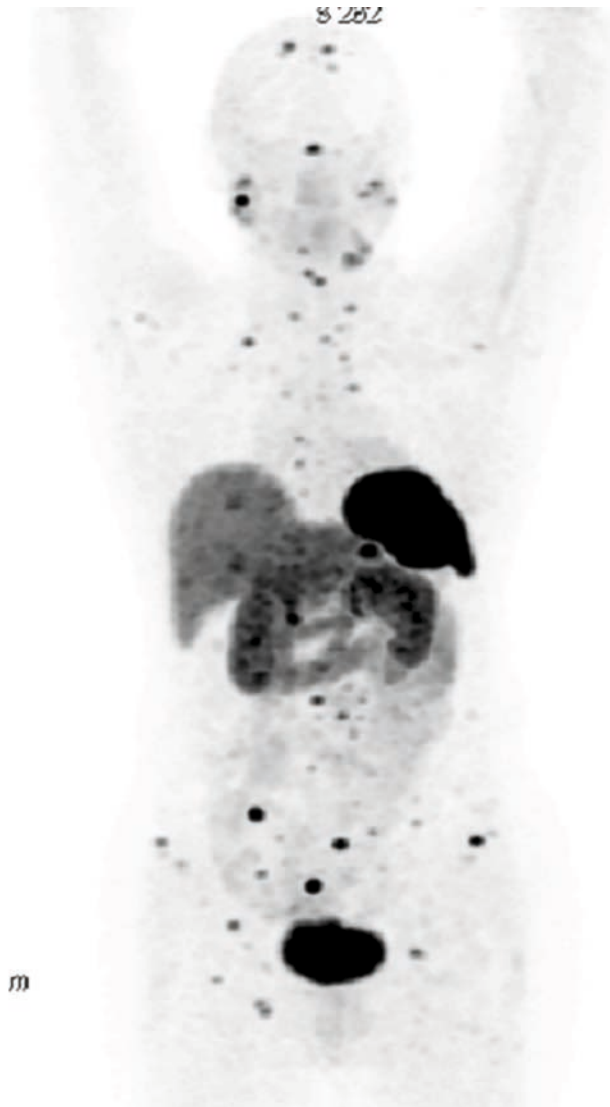


Рис. 2. Результаты ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE у пациентки с НЭО тонкой кишки. Состояние после комбинированного лечения. Множественное метастатическое поражение костей скелета, обеих слюнных желез, лимфоузлов правой подчелюстной области, головки и хвоста поджелудочной железы, мягких тканей правой лопаточной области и передней брюшной стенки

изменения. И наоборот, у 3 пациентов отмечено существенное увеличение числа метастазов в печени только при КТ. На ПЭТ в проекции всех этих очагов уровень аккумуляции РФП находился в пределах нормальных величин. Тем не менее, несмотря на ложноотрицательные результаты ПЭТ, опираясь только на данные КТ, состояние этих больных было расценено как прогрессирование.

Обсуждение

Согласно статистическим данным, представленным в базе SEER, а также в крупнейшей европейской базе данных по НЭО (Норвежском реестре рака, NRC) в последние годы отмечается неуклонный рост числа новых случаев выявления НЭО различных локализаций, в том числе и органов ЖКТ [1, 9].

Основные причины роста заболеваемости НЭО остаются неясными.

По мнению некоторых исследователей, увеличение частоты обнаружения НЭО связано, прежде всего, с совершенствованием методов диагностики.

Следует подчеркнуть, что наибольший вклад в повышение эффективности раннего выявления НЭО внесли технологии ядерной медицины. Безусловный лидер среди которых — ПЭТ/КТ с принципиально новыми рецептор-специфичными РФП, обеспечивающими большую, чем при использовании ^{18}F -ФДГ, диагностическую точность метода. Важно также отметить, что процесс совершенствования индустрии производства РФП позволил получать эти новые радиофармпрепараты не циклотронным способом, а с помощью $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -генератора. Это достижение, безусловно, будет способствовать применению биоконъюгатов, меченных ^{68}Ga , в центрах ядерной медицины, не имеющих своего собственного циклотронного комплекса, что означает повышение доступности метода для более широких слоев населения.

В работе проанализированы наши собственные результаты использования ^{68}Ga -DOTA-TATE в выявлении, стадировании и оценке эффективности лечения НЭО ЖКТ. Следует отметить, что полученный нами опыт в изготовлении, а также в применении данного РФП является первым в Российской Федерации, и мы его оцениваем как успешный. Так, по нашим данным, только после проведения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE у 7 из 9 больных НЭО удалось определить локализацию первичной опухоли. В 16 из 51 случая в группе пациентов, обследованных до лечения, были выявлены дополнительные метастатические очаги в различных органах и системах. Обнаружение этих очагов у 5 больных повлекло за собой внесение принципиальных изменений в план лечения. Также важно отметить, что у 8 пациентов из 21 только после ПЭТ/КТ стала очевидной неэффективность проведенной ранее терапии.

Обобщая вышесказанное, хотелось бы отметить, что решающее значение при определении прогноза заболевания у пациентов, страдающих НЭО, как и при других гистологических типах опухолей, имеет ранняя диагностика и точное стадирование злокачественного процесса. Своевременное комплексное применение лабораторных, морфологических и лучевых методов исследования, безусловно, обеспечит повышение эффективности лечения НЭО.

Список литературы

1. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // J. Clin. Oncol — 2008 — Vol. 26, N 18 — p. 3063–72.
2. Yao J., Shah M., Ito T., Bohas C. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors // N. Engl. J. Med. — 2011 — Vol. 364 — p. 514–523.

3. Орел Н.Ф., Горбунова В.А., Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Любимова Н.В., Маркович А.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы // Злокачественные опухоли — 2015 — № 4, спецвыпуск — с. 273–278.
4. Kasprzak A., Zabel M., Biczysko W. Selected markers (chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin, protein gene product 9,5) in diagnosis and prognosis of neuroendocrine pulmonary tumours // Pol. J. Pathol — 2007 — Vol. 58, N 1 — p. 23–33.
5. Глостанова М.С., Петрунькин А.М. Эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в диагностике нейроэндокринных опухолей // Вопросы онкологии — 2013 — Т. 59 №4 — с. 505–508.
6. Damian Wild, Jamshed B. Bomanji, Pascal Benkert, Helmut Maecke, Peter J. Ell, Jean Claude Reub, Martyn E. Caplin. Comparison of ^{68}Ga -DOTANOC and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT Within Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors // J. Nucl. Med. (March 1) — 2013 — Vol. 54 N 3, p. 364–372.
7. Velikyan I., Sundin A., Sörensen J. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification // J. Nucl. Med. — 2014 — Vol. 55, N 2 — p. 204–210.
8. Boy C., Heusner T.A., Poeppel T.D. ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging — 2011 — Vol. 38, N 7 — p. 1224–1236.
9. Hauso O., Gustafsson B.I., Kidd M. et al. // Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. Cancer 2008 — Vol. 113, N 10 — p. 2655–64.

УДК.616.65–006.6–036.8:616–073.756.8

¹Асланиди И.П., ¹Тузанова Д.М., ¹Мухортова О.В., ¹Катунина Т.А., ²Широкорад В.И., ³Роцин Д.А.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ ПЭТ/КТ С ¹¹C-ХОЛИНОМ

¹ ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, отдел ядерной диагностики. 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135.

² Московская городская онкологическая больница № 62. 143423 Московская область, Красногорский район, поселок Истра, 27

³ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51 стр. 1.

Для переписки

Тузанова Диана Манолисовна — к.м.н., научный сотрудник ПЭТ-центра отдела ядерной диагностики. 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135. Тел.: + 79037642515, e-mail: dmtuzanova@bakulev.ru.

Реферат

Изучены диагностические возможности позитронно-эмиссионной томографии с ¹¹C-холином, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), у 157 больных раком предстательной железы (РПЖ) с биохимическим рецидивом (ПСА_{ср} 3,3 ± 3,6 нг/мл) после различных видов радикального лечения. Результаты ПЭТ/КТ позволили определить локализацию и степень распространенности рецидива РПЖ в 50 % (79/157) случаев, а также исключить наличие клинически значимого процесса у остальных больных. Отмечено преобладание местно-распространенных рецидивов в 46 % (36/79) случаев. Экстрапростатические метастазы выявлены у 86 % (68/79) больных, из которых у 40 % (27/68) определялись одиночные очаги.

Метастазы в лимфатические узлы диагностированы в 27 % случаев у пациентов анализируемой группы, из них в 44 % случаев — при их нормальных размерах. Метастатическое поражение скелета определено в 34 % наблюдений всех диагностированных рецидивов, из них 48 % случаев не сопровождались структурными изменениями, что указывало на поражение костного мозга.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином у больных с невысокими значениями ПСА для дифференциальной диагностики местно-распространенного и диссеминированного метастатических процессов, а также для выявления больных с олигометастазами, что является ключевым при выборе персонализированной лечебной тактики.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, ПЭТ/КТ, ¹¹C-холин, рак предстательной железы, биохимический рецидив.

Aslanidi I.P., Tusanova D.M., Muchortova O.V., Katunina T.A., Shirikorad V.I., Roschin D.A.

¹¹C-CHOLINE PET/CT IN EARLY DETECTION OF PROSTATE CANCER RECURRENCE

Abstract

We studied the diagnostic capabilities of PET/CT with ¹¹C-choline in 157 patients with prostate cancer (PC) biochemical recurrence (PSA 3,3 ± 3,6 ng /ml) after various types radical treatment. PET/CT results allowed to determine the location and extent of prostate cancer recurrence in 50 % (79/157) of cases, as well as to exclude the presence of clinically significant process in the remaining patients. The predominance of locally advanced recurrence was noted — 46 % (36/79) of cases. Extraprostatic metastases were detected in 86 % (68/79) patients, 40 % (27/68) of which were determined by single foci.

Metastases in lymph nodes diagnosed in 27 % (43/157) cases, 44 % (19/43) of which in normal sized. Metastatic skeletal lesion was defined in 34 % (27/79) of all diagnosed recurrences, 48 % (13/27) of which were not accompanied by structural changes, indicating the bone marrow involvement.

The results indicate the feasibility of ¹¹C-choline PET/CT in patients with low PSA values for the differential diagnosis of locally advanced and metastatic metastatic processes, and to identify patients with oligometastases — that is the key to choosing personalized treatment strategy.

Key words: positron emission tomography, PET/CT, ¹¹C-choline, prostate cancer, biochemical recurrence.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

Рак предстательной железы является одним из наиболее частых онкологических заболеваний среди мужчин, и частота его заболеваемости увеличивается из года в год [1, 2]. Так, в России стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2003 г. составил 16,51, в 2013 г. — 34,62, т.е. среднегодовой темп прироста составил 7,09 % [2]. Смертность от РПЖ среди онкологических заболеваний занимает второе место после рака легкого [1].

В настоящее время для радикального лечения локализованного и местнораспространенного РПЖ успешно применяются радикальная простатэктомия, а также два варианта лучевой терапии — дистанционная и местная (брахитерапия) [3, 4]. Однако уровень рецидивов в течение пяти лет после первичного лечения колеблется от 10 до 53 % [3, 5]. В связи с этим ранняя диагностика рецидива РПЖ является одним из наиболее важных клинических вопросов онкоурологии.

На сегодняшний день для диагностики рецидива РПЖ существует целый ряд исследований, наиболее точным и ранним из которых является мониторинг уровня простатического специфического антигена (ПСА) и его кинетики. Изолированное повышение ПСА принято расценивать как биохимический рецидив, который, согласно решению международного консенсуса, диагностируется при следующих значениях ПСА: более 0,2 нг/мл после РПЭ и на 2,0 нг/мл выше минимально достигнутого значения маркера после ЛТ [3, 4]. Однако бессимптомный рост ПСА не позволяет определить точную локализацию рецидива, что существенно затрудняет выбор терапевтической концепции.

С практической точки зрения для определения наиболее подходящей тактики лечения крайне важно дифференцировать местный рецидив, поражение лимфатических узлов и отдаленное метастазирование [3, 4–7]. С этой целью широко применяют такие методы диагностической визуализации, как трансректальное УЗИ, мультиспиральную МРТ, КТ и остеосцинтиграфию [3, 8, 9]. Однако «золотого стандарта» диагностики рецидива РПЖ на сегодняшний день нет, а перечисленные методы имеют ограниченные возможности, особенно у пациентов с невысокими значениями ПСА.

Известно, что морфологическим изменениям предшествуют биохимические нарушения, прежде всего изменение метаболизма опухоли. В связи с этим стали появляться новые методы диагностической визуализации, одним из которых является гибридная технология позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Данный метод радионуклидной диагностики, в отличие от других, позволяет одновременно оценивать метаболические (по данным ПЭТ) и структурные (по данным КТ) изменения в органах и тканях [3, 8–11]. Кроме того, одномоментное обследование всего тела при ПЭТ/КТ позволяет дифференцировать местнораспространенный рецидив и отдаленные метастазы, а именно это, как уже было указано выше, является определяющим фактором при выборе правильной тактики лечения. В последнее десятилетие использование ПЭТ/КТ с $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холином находит все более широкое применение для диагности-

ки прогрессирования РПЖ [8–11]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, с 2014 г. данная методика включена в алгоритм обследования больных с биохимическим рецидивом РПЖ [3].

Цель данного исследования — изучение возможностей ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в диагностике рецидива РПЖ на достаточно крупной гомогенной группе больных с биохимическим рецидивом после первичного радикального лечения.

Материалы и методы

В период с октября 2012 г. по май 2016 г. в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики НЦССХ им. А.Н. Бакулева обследовано 269 амбулаторных пациентов с верифицированным раком предстательной железы на различных этапах заболевания.

Критерии включения в исследование:

- морфологически подтвержденный диагноз ацинарной аденокарциномы различной степени злокачественности (индекс Глисона от 4 до 9) стадий $T_{1-3} N_{0-1} M_0$;
- предшествующее радикальное лечение: РПЭ или один из лучевых методов — дистанционная ЛТ или брахитерапия;
- наличие биохимического рецидива, при этом значения ПСА не превышающие 20 нг/мл.

Критериям включения соответствовали и были проанализированы результаты 157 ПЭТ/КТ исследований с ^{11}C -холином у 122 больных после РПЭ и у 25 — после ЛТ.

Средний возраст пациентов составил 65 ± 7 (44–79) лет, время между первичным лечением и возникновением биохимического рецидива — от 3 мес. до 16 лет (4 ± 3). Соответственно исходным характеристикам опухоли больные распределены следующим образом:

- категория $\geq T_3$ по TNM — в 70/157 (45 %) случаях,
- категория N_1 по TNM — в 17/157 (11 %) случаях,
- индекс Глисона ≥ 7 — в 89/157 (57 %) случаях.

Среднее значение ПСА в анализируемой группе составило $3,3 \pm 3,6$ (0,2–17,8) нг/мл, медиана — 2,0 нг/мл; у больных после РПЭ медиана ПСА составила 1,4 нг/мл, после ЛТ — 4,8 нг/мл. В 77 из 157 (49 %) случаев определялась быстрая кинетика ПСА — время его удвоения менее 6 мес.

Исследования выполнялись на гибридной системе ПЭТ/КТ Biograph-64 True Point фирмы Siemens. ПЭТ/КТ проводилась натощак, не ранее, чем через 5–8 ч после последнего приема пищи; накануне исследования больным рекомендовалось исключить из питания содержащие белки продукты. Сканирование начиналось через 10 минут после внутривенного введения ^{11}C -холина (400–550 МБк, в среднем 475 МБк), после опорожнения мочевого пузыря. Всем больным ПЭТ/КТ выполнялась по стандартному протоколу в режиме обследования всего тела (от уровня глазниц до уровня верхней трети бедра). После выполнения

топограммы осуществлялось КТ-сканирование (170 мА, 120 кВ, FOV 700 мм, с толщиной среза 5,0). Следующим этапом в этом же положении пациента начиналось ПЭТ-сканирование в режиме 3D в направлении от верхней трети бедра до уровня глазниц. В стандартном автоматическом режиме проводилось совмещение реконструированных ПЭТ- и КТ-изображений.

Полученные изображения оценивались визуально и полуколичественно путем определения стандартизованного уровня накопления ^{11}C -холина в патологическом очаге SUVmax. Визуальный анализ проводился по виртуальному трехмерному ПЭТ-изображению, а также по всем трем типам изображений (КТ, ПЭТ и ПЭТ/КТ) в трех проекциях.

При возникновении сложности интерпретации состояния ложа предстательной железы проводилось дополнительное ПЭТ/КТ-сканирование области таза — непосредственно после первичного сканирования и повторного опорожнения мочевого пузыря.

Результаты ПЭТ/КТ были верифицированы: данными гистологических исследований, результатами других методов визуализации, повторных ПЭТ/КТ исследований, клиническими данными в процессе наблюдения, ответом на лечение, дальнейшей динамикой ПСА, на основании сочетания всего вышеперечисленного в течение 9 ± 3 (1–12) мес. после проведения ПЭТ/КТ-исследования.

Для обработки данных использован пакет статистических программ SPSS (v. 19; SPSS Inc.) и электронные таблицы Microsoft Excel.

Результаты исследования

В анализируемой группе ПЭТ-позитивные результаты, свидетельствовавшие о наличии рецидива заболевания, получены в 79 из 157 (50 %) случаев. ПЭТ-негативные результаты, свидетельствовавшие об отсутствии клинически значимого рецидива, определены в 78 из 157 (50 %) случаев. При этом 67 % (52/78) ПЭТ-негативных результатов выявлено у больных с низкими значениями ПСА — менее 2,0 нг/мл.

Проанализирована локализация рецидивного процесса, диагностированного по результатам ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином. В анализируемой группе отмечено преобладание местнораспространенных рецидивов — в 36 из 79 (46 %) случаев: в тазовых ЛУ ($n = 25$), в ложе предстательной железы после РПЭ ($n = 6$), в предстательной железе после ЛТ ($n = 4$), в предстательной железе и тазовых ЛУ ($n = 1$). У 23 из 79 (29 %) ПЭТ «+» больных диагностировано изолированное отдаленное метастазирование: в кости ($n = 14$), в экстрапельвикальные ЛУ ($n = 6$), в экстрапельвикальные ЛУ и легкие ($n = 1$), в легкие ($n = 1$), в легкие и кости ($n = 1$). Сочетанный рецидив определен в 20 из 79 (25 %) случаев в тазовые ЛУ и: экстрапельвикальные ЛУ ($n = 7$), кости ($n = 9$), экстрапельвикальные ЛУ и кости ($n = 3$), экстрапельвикальные ЛУ и надпочечник ($n = 1$).

Указанная тенденция с преобладанием местнораспространенных рецидивов не зависела от вида первичного лечения и прослеживалась в группах больных после РПЭ и после ЛТ:

- местнораспространенные рецидивы диагностированы в 47 % (26/55) и в 42 % (10/24) случаев соответственно;
- изолированное отдаленное метастазирование — в 59 % (16/55) и 29 % (7/24) случаев;
- сочетанный рецидив — в 24 % (13/55) и в 29 % (7/24) случаев.

Метастатическое поражение ЛУ диагностировано в 27 % (43/157) случаев, что составило 54 % (43/79) случаев от всех диагностированных рецидивов РПЖ по данным ПЭТ/КТ у обсуждаемых больных. При этом 42 % (18/43) из выявленных метастазов в ЛУ были экстрапельвикальной локализации. Всего диагностировано 85 метастатически пораженных ЛУ размерами от 5×5 мм до 19×22 мм. Среди всех случаев с выявленным метастатическим поражением ЛУ ($n = 43$) метастазы в ЛУ нормальных размеров были диагностированы в 44 % (19/43) случаев. Среднее значение ПСА у больных с выявленными метастазами в ЛУ составило $4,3 \pm 4,2$ (0,2–17,8) нг/мл, медиана — 3,0 нг/мл. В 58 % (25/43) случаев отмечалось время удвоения ПСА менее 6 мес.

Метастатическое поражение скелета диагностировано в 17 % (27/157) случаев для пациентов анализируемой группы, что составило 34 % (27/79) случаев всех выявленных рецидивов РПЖ по данным ПЭТ/КТ. Из них в 52 % (14/27) случаев определено изолированное прогрессирование РПЖ с поражением скелета. Метастазы в скелет диагностированы как у больных с наличием структурных изменений по данным КТ (14/27), так и при их отсутствии (13/27), т.е. при КТ-негативных результатах, что свидетельствовало о поражении костного мозга. Отмечено преобладание одиночных очагов — в 17 из 27 (63 %) случаев, 7 из которых были КТ-негативные. По два очага выявлено у 2 из 27 (7 %) больных, множественные метастазы в скелет — у 30 % (8/27) пациентов. Среднее значение ПСА у больных с выявленными метастазами в кости составило $6,0 \pm 4,3$ (0,4–16,4) нг/мл, медиана — 4,9 нг/мл. Более чем в половине случаев (15/27) отмечалась быстрая кинетика ПСА — время удвоения менее 6 мес.

В анализируемой группе пациентов одиночные очаги диагностированы в 46 % (36/79) случаев от всех выявленных рецидивов РПЖ по данным ПЭТ/КТ. Из них в 25 % (9/36) случаев выявлены местные рецидивы: в ложе предстательной железы ($n = 5$) и в предстательной железе ($n = 4$). В половине (18/36) случаев определены одиночные метастазы в ЛУ: тазовые ($n = 15$) и экстрапельвикальные ($n = 4$); в том числе в 7 случаях — в ЛУ нормальных размеров (менее 10 мм). И в 25 % (9/36) случаев выявлены солитарные метастазы в скелет, из них треть (3/9) — с изолированным поражением костного мозга.

Таким образом, по данным ПЭТ/КТ, среди случаев с выявленным рецидивом РПЖ экстрапростатическое метастатическое поражение диагностировано в 68 из 79 (86 %) случаев, в 27 из которых (40 %) определялись одиночные очаги (рис. 1).

Анализ показал, что средний уровень ПСА в группе больных с ПЭТ-позитивными результатами было значимо выше, чем с ПЭТ-негативными результатами ($p < 0,001$): $4,7 \pm 4,3$ (0,2–17,8) нг/мл и $1,8 \pm 1,8$ (0,2–9,5) нг/мл соответственно. Указанная тенден-

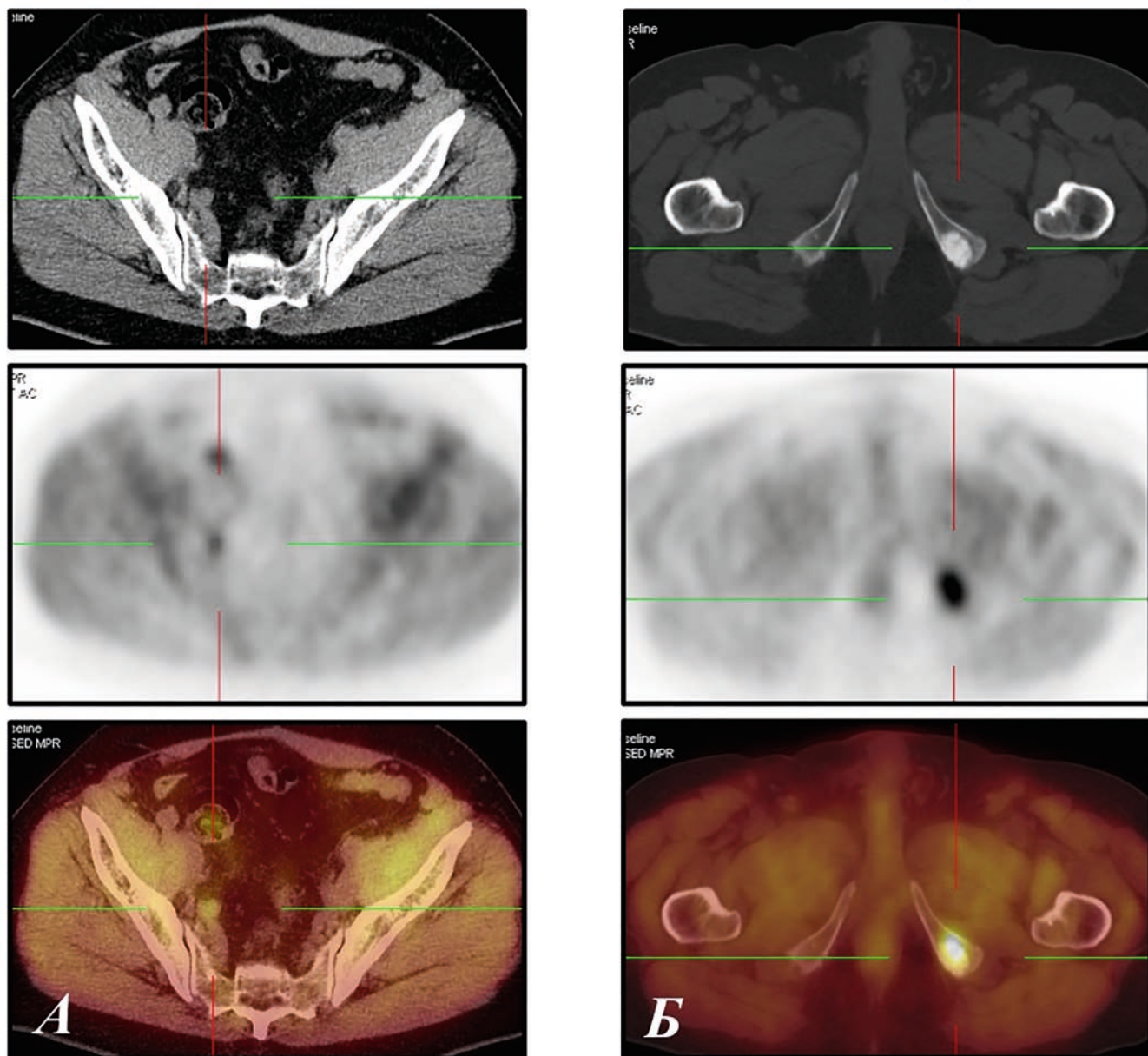


Рис. 1. А, Б — сверху вниз: КТ-, ПЭТ- и фузионированные ПЭТ/КТ-изображения, аксиальная проекция Пациент Б., $pT_{3b}N_1M_0$, IV ст., индекс Глисона 7, через 3 года после РПЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией и гормональной терапии по поводу предшествующего биохимического рецидива (завершена за 3 мес. до ПЭТ/КТ); рост ПСА до 2,1 нг/мл, время удвоения < 6 мес. Патологические очаги гиперметаболической активности, свидетельствующие о специфическом поражении, выявлены: (А) в единичном правом общем подвздошном лимфоузле размерами 13 × 9 мм (SUVmax = 2.3); (Б) в участке склеротической трансформации в левой седалищной кости размерами 23 × 18 мм (SUVmax = 4.1)

ция прослеживалась независимо от вида первичного лечения — в группах после РПЭ (2,0 нг/мл и 0,9 нг/мл соответственно) и после ЛТ (5,6 нг/мл и 2,5 нг/мл соответственно). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ПСА и вероятностью получения ПЭТ-позитивного результата ($p < 0,001$). Проведен ROC-анализ, по результатам которого определено пороговое значение ПСА — 1,89 нг/мл (AUC 0,76; чувствительность 71 %; специфичность 67 %).

Отдельно проанализированы данные подгруппы больных с низкими значениями ПСА (< 2,0 нг/мл), в которую вошло около половины пациентов — 52 % (79/157). В зависимости от уровня ПСА результаты

ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в данной подгруппе распределены следующим образом:

- при ПСА менее 1,0 нг/мл рецидив РПЖ диагностирован в 9 из 44 (20 %) случаев;
- при ПСА менее 1,5 нг/мл — в 17 из 64 (27 %) случаев;
- при ПСА менее 2,0 нг/мл — в 27 из 79 (34 %) случаев;
- при ПСА более 2,0 нг/мл рецидив РПЖ по результатам ПЭТ/КТ выявлен в 67 % (52/78) случаев.

По данным ПЭТ/КТ, у больных с низкими значениями ПСА (менее 2,0 нг/мл) выявлено преобладание

местно-распространенных рецидивов — в 63 % (17/27) случаев; в 26 % (7/27) случаев диагностировано изолированное отдаленное метастазирование и в 11 % (3/27) случаев — сочетанный рецидив. При этом метастатическое поражение скелета определено в 19 % (5/27) случаев от всех выявленных рецидивов у больных с низкими значениями ПСА.

Статистический анализ показал, что группы больных с ПЭТ-позитивными ($n = 79$) и ПЭТ-негативными ($n = 78$) результатами значимо не отличались по возрасту ($p = 0,089$), времени между первичным лечением и развитием биохимического рецидива ($p = 0,936$), а также по категории N_1 по TNM ($p = 0,077$). Однако статистически значимая взаимосвязь с получением ПЭТ-позитивных результатов была выявлена для следующих параметров: категории опухоли $\geq T_3$ по TNM ($p = 0,008$), индекса Глисона ≥ 7 ($p = 0,045$) и времени удвоения ПСА менее 6 мес. ($p = 0,031$).

Обсуждение результатов

У больных с биохимическим рецидивом РПЖ крайне важным является поиск опухолевого очага, приводящего к повышению содержания маркера. В случае выявления местного рецидива после РПЭ при невысоких значениях ПСА общепризнанным методом является спасительная ЛТ [3–5]. У пациентов с появлением отдаленных метастазов единственным общепринятым методом до настоящего времени являлась паллиативная гормональная терапия [3–6, 8]. Тем не менее, у значительного числа больных рост ПСА обусловлен наличием одиночного или минимального (от одного до трех) количества метастатических очагов (олигометастатическим процессом) [6, 7]. И в последнее время появляется все больше работ, свидетельствующих о возможности применения локальных методов лечения (хирургии или ЛТ) у таких пациентов [5–7]. Как показывают результаты исследований, такой персонализированный подход позволяет существенно увеличить временной интервал до назначения гормонального лечения, а в ряде случаев — полностью отказаться от его проведения [7].

Внедрение в клиническую практику ПЭТ/КТ — перспективного и точного метода диагностической визуализации — позволяет не только дифференцировать местный и диссеминированный рецидивные процессы, но и выявлять пациентов с олигометастазами, что может привести к появлению новых терапевтических концепций для лечения данного контингента больных [6, 7].

В настоящем исследовании результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином подтвердили рецидив и позволили определить его распространенность в 50 % (79/157) случаев. Сходный результат — 48 % (111/233) — получен в исследовании 2015 г. группы Rodado-Marina [12]. В работах других авторов, выполненных на аналогичных смешанных (после РПЭ и после ЛТ) и несколько более крупных группах больных, рецидив РПЖ по данным ПЭТ/КТ с $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холином диагностирован в 62 % (155/250), 65 % (124/185), 74 % (185/250) и 76 % (129/170) случаев [13–16]. Более высокие показатели диагностики рецидива РПЖ в указанных исследованиях, вероятнее всего, обусловлены более высокими

значениями ПСА у пациентов анализируемых групп: до 43,0 нг/мл, до 4692,0 нг/мл и до 98,0 нг/мл соответственно [13, 15, 16]. В нашем исследовании уровень ПСА выше 18,0 нг/мл служил критерием исключения из анализа, т.к. у этих больных рецидив РПЖ методом ПЭТ/КТ был диагностирован в 100 % случаев.

Graziani et al. ретроспективно проанализировали результаты лечения крупной группы больных ($n = 4426$) с критериями включения, аналогичными нашим: с биохимическим рецидивом после различных видов первичного радикального лечения РПЖ при среднем уровне ПСА в группе 4,9 нг/мл и его медиане 2,1 (в настоящем исследовании 3,3 нг/мл и 2,0 нг/мл соответственно). По результатам проведенного авторами анализа частота диагностики рецидива РПЖ составила 53 %. При этом наличие отдаленных метастазов диагностировано в 29 % случаев [17]. В нашем исследовании получен сходный показатель, который составил 27 %.

По результатам двух [18, 19] крупных мета-анализов, 2014 г. и 2016 г., суммарная диагностическая точность ПЭТ/КТ с $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холином составила 58 % (95 % ДИ 55–60) и 62 % (95 % ДИ 53–71).

В настоящем исследовании в группе после РПЭ по результатам ПЭТ/КТ рецидив РПЖ выявлен в 45 % (55/122) случаев, что сопоставимо с результатами других авторов, проанализировавших данные аналогичных групп больных: 44 % (75/170) и 45 % (161/358) [20, 21].

Отметим, что в большинстве опубликованных исследований изучались данные больных после РПЭ, и лишь несколько работ посвящено изучению диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у пациентов после радикальной ЛТ. В нашем исследовании частота выявления рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ у больных после ЛТ достаточно высока и составила 69 % (24/35). В исследованиях других авторов, выполненных на значительно больших группах больных после ЛТ, также получены высокие диагностические показатели: 82 % (102/124), 78 % (65/83) и 88 % (123/140) [14, 22, 23]. Отмечено, что частота диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ существенно выше у больных с биохимическим рецидивом после ЛТ, чем у пациентов после РПЭ [14, 24].

По локализации в анализируемой группе преобладали местнораспространенные рецидивы — в 46 % случаев. В исследованиях Долгушина М.Б. и соавт. и Rybalov M. и соавт. местные рецидивы определены в 51 % и 64 % случаев от всех диагностированных рецидивов соответственно [24, 14]. По результатам мета-анализа Von Eyben et al., изучивших 26 исследований по использованию ПЭТ/КТ с $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -холином у 2348 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после РПЭ также выявлено преобладание местнораспространенного процесса [25]. В исследовании Marzola et al. в большинстве (66 %) случаев диагностированы отдаленные метастазы — полученный показатель, вероятно, обусловлен выборкой группы больных с высоким риском рецидива (индекс Глисона > 8), а также достаточно высоким (8,0 нг/мл) средним значением ПСА [26].

Метастатическое поражение ЛУ диагностировано в 54 % случаев от всех выявленных рецидивов РПЖ по данным ПЭТ/КТ, причем 23 % из них — экстрапельвикальной локализации. По данным ряда авторов, частота

диагностики метастазов РПЖ в ЛУ (ПЭТ/КТ) в различных группах больных с биохимическим рецидивом сопоставима с полученными нами данными и варьирует от 47 % до 66 % [21, 22; 27, 28]. Важно отметить, что около половины (44 %) метастатических ЛУ, диагностированных по данным ПЭТ/КТ, имели нормальные размеры — менее 10 мм в диаметре. Соответственно, они не могли быть расценены как патологические по данным традиционных методов диагностической визуализации.

Метастатическое поражение скелета диагностировано в 34 % (27/79) случаев от всех выявленных рецидивов РПЖ по данным ПЭТ/КТ. В исследованиях других авторов [21, 12, 29] получены аналогичные результаты: 29 % (46/161), 30 % (33/111) и 34 % (42/123) соответственно. Важно отметить, что в данной группе больных результаты ПЭТ/КТ позволили в 48 % случаев выявить метастатическое поражение костного мозга. По данным Garcia et al., данный показатель составил 39 % [30]. Той же группой авторов изолированное поражение скелета диагностировано в 49 % случаев [30]. В настоящем исследовании получен сходный показатель — 52 %. Важно, что у большей части больных (в 70 % случаев) с диагностированным поражением скелета выявлено олигометастатическое поражение, что сыграло ключевую роль в дальнейшей тактике лечения. В исследовании Ceci et al. получен такой же результат — 70 % [31].

Наличие одного или более отдаленных метастазов в настоящем исследовании диагностировано у 54 % больных с ПЭТ-положительными результатами и у 27 % пациентов группы в целом, что совпало с результатами Graziani et al.: указанные показатели составили 58 % и 29 % соответственно [17]. Сопоставимые данные представлены Chondrogiannis et al. и Ceci et al., в исследованиях которых отдаленные метастазы диагностированы в 63 % случаев от всех выявленных рецидивов по данным ПЭТ/КТ [13, 23].

Статистический анализ показал, что в настоящем исследовании среднее значение ПСА в группе с ПЭТ-положительными результатами было значимо выше, чем в группе с ПЭТ-негативными результатами ($p = 0,001$). Такие же результаты получены у большинства исследователей [14–17; 20; 21; 26; 32, 33]. Выявлена статистически значимая сильная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем ПСА и вероятностью диагностики рецидива РПЖ по данным ПЭТ/КТ ($p = 0,001$), что также совпало с результатами других авторов [20, 21; 26, 32]. Кроме того, в настоящем исследовании определено пороговое значение ПСА, которое составило 1,89 нг/мл (AUC 0,76; чувствительность 71 %, специфичность 67 %). Полученное значение сопоставимо с результатами других исследователей [21, 33, 12]: 1,40 нг/мл (AUC 0,79; 73 % и 72 % соответственно); 1,74 нг/мл (AUC 0,82; 82 % и 74 %) и 3,50 нг/мл (64 % и 76 %), а также совпадает с опубликованными нами ранее данными, полученными для меньшей ($n = 85$) группы больных [34].

Особый интерес представляет наиболее сложная категория больных — с низкими значениями ПСА (менее 1,0–2,0 нг/мл). При отсутствии у этих пациентов отдаленных метастазов им показано проведение спасительной ЛТ, при этом лечение наиболее эффективно при ПСА менее 0,5 нг/мл [3, 35]. В подгруппу со значе-

ниями ПСА менее 2,0 нг/мл вошла половина (52 %) обследованных больных, и именно эти случаи составили большую часть ПЭТ-отрицательных результатов, что, по нашему мнению, повлияло на полученный невысокий (50 %) показатель диагностики рецидивного процесса. Тем не менее, в анализируемой группе результаты ПЭТ/КТ среди больных с уровнем ПСА менее 2,0 нг/мл позволили диагностировать рецидив РПЖ в 34 % случаев, более чем в трети из которых (37 %) определялись отдаленные метастазы. По данным исследований других авторов, частота выявления рецидива РПЖ у пациентов с низкими значениями ПСА по результатам ПЭТ/КТ составила от 19 % до 39 % [12, 21; 32, 36–39]. Более подробный анализ диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином у данной категории больных опубликован нашей группой авторов ранее [40].

В анализируемой группе в целом статистически значимая взаимосвязь выявлена между вероятностью получения ПЭТ-положительного результата и ростом ПСА, коротким временем его удвоения, а также исходно неблагоприятной морфологической стадией опухоли (категория $\geq T_3$ по TNM и индекс Глисона ≥ 7), что совпало с результатами исследований, в которых также проанализированы данные параметры [12, 20; 21; 32; 33; 37, 38].

Заключение

1. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином является точным неинвазивным методом, позволяющим в одном исследовании определить локализацию рецидива РПЖ и тем самым дифференцировать местнораспространенный и генерализованный процессы в половине (50 %) случаев.
2. Экстрапростатическое поражение определено у 86 % больных с выявленными рецидивами, в том числе в 40 % случаев диагностированы олигометастазы, что явилось ключевым в определении персонализированной тактики лечения.
3. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволяет диагностировать метастатическое поражение лимфатических узлов нормальных размеров (менее 10 мм).
4. ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволяет выявить метастазы в скелет у больных с невысокими значениями ПСА (медиана 4,77 нг/мл), а также у пациентов без наличия структурных изменений, определяемых при КТ, т.е. диагностировать изолированное поражение костного мозга.
5. У больных с низкими значениями ПСА ($< 2,0$ нг/мл) результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином позволили диагностировать рецидив заболевания (как локорегионарный, так и генерализованный) в 34 % случаев.
6. Исходно неблагоприятные характеристики опухоли (Глисон ≥ 7 и категория $\geq T_3$ по TNM), уровень ПСА выше 1,89 нг/мл и короткое время его удвоения повышают вероятность диагностики рецидива РПЖ методом ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином.

Список литературы

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016 // *CA Cancer J Clin.* — 2016. — Vol. 66, N 1. — p. 7–30.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. — 250 с.
3. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., R.C.N. van de Burgh, Bolla M., N.J. van Casteren et al. EAU guidelines on prostate cancer. Update April 2014 // *European Association of Urology*. Available at: <http://www.uroweb.org/guidelines/onlineguidelines/>.
4. Kataja V.V., Bergh J. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer // *Ann Oncol.* — 2005. — Vol. 16, Suppl.1. — p. 34–36.
5. Punnen S., Cooperberg M.R., D'Amico A.V., Karakiewicz P.I., Moul J.W., Scher H.I. et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature // *Eur Urol.* — 2013. — Vol. 64, N 6. — p. 905–15.
6. Ost P., Bossi A., Decaestecker K., De Meerleer G., Giannarini G., Karnes R.J. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature // *Eur Urol.* — 2015. — Vol. 67, N 5. — p. 852–63.
7. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А., Сафронова Е.Ю., Сергиенко С.А., Калпинский А.С., Воробьев Н.В., Каприн А.Д.. Методы диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения // *Онкоурология.* — 2016. — Т. 12, № 2. — с. 64–73.
8. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В., Катунина Т.А., Карякин О.Б., Бирюков В.А. и соавт. Роль ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* — 2014. — Vol. 59, № 5. — p. 37–54.
9. Рыбалов М.А., Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю. Современные методы визуализации рецидивов рака предстательной железы и перспективы их развития // *Урологические ведомости.* — 2015. — №1. — с. 7–10.
10. Fanti S., Minozzi S., Castellucci P., Balduzzi S., Herrmann K., Krause B.J., et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2016. — Vol. 43, N 1. — p. 55–69.
11. Castellucci P., Fanti S. Prostate cancer: identifying sites of recurrence with choline-PET-CT imaging // *Nat Rev Urol.* — 2015. — Vol.12, N 3. — p. 134–5.
12. Rodado-Marina S., Coronado-Poggio M., García-Vicente A.M., Alonso-Farto J.C., de la Jara A.C., Maldonado-Suárez A. et al. Clinical utility of (18) F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study // *BJU Int.* — 2015. — Vol. 115, N 6. — p. 874–83.
13. Chondrogiannis S., Marzola M.C., Grassetto G., Rampin L., Massaro A., Colletti P.M., Rubello D. Optimized protocol for (18)F-choline PET/CT in patients with biochemically relapsed prostate cancer: experiences on 250 consecutive cases // *Clin Nucl Med.* — 2015. — Vol. 40, N 6. — p. e308–12.
14. Rybalov M., Breeuwsma A.J., Leliveld A.M., Pruim J., Dierckx R.A., de Jong I.J. Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of ^{11}C -choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. // *World J Urol.* — 2013. — Vol. 31, N 2. — p. 319–323.
15. Beheshti M., Haim S., Zakavi R., Steinmair M., Waldenberger P., Kunit T. Et al. Impact of 18 F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics // *J Nucl Med.* — 2013. — Vol. 54, N 6. — p. 833–840.
16. Detti B1., Scoccianti S., Franceschini D., Cipressi S., Cassani S., Villari D. et al. Predictive factors of ^{18}F -Choline PET/CT in 170 patients with increasing PSA after primary radical treatment // *J Cancer Res Clin Oncol.* — 2013. — Vol. 139, N 3. — p. 521–528.
17. Graziani T., Ceci F., Castellucci P., Polverari G., Lima G.M., Lodi F. et al. ^{11}C -choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2016. — [Epub ahead of print].
18. Treglia G., Ceriani L., Sadeghi R., Giovacchini G., Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis // *Clin Chem Lab Med.* — 2014. — Vol. 52, N 5. — p. 725–33.
19. Fanti S., Minozzi S., Castellucci P., Balduzzi S., Herrmann K., Krause B.J., Oyen W., Chiti A. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2016. — Vol. 43, N 1. — p. 55–69.
20. Giovacchini G., Picchio M., Parra R.G., Briganti A., Gianolli L., Montorsi F., Messa C. Prostate-specific antigen velocity versus prostate specific antigen doubling time for prediction of ^{11}C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy // *Clin Nucl Med.* — 2012. — Vol. 37, N 4. — p. 325–331.
21. Giovacchini G., Picchio M., Coradeschi E., Bettinardi V., Gianolli L., Scattoni V. et al. Predictive factors of ^{11}C -choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2010. — Vol. 37, N 2. — p. 301–309.

22. Lépinoy A., Cochet A., Cueff A., Cormier L., Martin E., Maingon P. et al. Pattern of occult nodal relapse diagnosed with (18)F-fluoro-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after prostate-only radiotherapy // *Radiother Oncol.* — 2014. — Vol. 111, N 1. — p. 120–5.
23. Ceci F., Castellucci P., Graziani T., Schiavina R., Brunocilla E., Mazzarotto R. et al. ¹¹C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2014. — Vol. 41, N 5. — p. 878–886.
24. Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Михайлов А.И., Ширяев С.В., Тулин П.Е., Невзоров Д.И., Матвеев В.Б. ПЭТ/КТ с 18-фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы // *Онкоурология.* — 2015. — №2. — с. 46–54.
25. Von Eyben F.E., Kairemo K. Metaanalysis of ¹¹C-choline and ¹⁸F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. // *Nucl Med Commun.* — 2014. — Vol. 35, N 3. — p. 221–30.
26. Marzola M.C., Chondrogiannis S., Ferretti A., Grassetto G., Rampin L., Massaro A. et al. Role of ¹⁸F-choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution // *Clin Nucl Med.* — 2013. — Vol. 38, N 1. — p. e26–32.
27. Osmonov D.K., Heimann D., Janßen I., Aksenov A., Kalz A., Juenemann K.P. Sensitivity and specificity of PET/CT regarding the detection of lymph node metastases in prostate cancer recurrence // *Springerplus.* — 2014. Vol. 3. — p. 340–44.
28. Poncet D., Arnoux V., Descotes J.L., Rambeaud J.J. et al. Biochemical recurrence after curative treatment for localized prostate cancer: Performance of choline PET/CT in the assessment of local recurrence // *Prog Urol.* — 2015. — Vol. 25, N 6. — p. 325–30.
29. Fuccio C., Castellucci P., Schiavina R., Guidalotti P.L., Gavaruzzi G., Montini G.C. et al. Role of ¹¹C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy // *Eur J Radiol.* — 2012. — Vol. 81, N 8. — p. 893–896.
30. Garcia J.R., Moreno C., Valls E., Cozar P., Bassa P., Soler M. et al. Diagnostic performance of bone scintigraphy and (11)C-choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer // *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* — 2015. — Vol. 34, N 3. — p. 155–61
31. Ceci F., Castellucci P., Graziani T., Schiavina R., Chondrogiannis S., Bonfiglioli R. et al. ¹¹C-choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer // *Clin Nucl Med.* — 2015. — Vol. 40, N 5. — p. e265–70.
32. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M., Caracciolo C.R., Finazzi Agrò E., Miano R. et al. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doublingtime on contrast-enhanced ¹⁸F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2012. — Vol. 39, N 4. — p. 589–596.
33. Graute V., Jansen N., Ubleis C., Seitz M., Hartenbach M., Scherr M.K., et al. Relationship between PSA kinetics and ¹⁸F-fluoro-choline PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2012. — Vol. 39, N 2. — p. 271–282.
34. Тузанова Д.М., Асланиди И.П., Мухортова О.В. ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином в ранней диагностике прогрессирования рака предстательной железы. — LAP LAMBERT Academic Publishing. — 2016. — ISBN 978–3–659–89646–0 — 140 с.
35. Гришина Ю.А., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии // *Вопросы онкологии.* — 2015. — Т. 61, № 1. — с. 7–13.
36. Castellucci P., Fuccio C., Rubello D., Schiavina R., Santi I., Nanni C. et al. Is there a role for ¹¹C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase < 1,5 ng/ml? // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2011. — Vol. 38, N 1. — p. 55–63.
37. Mamede M., Ceci F., Castellucci P., Schiavina R., Fuccio C., Nanni C. et al. The role of ¹¹C-choline PET imaging in the early detection of recurrence in surgically treated prostate cancer patients with very low PSA level < 0,5 ng/mL. // *Clin Nucl Med.* — 2013. — Vol. 38, N 9. — p. 342–345.
38. Castellucci P., Ceci F., Graziani T., Schiavina R., Brunocilla E., Mazzarotto R. et al. Early biochemical relapse after radical prostatectomy: which prostate cancer patients may benefit from restaging ¹¹C-choline PET/CT scan before salvage radiation therapy? // *J Nucl Med.* — 2014. — Vol. 55, N 9. — p. 1424–1429.
39. Kjolhede H., Ahlgren G., Almquist H., Liedberg F., Lyttkens K., Ohlsson T., Bratt O. ¹⁸F-choline PET/CT for early detection of metastases in biochemical recurrence following radical prostatectomy // *World J Urol.* — 2015. — Vol. 33, N 11. — p. 1749–1752.
40. Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Мухортова О.В., Катунина Т.А., Широкопад В.И., Рощин Д.А. ПЭТ/КТ с ¹¹C-холином в диагностике рецидива рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии с низкими значениями ПСА. // *REJR.* — 2016. — Т. 6, № 2. — с. 60–71.

Крылов А.С., Рыжков А.Д., Щипахина Я.А.

СЦИНТИГРАФИЯ С ^{99m}Tc -ТЕХНЕТРИЛОМ В ДИАГНОСТИКЕ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

Для переписки

Александр Сергеевич Крылов — к.м.н., врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики. 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: krilovas@rambler.ru, тел. 8(903)721-17-77.

Реферат

Цель. Определить диагностические и лечебно-прогностические возможности скинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в исследовании сарком мягких тканей.

Материал и методы. В исследование включены 37 первичных пациентов. Проведено двухфазное сканирование с ^{99m}Tc -технетрилом.

Результаты. Определена взаимосвязь между уровнем аккумуляции РФП в опухоли и степенью её дифференцировки. Определена взаимосвязь между уровнем «вымывания» РФП из опухоли до лечения и степенью её лечебного патоморфоза.

Заключение

1. Взаимосвязь между тропностью РФП к опухоли и степенью её дифференцировки слабая ($r = -0,2177$, $p < 0,05$).
2. Взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и химиотерапевтическим ответом слабая ($r = -0,1964$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, скинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом.

Krylov A.S., Ryzhkov A.D., Shchipakhina Ja.A.

^{99m}Tc -MIBI SCINTIGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Abstract

Purpose. To determine the diagnostic and therapeutic prognostic possibilities of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy in the study of soft tissue sarcomas.

Materials and methods. The study included 37 primary patients. All conducted two-phase ^{99m}Tc -MIBI scanning.

Results. It was defined the correlation between the level of accumulation of radiopharmaceuticals in the tumor from the degree of tumor differentiation. It was defined the relationship of the level of «washout» of the ^{99m}Tc -MIBI from the tumor before treatment and the degree of therapeutic pathomorphosis.

Conclusion

1. The relationship between ^{99m}Tc -MIBI affinity to the tumor and degree of differentiation is weak ($r = -0.2177$, $p < 0.05$).
2. The relationship between the rate of ^{99m}Tc -MIBI washout from the tumor and chemotherapy response is weak ($r = -0.1964$, $p < 0.05$).

Key words: soft tissues sarcomas, ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) — группа различных по своим клиническим и морфологическим признакам злокачественных новообразований, происходящих из любых неэпителиальных внескелетных тканей. В эту группу также включены опухоли из шванновских клеток примитивной эктодермы и эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды и мезотелий. Группа СМТ гетерогенна, что обусловлено их широкой гистогенетической вариабельностью. В биологическом поведении мягкотканые саркомы характеризуются по-разному: даже в пределах одной нозологической формы клинко-морфологические варианты ее суще-

ственно различаются между собой по агрессивности и клиническому поведению.

На СМТ приходится приблизительно 1 % всех злокачественных новообразований человека. Приблизительно треть заболевших составляют лица моложе 30 лет. Летальность на 1-м году после установления диагноза достигает 22,3 %. При профилактическом осмотре выявляется только 6,3 % случаев СМТ. В детском возрасте саркомы мягких тканей по частоте занимают пятое место среди всех злокачественных новообразований (девочки 6,4 %, мальчики — 5,1 %) [1].

Прогноз при СМТ неблагоприятный, что связано с их склонностью к раннему метастазированию.

При IV стадии сарком мягких тканей 5-летняя выживаемость не превышает 20 %. Своевременная комплексная диагностика СМТ является залогом успешного лечения и повышает 5-летнюю выживаемость [1].

Методы структурной визуализации, такие как УЗИ, рентгенологическое исследование, РКТ, МРТ дают точную информацию о топографии и кровоснабжении опухоли, её связи с окружающими анатомическими структурами.

Особое внимание, благодаря возможности выявления патологии уже на стадии функциональных изменений, уделяется методу ядерной медицины [2]. Методики функциональной визуализации (гамма-сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография) позволяют количественно оценивать уровень биологической активности опухоли и контролировать эффективность проводимой химиотерапии на ранних стадиях (начиная с первого курса) [2–4].

Наиболее перспективной методикой диагностики опухолей мягких тканей в ядерной медицине является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ, которая обладает высокой чувствительностью, а диагностическая аппаратура — высокой разрешающей способностью [2, 3, 5]. В России в клинической практике для диагностики мягкотканых опухолей помимо ПЭТ с ^{18}F -ФДГ используют сцинтиграфию с двумя туморотропными радиофармпрепаратами (РФП) — ^{67}Ga -цитрат и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил (международное название $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) [2,3]. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил является удобным для применения РФП как с физической, так и с методологической точек зрения (низкие лучевые нагрузки, удобство приготовления, быстрая аккумуляция в опухоли через 15–20 мин после внутривенного введения). Однако из-за физиологических особенностей биораспределения РФП имеет ограничения в диагностике опухолей живота и малого таза. Из обзора научной литературы известно, что сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом может использоваться для решения нескольких диагностических задач:

- дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных образований путём определения биологической активности опухоли;
- стадирование опухолевого процесса;
- оценка перфузии опухоли;
- оценка эффективности противоопухолевого лечения;
- прогнозирование эффективности химиотерапии.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI является транспортным субстратом Р-гликопротеина, и поглощение его снижается в клетках, которые содержат ген мультилекарственной устойчивости. Его экспрессия может быть ответственна за снижение уровня поглощения РФП. Механизм резистентности опухоли к химиотерапии отражается в снижении уровня захвата РФП, а уровень «вымывания» РФП из этих опухолей напрямую коррелирует с уровнем экспрессии Р-гликопротеина на поверхности клетки [6–9].

Несмотря на то, что сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил уже давно и с успехом применяется в ядерной медицине, некоторые диагностические аспекты этого метода остаются неизученными. На основании

личного опыта применения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила в диагностике опухолей мягких тканей и обзора научной литературы были сформулированы цель и задачи настоящей работы [10,11].

Цель исследования: определить диагностические и лечебно-прогностические возможности сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в исследовании сарком мягких тканей.

Задачи

- Установить взаимосвязь между тропностью РФП к опухоли и степенью её дифференцировки.
- Установить взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и эффективностью химиотерапии.

Материалы и методы

В наше исследование были включены 37 пациентов в возрасте от 19 до 45 лет с диагнозом саркома мягких тканей (синовиальная саркома — 15, злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) — 6, злокачественная шваннома — 4, липосаркома — 4, опухоль семейства саркомы Юинга/ПНЭО — 3, лейомиосаркома — 3, рабдомиосаркома — 2).

С целью получения достоверных результатов исследования применяли следующие критерии отбора пациентов:

- гистологическая верификация опухоли до лечения с определением степени её дифференцировки (Grade) и определением степени лечебного патоморфоза опухоли по окончании комплексного лечения;
- размер опухолевого образования ≥ 2 см в наибольшем измерении (связано с разрешающей способностью диагностической аппаратуры);
- до исследования больные не получали противоопухолевого лечения.

В настоящем исследовании использовалась стандартная методика полипозиционной сцинтиграфии. В качестве индикатора использовался туморотропный РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил. Вводимая активность составляла 370–740 МБк в зависимости от массы пациента. Исследования проводились на двухдетекторной гамма-камере SYMBIA E фирмы SIEMENS с использованием стандартной программы для обработки результатов EXAMPLE STATIC. РФП вводили внутривенно струйно. Первая статическая фаза исследования начиналась через 15 мин после внутривенного введения РФП. Это время максимального накопления РФП в опухолевых клетках. На этой фазе исследования определялась степень биологической активности опухоли путём расчёта уровня аккумуляции РФП в ней. Длительность I фазы составляла от 3 до 10 мин в зависимости от скорости набора импульсов. Число импульсов на одну проекцию ≥ 500 тыс.

Через 3 ч после внутривенного введения РФП выполнялась II фаза (отсроченная), длившаяся также 3–10 мин. В этой фазе определяли уровень «вымывания» РФП из опухоли. Быстрое «вымывание»

^{99m}Tc-технетрила из опухоли связано с экспрессией Р-гликопротеина, кодируемого геном мультилекарственной устойчивости. Количественное определение уровня Р-гликопротеина в опухоли не проводилось. Результаты II фазы сцинтиграфии сопоставлялись со значениями лечебного патоморфоза, определяемого по окончанию радикального лечения.

Обработка полученных результатов осуществлялась стандартными приемами путем сглаживания и контрастирования изображения. На первом этапе обработки проводилась визуальная оценка сцинтиграмм, которая заключалась в определении наличия или отсутствия гиперфиксации РФП в опухоли. Также учитывался характер распределения индикатора в очаге. Далее проводили полуколичественный анализ уровня накопления РФП в патологическом очаге. Для этого на мониторе компьютера выбирались две зоны интереса. Первая зона интереса соответствовала патологическому очагу, а вторая отмечалась на симметричном участке в проекции здоровых тканей. Рассчитывали среднее относительное накопление ($ОН_{ср}$) РФП в очаге по сравнению с симметричной здоровой областью. В работе учитывался только средний уровень накопления РФП во всей опухоли. Показатель $ОН_{ср}$ рассчитывался для двух фаз исследования. Индекс «вымывания» (ИВ) вычисляли по формуле:

$$ИВ (\%) = (ОН_{срIфаза} - ОН_{срIIфаза}) / ОН_{срIфаза}$$

Всем пациентам также была выполнена магнитно-резонансная томография.

Результаты и обсуждение

В соответствии с поставленной первой задачей исследования была определена взаимосвязь между тропностью РФП к опухоли (показатель $ОН_{срIфаза}$) и степенью её дифференцировки (Grade). Исследовано 37 пациентов (табл. 1).

Для статистической обработки данных использовался ранговый корреляционный анализ по методу Пирсона с определением рангового коэффициента корреляции r . Для обработки исходных данных использовалась программа STATISTICA Ver.10 (рис. 1).

Установлена обратная слабая корреляционная зависимость (см. рис. 1). Доля объясняемой дисперсии -4,7 %. Следует пояснить, что значения коэффициента r изменяются в интервале от -1 до 1. Крайние значения указывают на линейную зависимость признаков, нуль — на её отсутствие. Знак плюс или минус при коэффициенте указывает на направление связи. Доля объясняемой дисперсии — это доля вариабельности одного признака, зависящая от вариабельности другого.

Несмотря на то, что рассчитанная связь оказалась слабой, она все же отражает определённую тенденцию. Чем выше дифференцировка опухоли, тем менее она агрессивна и менее интенсивно накапливает РФП. И, наоборот чем ниже дифференцировка, тем агрессивнее опухоль и тем выше её потенциал к захвату ^{99m}Tc-технетрила.

Таблица 1

Степень дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли (Grade)	Количество пациентов
G ₁	0
G ₂	7
G ₃	29
G ₄	1

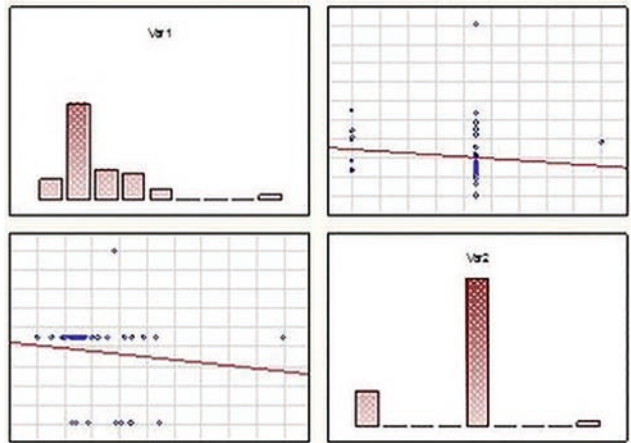


Рис. 1. Диаграмма, отражающая корреляционную связь между уровнем аккумуляции РФП в опухоли и степенью дифференцировки последней. $r = -0,2177$ ($p < 0,05$), $r^2 \times 100 = -4,7 \%$

Соответственно второй задаче исследования была определена взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и эффективностью химиотерапии (лечебный патоморфоз). Исследовано 33 пациента.

У всех пациентов, включенных в исследование, лечение было закончено радикальным удалением опухоли с определением степени её лечебного патоморфоза (табл. 2).

Таким образом, используемые нами методики сопоставлялись с «золотым стандартом» диагностики в онкологии — морфологической верификацией (рис. 2).

Установлена обратная слабая корреляционная зависимость. Доля объясняемой дисперсии -3,9 %. (см. рис. 2). То есть чем дольше задерживается ^{99m}Tc-технетрил в опухоли, тем выше вероятность успеха химиотерапевтического лечения с ожиданием III или IV степени лечебного патоморфоза, и наоборот.

Ниже приведен клинический пример.

Пациент с диагнозом ЗФГ мягких тканей правого коленного сустава (G₃). Состояние после хирургического лечения. Через год выявлен рецидив заболевания с метастатическим поражением лёгких и мягких тканей обеих голеней.

При обследовании: МРТ. В мягких тканях обеих голеней определяются опухолевые узлы неоднородной солидной структуры. Справа по передненаружной поверхности верхней трети голени размером 71 × 33 × 37

Таблица 2
Лечебный патоморфоз опухоли по окончании лечения

Степень лечебного патоморфоза	Количество пациентов
I	15
II	12
III	2
IV	4

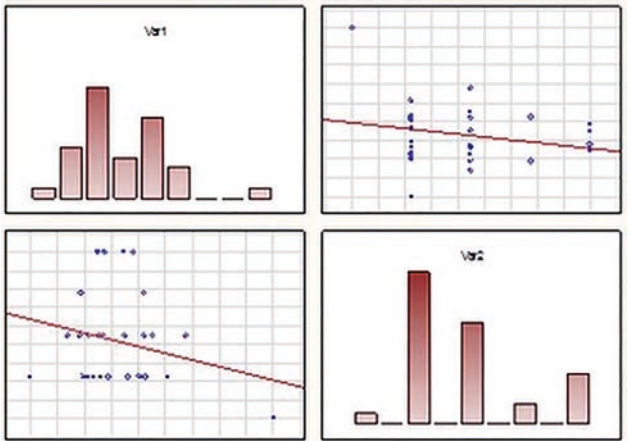


Рис. 2. Диаграмма, отражающая корреляционную связь между индексом «вымывания» РФП из опухоли и лечебным патоморфозом, $r = -0,1964$ ($p < 0,05$), $r^2 \times 100 = -3,9 \%$

мм, слева — по передненаружной поверхности средней трети голени размером $60 \times 36 \times 29$ мм (рис. 3). Гистологический диагноз подтвержден — рецидив ЗФГ. Пациент госпитализирован в клинику для проведения полихимиотерапии (ПХТ) (рис. 3–5).

Пациенту проведено 5 курсов ПХТ по схеме HD AI (ифосфомид, месна, доксорубицин, нейпомакс). При контрольном обследовании при МРТ выявлено изменение структуры и сокращение размеров опухолевых узлов, которые при настоящем исследовании представлены в виде фиброзных тяжей размерами $54 \times 1 \times 9$ и $28 \times 7 \times 7$ мм соответственно (рис. 6–8).

После 5 курсов ПХТ пациенту выполнена радикальная операция по удалению двух опухолевых узлов. Гистологическое заключение: клиничко-морфологическая картина рецидива ЗФГ (G_3) плеоморфного варианта с признаками IV степени лечебного патоморфоза.

Выводы

1. Взаимосвязь между тропностью РФП к опухоли и степенью её дифференцировки слабая ($r = -0,2177$, $p < 0,05$);
2. Взаимосвязь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и химиотерапевтическим ответом слабая ($r = -0,1964$, $p < 0,05$).

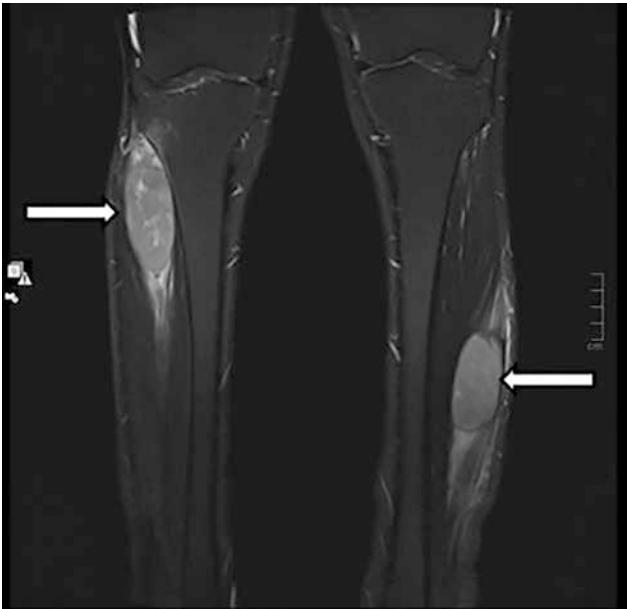


Рис. 3. МРТ голени до лечения. T2 tirm в корональной проекции

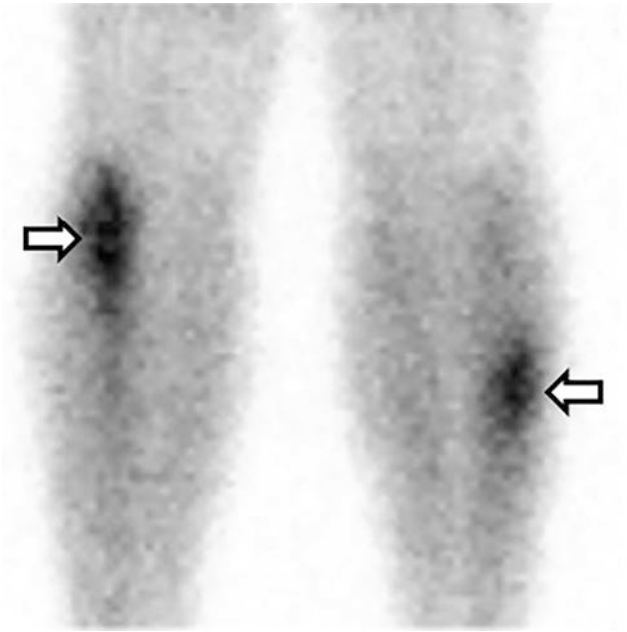


Рис. 4. Тот же пациент. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом. I фаза исследования, через 15 мин после внутривенного введения РФП. В верхней трети правой голени и средней трети левой определяется патологическая гиперфиксация ^{99m}Tc -технетрила соответственно опухолевым образованиям. Накопление РФП в очаге в правой голени — $\text{ОН}_{\text{ср}} - 197 \%$

Заключение

^{99m}Tc -технетрил является наиболее предпочтительным РФП в традиционной радионуклидной диагностике с физической точки зрения, поскольку ^{99m}Tc обладает малым периодом полураспада ($T_{1/2} = 6,02$ ч) и обуславливает сравнительно невысокую лучевую нагрузку. Кроме того, препарат является общедоступ-

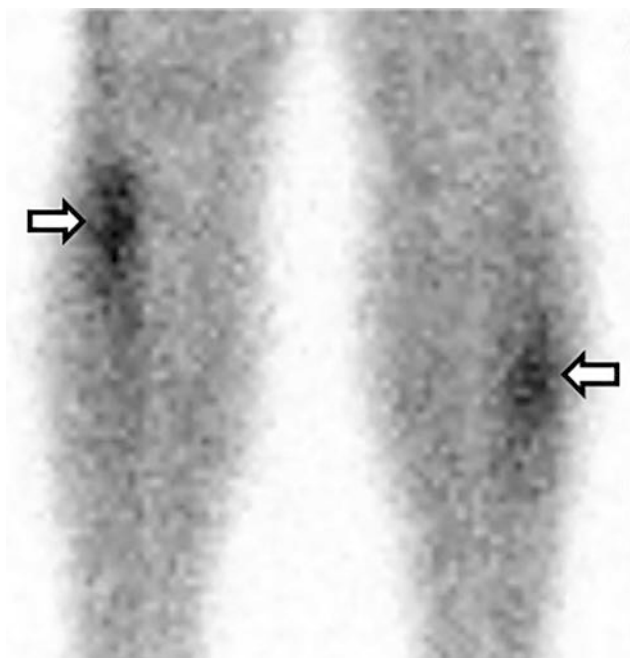


Рис. 5. Отсроченная II фаза исследования через 3 часа после внутривенного введения РФП. Уровень накопления ^{99m}Tc -технетрила в опухоли снизился: $\text{OH}_{\text{cp}} = 168 \%$. Индекс «вымывания» составил $14,7 \%$



Рис. 7. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом. I фаза исследования через 15 мин после внутривенного введения РФП. Опухоль не визуализируется. $\text{OH}_{\text{cp}} = 100 \%$

ным, а исследование может быть выполнено вскоре после внутривенного введения. Как опухолевый РФП ^{99m}Tc -технетрил используется уже более двух десятков лет и хорошо себя зарекомендовал при дифференциальной диагностике опухолевых поражений, а также

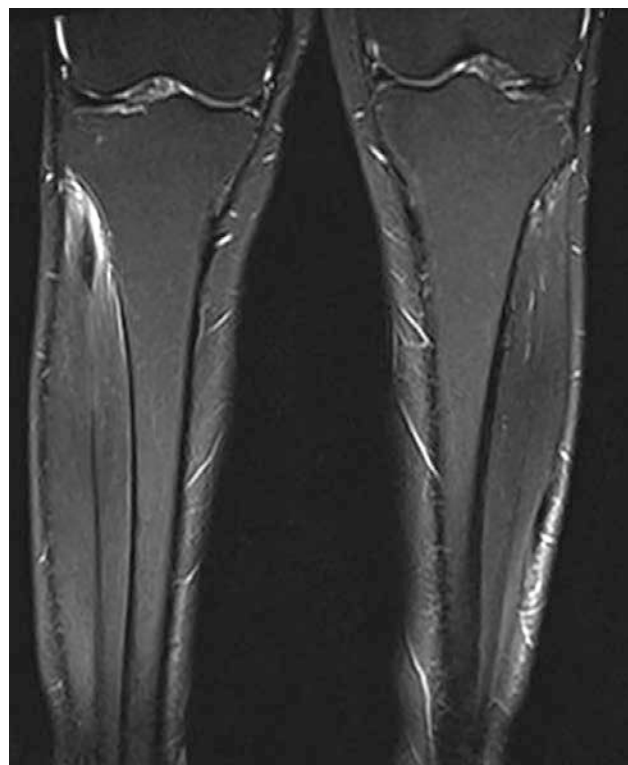


Рис. 6. МРТ голени после химиотерапии. T2 firm в корональной проекции



Рис. 8. Отсроченная II фаза исследования через 3 ч после внутривенного введения РФП. Опухоль не визуализируется. $\text{OH}_{\text{cp}} = 100 \%$

оценке эффективности противоопухолевого лечения. К недостаткам метода можно отнести затруднения в визуализации опухолей живота и малого таза. Однако для частичного решения этой проблемы возможно применение гибридной технологии однофотонной эмис-

сионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/РКТ) и без нее (ОФЭКТ) при условии оснащения лаборатории соответствующей техникой.

Moustafa H. et al. изучили диагностические возможности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI в оценке эффективности лечения костных и мягкотканых опухолей ($n = 28$). Учёные установили, что сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI является хорошим индикатором опухолевого ответа на проводимое лечение. Так уровень аккумуляции РФП в опухоли напрямую зависел от степени патоморфоза ($r = 0,77$) [12].

Garcia R. et al. изучили возможности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -MIBI в диагностике злокачественных опухолей мягких тканей и установили, что противоопухолевое лечение приводит к значительному снижению уровня аккумуляции РФП опухолью, что может быть использовано в качестве критерия эффективности лечения. У 9 из 48 пациентов РФП не накопился в опухоли. При дальнейшем наблюдении было установлено, что четверо из этих пациентов не ответили на проводимое лечение, и у них была обнаружена гиперэкспрессия Р-гликопротеина, отвечающего за химиорезистентность и быстрое «вымывание» РФП из клетки, как аналога химиопрепарата [13].

Известно, что опухоль с гиперэкспрессией Р-гликопротеина плохо отвечает на химиотерапию, а быстрое «вымывание» ^{99m}Tc -технетрила из такой опухоли может служить прогностическим фактором неэффективности химиотерапии [14].

Вызывает интерес обзорная статья Mohan H., Miles K., посвященная анализу сцинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI для прогнозирования химиотерапевтического ответа больных раком лёгкого с целью снижения расходов на лечение. Авторы полагают, что сцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI может играть значительную роль в определении тактики ведения таких пациентов. Рассчитывая уровень «вымывания» РФП из опухоли до начала лечения, можно разделять пациентов по группам. Пациенты с низким «вымыванием» РФП являются кандидатами на неоадьювантную химиотерапию, с высоким — на лучевую терапию, со средними значениями — на комбинированную. Авторы показывают, что применение этой методики даже без определения уровня экспрессии Р-гликопротеина опухолевыми клетками позволяет существенно сократить расходы путем коррекции схем лечения больных раком лёгкого [15].

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом уже давно используется в онкологии для стадирования опухолевого процесса и оценки эффективности проводимого

лечения. Так же известно, что уровень аккумуляции РФП в опухоли напрямую зависит от её агрессивности, иными словами, степени дифференцировки [4, 13].

Перспективы развития методики

Мы считаем, что применение сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом для моделирования прогноза эффективности предстоящей ПХТ у пациентов с саркомами мягких тканей является до конца не изученным вопросом. В научной литературе ссылок, указывающих на изучение подобной проблемы, нет. Много статей посвящено проблеме неинвазивной диагностики мультилекарственной устойчивости у больных раком молочной железы, меньше работ для рака лёгкого. Принимая во внимание широкую вариабельность СМТ, считаем, что целесообразно продолжить изучение взаимосвязи между уровнем «вымывания» РФП из опухоли и эффективностью ПХТ на более широкой выборке пациентов. Также считаем, что целесообразно при планировании будущей работы определять не только лечебный патоморфоз опухоли, но и уровень экспрессии Р-гликопротеина, трансмембранного белка, который отвечает за «вымывание» посторонних агентов (РФП, химиопрепарат) из клетки в межклеточное пространство. Если будет установлена стабильная связь между скоростью «вымывания» РФП из опухоли и уровнем экспрессии Р-гликопротеина, то настоящую двухфазную методику сцинтиграфии у больных с СМТ можно будет широко использовать для прогнозирования эффективности ПХТ.

Большой проблемой в онкологии является развитие резистентности к химиотерапии во время проводимого лечения. У пациентов, которым невозможно радикально удалить опухоль, и у которых запланировано несколько курсов ПХТ, постепенно накапливается избыточное количество опухолевых клеток, резистентных к химиопрепаратам. Смена химиотерапевтических схем на какое-то время решает эту проблему, но, в конечном счете, развивается устойчивая лекарственная резистентность. Помочь таким пациентам крайне сложно. Скорость развития резистентности у разных пациентов отличается и зависит от экспрессии гена мультилекарственной устойчивости, кодирующего Р-гликопротеин. Использование сцинтиграфии ^{99m}Tc -технетрилом для определения развития химиорезистентности опухоли в процессе ПХТ, на наш взгляд, также является перспективным направлением, заслуживающим дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.
2. Ширяев С.В. Ядерная медицина в онкологии // Энциклопедия Клинической онкологии / Под ред. Давыдова М.И. — М.: РЛС, 2004. — С. 117–125.
3. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. — Томск: STT, 2004. — С. 370.
4. Hicks R.J., Toner G.C., Choong P.F. Clinical applications of molecular imaging in sarcoma evaluation // Cancer Imaging. — 2005. N 5. — P. 66–72.

5. Moon L., McHugh K. Advances in pediatric tumors imaging // Arch Dis Child, — 2005. — Vol. 90, N 6. — P. 608–611.
6. Expression of multidrug-resistance gene product(p-glycoprotein) in human normal and tumor tissues / Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR. // J.Histochem. Cytochem. — 1990. — Vol. 38, — P. 1144–1150.
7. In vivo detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by 99m-Tc sestamibi scan in untreated breast cancer patients / Vecchio SD, Ciarmiello A, Potena MI, Carriero MV, Mainolfi C, Botti G, Thomas R, Cerra M, D'Aiuto G, Tsuruo T, Salvatore M. // Eur.J. Nucl.Med. — 1997. — Vol. 37, — P.286 — 289.
8. Salvatore M, Del Vecchio S. Dynamic imaging: scintimammography // Eur J Radiol. — 1998. — Vol. 27, N 2. — P. 259–264.
9. Sergieva SB, Timcheva KV, Hadjiolov ND. 99mTc-MIBI scintigraphy as a functional method for the evaluation of multidrug resistance in breast cancer patients // J BUON. — 2006. — Vol. 11, N 1. — P. 61–68.
10. Крылов А.С., Поляков В.Г., Ширяев С.В. Сцинтиграфия с 67Ga-цитратом и 99mTc-технетрилом в первичной диагностике сарком мягких тканей у детей // Детская онкология, — М.: — 2011. №1. — С. 23–32.
11. Крылов А.С., Поляков В.Г., Ширяев С.В. Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи сцинтиграфии с 99mTc-технетрилом и 67Ga-цитратом // Онкопедиатрия. — М.: — 2014. №2. — С.42–48.
12. 99mTc-MIBI in the assessment of response to chemotherapy and detection of recurrences in bone soft tissue tumours of the extremities / Moustafa H, Riad R, Omar W, Zaher A, Ebied E. // QJ Nucl Med. — 2003. — Vol. 47, — P. 51–57.
13. Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of muscu-loskeletal sarcomas / Garcia R, Kim EE, Wong FC, Korkmaz M, Wong WH, Yang DJ, Podoloff DA. // J Nucl Med. — 1996. — Vol. 37, — P. 1476–1479.
14. Sergieva S.B., Timcheva K.V., Hadjiolov N.D. 99mTc-MIBI scintigraphy as a functional method for the evaluation of multidrug resistance in breast cancer patients // J BUON. — 2006. — Vol. 11, No. 1. — P. 61–68.
15. Mohan HK, Miles KA. Cost-effectiveness of 99mTc-sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis // J Nucl Med. — 2009. — Vol. 50, N 3. — P. 376–381.

¹Жильцова М.Г., ¹Вальский В.В., ²Цыганков А.Ю., ^{1,2}Саакян С.В.

ОПЫТ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАБДОМИОСАРКОМЫ ОРБИТЫ

¹ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, отдел офтальмоонкологии и радиологии, 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская 14/19

² ФДПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Минздрава России, кафедра глазных болезней, 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Для переписки

Цыганков Александр Юрьевич, alextsygankov1986@yandex.ru, 89091617700.

Реферат

Цель. Изучение возможности проведения цитологического и иммуноцитохимического (ИЦХ) исследований на препаратах рабдомиосаркомы (РМС) орбиты, полученных методом тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ).

Материал и методы. В исследование включены данные 46 пациентов с подозрением на РМС орбиты, средний возраст которых составил $12,2 \pm 18$ лет (0,2–72 года). Проведено рутинное цитологическое исследование методом отпечатка иммуноцитохимического исследования на препаратах рабдомиосаркомы ТИАБ ($n = 46$). Иммуноцитохимическое исследование выполнено у 14 пациентов (30,4 %) на мазках с оценкой результатов методом световой микроскопии. Спектр используемых антител: CD-3, CD-45, Desmin, Myo-D1, Myf-4, S100, Vimentin, NSE.

Результаты. Цитологические исследования биологического материала при подозрении на РМС позволили определить злокачественную природу процесса в 38 случаях (82,6 %). В 26 случаях из 38 (68,4 %) определен эмбриональный подтип опухоли, в 9 — менее благоприятный альвеолярный тип (23,7 %). У двоих взрослых пациентов диагностирован полиморфноклеточный тип РМС (5,3 %). Общими для всех случаев явились обнаружение в цитограмме выраженных признаков злокачественности (резкое нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения, клеточный и ядерный полиморфизм, гиперхромия ядер) и их причудливые формы («головастик», «паук», обилие 2 и многоядерных клеток). При ИЦХ РМС всех типов у всех больных отмечалась положительная реакция на десмин и ярко выраженная, неспецифическая окраска на виментин. Другие маркеры общего типа (специфический мышечный актин, нейроспецифическая енолаза) отсутствовали.

Заключение. На основании изученных цитогрмм тонкоигольных пунктатов выявлены цитологические признаки РМС орбиты. Показана возможность проведения ИЦХ исследования на цитологических препаратах. Проведение цитологического анализа материала, полученного с помощью менее травматичной тонкоигольной аспирационной биопсии, позволяет установить диагноз и начать проведение соответствующего лечения раньше, чем по результатам патоморфологического исследования.

Ключевые слова: опухоли орбиты, рабдомиосаркома, цитология, иммуноцитохимия.

Zhil'tsova M.G., Valskiy V.V., Tsygankov A.Iu., Saakyan S.V.

CYTOLOGICAL AND IMMUNOCYTOCHEMICAL DIAGNOSTICS OF ORBITAL RHABDOMYOSARCOMA

Abstract

Purpose. Studying the possibility of cytological and immunocytochemical (ICC) investigation of orbit rhabdomyosarcoma (RMS) samples, obtained by fine-needle aspiration biopsy (FNAB).

Methods. The study included 46 patients with suspected orbital RMS. The average age of the patients was 12.2 ± 18 years (0.2–72 years). A routine cytological investigation by print and FNAB ($n = 46$) was performed. Immunocytochemical study was performed in 14 patients (30.4 %) with the assessment of results by light microscopy. Following antibodies were used: CD-3, CD-45, Desmin, Myo-D1, Myf-4, S100, Vimentin, NSE.

Results. The cytological study of the biological material in suspected orbital RMS was possible to determine the malignant nature of the process in 38 cases (82.6 %). In 26 cases out of 38 (68.4 %) we defined embryonal subtype the tumor, 9 — less favorable alveolar type (23.7 %). Two of adult patients were diagnosed with polymorphocellular type of RMS (5.3 %). Common to all the cases were signs of malignancy on the cytogramme (a sharp violation of the nuclear-cytoplasmic ratio, cellular and nuclear polymorphism, hyperchromia nuclei) and their bizarre forms («tadpole», «spider», an abundance of binuclear and multinucleate cells). When ICC of all RMS subtypes all patients had a positive reaction to desmin and expressed, non-specific coloring on vimentin. Other generic markers (muscle-specific actin, neuron specific enolase) were absent.

Conclusions. Signs of orbital rhabdomyosarcoma based on the studied cytograms of fine needle cytological punctate are revealed. The possibility of the ICC study on cytological samples is shown. Carrying of cytological analysis of material, obtained through a less traumatic fine-needle aspiration biopsy, allows to establish the diagnosis and initiate appropriate treatment before the results of pathological studies.

Key words: orbital tumors, rhabdomyosarcoma, cytology, immunocytochemistry.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

Рабдомиосаркома (РМС) орбиты — опухоль высокой степени злокачественности, развивающаяся из клеток плюрипотентной мезенхимы [1]. РМС — наиболее частая мягкотканная саркома области головы и шеи у детей и составляет до 4 % от всех злокачественных новообразований в детской популяции, при этом в 10 % случаев процесс локализован в орбите [2]. Большинство опухолей манифестируют в первую декаду жизни [3], хотя в литературе описаны случаи РМС от рождения до восьмой декады жизни [4, 5].

Различные по гистогенезу злокачественные процессы в орбите, включающие рабдомиосаркому, ангиосаркому, лимфому, рак слезной железы и другие опухоли, часто имеют одинаковые клинические признаки. К ним относят экзофтальм, боль в области орбиты, офтальмоплегия, птоз, покраснение глаза, нарушение подвижности глаза и снижение зрения [6]. Существующие неинвазивные методы инструментального исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнито-резонансная томография, сцинтиграфия) позволяют визуализировать патологический очаг в орбите в двух- и трехмерном изображении. Однако перечисленные методы не дают возможность определить характер патологического очага [5, 6].

В работе Клеянкиной С.С. и соавт. показана информативность метода трепанобиопсии опухолей орбиты, включая РМС. К основному преимуществу метода авторы относят возможность получения достаточного количества биологического материала не только для проведения гистологического и иммуногистохимического исследования, но и исследования отдельных маркеров [7]. Однако инвазивность метода и длительность выполнения (до 10 дней) указанных выше исследований наряду с быстро прогрессирующими клиническими признаками РМС затрудняют как своевременную постановку диагноза, так и хирургическое удаление опухоли и химиотерапию [8].

В связи с этим получил распространение щадящий метод цитологического исследования — тонкоигльная аспирационная биопсия (ТИАБ), которая позволяет получить клеточный материал без нарушения целостности патологического очага и окружающих тканей [9]. Такой метод широко и с успехом применяется в общей онкологической практике [10]. Одно из главных преимуществ метода ТИАБ при подозрении на РМС орбиты — возможность получения диагноза в течение суток и более ранней лучевой терапии опухоли [9]. При этом «золотым стандартом» в верификации диагноза злокачественной опухоли остается патоморфологическое исследование полученного материала.

Опухоли орбиты развиваются из трех зародышевых листков и отличаются разнообразием, что значительно затрудняет цитологическую диагностику рутинным методом [11]. В настоящее время для дифференциальной диагностики малигнизированной клетки необходимы дополнительные современные методы исследования, к которым относится иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование [12]. ИЦХ зачастую является решающим методом в дифференциальной диагностике новообразований, так как при рутинном цитологическом исследовании возникают трудности установления гистогенеза

отдельных опухолей и определения источника метастазирования. Именно ИЦХ позволяет определить морфологический вариант опухоли с уточнением иммунофенотипа, что необходимо для выбора и назначения адекватного протокола химиотерапевтического лечения [13].

Разработка и применение высокотехнологичных информативных методов цитологической верификации опухоли является актуальной задачей офтальмоонкологии. В связи с этим целью работы стало изучение возможности проведения цитологического и иммуноцитохимического исследования на препаратах рабдомиосаркомы орбиты, полученных методом тонкоигльной аспирационной биопсии.

Материал и методы

Клинические данные

В исследование включены данные 46 пациентов с подозрением на РМС орбиты, обратившиеся в Институт в период с 1999 по 2016 гг. Средний возраст пациентов составил $12,2 \pm 18$ лет (0,2–72 года). Пациенты мужского пола составили 56,5 % ($n = 26$), женского — 43,5 % ($n = 20$).

В подавляющем большинстве случаев ($n = 45$; 97,8 %) основными клиническими симптомами явились односторонний экзофтальм и изменение положения глаза, чаще книзу и кнаружи (рис. 1). У одного пациента отмечался двухсторонний характер опухолевого процесса (рост опухоли на контралатеральной стороне через 5 лет после обращения по поводу первого новообразования). Во всех случаях отмечали быстрое прогрессирование объемного процесса в орбите. Помимо указанных симптомов пациенты предъявляли жалобы на боль в орбите и снижение зрения. Пациентам выполнена рентгеновская компьютерная томография орбит и ультразвуковое исследование.

Цитологическая диагностика

При подозрении на РМС орбиты проведено рутинное цитологическое исследование методом отпечатка и ТИАБ ($n = 46$). ИЦХ исследование выполнено у 14 пациентов (30,4 %).



Рис. 1. Пациент А, 14 лет. Клиническая картина РМС орбиты

Забор материала для цитологического исследования и ИЦХ выполняли амбулаторно ($n = 3$; 6,5 %) при рецидиве опухоли и интраоперационно ($n = 43$; 93,5 %) методом ТИАБ и отпечатка. Для получения клеточного материала при опухолях орбиты использовали стандартные одноразовые шприцы 10,0–20,0 мл с сухими полыми иглами диаметром 0,7 мм с длиной 3,8 см. Приготовление и окраску цитологических препаратов проводили по стандартной методике. ИЦХ исследование образцов проводили методом иммуноцитохимии на мазках [14] с оценкой результатов методом световой микроскопии с использованием реагентов фирм ДАКО, NC, BD и Lab Vision и хромогена DAB. Спектр используемых антител: CD-3, CD-45, Desmin, Myo-D1, Myf-4, S100, Vimentin.

Статистическую обработку результатов при оценке полиморфизма генов проводили с использованием точного критерия Фишера. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми группами проводили с использованием логистической регрессии, определяя отношение шансов с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ; CI) с уровнем значимости, равным 0,05. Рассматривали также результаты статистически маргинально значимые ($0,05 < p \leq 0,1$), что соответствует доверительному интервалу 94 % (в отличие от стандартного доверительного интервала 95 % при $p = 0,05$). Расчеты проводили в пакетах программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 10.1).

Результаты и обсуждение

РМС является трудно диагностируемой опухолью орбиты. Опухоль происходит из примитивных мезенхимальных клеток, является наиболее частой саркомой у детей. Традиционно различают 3 основных клинико-морфологических варианта РМС: эмбриональный, альвеолярный и полиморфноклеточный; наблюдают и смешанно-клеточный вариант [1, 2].

Эмбриональная РМС относится к примитивной саркоме мягких тканей, в которой обнаруживают фенотип и биологические свойства, характерные для скелетных мышц. Термин эРМС относится к веретеноклеточному, ботриоидному и анапластическому подти-

пам опухоли. Предположительно, опухоль возникает в результате спорадических и унаследованных мутаций, включающих потерю гетерозиготности, метилирование абберантного гена или мутацию ДНК [2].

Цитологические исследования биологического материала при подозрении на РМС позволили определить злокачественную природу процесса в 38 случаях (82,6 %), что в дальнейшем было подтверждено и по данным патоморфологического исследования. В 26 случаях из 38 (68,4 %) определен эмбриональный подтип опухоли, в 9 — менее благоприятный альвеолярный тип (23,7 %). У двоих взрослых пациентов диагностирован полиморфноклеточный тип РМС (5,3 %).

В 8 случаях из 46 по результатам гистологического исследования выявлены следующие новообразования: злокачественная пилоцитарная астроцитома ($n = 2$), злокачественная нехромофинная параганглиома ($n = 2$), злокачественная фиброгистиоцитома ($n = 1$), гигантоклеточная гемангиома ($n = 1$), неврилеммома ($n = 1$) и миелоидная саркома ($n = 1$).

Разнообразие опухолевых элементов с резко выраженными признаками злокачественности, которые встречаются при РМС, позволили цитологически установить во всех случаях злокачественный характер процесса. Однако резко выраженный полиморфизм опухолевого субстрата создает значительные трудности в проведении дифференциальной диагностики и установлении гистогенеза опухоли.

Общим для всех случаев явилось обнаружение в цитограмме выраженных признаков злокачественности (резкое нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения, клеточный и ядерный полиморфизм, гиперхромия ядер) и их причудливые формы («головастик», «паук» (рис. 2–3), обилие 2-х и многоядерных клеток) (рис. 4).

Наличие поперечно-полосатых миофибрилл, являющихся наиболее достоверным признаком миогенной природы новообразования, удалось выявить при световой микроскопии в 2 (5,3 %) случаях. Признаками, позволяющими определить миогенную природу опухоли, явились: характерная вытянутая форма клеток с длинными, четко выраженными отростками цитоплазмы (рис. 5), своеобразное их расположение, скопления клеток, напоминающие «пучки» (рис. 6). Детальное изучение особенностей мазка показало, что по наличию межклеточного вещества,

Таблица
Дифференциально-диагностические признаки рабдомиосарком орбиты эмбрионального и альвеолярного подтипов

Тип РМС	Эмбриональный	Альвеолярный
Прогноз	Благоприятный	Неблагоприятный
Клетки	Веретеновидные и округлые	Округлый
Ядра	Однотипные	Разнообразные
Структура хроматина	Мелкозернистая	Грубозернистая
Ядрышки	Едва заметные или отсутствуют	Полиморфно увеличенные
Цитоплазма	Скудная (округлые клетки)	Обильно вакуолизированная
Митозы	Как правило, отсутствуют	1–2 в поле/зрения
Фон	Миксоидный	Некроз
Признаки альвеолярного роста	Отсутствуют	Псевдорозетки

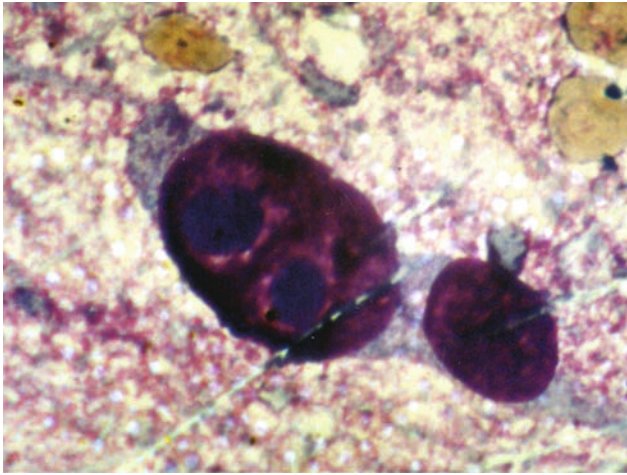


Рис. 2. Рабдомиосаркома орбиты. Вытянутая 2-ядерная клетка с полиморфными ядрами, крупными ядрышками. Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

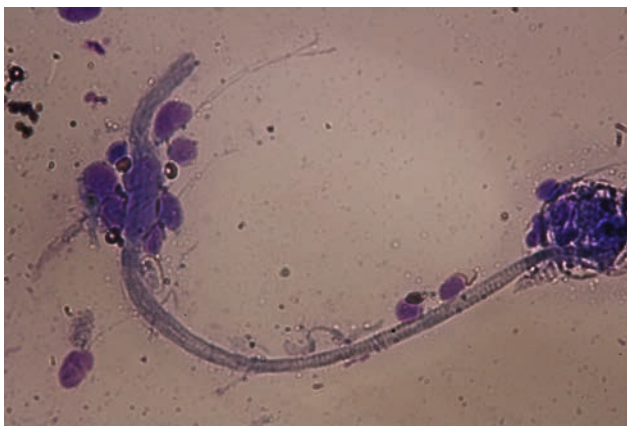


Рис. 4. Рабдомиосаркома орбиты. Поперечно-полосатая исчерченность (миофибриллы) цитоплазмы. Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

форме, размеру клеток и их характерному расположению возможно определить тип РМС.

Так, при эмбриональном типе РМС в цитограмме присутствует оксифильное межклеточное вещество с обилием клеток округлой формы и клеток вытянутой формы с длинными отростками цитоплазмы (рис. 7).

При альвеолярном типе РМС в препарате визуализировали преобладание клеток округлой формы средних и крупных размеров с выраженным ядерным полиморфизмом, гипертрофированными ядрышками, обилие 2 и многоядерных клеток, митозов (рис. 8).

Таким образом, на основании изученных характерных признаков диагноз РМС базировался на:

- выявлении общих признаков злокачественности;
- констатации неэпителиальной природы клеток, появления «ракетки»;
- уточнение типа опухоли, возможно, при наличии клеток характерной формы, их своеобразного расположения и особенностей межклеточного вещества.

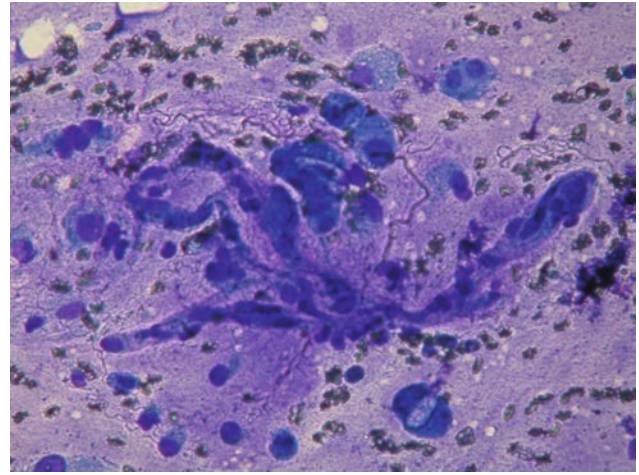


Рис. 3. Рабдомиосаркома орбиты (полиморфноклеточный вариант). Многоядерные клетки. Окраска по Паппенгейму, $\times 40$

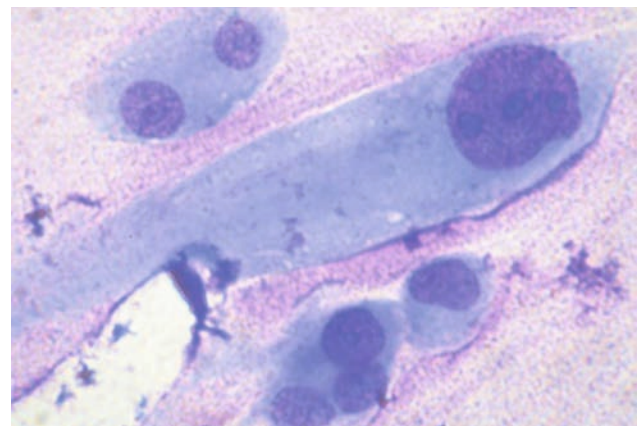


Рис. 5. Рабдомиосаркома орбиты. Опухолевая клетка с полиморфными ядрышками. Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

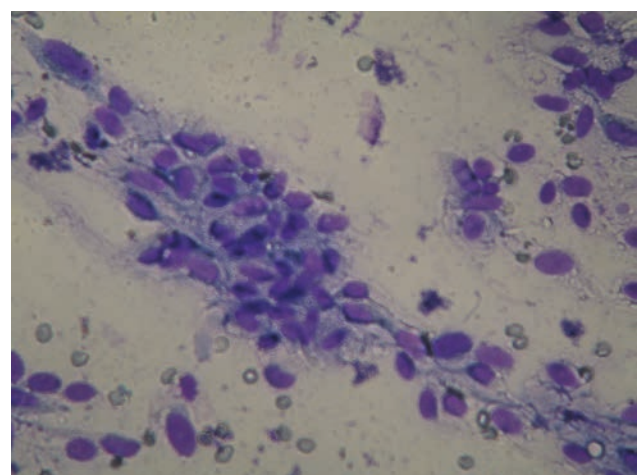


Рис. 6. Рабдомиосаркома орбиты. Миогенные клетки, формирующие «пучковые» структуры. Окраска по Паппенгейму, $\times 40$

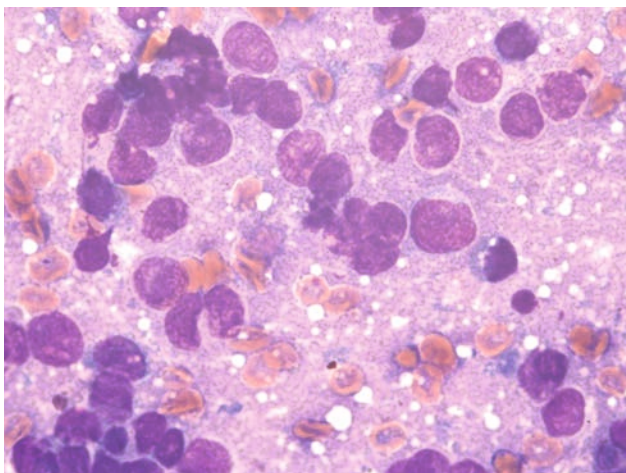


Рис. 7. Рабдомиосаркома орбиты (эмбриональный вариант). Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

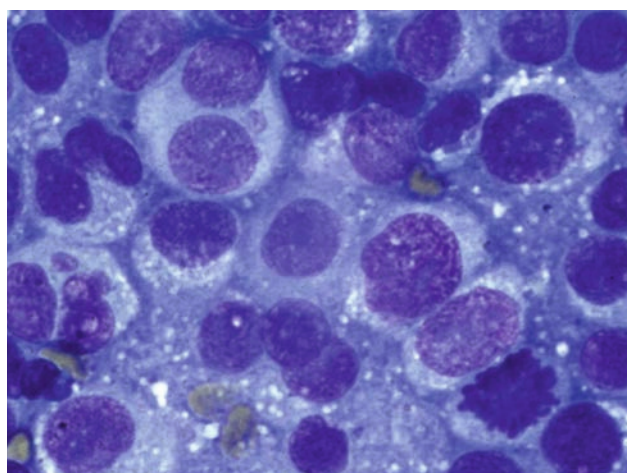


Рис. 8. Рабдомиосаркома орбиты (альвеолярный вариант). Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

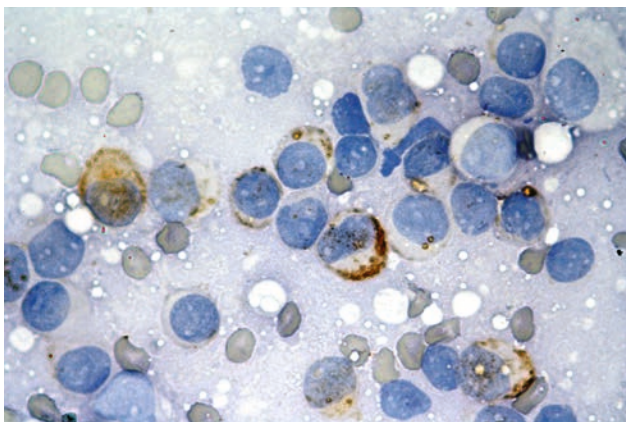


Рис. 9. Рабдомиосаркома орбиты. ИЦХ. Desmin

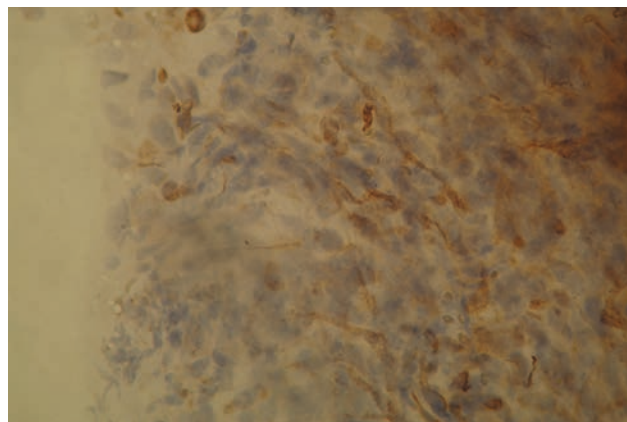


Рис. 10. Рабдомиосаркома орбиты. ИЦХ. Vimentin

Изученные признаки РМС двух типов представлены в таблице. При ИЦХ РМС всех типов у всех больных отмечалась положительная реакция на десмин (рис. 9), что подтверждало миогенную природу опухоли, и ярко выраженная неспецифическая окраска на виментин (рис. 10). Другие маркеры общего типа (специфический мышечный актин, нейроспецифическая енолаза) отсутствовали. Положительное окрашивание на MyoD1, миогенин подтверждало скелетно-мышечное происхождение новообразований. У детей положительная реакция на десмин, миозин, MyoD1, миогенин, виментин и отрицательная на CD3 и CD45 помогают отличить эРМС от других опухолей из мелких округлых клеток (нейробластома, саркома Юинга, лимфома).

Заключение

В работе представлен собственный опыт цитологической и иммуноцитохимической диагностики рабдомиосаркомы орбиты, наиболее распространенной злокачественной опухоли орбиты у детей. На основании изученных цитогрaмм тонкоигольных пункциатов выявлены цитологические признаки рабдомиосаркомы орбиты. Показана возможность проведения ИЦХ-исследования на цитологических препаратах. Проведение цитологического анализа материала, полученного с помощью менее травматичной тонкоигольной аспирационной биопсии, позволяет установить диагноз и начать проведение соответствующего лечения раньше, чем по результатам патоморфологического исследования.

Список литературы

1. Jurdy L., Merks J.H., Pieters B.R., Mourits M.P., Kloos R.J., Strackee S.D., et al. Orbital rhabdomyosarcomas: A review. Saudi J Ophthalmol. 2013 Jul;27(3):167-75. doi: 10.1016/j.sjopt.2013.06.004.
2. Shields J.A., Shields C.L. Rhabdomyosarcoma: review for the ophthalmologist. Surv Ophthalmol. 2003;48:39–57.

3. Turner J.H., Richmon J.D. Head and neck rhabdomyosarcoma: a critical analysis of population-based incidence and survival data. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:967–973.
4. Conneely M.F., Mafee M.F. Orbital rhabdomyosarcoma and simulating lesions. *Neuroimaging Clin N Am.* 2005;15:121–136.
5. Koopman J.H., van der Heiden-van der Loo M., van Dijk M.R., Bijlsma W.R. Incidence of primary malignant orbital tumours in The Netherlands. *Eye (Lond)* 2011;25:461–465.
6. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. Москва.: МИА; 2008; 251 с.
[Brovkina A.F. Orbital diseases. Moscow.: MIA; 2008; 251 p.].
7. Клеянкина С.С., Яровой А.А., Булгакова Е.С., Шацких А.В., Голубева О.В. Современные возможности трепанобиопсии в диагностике новообразований орбиты. *Офтальмохирургия.* 2012; 2: 51-55.
[Klejankina S.S., Jarovoj A.A., Bulgakova E.S., Shackih A.V., Golubeva O.V. Up-to-date capabilities of the trephine biopsy in orbital tumors. *Oftal'mohirurgija.* 2012; 2: 51-55. (In Russian).]
8. Андреева Л.Д., Хорошилова-Маслова И.П. Иммуноморфология в диагностике рабдомиосаркомы орбиты. *Вестник офтальмологии.* 2009; 125(2): 10-13.
[Andreeva L.D., Horoshilova-Maslova I.P. Immunomorphology in orbital rhabdomyosarcoma diagnostics. *Vestnik oftal'mologii.* 2009; 125(2): 10-13. (In Russian).]
9. Жильцова М.Г., Каплина А.В. Диагностическое значение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) при злокачественных опухолях орбиты. *Вестник офтальмологии.* 2001; 3: 31-33.
[Zhil'cova M.G., Kaplina A.V. Fine-needle aspiration biopsy in orbital malignant tumors diagnostics. *Vestnik oftal'mologii.* 2001; 3: 31-33. (In Russian).]
10. Berner A., Lund-Iversen M., Nesland J.M. Тонкоигольная аспирационная биопсия в онкологии. *Архив патологии.* 2011; 73(4): 21-26.
[Berner A., Lund-Iversen M., Nesland J.M. Fine Needle Aspirations in Oncology. *Arhiv patologii.* 2011; 73(4): 21-26. (In Russian).]
11. Кислицына Л.Ю., Батороев Ю.К., Тараненко А.В., Кожевников А.Б. Цитологическая диагностика редких опухолей мягких тканей: клинические случаи и краткий обзор литературы. *Сибирский онкологический журнал.* 2011; 4(46): 69-74.
[Kislicyna L.Ju., Batoroev Ju.K., Taranenko A.V., Kozhevnikov A.B. Cytological diagnostics of rare soft tissue tumors: clinical cases and brief literature review. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2011; 4(46): 69-74. (In Russian).]
12. Reilly B.K., Kim A., Peña M.T., Dong T.A., Rossi C., Murnick J.G., et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: review and update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(9):1477-83. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.06.032.
13. Boutroux H., Cellier C., Mosseri V., Helfre S., Levy C., Desjardins L., et al. Orbital rhabdomyosarcoma in children: a favorable primary suitable for a less-invasive treatment strategy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(8):605-12. doi: 10.1097/MPH.0000000000000245.
14. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев.: Морион; 2003; 156 с.
Gluzman D.F., Skljarenko L.M., Nadgornaja V.A., Krjachok I.A. Diagnostic immunocytochemistry of tumors. Kiev.: Morion; 2003; 156 p.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-006.484-018.1:615.015.1

¹Маклыгина Ю.С., ^{1,2}Рябова А.В., ^{1,2}Лощенов В.Б., ³Соколов Е.Н., ³Невзоров Д.И.,
³Григорьева Е.Ю., ³Долгушин М.Б., ³Долгушин Б.И.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ ВАВИЛОВА-ЧЕРЕНКОВА ДЛЯ ДЕСТРУКЦИИ КЛЕТОК ГЛИОМЫ С6 КРЫС ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ¹⁸F-ФДГ И 5-АЛК ИНДУЦИРОВАННОГО ПРОТОПОРФИРИНА IX (ПИЛОТНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ ФГБУН Институт Общей Физики им. А.М. Прохорова РАН, 119991 Москва, ул. Вавилова, д. 38

² ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» 115409 Москва, Каширское ш., д. 31

³ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

Для переписки

Маклыгина Юлия Сергеевна — аспирантка; us.samsonova@physics.msu.ru.

Реферат

Метод фотодинамической терапии, несмотря на свои положительные особенности, имеет ряд ограничений, препятствующих широкому распространению в клинической практике. Одно из них — ограниченная способность проникновения оптического излучения в биологическую ткань. Это препятствует использованию данного метода для терапии глубокозалегающих опухолей и метастазов. Цель настоящего исследования — оценка возможности лечения опухолей глиомы С6 крысы путем возбуждения фотосенсибилизаторов с помощью источника излучения Вавилова—Черенкова, которое возникает вследствие позитронного бета-распада радионуклида, входящего в состав радиофарм-препарата. Результаты исследования показали эффективность использования излучения Вавилова—Черенкова для активации фотостимуляции протопорфирина IX, индуцированного 5-АЛК, и наличие выраженного фотодинамического эффекта, доказанного путем гистологического анализа опухолевых криосрезов. Таким образом, обнаруженное в ходе исследования фотоиндуцированное взаимодействие между ФС и РФП открывает перспективы проведения фотодинамической терапии (ФДТ) глубокозалегающих опухолей мозга и, возможно, других органов.

Ключевые слова: ПЭТ-исследование, излучение Вавилова—Черенкова, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, 5-АЛК индуцированный протопорфирин IX, глиома С6 крыс.

Maklygina J.S., Ryabova A.V., Loschenov V.B., Sokolov E.N., Nevzorov D.I., Grigor'eva E.Yu., Dolgushin M.B., Dolgushin B.I.

THE USE OF THE VAVILOV-CHERENKOV RADIATION FOR THE DESTRUCTION OF CELLS IN THE C6 GLIOMA IN RATS UNDER THE COMBINED INFLUENCE OF ¹⁸F-FDG AND 5-ALA INDUCED PROTOPORPHYRIN IX (PILOT STUDY)

Abstract

Method of photodynamic therapy, despite its positive features, has a number of limitations preventing the wide dissemination in clinical practice. One of them is the limited ability of penetration of optical radiation in biological tissue. This precludes the use of this method for the treatment of deep-seated tumors and metastases. The purpose of this study is to assess the possibility of treatment of tumors of C6 glioma in rats by excitation of photosensitizers with a source of Vavilov—Cherenkov radiation, which arises from positron beta-decay of a radionuclide that is part of the radiopharmaceutical. The results showed the effectiveness of the use of the Vavilov—Cherenkov radiation to activate the PS protoporphyrin IX induced by 5-ALA and the presence of strong photodynamic effect, proven by histological analysis of tumor cryosection. Thus, discovered in the course of the study photoinductive the interaction between FS and RFP opens prospects for photodynamic therapy of deep-seated tumors of the brain and possibly other organs.

Key words: PET study, the Vavilov—Cherenkov radiation, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, 5-ALA induced protoporphyrin IX, rat glioma C6.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

До настоящего времени основным методом лечения глиом головного мозга остается хирургическое вмешательство, направленное на удаление злокаче-

ственно переродившихся тканей, максимально допустимое в пределах функционально обоснованных границ. Комбинированный подход является основной тактикой лечения онкологических заболеваний,

позволяя сочетать хирургическое лечение, лучевую и лекарственную терапию [1]. Несмотря на совершенствование методик, в последнее время не удается улучшить результаты комбинированного лечения злокачественных gliом, чему причиной их глубокая инвазивность, а также устойчивость к лекарственной и лучевой терапии. Необходимо заметить, что рецидивы данного типа опухоли возникают практически у всех больных независимо от тактики первоначального лечения, поскольку способы предупреждения метастатического поражения мозга еще не разработаны. Таким образом, является актуальной задача повышения эффективности лечения опухолей головного мозга за счет разработки новых комбинированных методов, основанных на различных физических и физико-химических явлениях. Поскольку любые оперативные вмешательства в ЦНС требуют особой точности и избирательности, наиболее перспективны методы фототерапии, которые позволяют минимизировать травмы окружающих здоровых тканей. Оптические методы (флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия (ФДТ)) в последнее время получили широкое применение в диагностике и терапии онкологических заболеваний [2–3]. Механизм основан на сенсibilизации пораженных участков ФС и облучении их излучением определенных длин волн. ФС обладают способностью к избирательному накоплению в активно пролиферирующих клетках в зонах с интенсивным ангиогенезом.

Так, например, при использовании 5-АЛК, из которой клетки синтезируют ФС ПпIX, для флуоресцентной интраоперационной диагностики достигается более чем 100-кратная контрастность накопления ПпIX в опухоли по сравнению с нормальной корой [4, 5]. Указанный механизм основан на способности клеток gliомы к повышенному накоплению в присутствии экзогенной 5-аминолевулиновой кислоты ПпIX, которая в интактных тканях быстро превращается в фотонеактивный гем, активность которой под действием феррохелатазы повышена в здоровых тканях [6–8]. Отметим, что в зависимости от степени малигнизации и типа опухоли головного мозга имеют различную тенденцию к накоплению 5-АЛК индуцированного ПпIX [9].

Облучение тканей лазерным излучением с длиной волны, соответствующей полосе поглощения введенного препарата, приводит к возбуждению селективно накопившегося фотосенсибилизатора (ФС), который передает энергию возбуждения присутствующему в тканях молекулярному кислороду, переводя его в химически активное состояние, что провоцирует фотохимические реакции, приводящие к повреждению структур биомолекул, а впоследствии — и к гибели пораженных клеток. Однако глубокая инвазивность злокачественных gliом и обширное метастазирование вглубь мягкой мозговой ткани исключают возможность тотальной деструкции раковых клеток при помощи лазерного излучения, что обусловлено эффектом его поглощения биотканью. Таким образом, инновационной моделью для возбуждения ФС может служить независимый источник излучения. В качестве такого независимого излучения в рамках данной работы исследовалось излучение Вавилова—Черенкова (ВЧ), которое возникает

при позитронном бета-распаде радионуклида, входящего в состав РФП [10–12]. Выбор подходящего РФП позволяет изучать методом позитронной эмиссионной томографии метаболизм и транспорт веществ в организме, отслеживая распределение биологически активных соединений, меченных позитронно-излучающими радионуклидами.

Материалы и методы

Биологический материал

Для проведения пилотного исследования эффективности фотодинамической терапии, индуцированной излучением ВЧ, проведена серия экспериментов на половозрелых самках крыс массой 250 ± 10 г в начале эксперимента, у которых моделировали мультиформную gliабластому путем имплантации клеток gliомы крыс линии С6 в паховую область.

Химические соединения

В качестве ФС в работе использовали 5-АЛК индуцированный ПпIX (пр-во ГНЦ «НИОПИК»). ФС хорошо зарекомендовал себя в клинической практике для эффективного проведения флуоресцентной диагностики и ФДТ, в том числе — благодаря высокой селективности локального накопления в раковых клетках. 5-АЛК вводили экспериментальным животным в хвостовую вену в дозе 10 мг/кг под общей анестезией.

В качестве РФП в работе использовано соединение ^{18}F -2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза, которое является биологическим эквивалентом глюкозы и активно поглощается злокачественными клетками. Исследования ПЭТ с применением этого препарата позволяют визуализировать патологические очаги: локализацию опухоли и наличие метастазов. Фтор-18 обладает оптимальными характеристиками для использования: наиболее удобным периодом полураспада ($T_{1/2} = 109,8$ мин) и наименьшей энергией бета-излучения, т.е. позволяет получать ПЭТ-изображения высокой контрастности при низкой дозовой нагрузке на пациентов [13]. Молекула ФДГ содержит радиоактивный (позитронно-излучающий) фтор-18. Вследствие его распада возникает излучение ВЧ, которое необходимо для возбуждения ФС.

ФДГ вводится животному в вену в момент максимального уровня накопления ФС в опухоли (в случае ПпIX — через 2 ч после внутривенного введения 5-АЛК), активность препарата в растворе эквивалентна 5–10 мКи, после чего препарат распределяется по всему организму. Исследования ПЭТ с применением этого препарата позволяют визуализировать патологические очаги, в том числе локализацию опухоли и наличие метастазов.

Таким образом, высокая тропность ФС (5-АЛК индуцированного ПпIX) и РФП (^{18}F -ФДГ) к опухоли при последовательном их внутривенном введении в организм обуславливает взаимодействие препаратов непосредственно в раковых клетках, индуцируя фотодинамический эффект и разрушение патологического очага.

Методы

Контроль уровня накопления ПпIX в норме и в опухоли *in vivo* производили с помощью волоконного спектрометра ЛЭСА-01-Биоспек. Динамика биораспределения радиофармпрепарата ФДГ *in vivo* производили с помощью ПЭТ-сканера.

Исследование фотодинамического эффекта, вызванного излучением ВЧ, проведено методом конфокальной микроскопии через 3 сут после введения экспериментального препарата. Полученные образцы тканей опухоли глиомы С6 замораживали, после чего готовили криосрезы толщиной 20 мкм.

Исследование криосрезов опухоли методом конфокальной микроскопии позволило провести флуоресцентный анализ и оценить жизнеспособность клеток глиомы С6 в различных образцах.

Оценка жизнеспособности клеток проведена путем анализа флуоресцентного сигнала после окрашивания акридиновым оранжевым (АО), что позволяло выявить долю жизнеспособных клеток, и йодидом пропидия (PI), что позволяло выявить долю мертвых клеток (АО/PI, MolecularProbes®). Окрашенные с помощью АО/PI красителей срезы промывали в фосфатно-соляном растворе, заключали под покровное стекло и исследовали под микроскопом сразу после приготовления. Распределение флуоресценции в образцах регистрировали с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа LSM-710 (CarlZeissMicroscopy, Jena, Germany). Все изображения были получены с использованием 20× объектива EC Plan-Neofluar 0,3/M27. Флуоресценция АО/PI-красителей регистрировалась соответственно в диапазонах длин волн 500–550/600–700 нм при возбуждении лазерным излучением с длиной волны 488 нм. В результате было получено распределение окрашивания АО (на изображениях — зеленый псевдо-цвет) и PI (на изображениях — красный псевдо-цвет). Объемное изображение получали путем регистрации серии снимков по глубине образца с шагом 5 мкм по оси Z, с последующей 3D-реконструкцией изображения.

Результаты и обсуждение

Исследование уровня накопления ПпIX было проведено для двух различных случаев: при внутривенном введении 5-АЛК и при последовательном, с интервалом в 2 часа, внутривенном введении 5-АЛК и ФДГ соответственно (рис. 1). Динамика биораспределения радиофармпрепарата ФДГ *in vivo* регистрировалась с помощью ПЭТ-сканера, и было зафиксировано максимальное накопление ФДГ в опухоли спустя 60 мин после начала ПЭТ-исследования (рис. 2).

Гистологический анализ криосрезов опухоли, полученных от экспериментальных животных при введении 5-АЛК без ФДГ, показал наличие в срезе активно пролиферирующих клеток глиомы С6. Большинство злокачественных клеток сохранили свою жизнеспособность, что подтверждается сплошным окрашиванием АО без окрашивания PI (зеленый цвет на изображении) (рис. 3, А). Гистологический анализ криосрезов опухоли, полученных от эксперименталь-

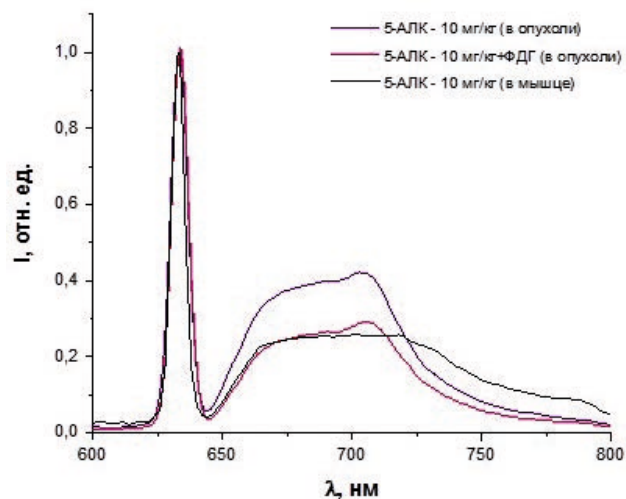


Рис. 1. Спектры флуоресценции препарата ПпIX в мышце после внутривенного введения 5-АЛК; в опухоли ($\lambda_{\text{ex}} = 632,8$ нм) при внутривенном введении 5-АЛК; при последовательном внутривенном введении 5-АЛК и ФДГ

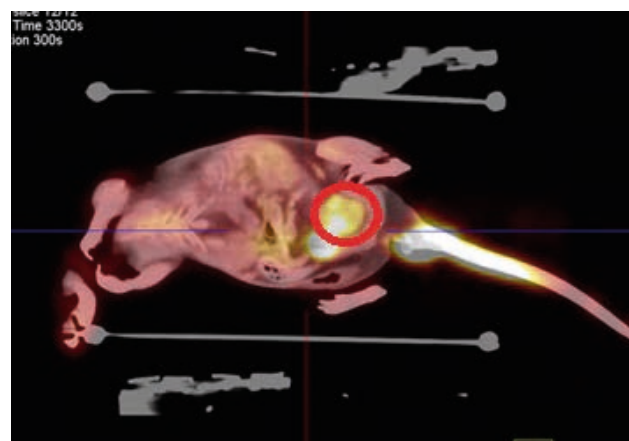


Рис. 2. Биораспределение ФДГ *in vivo* через 60 мин после его внутривенного введения. Изображение получено с помощью ПЭТ-сканера

ных животных, подверженных последовательному внутривенному введению двух препаратов — 5-АЛК и ФДГ, показал наличие процессов селективного разрушения пролиферирующих клеток глиомы С6. В срезах были обнаружены ярко выраженные некротических зоны, которые занимали примерно 20–30 % от всего объема опухоли, что подтверждается окрашиванием части клеток PI (красный цвет на изображении; рис. 3, Б). Однако стоит заметить, что часть злокачественных клеток сохранили свою жизнеспособность, о чем свидетельствует отсутствие тотального окрашивания PI.

Гистологический анализ криосрезов основных органов (печень, почка, селезенка, легкие, сердце, мышца рядом с опухолью), полученных от экспериментальных животных после введения только 5-АЛК, а также последовательного внутривенного введения двух препаратов, 5-АЛК и ФДГ, не выявил различий между органами животных из разных групп (рис. 4).

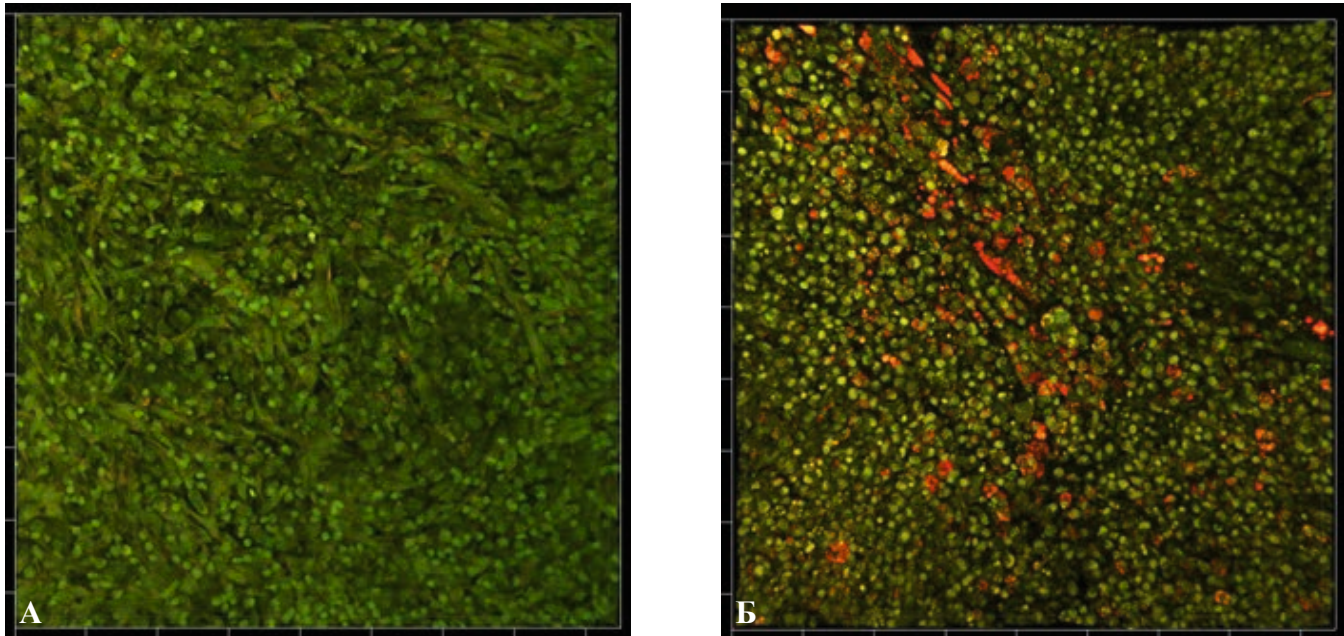


Рис. 3. 3D-реконструкция флуоресцентных изображений криосрезов опухоли глиомы С6 окрашенных АО (зеленый цвет — изображение живых клеток) и РІ (красный цвет — изображение погибших клеток), полученные от экспериментальных животных: при внутривенном введении 5-АЛК (А); при последовательном внутривенном введении 5-АЛК и ФДГ (Б)

Результаты анализа изображений показали: клетки тканей всех исследуемых органов сохранили свою жизнеспособность в обоих случаях, что подтверждается сплошным окрашиванием АО (зеленый цвет на изображении) без окрашивания РІ (рис. 4, А–Б). Полученные результаты отсутствия деструкции в тканях исследованных органов позволяют сделать вывод о наличии выраженной селективной деструкции злокачественных клеток под действием ФДГ.

Таким образом, выраженная селективная деструкция злокачественных клеток имела место только в случае с животными после последовательного внутривенного введения двух препаратов: 5-АЛК и ФДГ. Причиной частичного некроза опухоли следует считать механизм фотодеструкции, индуцированный излучением ВЧ. Однако заметим отсутствие абсолютного фотодинамического эффекта и тотальной гибели опухолевых клеток. Это явление, вероятно, обусловлено тем фактом, что для тотального повреждения необходимо, чтобы оба препарата локализовались в пределах одной клетки и в достаточной концентрации для эффективного взаимодействия: возбуждения ФС посредством излучения ВЧ, индуцированного распадом ФДГ.

В данном эксперименте, как показывают спектры люминесценции, концентрация ПпІХ оказалась ниже терапевтической дозы, обычно используемой для ФДТ других опухолевых процессов, вероятно, по причине неоптимального выбора опухолевой модели. Несмотря на тот факт, что ФДГ имеет свойство также накапливаться вне патологического очага, а именно в выводящих органах, тем не менее, терапевтический эффект обнаружен только в области, где ФДГ и ПпІХ

находятся в непосредственной близости, что сводит к минимуму токсичность метода. Однако данное явление требует более детального изучения в последующих экспериментах.

Таким образом, сравнительный гистологический анализ криосрезов опухоли в отсутствии ФДГ (рис. 3, А) и в присутствии ФДГ (рис. 3, Б) показывает явное преобладание некротических очагов в последнем случае, что подтверждает наличие фотоиндуцированного взаимодействия между ПпІХ и РФП, а также подтверждает селективность исследуемого метода.

Заключение

В рамках данного исследования апробирован и реализован новый подход к проведению ФДТ «изнутри». Источником для возбуждения ФС послужило излучение ВЧ, которое возникает вследствие радиоактивного распада радионуклида фтор-18. Результаты исследования показали эффективность использования излучения ВЧ для активации ФС ПпІХ и наличие выраженного фотодинамического эффекта, обнаруженного путем гистологического анализа криосрезов опухоли. Несмотря на то, что ФДГ накапливается в тканях выводящих органов вне патологии, тем не менее, терапевтический эффект обнаружен только в области, где ФДГ и ПпІХ находятся в непосредственной близости, что сводит к минимуму токсичность метода. Установленная совместимость исследуемых компонентов означает, что данный подход может оказаться перспективным для ФДТ глубокозалегающих первичных опухолей и метастазов.

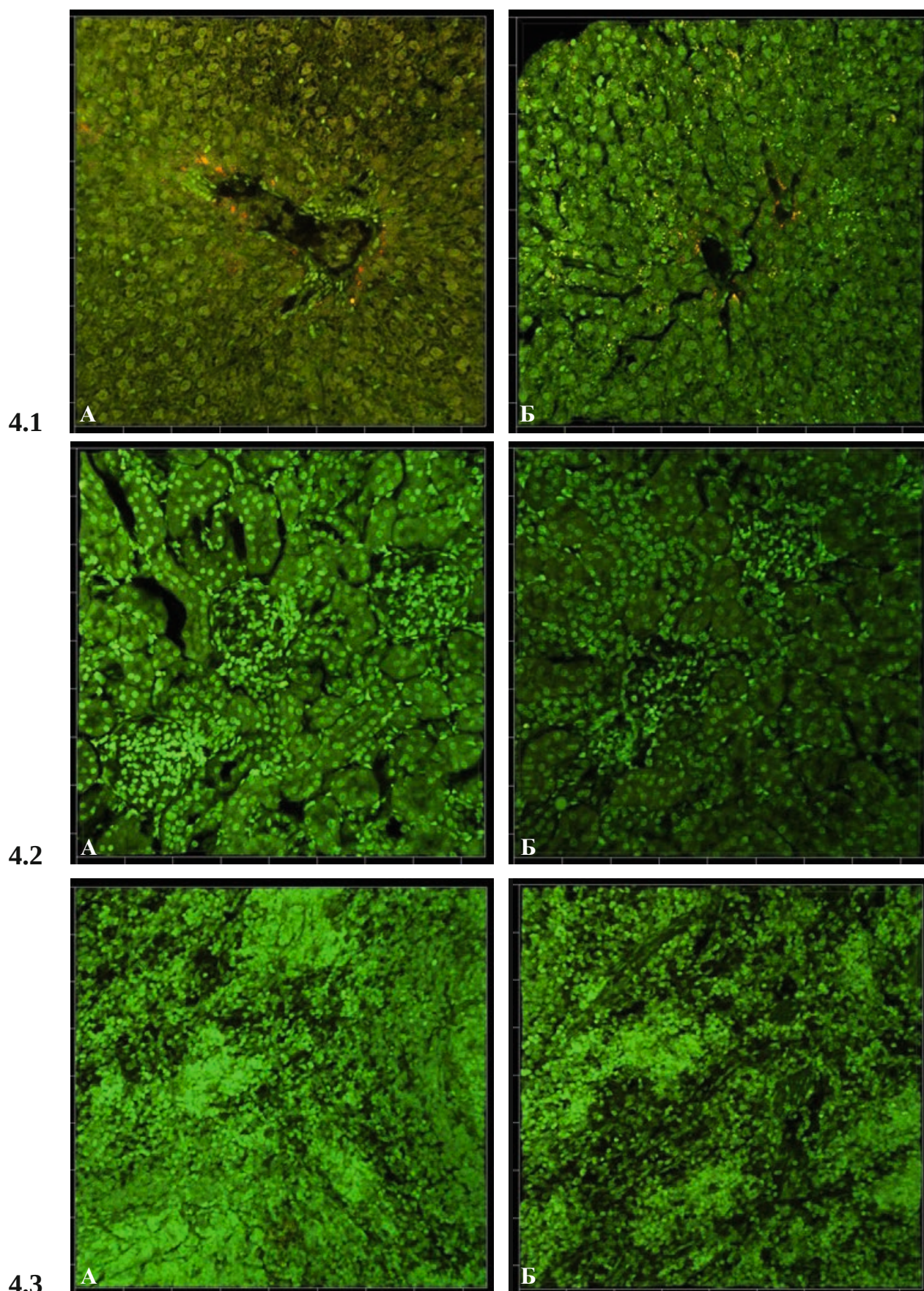


Рис. 4. 3D-реконструкция флуоресцентных изображений криосрезов внутренних органов при внутривенном введении 5-АЛК (А), при последовательном внутривенном введении 5-АЛК и ФДГ (Б): 4.1 — печень, 4.2 — почка, 4.3 — селезенка, окрашенных АО (зеленый цвет — изображение живых клеток) и PI (красный цвет — изображение погибших клеток), полученные от экспериментальных животных (*продолжение на след. странице*)

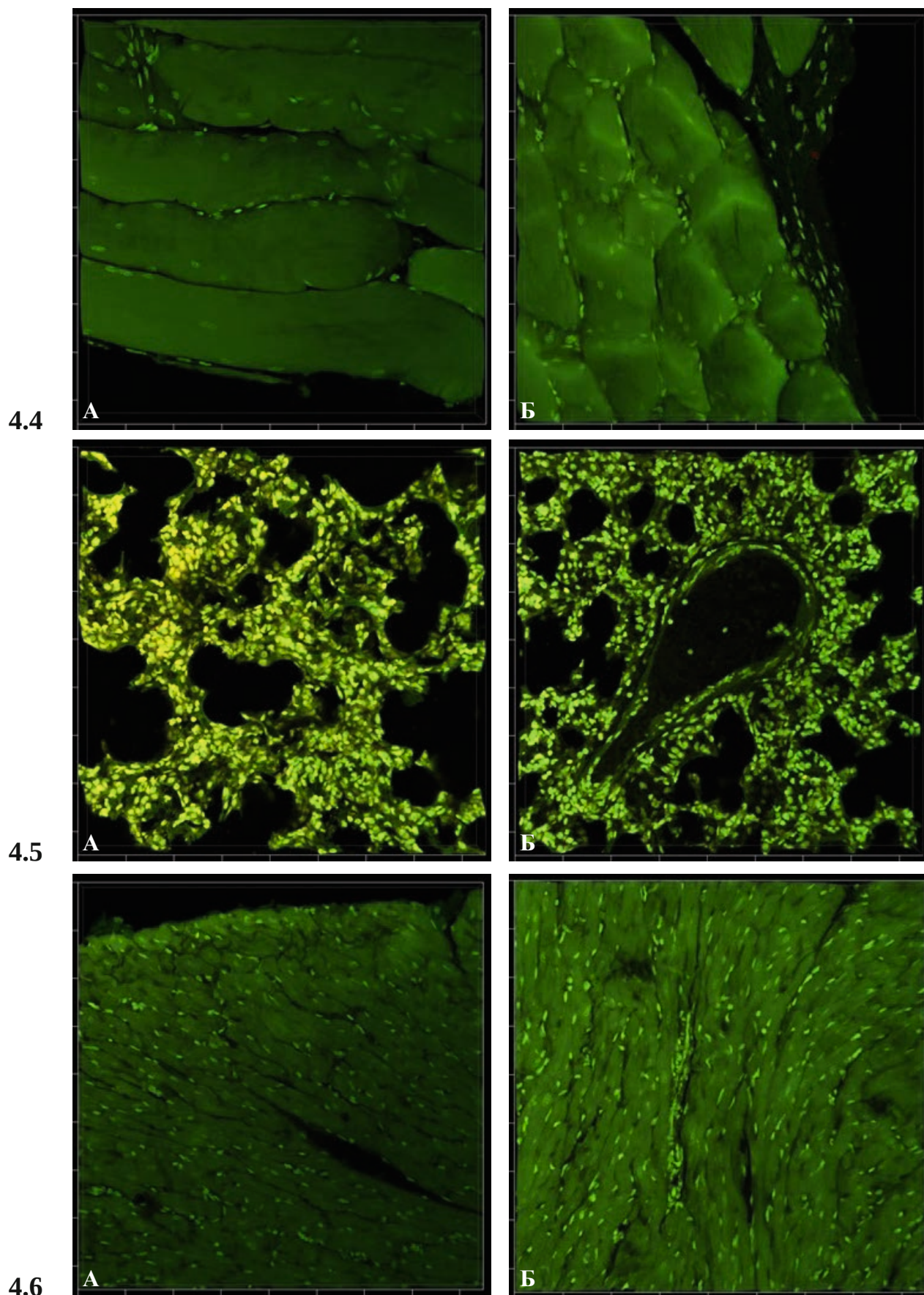


Рис. 4. 3D-реконструкция флуоресцентных изображений криосрезов внутренних органов при внутривенном введении 5-АЛК (А), при последовательном внутривенном введении 5-АЛК и ФДГ (Б): 4.4 — мышца рядом с опухолью, 4.5 — легкие, 4.6 — сердце, окрашенных АО (зеленый цвет — изображение живых клеток) и PI (красный цвет — изображение погибших клеток), полученные от экспериментальных животных

Список литературы

1. Venur V.A., Peereboom D.M., Ahluwalia M. Current medical treatment of glioblastoma. // *Cancer Treat Res.* 2015. 163:103–15;
2. Breymayer J., Róck A., Ryabova A.V., Loschenov V.B., Steiner R.W. Fluorescence Investigation of the Effect of Monocytes/Macrophages and Skin Cells on Aluminium Phthalocyanine Nanoparticles. // *Journal Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2014. 11(3):380–390;
3. Потапов А.А., Горяйнов С.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А. Флуоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга. // «МедиаСфера», Москва. 2014 — 151 с.
4. Stepp H., Beck T., Pongratz T., Meinel T., Kreth F.W., Tonn J.Ch., Stummer W.J. ALA and malignant glioma: fluorescence-guided resection and photodynamic treatment. // *Environ Pathol. Toxicol. Oncol.* 2007. 26(2):157–64.
5. Collaud S., Juzeniene A., Moan J., Lange N. On the Selectivity of 5-Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX Formation. // *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, 2004, 4, 301–316.
6. Горяйнов С.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия в хирургии глиом головного мозга — дисс... на соискание степени канд. мед.наук, Москва, 2013. — 300 с.
7. Горяйнов С.А., Потапов А.А., Гольбин Д.А., Зеленков П.В., Кобяков Г.Л., Гаврилов А.Г., Охлопков В.А., Шурхай В.А., Шелеско Е.В., Жуков В.Ю., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Кузьмин С.Г. Флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия как один из методов мультимодальной нейронавигации в нейрохирургии. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*, 2012, т. 76, №6, с. 57–65.
8. Савельева Т.А., Лощенов В. Б., Горяйнов С. А., Шишкина Л. В., Потапов А.А. Спектроскопический метод определения концентрации протопорфирина IX и гемоглобина для интраоперационного определения границ опухоли. // *Biomedical Photonics*, 2013, №3, с. 40–41.
9. Потапов А.А., Горяйнов С.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Гаврилов А.Г., Охлопков В.А., Жуков В.Ю., Зеленков П.В., Гольбин Д.А., Шурхай В.А., Шишкина Л.В., Грачев П. В., Холодцова М.Н., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н., Чумакова А.П. Интраоперационная комбинированная спектроскопия (оптическая биопсия) глиом головного мозга. // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*, 2013, т. 77, №2, с. 3–10.
10. Kotagiri N., Sudlow G.P., Akers W.J., Achilefu S. Breaking the depth dependency of phototherapy with Cerenkov radiation and low-radiance-responsive nanophotosensitizers. // *Nature Nanotechnology.* 2015. 10(4):370–9.
11. Axelsson J., Davis S.C., Gladstone D.J., Pogue B.W. Cerenkov emission induced by external beam radiation stimulates molecular fluorescence. // *MedPhys.* 2011. 38(7):4127–32.
12. Entract G.M., Bryden F., Domarkas J., Savoie H., Allott L., Archibald S.J., Cawthorne C., Boyle R.W. Development of PDT/PET Theranostics: Synthesis and Biological Evaluation of an (18)F-Radiolabeled Water-Soluble Porphyrin. // *MolPharm.* 2015. 12(12):4414–23.
13. Тулин П.Е., Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Меньков М.А., Медведева Б.М., Ширяев С.В., Патютко Ю.И., Долгушин Б.И. КТ-перфузия и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФХ в комплексной диагностике гепатоцеллюлярного рака. // *Лучевая диагностика и терапия.* 2015. 6(3):59–69.

¹Коняева О.И., ¹Кульбачевская Н.Ю., ¹Ермакова Н.П., ¹Чалей В.А., ²Смирнова А.В., ²Григорьева Е.Ю., ³Долгушин М.Б.,
³Скрипачев И.А., ³Невзоров Д.И., ¹Бухман В.М.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ¹⁸F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗА (¹⁸F-FDG)

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лаборатория фармакологии и токсикологии НИИ ЭДнТО, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, к. 2

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лаборатория радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ КиЭР, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 23

³ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

Для переписки

Коняева Ольга Ивановна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории фармакологии и токсикологии, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, к. 2, e-mail: natkulba@mail.ru.

Реферат

Исследование посвящено доклиническому токсикологическому изучению диагностического препарата для исследований по технологии позитронной эмиссионной томографии — радиофармацевтического лекарственного средства ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) на лабораторных животных. Изучена острая токсичность ¹⁸F-ФДГ на мышах и крысах-самцах и самках, субхроническая токсичность при трехкратном ежедневном внутривенном введении на крысах и собаках-самцах и самках. Определено значение предельного содержания бактериальных эндотоксинов для соединения ¹⁸F-ФДГ. Изучено алергизирующее действие ¹⁸F-ФДГ в опытах на морских свинках. На основании полученных результатов радиофармацевтическое лекарственное средство ¹⁸F-ФДГ рекомендовано для клинического применения.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ), доклиническая токсикология, побочные действия, лабораторные животные.

Konyaeva O.I., Kulbachevskaya N.Yu., Ermakova N.P., Chaley V.A., Smirnova A.V., Grigoreva E.Yu., Dolgushin M.B., Skripachev I.A., Nevzorov D.I., Bukhman V.M.

PRECLINICAL TOXICOLOGICAL STUDIES OF MEDICINAL PRODUCT RADIOPHARMACEUTICAL ¹⁸F-FLUORODEOXYGLUCOSE (¹⁸F-FDG)

Abstract

The study focuses on pre-clinical toxicological study of a diagnostic product for research in the technology of positron emission tomography radiopharmaceutical drug ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) in laboratory animals. Studied acute toxicity of ¹⁸F-FDG in mice and rats, males and females, chronic toxicity three times daily intravenously in rats and dogs males and females. Determined the value of the maximum content of bacterial endotoxins to connect ¹⁸F-FDG. Studied the allergenic action of ¹⁸F-FDG in experiments on Guinea pigs. Drug radiopharmaceutical ¹⁸F-fluorodeoxyglucose recommended for clinical application.

Key words: positron emission tomography (PET), ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG), preclinical toxicology, side effects, laboratory animals.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

Радиофармацевтическое лекарственное средство ¹⁸F-ФДГ — это наиболее распространенный в онкологии препарат для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ проводится для оценки активности и распространенности злокачественных опухолей, оценки эффективности химиотерапевтического и лучевого лечения, поиска первичного опухолевого очага при выявленных метастазах, планирования лучевой терапии.

Поскольку ¹⁸F-ФДГ, произведенный на базе циклотронно-радиохимической лаборатории отделения ПЭТ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, является воспроизведенным радиофармацевтическим препаратом (РФП), который уже хорошо изучен и внесен в Американскую, Европейскую и др. фармакопеи, доклиническое изучение данного РФП сводится только к установлению его функциональной пригодности и безопасности.

Целью доклинических токсикологических исследований ^{18}F -ФДГ явилось установление характера и выраженности его повреждающего действия на организм экспериментальных животных и оценка его безопасности при клиническом применении.

Материалы и методы

Вся организация исследований соответствовала действующим нормативным документам, российским и международным требованиям [1–13].

Характеристика тест-систем

Работа проведена на 108 здоровых самцах и самках мышей-гибридов ($\text{C}_{57}\text{Bl}/6\text{J} \times \text{DBA}/2$)F1 ($\text{B}_6\text{D}_2\text{F}_1$), на 184 здоровых самцах и самках крыс линии Wistar, 4 собаках-самцах и 4 собаках-самках породы Бигл, полученных из отделения разведения лабораторных животных ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, на 60 самках морских свинок, массой 230–250 г, полученных из питомника ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России (филиал «Андреевка»).

Все животные были здоровы, осмотрены ветеринарным врачом отделения. Все животные достигли половой зрелости, масса тела крыс составляла 280–300 г, а мышей — 24–25 г. Животных содержали в специальных просторных клетках — крыс по 5 особей, по 3 особи морских свинок и по 6 особей мышей. Собаки содержались в клетках из нержавеющей стали (по одной в клетке). Температура воздуха составляла 20–23 °C, относительная влажность 60–65 % в условиях естественного освещения и принудительной вентиляции на подстилке из древесных стружек, простеленных в сухожаровом шкафу. Для кормления животных использовали стандартный промышленный сертифицированный брикетированный корм для грызунов и собак с установленным сроком годности. Кормление проводили в одно и то же время. Чтобы исключить влияние естественной глюкозы пищи, за 12 ч до введения ^{18}F -ФДГ, животных лишали корма.

Исследуемый препарат

Препарат: ^{18}F -ФДГ (2-фтор- ^{18}F -2-дезоксид-глюкоза), №№ партий: FDG-1-220114, FDG-1-230114, FDG-1-240114, FDG-1-040314. Производитель — Циклотронно-радиохимическая группа отделения ПЭТ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Процедура введения препарата

В опытах по изучению токсичности животным ^{18}F -ФДГ вводили внутривенно, используя путь введения, который применяют в клинической практике.

Активность ^{18}F -ФДГ для животных рассчитывали с учетом весовых коэффициентов, исходя из принятых удельных активностей для введения человеку (400 МБк на человека или 0,00571 МБк/г массы тела); далее по тексту — диагностическая доза (ДД).

В опытах по острой токсичности на мышах и крысах препарат вводили внутривенно однократно. Доза вводимого ^{18}F -ФДГ с учетом весовых коэффициентов соответствовала превышению рекомендуемой дозы для человека в 32 раза.

В опытах по субхронической токсичности (3-кратно, ежедневно, внутривенно) на крысах суммарные дозы соответствовали 1 ДД, 32 ДД и 64 ДД, а на собаках — 1 ДД и 32 ДД. В качестве растворителя использовали физиологический раствор. Крысам препарат вводили в объеме 1 мл, а мышам — 0,2 мл. Параллельно крысам в группе сравнения вводили 40 % глюкозу в количестве 0,7 мл/крысу. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор в объеме введения ^{18}F -ФДГ. Срок наблюдения за животными, получавшими препарат однократно, составил 14 сут с момента введения. В опытах по изучению субхронической токсичности на крысах в каждой группе использовали по 10 животных, включая контроль, 5 крыс из каждой группы выводили из эксперимента на 3 сут, остальные 5 — на 30 сут после окончания курса введения препарата. Контрольным животным вводили 3-кратно ежедневно внутривенно 0,9 % физиологический раствор хлорида натрия в объеме 1,0 мл. В опытах на собаках использовали по две самки и два самца на каждую дозу. По две собаки (самец и самка) выводили из эксперимента на 3 и 30 сут после окончания введения препарата.

Время проведения экспериментов

Эксперимент проводился с января по декабрь 2014 г.

Критерии оценки токсичности

Критериями оценки токсичности служили: число павших животных и сроки их гибели, клиническая картина интоксикации, данные клинико-лабораторных исследований, поведенческие реакции и патологические изменения в тканях и внутренних органах, выявляемые при аутопсии павших и выживших животных, выведенных из эксперимента в конце опыта (макроскопическая оценка). Продолжительность наблюдения за животными после однократного введения мышам и крысам — 14 сут, после 3-кратного ежедневного внутривенного введения лекарственной формы ^{18}F -ФДГ крысам и собакам — 30 сут. Животных подвергали эвтаназии в соответствии с принятыми нормами биотики.

При изучении субхронической токсичности исследовали действие препарата на периферическую кровь, функциональное состояние печени, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта и других органов животных.

Периферическую кровь животных анализировали на автоматизированном гематологическом анализаторе МЕК-6450К. Биохимические исследования крови животных проводили на биохимическом анализаторе Hitachi. Анализ мочи проводили на анализаторе мочи Arkray. Кардиографические исследования проводили с помощью электрокардиографа Shiller AT-1.

При исследовании субхронической токсичности на крысах и собаках устанавливали уровни токсических доз, а именно: дозы, вызывающие значительные токсические изменения в органах и тканях — высокие токсические дозы (ВТД); вызывающие слабые незначительные изменения — низкие токсические дозы (НТД), и не вызывающие нарушений в органах и тканях — высокие нетоксические дозы (ВНТД).

Оценку алергизирующего действия ¹⁸F-ФДГ проводили в соответствии с российскими методическими рекомендациями [14]. ¹⁸F-ФДГ вводили в суммарной дозе 37,73 МБк/кг = 1 ДД для морской свинки, и в суммарной дозе 377,3 МБк/кг = 10 ДД для морской свинки, пересчитанных с ДД человека. Оценка интенсивности реакции проводили по четырехплюсовой системе по методу Weigle [15]:

- + — кратковременное почесывание носа, взъерошивание шерсти, падение температуры (не менее чем на 1°C); — реакция слабая.
- ++ — четко выраженные частые почесывания, единичные чихания, падение температуры; — реакция умеренная.
- +++ — спастический кашель, боковое положение животного, отделение кала и мочи — реакция выраженная.
- ++++ — спазм дыхательных путей, конвульсионные прыжки, судороги, животное погибает (как правило, на 5 минуте) — реакция сильная.

Содержание бактериальных эндотоксинов в данном препарате определено с помощью ЛАЛ-теста на приборе Endo Scan-V Version 4.0 SP3 (Charles River, США), с использованием сертифицированных стандартных картриджей, с чувствительностью 5–0,05 ЕЭ/мл в соответствии с требованиями ОФС 42–0062–07 [16]. Все разведения испытуемых препаратов готовили на воде для ЛАЛ-теста. Вспомогательные материалы, используемые при подготовке и проведении опыта, не содержали бактериальных эндотоксинов в определяемых в тесте количествах и не влияли на ход реакции.

Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel и BioStat Professional. Рассчитывали параметры, обычно используемые в токсикологии. За достоверные принимали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Острая токсичность препарата ¹⁸F-ФДГ

Установлено, что при однократном внутривенном введении ¹⁸F-ФДГ самцам и самкам мышей и крыс препарат не вызывал гибели животных (табл. 1–4). Внешние проявления интоксикации и половые различия при введении препарата мышам отсутствовали. На протяжении всего срока наблюдения не отмечали потере массы тела мышей или задержки ее прироста.

Таблица 1

Острая токсичность ¹⁸F-ФДГ при внутривенном введении мышам-самкам

№ группы	n ^а	Доза, МБк/кг	l ^б	% ^в
1	5	34,29	0	0
2	5	68,57	0	0
3	5	137,14	0	0
4	5	274,28	0	0
5	5	548,57	0	0
6	5	1097,14	0	0
7	5	2194,27	0	0
Контроль — физ. р-р	5	0	0	0
Контроль — глюкоза	5	0	0	0

^а n — число животных

^б l — число павших животных

^в % — доля животных, павших за 14 дней

Таблица 2

Острая токсичность ¹⁸F-ФДГ при внутривенном введении мышам-самкам

№ группы	n	Доза, МБк/кг	l	%
1	5	34,29	0	0
2	5	68,57	0	0
3	5	137,14	0	0
4	5	274,28	0	0
5	5	548,57	0	0
6	5	1097,14	0	0
7	5	2194,27	0	0
Контроль — физ. р-р	5	0	0	0
Контроль — глюкоза	5	0	0	0

Таблица 3

Острая токсичность ¹⁸F-ФДГ при внутривенном введении крысам-самкам

№ группы	n	Доза, МБк/кг	l	%
1	6	17,17	0	0
2	6	34,29	0	0
3	6	68,57	0	0
4	6	137,14	0	0
5	6	274,28	0	0
6	6	548,57	0	0
7	6	1097,14	0	0
Контроль — физ. р-р	6	0	0	0
Контроль — глюкоза	6	0	0	0

Таблица 4

Острая токсичность ^{18}F -ФДГ при внутривенном введении крысам-самцам

№ группы	n	Доза, МБк/кг	1	%
1	6	17,17	0	0
2	6	34,29	0	0
3	6	68,57	0	0
4	6	137,14	0	0
5	6	274,28	0	0
6	6	548,57	0	0
7	6	1097,14	0	0
Контроль — физ. р-р	6	0	0	0
Контроль — глюкоза	6	0	0	0

В первые 3 ч после внутривенного введения ^{18}F -ФДГ у крыс в группах 1–5 наблюдалось состояние заторможенности, в дальнейшем проходившее. В группах 6–7 в первые 6 ч после введения отмечали возбужденное состояние и выраженную тахикардию. В течение первых суток отмечали светобоязнь. По литературным данным, фтор, как элемент, провоцирует фотофобию [17]. В первые трое суток после введения ^{18}F -ФДГ отмечали задержку прироста массы тела по сравнению с контрольными группами у крыс-самцов из групп 3, 4, 5, 6, 7 и у крыс-самок в группах 6, 7. Разницы в приросте массы между контрольными группами не наблюдали. Различие в приросте массы тела для всех групп (как самцов, так и самок) варьировало в пределах 8–10 % и не носило дозозависимый характер. Следует отметить, что за 14 суток наблюдения после инъекции препарата прирост массы тела самцов составил 20 % от первоначальной, а прирост массы тела самок — 10 %.

Не отмечали различия в потреблении воды мышами и крысами контрольных и экспериментальных групп вне зависимости от введенной дозы препарата.

В связи с отсутствием гибели животных расчетные токсические дозы не установлены. В связи с низкой токсичностью РФП определить ЛД₅₀ невозможно, регламентирующими документами рекомендовано указать его максимальную дозу, которая была введена животным и указать кратность превышения рекомендуемой дозы для человека [9, 14]. Таким образом, максимальные вводимые дозы равны 1097 МБк/кг для крыс и 2194 МБк/кг для мышей, что с учетом весовых коэффициентов соответствует превышению рекомендуемой дозы для человека в 32 раза.

При аутопсии животных не отмечали визуализированных изменений внутренних органов.

Субхроническая токсичность при трехкратном ежедневном внутривенном введении крысам препарата ^{18}F -ФДГ

Установлено, что при многократном внутривенном применении ^{18}F -ФДГ самцам и самкам крыс в дозах, превышающих ДД в 32 и 64 раза, после первого

введения выраженного изменения внешнего вида животных не наблюдали. После второго введения отмечали во всех группах следы каловых масс вокруг ануса, полифекалию, копрофагию. При третьем введении у животных, получавших препарат в суммарной дозе, соответствующей 1 ДД, наблюдали изменение цвета хвоста, введение препарата в суммарных дозах 32 ДД и 64 ДД сопровождалось окклюзией хвостовой вены в местах предыдущих инъекций и для всех 3 групп — следы каловых масс вокруг ануса, полифекалию. Инъекцию на 3-й день животные воспринимали агрессивно отрицательно.

Соединение ^{18}F -ФДГ после 3-кратного ежедневного внутривенного применения крысам в трех исследованных дозах (соответствующих 1 ДД, 32 ДД и 64 ДД) не вызывало гибели животных. После каждого введения ^{18}F -ФДГ отмечали дозозависимые проходящие в течение 3–5 ч изменения поведенческих реакций животных (изменение цикла сон—бодрствование, фотофобия [17], задержка реакции на звуковой раздражитель, угнетение двигательной активности в течение 2–3 ч после окончания третьего введения).

В результате проведенных исследований по субхронической токсичности показано, что в течение трехкратного ежедневного внутривенного введения препарата и на 3–7 сут после окончания введения у животных отсутствовал физиологический прирост массы тела по сравнению с приростом массы тела контрольных крыс. В дальнейшем, на протяжении всего срока наблюдения не отмечали потери массы тела или задержки ее прироста. Прирост массы тела крыс не отличался от контрольных значений и колебался в пределах физиологических норм для данного вида животных. Установлено, что после трехкратного внутривенного ежедневного применения соединения ^{18}F -ФДГ вне зависимости от дозы препарата на протяжении всего срока наблюдения отмечали увеличение потребления воды крысами экспериментальных групп по отношению к контрольным животным: для самцов разница составила 25–28 % по отношению к контролю, для самок — 24–26 % соответственно.

Наблюдали небольшие изменения периферической крови крыс после 3-кратного ежедневного внутривенного применения ^{18}F -ФДГ. Клинический анализ крови крыс показал, что препарат на 3 сут после окончания введения вызывал уменьшение числа лейкоцитов у животных, получавших препарат в суммарных дозах, соответствующих 32 ДД и 64 ДД приблизительно на 30 и 48 % соответственно по сравнению с фоновыми данными и показателями периферической крови контрольных крыс. Уменьшения числа лейкоцитов у животных, получавших препарат в суммарной дозе, соответствующей 1 ДД, на все сроки наблюдения не обнаружено. Продemonстрировано, что число эритроцитов, тромбоцитов, количество гемоглобина и показатели гематокрита у животных, получавших препарат во всех изученных дозах, варьировались на уровне показателей периферической крови контрольных крыс и в пределах физиологической нормы для данного вида животных на протяжении всего срока наблюдения (30 сут). При анализе лейкоцитарной формулы установлено, что после 3-кратного внутривенного ежедневного применения соедине-

ния ^{18}F -ФДГ у крыс, получавших препарат в суммарной дозе, соответствующей 64 ДД, на 7 сут опыта отмечали сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону повышения уровня гранулоцитов с соответствующим снижением уровня лимфоцитов по сравнению с фоновыми данными и показателями периферической крови контрольных крыс. У животных, получавших препарат в суммарных дозах, соответствующих 1 ДД и 32 ДД, не отмечено изменений в лейкоцитарной формуле по сравнению с данными животных контрольных групп. Установлено, что соединение ^{18}F -ФДГ при трехкратном внутривенном ежедневном применении в трех исследованных дозах по биомаркерам не вызывало функциональных изменений в печени, сердечно-сосудистой системе и поджелудочной железе на все сроки наблюдения. Соединение ^{18}F -ФДГ во всех изученных дозах не вызывало отклонений суточного диуреза и не влияло на содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови крыс по сравнению с данными контрольных животных (табл. 5).

На основании полученных данных по изучению субхронической токсичности соединения ^{18}F -ФДГ при многократном ежедневном (в течение 3 дней) внутривенном введении крысам в суммарных дозах, соответствующих 1 ДД, 32 ДД и 64 ДД установлена дозовая зависимость. Исследованная доза препарата ^{18}F -ФДГ, соответствующая 1 ДД, охарактеризована как высокая нетоксическая доза, т.е. доза, не вызывающая нарушений в органах и тканях крыс. Дозы ^{18}F -ФДГ, соответствующие 32 ДД и 64 ДД охарактеризованы как низкие токсические дозы (НТД) в связи с умеренными функциональными изменениями в периферической крови животных.

**Субхроническая токсичность при
трехкратном ежедневном внутривенном
введении собакам препарата ^{18}F -ФДГ**

Установлено, что препарат ^{18}F -ФДГ при трехкратном ежедневном внутривенном введении собакам в суммарных дозах, соответствующих 1 ДД и 32 ДД, не вызывал гибели животных от токсичности и не вызывал признаков локальной токсичности (местнораздражающее действие). Внешние проявления интоксикации отсутствовали. Установлено отсутствие половых

различий. Препарат ^{18}F -ФДГ вызывал небольшие недозозависимые изменения в периферической крови собак: увеличение или уменьшение (в 1,5 — 2 раза) количества тромбоцитов, увеличение показателей СОЭ, снижение относительного количества лимфоцитов. Препарат не вызывал нарушений как барьерной (изменение активности АЛТ, АСТ и мочевины), так и синтетизирующей функции печени (изменение показателей общего белка), не оказывал влияния на углеводный обмен и функциональное состояние поджелудочной железы и почек. При изучении влияния препарата ^{18}F -ФДГ на функции сердца собак было установлено, что препарат в суммарных дозах, соответствующих 1 ДД и 32 ДД, вызывает недозозависимые неспецифические количественные и качественные изменения электрической активности сердца: единичные увеличения интервалов PQ, QRS и QT, инверсию зубца Т и изменение частоты сердечных сокращений. Показатели остальных временных интервалов сердечных сокращений (RR, PQ, QRS, QT) колебались в пределах физиологической нормы для данного вида животных, также не было отмечено нарушения сердечного ритма, связанного с электрической проводимостью.

На основании полученных данных по изучению субхронической токсичности препарата ^{18}F -ФДГ при многократном ежедневном (в течение 3 дней) внутривенном введении собакам в суммарных дозах, соответствующих 1 ДД и 32 ДД дозовой зависимости не установлено. Исследованные дозы препарата ^{18}F -ФДГ охарактеризованы как низкие токсические дозы (НТД) в связи с умеренными изменениями в органах и тканях животных, сохраняющимися до конца наблюдения (табл. 6).

**Изучение алергизирующих свойств
препарата ^{18}F -ФДГ на морских свинках
(оценка анафилактической активности)**

На основании полученных результатов по оценке анафилактической активности установлено, что соединение ^{18}F -ФДГ после сенсibilизации морских свинок в 1 ДД не обладает алергизирующими свойствами, а после сенсibilизации в 10 ДД, обладает слабыми алергизирующими свойствами (табл. 7, 8).

Таблица 5

Токсичность ^{18}F -ФДГ при ежедневном внутривенном применении крысам в течение 3 дней

№	Пол	Σ Доза	Проявления токсичности и побочного действия	Характеристика уровня доз
1	♂ ♀	1 ДД	без особенностей	ВНТД
2	♂ ♀	32 ДД	на 3 сут после окончания введения отмечали ↓ числа лейкоцитов на 30 %	НТД
3	♂ ♀	64 ДД	на 3 сут после окончания введения отмечали ↓ числа лейкоцитов на 48 %, на 7 сут опыта отмечали сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону ↑ уровня гранулоцитов с соответствующим ↓ уровня лимфоцитов	НТД
4	♂ ♀	контроль	—	—

Таблица 6

Токсичность ¹⁸F-ФДГ при ежедневном внутривенном применении собакам в течение 3 дней

№	Пол	Σ ДД	Проявления токсичности и побочного действия	Сроки выведения из эксперимента, сут	Характеристика уровня доз
1	♂	32 ДД	↓ массы тела, ↓ числа тромбоцитов в 2 раза на 3 сут после окончания введения препарата	30	НТД
2	♂	1 ДД	↓ массы тела, ↑ числа тромбоцитов в 2 раза на 3 сут, после окончания введения препарата	30	НТД
3	♂	32 ДД	Без особенностей	3	НТД
4	♂	1 ДД	↓массы тела, ↓ числа лимфоцитов на 3–7 сут после окончания введения препарата	3	НТД
5	♀	32 ДД	Без особенностей	3	НТД
6	♀	1 ДД	Без особенностей	3	НТД
7	♀	1 ДД	↓ массы тела, ↑ числа тромбоцитов в 2 раза на 3 сут, ↑ СОЭ на 3–7 сут и ↓ числа лимфоцитов на 3–7 сут после окончания введения препарата	30	НТД
8	♀	32 ДД	↓ массы тела, ↓ числа лимфоцитов на 3–7 сут после окончания введения препарата	30	НТД

Таблица 7

Оценка аллергической реакции морских свинок после разрешения

№	Сенсибилизация	Разрешение	Оценка реакции	
			Реакция / всего животных	Интенсивность по Weigle
1	12,58 (1/3 ДД) МБк/кг/48ч × 3 раза	37,73 (1 ДД) МБк/кг	0/10	нет
2	125,8 (1/3 10 ДД) МБк/кг /48ч × 3 раза	377,3 (10 ДД) МБк/кг	5/10	+ — слабая
3	125,8 (1/3 10 ДД) МБк/кг /48ч × 3 раза	40 % раствор глюкозы	0/10	нет
4	40 % раствор глюкозы	377,3 (10 ДД) МБк/кг	0/10	нет
5	Интактный контроль	377,3 (10 ДД) МБк/кг	0/10	нет
6	СКРС ^a	СКРС	9/10	++++ — сильная

^a Сыворотка крупного рогатого скота

Таблица 8

Изменение температуры тела морских свинок до и после разрешения

№	Сенсибилизация	Разрешение	Температура тела, °С	
			До разрешения	После разрешения (через 30 мин)
1	12,58 (1/3 ДД) МБк/кг/48ч × 3 раза	37,73 (1 ДД) МБк/кг	38,89 ± 0,28	38,50 ± 0,32
2	125,8 (1/3 10 ДД) МБк/кг /48ч × 3 раза	377,3 (10 ДД) МБк/кг	39,08 ± 0,42	38,06 ± 0,32
3	125,8 (1/3 10 ДД) МБк/кг /48ч × 3 раза	40 % раствор глюкозы	38,98 ± 0,35	38,35 ± 0,42
4	40 % раствор глюкозы	377,3 (10 ДД) МБк/кг	39,17 ± 0,19	38,67 ± 0,51
5	Интактный контроль	377,3 (10 ДД) МБк/кг	39,16 ± 0,19	38,79 ± 0,40
6	СКРС	СКРС	39,20 ± 0,29	гибель

Определение значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов для препарата ^{18}F -ФДГ

По результатам проведенных исследований соединения ^{18}F -ФДГ установлено, что содержание бактериальных эндотоксинов в данном препарате может быть определено с помощью ЛАЛ-теста. Предельное содержание бактериальных эндотоксинов для соединения ^{18}F -ФДГ — не более 17,5 ЕЭ/мл — целесообразно рекомендовать для внесения в проект НД. Препарат может быть проверен в разведении 1/300.

Заключение

Учитывая данные по степени выраженности и обратимости функциональных изменений органов и тканей животных после трехкратного ежедневного внутривенного введения ^{18}F -ФДГ, а также дозовый уровень токсического действия, ^{18}F -ФДГ по степени опасности можно классифицировать как малоопасный препарат (степень токсичности по ГОСТу 12.1.00.7.76 — IV) [18]. Полученные результаты по доклиническому изучению токсичности соединения ^{18}F -ФДГ позволяют рекомендовать препарат для клинического применения.

Список литературы

1. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СП 2.6.1.2523–09.
2. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010). СП 2.6.12612–10.
3. Лаборатории радиоизотопной диагностики. Санитарно-гигиенические нормы. СанПиН 42–129–11–4140–86.
4. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов. Методические указания. МУ 2.6.1.1892–04.
5. Организация и проведение индивидуального дозиметрического контроля. Персонал медицинских учреждений. Методические указания. МУ 2.6.1.2118–06.
6. Правила и нормы применения открытых радиофармацевтических препаратов в диагностических целях № 2813–83 от 25.05.83.
7. ГОСТ Р 53434–2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Принципы надлежащей лабораторной практики.
8. Приказ Минздравсоцразвития России № 708н от 13 октября 2010г. «Об утверждении Правил лабораторной практики».
9. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
10. Code of Federal Regulation, Title 21, Vol. 5, 21 CFR 312.23.
11. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Основные принципы // Ланималогия. 1993. — № 1. — с. 29.
12. Большаков О.П., Незнанов Н.Г., Бабаханян Р.В. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных // Качественная клиническая практика. 2002. — № 1. — с. 58–61.
13. Рекомендации, содержащиеся в Директивах Европейского сообщества (86/609 ЕС), Приложении к приказу министра здравоохранения СССР 755 от 12.08.1977 и Приказом Минсельхоза РФ 490 от 05.11.2008 «Об утверждении правил проведения лабораторных исследований в области ветеринарии».
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
15. Weigle W.O., Cochrane C.G., Dixon F.J. Anaphylactogenic properties of soluble antigen-antibody complexes in guinea pig and rabbit // J. Immunol. — 1960. — Vol.85. — p. 469–477.
16. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание. Часть 1, с. 128.
17. Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. под ред. Чекман І.С., Фармакология: учебник для студентов ВУЗ, перевод с украинского языка, Винница: Нова Книга, 2013. — 792, гл. 17, разд. 17.6. — с. 553–555
18. ГОСТ 12.1.007–76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

¹Долгушин М.Б., ²Кульбачевская Н.Ю., ²Коняева О.И., ²Ермакова Н.П., ²Чалей В.А., ²Меркулова И.Б., ²Абрамова Т.В.,
³Смирнова А.В., ³Григорьева Е.Ю., ¹Скрипачев И.А., ¹Невзоров Д.И., ²Бухман В.М.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ¹⁸F-ФТОРМЕТИЛХОЛИН (¹⁸F-FCH)

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Каширское ш., д. 23

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лаборатория фармакологии и токсикологии НИИ ЭДнТО 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24, к. 2

³ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лаборатория радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ КиЭР, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23

Для переписки

Скрипачев Иван Александрович — инженер-радиохимик. Отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 23; тел. + 7 (499) 324-04-31; e-mail: i.skripachev@gmail.com.

Реферат

Исследование посвящено доклиническому токсикологическому изучению диагностического препарата для исследований по технологии позитронной эмиссионной томографии — радиофармацевтического лекарственного средства ¹⁸F-фторметилхолин (¹⁸F-FCh) на лабораторных животных. Изучена острая токсичность ¹⁸F-FCh на мышах и крысах-самцах и самках, субхроническая токсичность при трехкратном ежедневном внутривенном введении на крысах и собаках-самцах и самках. Определено значение предельного содержания бактериальных эндотоксинов для соединения ¹⁸F-FCh. Изучено алергизирующее действие ¹⁸F-FCh в опытах на морских свинках. На основании полученных результатов радиофармацевтическое лекарственное средство ¹⁸F-FCh рекомендовано для клинического применения.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ¹⁸F-фторметилхолин (¹⁸F-FCh), доклиническая токсикология, побочные действия, лабораторные животные.

Dolgushin M.B., Kulbachevskaya N.Yu., Konyaeva O.I., Ermakova N.P., Chaley V.A., Merkulova I.B., Abramova T.V., Smirnova A.V., Grigoreva E.Yu., Skripachev I.A., Nevzorov D.I., Bukhman V.M.

PRECLINICAL TOXICOLOGICAL STUDIES OF MEDICINAL PRODUCT RADIOPHARMACEUTICAL ¹⁸F-FLUOROMETHYLCHOLINE (¹⁸F-FCH)

Abstract

The study focuses on pre-clinical toxicological study of a diagnostic product for research in the technology of positron emission tomography radiopharmaceutical drug ¹⁸F-fluoromethylcholine (¹⁸F-FCh) in laboratory animals. Studied acute toxicity of ¹⁸F-FCh in mice and rats, males and females, chronic toxicity three times daily intravenously in rats and dogs males and females. Determined the value of the maximum content of bacterial endotoxins to connect ¹⁸F-FCh. Studied the allergenic action of ¹⁸F-FCh in experiments on Guinea pigs. Drug radiopharmaceutical ¹⁸F-fluoromethylcholine recommended for clinical application.

Key words: positron emission tomography (PET), ¹⁸F-fluoromethylcholine (¹⁸F-FCh), preclinical toxicology, side effects, laboratory animals.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

¹⁸F-фторметилхолин (¹⁸F-FCh) — радиофармацевтический препарат (РФП), который широко применяется в клинической практике в США и Западной Европе для оценки распространённости, эффективности лечения и диагностики рецидивов рака предстательной железы, а также для диагностики опухолей головного мозга и опухолей печени (прежде всего, гепатоцеллюлярного рака) [1–13].

По данным ВОЗ, в 2012 г. рак предстательной железы занимал 2-ое место в мире по числу новых диагностированных случаев рака у мужчин (1,1 млн новых случаев заболевания). Около двух третей этих случаев были диагностированы в экономически развитых странах, где проживает только 17 % мужского населения земного шара. Рак предстательной железы стал пятой по значимости причиной смерти от рака среди мужчин всего мира (307,5 тыс. смертельных случаев) [14].

В России в 2012 г. зарегистрировано 29082 новых больных раком предстательной железы, что составляет 12,1 % всех новых случаев заболевания раком у мужчин (второе место после рака легкого), а в структуре смертности мужчин от злокачественных новообразований в России рак предстательной железы занимает 3-е место (7,1 %) [15].

По данным за 2014 г., рак предстательной железы занимает 2-ое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин в России (14,3 %) и 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований (7,4 %) [16].

В работе DeGrado и соавт. описаны токсикологические исследования с нерадиоактивным изотопом ^{19}F -FCh по параметрам острой токсичности, в которых четырем бестимусным мышам линии BALB/c вводили в хвостовую вену ^{19}F -FCh из расчета 1 мг/кг. Эта доза представляет собой примерно 300 тысячекратный избыток FCh по сравнению с обычной дозой, которую получает человек 70 кг при исследовании методом ПЭТ с ^{18}F -FCh. Наблюдение за мышами велось 48 ч. В течение этого времени не наблюдалось никаких нарушений в поведении или двигательной активности. Через 48 ч мыши были умерщвлены [1].

Нара и соавт. описывают токсикологические исследования хлорида ^{18}F -фторэтилхолина (^{18}F -FECh) — аналога ^{18}F -FCh. Токсичность хлорида ^{18}F -FECh была исследована на 10 мышах (весом 25 г), каждой из которых было внутривенно введено 0,2 мл синтезированного препарата после распада радионуклида ^{18}F , что эквивалентно 1,7 мкг FECh. Общее состояние животных контролировали в течение 2 нед. после введения. В течение срока мониторинга никаких признаков токсичности обнаружено не было. Кроме того, была исследована ЛД₅₀ хлорида FECh на мышах, для чего синтезированный препарат после распада радионуклида ^{18}F растворяли в физиологическом растворе в различных концентрациях и вводили внутривенно 20 мышам (вес 25 г) в объеме 0,2 мл. Определенная таким образом ЛД₅₀ составила 0,13 г/кг [17].

Sampos и соавт. провели токсикологические исследования ^{18}F -FCh на 48 мышах (24 самца и 24 самки), которые были разбиты на 4 группы, каждая из которых получала внутривенно: ^{18}F -FCh после радиоактивного распада; раствор ^{19}F -FCh концентрацией $2,64 \times 10^{-4}$ мг (стандарт 1); раствор ^{19}F -FCh концентрацией $5,29 \times 10^{-3}$ мг (стандарт 2); 0,9 % раствор NaCl (контрольная группа). Мониторинг состояния животных продолжался 14 дней. Коэффициент выживаемости у животных, получавших ^{18}F -FCh после радиоактивного распада и стандартные растворы ^{19}F -FCh составлял 100 %. Ни в одной из групп животных не было зарегистрировано клинических признаков токсичности. В разных группах животных наблюдалось незначительное снижение массы тела. Никаких существенных изменений в потреблении пищи и воды не было отмечено ни в одной из групп. Также не было обнаружено макроскопических и микроскопических гистопатологических поражений в оцениваемых органах (почки, печень, легкие, селезенка, сердце, поджелудочная железа, желудок, тонкая и толстая кишка). Статистически значимых изменений биохимических показателей крови (глюкоза, холесте-

рин, триглицериды, креатинин, мочевины, калий, АЛТ и ГГТ) в группах животных, получавших ^{18}F -FCh после радиоактивного распада и стандартные растворы ^{19}F -FCh, по сравнению с контрольной группой, не наблюдалось [18].

Материалы и методы

Вся организация исследований соответствовала следующим действующим нормативным документам, а также российским и международным требованиям [19–31].

Характеристика тест-систем

Работа проведена на 96 здоровых самцах и самках мышей-гибридов ($\text{C}_{57}\text{Bl}/6\text{J} \times \text{DBA}/2$)F1 ($\text{B}_6\text{D}_2\text{F}_1$), полученных из питомника ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России (филиал «Столбовая»), на 152 здоровых самцах и самках крыс линии Wistar, 4 собаках-самцах и 4 собаках-самках породы Бигл, полученных из отделения разведения лабораторных животных ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, на 60 самках морских свинок массой 230–250 г, полученных из питомника ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России (филиал «Андреевка»).

Все животные были здоровы, осмотрены ветеринарным врачом отделения. Все животные достигли половой зрелости, масса тела крыс составлял 280–300 г, а мышей — составлял 23–25 г. Животных содержали в специальных просторных клетках — крыс по 3 особи, по 3 особи морских свинок и по 6 особей мышей. Собаки содержались в клетках из нержавеющей стали (по одной в клетке). Температура воздуха составляла 20–23 °С, относительная влажность 60–65 % в условиях естественного освещения и принудительной вентиляции на подстилке из древесных стружек, простеленных в сухожаровом шкафу. Для кормления животных использовали стандартный промышленный сертифицированный брикетированный корм для грызунов и собак с установленным сроком годности. Кормление проводили в одно и то же время. За 2 ч до взвешивания и отбора животных для проведения испытаний и в конце исследования перед эвтаназией животных лишали корма и воды.

Исследуемый препарат

Препарат: ^{18}F -FCh (^{18}F -фторметил-диметил-2-гидроксиэтиламмоний хлорид), №№ партий: FCh-1–170215, FCh-1–300315, FCh-1–220415. Производитель — Циклотронно-радиохимическая группа отделения ПЭТ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Процедура введения препарата

В опытах по изучению токсичности животным ^{18}F -FCh вводили внутривенно, используя путь введения, который применяют в клинической практике.

Дозы животным рассчитывали с учетом весовых коэффициентов, исходя из принятых доз для введения человеку (400 МБк на человека или 0,00571 МБк/г массы тела); далее по тексту — диагностическая доза (ДД). В опытах по острой токсичности на мышах и крысах препарат вводили внутривенно однократно. Доза вводимого ^{18}F -FCh с учетом весовых коэффициентов соответствовала превышению рекомендуемой дозы для человека в 60 раз.

В опытах по субхронической токсичности (3-кратно, ежедневно, внутривенно) на крысах суммарные дозы соответствовали 1 ДД, 30 ДД и 60 ДД, а на собаках — 1 ДД и 60 ДД. В качестве растворителя использовали физиологический раствор. Крысам препарат вводили в объеме 1 мл, а мышам — 0,2 мл. Параллельно мышам в группе сравнения вводили нерадиоактивный фторметилхолин (^{19}F -FCh) в дозах, кратных 60 и 1200 ДД по основному веществу. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор в объеме введения ^{18}F -FCh. Срок наблюдения за животными, получавшими препарат однократно, составил 14 сут с момента введения. В опытах по изучению субхронической токсичности на крысах в каждой группе использовали по 10 животных, включая контроль, 5 крыс из каждой группы выводили из эксперимента на 3 сут, остальные 5 — на 30 сут после окончания курса введения препарата. Контрольным животным вводили 3-кратно ежедневно внутривенно 0,9 % физиологический раствор хлорида натрия в объеме 1,0 мл. В опытах на собаках использовали по две самки и два самца на каждую дозу. По две собаки (самец и самка) выводили из эксперимента на 3 и 30 сут после окончания введения препарата.

Время проведения экспериментов

Эксперимент проводился с января по декабрь 2015 г.

Критерии оценки токсичности

Критериями оценки токсичности служили: число павших животных и сроки их гибели, клиническая картина интоксикации, данные клинико-лабораторных исследований, поведенческие реакции и патологические изменения в тканях и внутренних органах, выявляемые при аутопсии павших и выживших животных, выведенных из эксперимента в конце опыта (макроскопическая оценка). Продолжительность наблюдения за животными после однократного введения мышам и крысам — 14 сут, после 3-кратного ежедневного внутривенного введения лекарственной формы ^{18}F -FCh крысам и собакам — 30 сут. Животных подвергали эвтаназии в соответствии с принятыми нормами биоэтики.

При изучении субхронической токсичности исследовали действие препарата на периферическую кровь, функциональное состояние печени, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта и других органов животных.

Периферическую кровь животных анализировали на автоматизированном гематологическом анализаторе МЕК-6450К. Биохимические исследования крови животных проводили на биохимическом анализаторе

Hitachi. Анализ мочи проводили на анализаторе мочи Arkray. Кардиографические исследования проводили с помощью электрокардиографа Shiller AT-1.

При исследовании субхронической токсичности на крысах и собаках устанавливали уровни токсических доз, а именно: дозы, вызывающие значительные токсические изменения в органах и тканях — высокие токсические дозы (ВТД); вызывающие слабые незначительные изменения — низкие токсические дозы (НТД), и не вызывающие нарушений в органах и тканях — высокие нетоксические дозы (ВНТД).

Оценку алергизирующего действия ^{18}F -FCh проводили в соответствии с российскими методическими рекомендациями [32]. ^{18}F -FCh вводили в суммарной дозе 37,73 МБк/кг = 1 ДД для морской свинки, и в суммарной дозе 377,3 МБк/кг = 10 ДД для морской свинки, пересчитанных с ДД человека. Оценка интенсивности реакции проводили по четырехплюсовой системе по методу Weigle [33]:

- | | |
|------|---|
| + | — кратковременное почесывание носа, взъерошивание шерсти, падение температуры (не менее чем на 1°C); — реакция слабая. |
| ++ | — четко выраженные частые почесывания, единичные чихания, падение температуры; — реакция умеренная. |
| +++ | — спастический кашель, боковое положение животного, отделение кала и мочи — реакция выраженная. |
| ++++ | — спазм дыхательных путей, конвульсионные прыжки, судороги. Животное погибает (как правило, на 5 минуте) — реакция сильная. |

Содержание бактериальных эндотоксинов в данном препарате определено с помощью ЛАЛ-теста при помощи Endo Scan-V Version 4.0 SP3 (Charles River, США), с использованием сертифицированных стандартных картриджей, с чувствительностью 5–0,05 ЕЭ/мл в соответствии с требованиями ОФС 42–0062–07 [34]. Все разведения испытуемых препаратов готовили на воде для ЛАЛ-теста. Вспомогательные материалы, используемые при подготовке и проведении опыта, не содержали бактериальных эндотоксинов в определяемых в тесте количествах и не влияли на ход реакции.

Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel и BioStat Professional. Рассчитывали параметры, обычно используемые в токсикологии. За достоверные принимали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Острая токсичность препарата ^{18}F -FCh

Установлено, что при однократном внутривенном введении ^{18}F -FCh самцам и самкам мышей и крыс препарат не вызывал гибели животных (табл. 1–2).

Таблица 1

Зависимость летальности от дозы ¹⁸F-FCh у мышей

№ группы	Кол-во животных	¹⁸ F-FCh, МБк/кг	FCh, мг/кг	Кол-во павших животных		% смертности за 14 дней	
				♂	♀	♂	♀
1	6	68,57	1,69E-07	0	0	0	0
2	6	1028,57	2,54E-06	0	0	0	0
3	6	2057,14	5,08E-06	0	0	0	0
4	6	3085,71	7,62E-06	0	0	0	0
5	6	4114,29	1,02E-05	0	0	0	0
6	6	—	1,02E-05	0	0	0	0
7	6	—	2,03E-04	0	0	0	0
Контроль	6	—	—	0	0	0	0

Таблица 2

Зависимость летальности от дозы ¹⁸F-FCh у крыс

№ группы	Кол-во животных	¹⁸ F-FCh, МБк/кг	FCh, мг/кг	Кол-во павших животных		% смертности за 14 дней	
				♂	♀	♂	♀
1	6	34,3	8,47E-08	0	0	0	0
2	6	512,4	1,27E-06	0	0	0	0
3	6	1028,6	2,54E-06	0	0	0	0
4	6	1542,9	3,81E-06	0	0	0	0
5	6	2057,1	5,08E-06	0	0	0	0
Контроль	6	—	—	0	0	0	0

Внешние проявления интоксикации и половые различия при введении препарата мышам отсутствовали. На протяжении всего срока наблюдения не отмечали потере массы тела мышей или задержки ее прироста.

Внутривенное введение ¹⁸F-FCh мышам и крысам во всех группах в первые 2 ч после введения вызывало состояние заторможенности, в дальнейшем проходившее. В группах отмечали возбужденное состояние в первые 3 ч после введения. В течение первых суток у крыс отмечали светобоязнь. По литературным данным, фтор, как элемент, провоцирует фотофобию [35]. Разницы в приросте массы между контролем и ¹⁸F-FCh не наблюдали. Различие в приросте массы тела для всех групп как самцов, так и самок варьировало в пределах 10 % и не носило дозозависимый характер. Внутривенное введение ¹⁸F-FCh мышам не вызывало никаких отклонений в поведении. Не отмечали разницы в потреблении воды мышами и крысами контрольных и экспериментальных групп вне зависимости от введенной дозы препарата.

Явлений пилоэрекции, конъюнктивита не наблюдали ни у мышей, ни у крыс.

В связи с отсутствием гибели животных расчетные токсические дозы не установлены. В связи с низкой токсичностью РФП определить ЛД₅₀ невозможно, регламентирующими документами рекомендовано указать его максимальную дозу, которая была введена животным и указать кратность превышения рекомендуемой дозы для человека [27, 32]. Таким образом,

максимальные вводимые дозы равны 2057 МБк/кг для крыс и 4114 МБк/кг для мышей, что с учетом весовых коэффициентов соответствует превышению рекомендуемой дозы для человека в 60 раз. Введение мышам нерадиоактивного фторметилхоллина (¹⁹F-FCh) в дозах 1,02E-05 мг/кг (60 ДД) и 2,03E-04 мг/кг (1200 ДД) также не привело к гибели животных.

При аутопсии животных не отмечали визуализированных изменений внутренних органов.

Субхроническая токсичность при трехкратном ежедневном внутривенном введении крысам препарата ¹⁸F-FCh

Установлено, что после первого введения группам животных ¹⁸F-FCh в трех дозах выраженного изменения внешнего вида животных не наблюдали. После размещения животных в клетки индивидуального содержания выявляли зуд (группа с максимальной дозой вещества), заторможенность средней степени тяжести в течении 3 ч, и затем возбуждение. Отмечали легкую степень фотофобии (у всех животных, интенсивность варьировалась от близости к источнику освещения), реакция подавленности на раздражители в течение первых 3 ч после введения. Животные испытывали зуд. Первые 3 ч активного груминга, социального поведения, игр и лазанья не наблюдали. На звуковой раздражитель животные реагировали с задержкой, к пище и питью относились индифферентно в течение

первых 2–3 ч. Второй и третий день введения препарата протекали без значительных отличий от первого.

В результате проведенных исследований по субхронической токсичности показано, что в течение 3-кратного ежедневного внутривенного введения препарата у животных на протяжении всего срока наблюдения не отмечали потери массы тела или задержки ее физиологического прироста по сравнению с приростом массы тела контрольных крыс. Далее вне зависимости от дозы препарата на протяжении всего срока наблюдения отмечали увеличение потребления воды крысами экспериментальных групп по отношению к контрольным: для самцов разница составила 25–28 % по отношению к контролю, для самок — 24–26 % соответственно.

Соединение ¹⁸F-FCh после 3-кратного ежедневного внутривенного применения в трех исследованных дозах, соответствующих 1 ДД, 30 ДД и 60 ДД, не вызывало гибели животных, не оказывало влияния на общее состояние животных, не вызывало внешних проявлений токсичности, не изменяло поведенческие реакции животных.

Число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, количество гемоглобина и показатели гематокрита у животных, получавших препарат во всех изученных дозах, колебались на уровне показателей периферической крови контрольных крыс и в пределах физиологической нормы для данного вида животных на протяжении всего срока наблюдения (30 сут). При анализе лейкоцитарной формулы установлено, что у животных,

получавших препарат во всех изученных дозах, не отмечено изменений в лейкоцитарной формуле по сравнению с фоновыми данными и показателями периферической крови контрольных крыс.

Установлено, что соединение ¹⁸F-FCh после 3-кратного ежедневного внутривенного применения в трех исследованных дозах, соответствующих 1 ДД, 30 ДД и 60 ДД, не вызывало гибели животных, не оказывало влияния на общее состояние животных, не вызывало внешних проявлений токсичности, не изменяло поведенческие реакции животных. Оно также не вызывало изменений показателей периферической крови животных, функциональных изменений в состоянии печени, сердца, почек и поджелудочной железы на все сроки наблюдения. Таким образом на основании полученных данных по изучению субхронической токсичности соединения ¹⁸F-FCh при многократном ежедневном (в течение 3 дней) внутривенном введении крысам в суммарных дозах, соответствующих 1 ДД, 30 ДД и 60 ДД, дозовой зависимости не установлено. Поэтому исследованные дозы препарата ¹⁸F-FCh охарактеризованы как высокие нетоксические дозы, т. е. дозы, не вызывающие нарушений в органах и тканях крыс.

**Субхроническая токсичность при
трехкратном ежедневном внутривенном
введении собакам препарата ¹⁸F-FCh**

Установлено, что препарат ¹⁸F-FCh при 3-кратном ежедневном внутривенном введении собакам в суммар-

Таблица 3

Оценка аллергической реакции морских свинок после разрешения

№	Сенсибилизация	Разрешение	Оценка реакции	
			Реакция/ всего животных	Интенсивность по Weigle
1	12,58 МБк/кг/48ч × 3 раза	37,73 МБк/кг	0/10	нет
2	125,8 МБк/кг/48ч × 3 раза	377,3 МБк/кг	5/10	+ — слабая
3	125,8 МБк/кг/48ч × 3 раза	Раствор FCh (¹⁹ F-FCh)	0/10	нет
4	Раствор FCh (¹⁹ F-FCh)	377,3 МБк/кг	0/10	нет
5	Интактный контроль	377,3 МБк/кг	0/10	нет
6	СКРС ^a	СКРС	9/10	++++ — сильная

^a Сыновотка крупного рогатого скота

Таблица 4

Изменение температуры тела морских свинок в °C до и после разрешения

№	Сенсибилизация	Разрешение	Температура тела в (°C)	
			До разрешения	После разрешения через 30 минут
1	12,58 МБк/кг/48ч × 3 раза	37,73 МБк/кг	39,07 ± 0,31	38,74 ± 0,43
2	125,8 МБк/кг/48ч × 3 раза	377,3 МБк/кг	39,27 ± 0,14	38,21 ± 0,31
3	125,8 МБк/кг/48ч × 3 раза	Раствор FCh (¹⁹ F-FCh)	39,26 ± 0,22	38,57 ± 0,44
4	Раствор FCh (¹⁹ F-FCh)	377,3 МБк/кг	39,22 ± 0,24	38,89 ± 0,48
5	Интактный контроль	377,3 МБк/кг	39,21 ± 0,21	38,87 ± 0,18
6	СКРС	СКРС	39,31 ± 0,23	гибель

ных дозах, соответствующих 1 ДД и 60 ДД, не вызывал гибели животных от токсичности и не вызывал признаков локальной токсичности (местнораздражающее действие). Внешние проявления интоксикации отсутствовали. Установлено отсутствие половых различий. Препарат ^{18}F -FCh не вызывал изменений в периферической крови собак, не вызывал нарушения как барьерной (изменение активности АЛТ, АСТ и мочевины), так и синтезирующей функции печени (изменение показателей общего белка). Препарат не оказывал влияния на углеводный обмен и функциональное и морфологическое состояние поджелудочной железы и почек. При изучении влияния препарата ^{18}F -FCh на функции сердца собак, было установлено, что препарат в суммарной дозе, соответствующей 60 ДД, вызывает количественные и качественные изменения электрической активности сердца (уменьшение числа сердечных сокращений, увеличение интервалов QT, PQ и инверсию зубца Т). Обнаружение на 30 сут небольшого количества гиперэозинофильных волокон в миокарде собаки, получившей ^{18}F -FCh в суммарной дозе, соответствующей 60 ДД, является морфологическим проявлением гипоксии миокарда. Эти изменения могут считаться проявлением кардиотоксичности.

Таким образом на основании полученных данных по изучению субхронической токсичности препарата ^{18}F -FCh при многократном ежедневном (в течение 3 дней) внутривенном введении собакам в суммарных дозах, соответствующих 1 ДД и 60 ДД, установлена дозовая зависимость. Исследованная суммарная доза препарата ^{18}F -FCh, соответствующая 60 ДД, охарактеризована как низкая токсическая доза (НТД) в связи с умеренными морфо-функциональными изменениями в сердце собак на 30 сут наблюдения. Исследованная суммарная доза препарата ^{18}F -FCh, соответствующая 1 ДД, охарактеризована как высокая нетоксическая доза (ВНТД), не вызывающая нарушений в органах и тканях.

Изучение алергизирующих свойств препарата ^{18}F -FCh на морских свинках (оценка анафилактической активности)

На основании полученных результатов по оценке анафилактической активности установлено, что препарат ^{18}F -FCh после сенсibilизации морских свинок в 1 ДД не обладает алергизирующими свойствами, а после сенсibilизации морских свинок в десяти диагностических дозах обладает слабыми алергизирующими свойствами.

Определение значения предельного содержания бактериальных эндотоксинов для препарата ^{18}F -FCh

По результатам проведенных исследований соединения ^{18}F -FCh установлено, что содержание бактериальных эндотоксинов в данном препарате может быть определено с помощью ЛАЛ-теста. Предельное содержание бактериальных эндотоксинов для соединения ^{18}F -FCh — не более 17,5 ЕЭ/мл — целесообразно рекомендовать для внесения в проект ФСП. Препарат может быть проверен в разведении 1/300.

Заключение

Учитывая данные по степени выраженности и обратимости морфо-функциональных изменений органов и тканей крыс и собак после 3-кратного ежедневного внутривенного введения ^{18}F -FCh, а также дозовый уровень токсического действия, ^{18}F -FCh по степени опасности можно классифицировать как малоопасный препарат (степень токсичности по ГОСТу 12.1.00.7.76 — IV) [36]. Полученные результаты по доклиническому изучению токсичности соединения ^{18}F -FCh позволяют рекомендовать препарат для клинического применения.

Список литературы

1. DeGrado T.R., Baldwin S.W., Wang S., Orr M.D., Liao R.P., Friedman H.S., Reiman R., Price D.T., Coleman R.E. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. // J Nucl Med. 2001; 42 (12): 1805–14.
2. DeGrado T.R., Coleman R.E., Wang S., Baldwin S.W., Orr M.D., Robertson C.N., Polascik T.J., Price D.T. Synthesis and evaluation of ^{18}F -labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. Cancer Res. 2001; 61 (1): 110–7.
3. Kwee S.A., Coel M.N., Lim J., Ko J.P. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholine positron emission tomography. J Urol. 2005; 173 (1): 252–5.
4. Schmid D.T., John H., Zweifel R., Cservenyak T., Westera G., Goerres G.W., von Schulthess G.K., Hany T.F. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. // Radiology. 2005; 235 (2): 623–8.
5. Beheshti M., Imamovic L., Broinger G., Vali R., Waldenberger P., Stoiber F., Nader M., Gruy B., Janetschek G., Langsteger W. ^{18}F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. // Radiology. 2010 Mar; 254 (3): 925–33.
6. Cimitan M., Bortolus R., Morassut S. et al. ^{18}F -fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. // Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33 (12): 1387–1398.
7. Kwee S.A., Wei H., Sesterhenn I., Yun D., Coel M.N. Localization of primary prostate cancer with dual-phase ^{18}F -fluorocholine PET. // J Nucl Med 2006; 47 (2): 262–269.
8. Husarik D.B., Miralbell R., Dubs M. et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. // Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35 (2): 253–263.

9. Poulsen M., Bouchelouche K., Høilund-Carlsen P. et al. ^{18}F -fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int.* 2012 Dec; 110 (11): 1666–71.
10. Sandi A. Kwee, Linda L. Wong, Brenda Y. et al. Chronic Liver Disease and the Detection of Hepatocellular Carcinoma by ^{18}F -fluorocholine PET/CT. // *Diagnostics (Basel)*. 2015 Jun; 5(2): 189–199.
11. Talbot J.N., Gutman F., Fartoux L. et al. PET/CT in patients with hepatocellular carcinoma using ^{18}F -fluorocholine: Preliminary comparison with ^{18}F -FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2006; 33: 1285–1289.
12. Bansal A., Shuyan W., Hara T., Harris R.A., DeGrado T.R. Biodisposition and metabolism of ^{18}F -fluorocholine in ^9L glioma cells and ^9L glioma-bearing fisher rats. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008; 35: 1192–1203.
13. Talbot J.N., Fartoux L., Balogova S. et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: A prospective comparison of ^{18}F -fluorocholine and ^{18}F -FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 1699–1706.
14. Global Cancer Facts & Figures. 3rd Edition is a publication of the American Cancer Society, Atlanta, Georgia. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf>. (08.05.2015).
15. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под редакцией М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. — 226 с.
16. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.
17. Hara T., Koasaka N., Kishi H. Development of ^{18}F -Fluoroethylcholine for Cancer Imaging with PET: Synthesis, Biochemistry, and Prostate Cancer Imaging. // *J Nucl Med*. 2002; 43: 187–199.
18. Campos D.C., Silveira M.B., Santos P.F. et al. Single dose toxicity and biodistribution studies of ^{18}F -fluorocholine. 2013 International Nuclear Atlantic Conference — INAC 2013 Recife, PE, Brazil, November 24–29, 2013 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR — ABEN ISBN: 978–85–99141–05–2.
19. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СП 2.6.1.2523–09.
20. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010). СП 2.6.12612–10.
21. Лаборатории радиоизотопной диагностики. Санитарно-гигиенические нормы. СанПиН 42–129–11–4140–86.
22. Ионизирующее излучение, радиационная безопасность. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении радионуклидной диагностики с помощью радиофармпрепаратов. Методические указания. МУ 2.6.1.1892–04.
23. Организация и проведение индивидуального дозиметрического контроля. Персонал медицинских учреждений. Методические указания. МУ 2.6.1.2118–06.
24. Правила и нормы применения открытых радиофармацевтических препаратов в диагностических целях № 2813–83 от 25.05.83.
25. ГОСТ Р 53434–2009. Национальный стандарт Российской Федерации. Принципы надлежащей лабораторной практики.
26. Приказ Минздравсоцразвития России № 708н от 13 октября 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики».
27. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
28. Code of Federal Regulation, Title 21, Vol. 5, 21 CFR 312.23.
29. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Основные принципы // *Ланималогия*. 1993. — № 1. — с. 29–30.
30. Большаков О.П., Незнанов Н.Г., Бабаханян Р.В. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных // *Ж. Качественная клиническая практика*. 2002. — № 1. — с. 58–61.
31. Рекомендации, содержащиеся в Директивах Европейского сообщества (86/609 ЕС), Приложении к приказу министра здравоохранения СССР 755 от 12.08.1977 и Приказом Минсельхоза РФ 490 от 05.11.2008 «Об утверждении правил проведения лабораторных исследований в области ветеринарии».
32. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
33. Weigle W.O., Cochrane C.G., Dixon F.J. Anaphylactogenic properties of soluble antigen-antibody complexes in guinea pig and rabbit // *J. Immunol.* — 1960. — Vol.85. — p. 469–477.
34. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание. Часть 1, с.128.
35. Чекман И.С., Горчакова Н.О., Казак Л.И. под ред. Чекман И.С., Фармакология: учебник для студентов ВУЗ. Перевод с украинского языка, Винница: Нова Книга, 2013. — 792, гл. 17, разд. 17.6. — с. 553–555.
36. ГОСТ 12.1.007–76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

УДК 615.849.011:615.21/.26:616–092.9

¹Григорьева Е.Ю., ¹Смирнова А.В., ¹Липенгольц А.А., ¹Колдаева Е.Ю., ²Долгушин М.Б., ²Скрипачев И.А., ²Невзоров Д.И.

КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ¹⁸F-ФТОРМЕТИЛХОЛИНА (¹⁸F-FCh) НА МОДЕЛИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

¹ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лаборатория радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ КиЭР, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 23

² ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР, 115478, Москва, Каширское ш., д. 23

Для переписки

Григорьева Елена Юрьевна — д. б. н., заведующая лабораторией радионуклидных и лучевых технологий в экспериментальной онкологии НИИ КиЭР, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 23, тел. + 7 (499) 324-19-49, e-mail: grigelen@rambler.ru.

Реферат

Исследование посвящено изучению фармакокинетики радиофармацевтического лекарственного средства ¹⁸F-фторметилхолин (¹⁸F-FCh) на мышах (самцах и самках). В ходе работы были установлены и проанализированы особенности биологических процессов, происходящих с ¹⁸F-FCh в организме мышей, исследованы основные фармакокинетические процессы: всасывание, экскреция (выведение), распределение и метаболизм.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ¹⁸F-фторметилхолин (¹⁸F-FCh), фармакокинетика, метаболизм, лабораторные животные.

Grigoreva E.Yu., Smirnova A.V., Lipengolz A.A., Koldaeva E.Yu., Dolgushin M.B., Skripachev I.A., Nevzorov D.I.

KINETIC REGULARITIES OF CIRCULATION ¹⁸F-FLUOROMETHYLCHOLINE (¹⁸F-FCh) BY MODEL OF LABORATORY ANIMALS

Abstract

Research is devoted studying of a pharmacokinetics of radiopharmaceutical ¹⁸F-fluoromethylcholine (¹⁸F-FCh) on mice (males and females). During work have been studied and analyzed features of the biological processes happening with ¹⁸F-FCh in an organism of mice, the main pharmacokinetic processes are investigated: absorption, excretion (removal), distribution and metabolism.

Key words: positron emission tomography (PET), ¹⁸F-fluoromethylcholine (¹⁸F-FCh), pharmacokinetics, metabolism, laboratory animals.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

Эффективная диагностика злокачественных новообразований является ключевым фактором в формировании персонализированного подхода к лечению онкологических заболеваний. Учитывая, что биохимические процессы в клетках нарушаются на раннем этапе патофизиологических изменений тканей при всех заболеваниях, и эти изменения обычно предшествуют структурно-анатомическим проявлениям, то наиболее перспективным направлением для развития позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) является использование меченых маркеров метаболизма опухолевой клетки. Такая технология при использовании соответствующих радиофармацевтических препаратов (РФП) и фармакокинетических моделей, описывающих распределение и метаболизм препарата в тканях, кровяном русле и межтканевом пространстве, позволяет неинвазивно и количественно оценивать ряд физиологических и биохимических процессов в очаге патологии.

В настоящее время существуют различные РФП, позволяющие использовать метод ПЭТ для изучения биологических процессов *in vivo*. ¹⁸F-фторметилхолин, например, используют для определения уровня метаболизма, транспорта аминокислот и синтеза белков.

Холин — водорастворимое органическое соединение, гидроксид триметилоксиэтиламмония, водорастворимый витамин В4, который присутствует в тканях животных, растений и микроорганизмов, входит в состав фосфолипидов и ацетилхолина. Холин — донор метильных групп в биохимических реакциях метилирования, участвует в метаболизме жиров.

Физиологический метаболизм холина начинается с момента попадания в кровь после всасывания в тонкой кишке, также существует дополнительный источник, который обеспечивается микробиотой тонкой кишки [1]. Холин транспортируется в печень и нервную ткань для поддержания клеточного деления

и основного пластического обмена [2]. Свободный холин в крови может быть захвачен нервными синапсами после связывания с белком-переносчиком или выводится из организма в виде холиевых соединений (желчные кислоты и пигменты), образующихся в процессе печеночного метаболизма. В печени холин самостоятельно участвует в циклах образования сфинголипидов, фосфатидилхолина, которые наиболее активно используются пролиферирующими клетками. Избыток холина выводится в просвет кишечника и вторично участвует в обмене веществ, синтезируемых микробиотой кишки [3]. Учитывая физиологическую эссенциальность данного вещества для нормальной пролиферации клеток, в 50-х годах XX века был разработан способ регистрации обмена веществ в нормальных и опухолевых клетках для молекулярных исследований с его использованием [4, 5]. В последние 20 лет были изучены особенности обмена веществ в опухолевой клетке. В частности, было установлено, что холин является одним из важных компонентов в формировании клеточной опухолевой гипоксии, а активированный метаболизм холина, который характеризуется увеличением количества фосфатидилхолина и всех холин-связанных компонентов, является ранним маркером трансформации нормальных клеток в опухолевые. Учитывая, что в обмен холина вовлечено также опухолевое микроокружение, которое характеризуется гипоксией и развитием экстрацеллюлярного ацидоза, его использование как маркера опухолевого роста является перспективным [6, 7, 8].

Цель исследования — изучить особенности биологических процессов, происходящих с ^{18}F -фторметилхолином (^{18}F -FCh) в организме млекопитающего (мышь), установить основные фармакокинетические процессы: всасывание, экскрецию (выведение), распределение и метаболизм.

Задачи исследования — установить основные фармакокинетические параметры на *in vivo* модели мышей BDF1 обоих полов в связи с использованием их для создания опухолевых моделей для экспериментальной онкологии.

Материалы и методы

В работе изучали ^{18}F -FCh, №№ партий: FCh-2–110215, FCh-1–080415. Производитель — Циклотронно-радиохимическая группа отделения ПЭТ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Показатели качества препарата приведены в табл. 1.

Все экспериментальные исследования проводились в соответствии с правовыми и этическими нормами работы с лабораторными животными [9, 10].

Исследования проводили на мышах линии BDF1 (CBA×C57Bl/6) обоих полов, полученных из питомника ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России (филиал «Столбовая»), масса тела самцов составляла 18–20 г, самок — 19–21 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария для радиоизотопных методов исследования. Рацион включал полнорационный комбикорм ПК 120–2 173 (ООО «Лабораторкорм» ГОСТ Р 51849–2001 Р.5). До начала эксперимента кормление и водопой осуществляли *ad libitum*, за 14 ч до проведения исследования животных лишали корма, оставляли доступ к воде.

Для проведения исследований животных бонитировали по весу по 6 особей на каждую временную точку. Раствор ^{18}F -FCh вводили внутривенно в хвостовую вену в объеме 0,2 мл/голову. Доза ^{18}F -FCh на животное, рассчитанная на основании однократной дозы для человека (400 МБк) с учетом поправочного коэффициента составила 68,50 МБк /кг (16,92Е–08 мг FCh). Активность, вводимую животным, а также радиоактивность стандартов измеряли на радиометре активностей радионуклидов (дозкалибратор) ISOMED 2010.

Для взятия образцов тканей животных декапировали с предварительным взятием крови из подключичной артерии и аутопсией следующих органов: печень, почки, легкие, селезенка, сердце, головной мозг, мышечная ткань, кость бедра, тонкий кишечник, толстый кишечник, поджелудочная железа. Взятие экспериментального материала проводили через 10, 20, 30, 60, 90 и 120 мин после введения препарата. Параллельно в интервалах: 0–10, 10–20, 20–30, 30–60, 60–90, 90–120 мин собирали мочу. Распределение ^{18}F -FCh по

Таблица 1

Спецификация препарата ^{18}F -FCh

Показатель		FCh-2–110215	FCh-1–080415
Радиохимическая чистота (методом ВЭЖХ), %		100	100
Радионуклидная чистота (по энергии гамма-излучения)	497–526 кэВ, в %	91,35	90,44
	992–1053 кэВ, в %	8,65	9,56
Радионуклидная чистота (по периоду полураспада), мин		109,70	110,22
Остаточные органические растворители	этанол, ppm	7,1	43,9
	ацетонитрил, ppm	0,03	0,06
Осмоляльность, мОсм/кг		289	284
Остаточное содержание криптофикса-2,2.2 (не более 220 мкг/мл)		+	+
рН		7,03	7,31
Содержание бактериальных эндотоксинов		< 0,05 МЕ/мл	< 0,05 МЕ/мл
Стерильность		Стерилен	Стерилен

органам и тканям экспериментальных животных исследовали с помощью прямой радиометрии биологических образцов, выделенных из трупов.

Уровень радиоактивности взятого материала измеряли на сцинтилляционном автоматическом счетчике гамма-излучения WIZARD 2480 (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences). Радиометрические измерения каждой серии образцов контролировались измерением стандартов. Уровень накопления ¹⁸F-FCh в органах и тканях рассчитывали в % от введенного количества на 1 г ткани, (% от введенного/г).

Ошибка при расчете среднего значения не превышала 10 %. Уровень достоверности полученных результатов был не ниже $p \leq 0,05$.

Расчет интегральных параметров фармакокинетики ¹⁸F-FCh проводили по экспериментально определенному временному ряду концентраций $C = C(t)$ в образцах. Реконструкция фармакокинетических кривых была проведена при использовании известных фармакокинетических моделей, определены константы моделей и значения интегральных фармакокинетических параметров [11, 12]. Фармакокинетические параметры вычисляли в соответствии с рекомендациями [13, 14].

Для оценки интенсивности поступления ¹⁸F-FCh в ткань (тропность) использовался показатель тканевой доступности, определяемой отношением значений AUC (площадь под фармакокинетической кривой) в ткани к

соответствующей величине AUC в крови. Также определяли эффективный период полувыведения РФП ($T_{эфф}$) из органов/тканей, учитывающий уменьшение содержание радионуклида в органе за счет совместного влияния радиоактивного распада и биологического полувыведения.

Расчет фармакокинетических параметров был проведен с использованием программы PKSolver. Оценка и статистическая обработка фармакокинетических параметров была проведена с использованием программы OriginPro 8 и Microsoft Excel. Для оценки площади под фармакокинетической кривой использовали формулу трапеций. Экспериментальные данные обрабатывались с помощью дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований были получены данные о концентрации препарата ¹⁸F-FCh в биологических пробах в определенные моменты времени после однократного введения. Установлено, что динамика время-зависимой концентрации препарата в крови (табл. 2) после его внутривенного введения мышам носит биэкспоненциальный характер и удовлетворительно описывается двухкамерной моделью без всасывания.

В крови животных происходит быстрое снижение концентрации ¹⁸F-FCh — уже через 3 мин после введения

Таблица 2

Распределение ¹⁸F-FCh в крови мышей после однократного внутривенного введения в дозе 68,50 МБк/кг

Животные Время, мин	Процентное содержание ¹⁸ F-FCh от введенной дозы/мл						
	3	10	20	30	60	90	120
Самцы	2,54 ± 0,16	0,58 ± 0,06	0,54 ± 0,08	0,52 ± 0,04	0,43 ± 0,09	0,43 ± 0,06	0,34 ± 0,08
Самки	2,65 ± 0,25	0,65 ± 0,14	0,59 ± 0,08	0,53 ± 0,05	0,50 ± 0,07	0,48 ± 0,10	0,39 ± 0,12

Таблица 3

Модельные фармакокинетические параметры ¹⁸F-FCh для крови мышей при внутривенном введении в дозе 68,50 МБк/кг

Системные параметры	Доза (1,37 МБк/мышь)	
	самцы	самки
A — начальная концентрация на быстрой фазе (распределение)	683	708
B — начальная концентрация на медленной фазе (элиминация)	6,09	6,55
α — константа скорости выведения быстрой фазы, мин ⁻¹	0,602	0,649
β — константа скорости выведения медленной фазы, мин ⁻¹	0,0054	0,0053
C _{max} , кБк/г	648	654
T _{max} a, мин	0 ^a	0 ^a
AUC _(0-∞) , кБк × мин/мл	(25,7 ± 1,2) × 10 ²	(27,3 ± 1,8) × 10 ²
AUMC, кБк × мин ² /мл	(339,1 ± 8,0) × 10 ³	(362,9 ± 4,7) × 10 ³
MRT, мин	132 ± 11	138 ± 8
T _{1/2} a — полувыведение быстрой фазы, мин	1,15 ± 0,07	1,07 ± 0,03
T _{1/2} b — полувыведения медленной фазы, мин	128 ± 9	130 ± 11
CL, мл/мин	0,533 ± 0,001	0,521 ± 0,002
V _{ss} , мл	70,4 ± 3,5	72,0 ± 5,0

^a T_{max} < срока начала наблюдения

ее значения составляют 2,5–2,7 % от введенной дозы на 1 мл. Расчетное значение периода полувыведения быстрой фазы ($T_{1/2\alpha}$) равняется 1,15 мин для самцов и 1,07 мин — для самок (табл. 3). Быстрое выведение холина из общего кровотока объясняется тем, что в момент попадания в кровь излишки холина элиминируются из организма через систему почечной фильтрации током циркулирующей крови, а связавшийся с рецепторами клетки, попадая в цитозоль, активирует систему пролиферации [4, 6]. Начиная с 10 мин значение концентрации практически не меняется, оставаясь на низком уровне до полутора часов (0,58–0,43 % у самцов и 0,65–0,48 % у самок), что обуславливает малую величину площади под фармакокинетической кривой ($AUC = 2569\text{--}2628 \text{ кБк} \times \text{мин/мл}$). Среднее время пребывания (MRT) ^{18}F -FCh в крови составляет 128–131 мин.

Величина начального объема распределения (V_{ss}) значительно превышает объем экстрацеллюлярной жидкости в организме мышей и свидетельствует о высокой способности ^{18}F -FCh распределяться и накапливаться в тканях.

На основании данных по изучению распределения препарата в органах и тканях мышей, представленных в табл. 4 и 5, были получены фармакокинетические профили, характерные для каждого органа. Аппроксимация аналитических функций фармакокинетических кривых показала, что изменение во времени концентрации препарата в органах и тканях мышей после внутривенного введения описываются одно- и двухкамерной моделями со всасыванием. Для легких, сердца, поджелудочной железы, головного мозга, мышечной и костной ткани характерно изменение концентрации

Таблица 4

Распределение ^{18}F -FCh в органах и тканях мышей-самцов в различные сроки после инъекции (% от введенной дозы/г ткани)

Орган, ткань Время, мин	Процентное содержание ^{18}F -FCh от введенной дозы/г					
	10	20	30	60	90	120
Печень	17,03 ± 0,94	17,98 ± 1,29	15,22 ± 1,09	15,00 ± 0,93	14,73 ± 1,17	15,09 ± 1,08
Почки	27,27 ± 1,51	29,88 ± 2,14	29,59 ± 2,12	27,20 ± 1,95	24,74 ± 1,53	24,39 ± 1,53
Селезенка	5,94 ± 0,33	8,86 ± 0,63	7,49 ± 0,31	3,56 ± 0,25	3,17 ± 0,23	3,73 ± 0,27
Легкие	4,68 ± 0,26	10,36 ± 0,74	11,94 ± 0,85	7,80 ± 0,56	6,59 ± 0,47	6,13 ± 0,44
Сердце	2,80 ± 0,16	5,83 ± 0,42	6,33 ± 0,45	5,78 ± 0,41	4,13 ± 0,30	3,89 ± 0,28
Поджелудочная железа	5,30 ± 0,29	4,91 ± 0,35	5,04 ± 0,32	4,92 ± 0,37	4,03 ± 0,29	4,04 ± 0,29
Тонкая кишка	12,36 ± 0,69	8,40 ± 0,60	3,86 ± 0,28	4,87 ± 0,35	10,17 ± 0,73	8,99 ± 0,64
Толстая кишка	8,71 ± 0,48	7,35 ± 0,53	4,74 ± 0,34	3,12 ± 0,22	12,57 ± 0,90	9,40 ± 0,67
Головной мозг	0,29 ± 0,02	0,63 ± 0,05	0,55 ± 0,04	0,42 ± 0,03	0,32 ± 0,02	0,28 ± 0,02
Мышечная ткань	0,79 ± 0,04	1,54 ± 0,11	1,39 ± 0,10	1,16 ± 0,08	0,98 ± 0,07	1,00 ± 0,07
Костная ткань	1,41 ± 0,08	3,71 ± 0,27	2,27 ± 0,16	2,17 ± 0,15	2,04 ± 0,15	1,66 ± 0,19

Таблица 5

Распределение ^{18}F -FCh в органах и тканях мышей-самок в различные сроки после инъекции (% от введенной дозы/г ткани)

Орган, ткань Время, мин	Процентное содержание ^{18}F -FCh от введенной дозы/г					
	10	20	30	60	90	120
Печень	19,85 ± 1,10	16,69 ± 1,19	15,19 ± 1,09	14,89 ± 1,07	14,29 ± 1,02	14,12 ± 1,01
Почки	30,27 ± 1,68	28,95 ± 2,07	28,22 ± 2,00	27,78 ± 1,99	25,68 ± 1,84	25,04 ± 1,79
Селезенка	4,91 ± 0,27	8,79 ± 0,63	7,32 ± 0,34	4,39 ± 0,31	3,73 ± 0,27	3,56 ± 0,47
Легкие	7,37 ± 0,41	10,15 ± 0,73	11,74 ± 0,84	9,31 ± 0,67	5,99 ± 0,43	4,93 ± 0,35
Сердце	2,49 ± 0,14	4,30 ± 0,31	5,30 ± 0,38	4,75 ± 0,34	3,96 ± 0,28	3,70 ± 0,27
Поджелудочная железа	6,01 ± 0,33	5,31 ± 0,38	5,21 ± 0,31	4,86 ± 0,35	4,82 ± 0,34	4,71 ± 0,34
Тонкая кишка	9,44 ± 0,51	8,19 ± 0,59	7,76 ± 0,56	4,82 ± 0,35	5,25 ± 0,38	16,92 ± 1,21
Толстая кишка	16,17 ± 0,90	10,00 ± 0,72	8,01 ± 0,57	7,25 ± 0,52	5,26 ± 0,44	12,14 ± 0,87
Головной мозг	0,45 ± 0,03	0,74 ± 0,05	0,51 ± 0,04	0,48 ± 0,03	0,40 ± 0,07	0,32 ± 0,02
Мышечная ткань	0,75 ± 0,04	1,56 ± 0,11	1,41 ± 0,10	1,16 ± 0,08	1,11 ± 0,08	0,82 ± 0,06
Костная ткань	0,91 ± 0,05	3,69 ± 0,26	3,28 ± 0,23	2,37 ± 0,17	2,24 ± 0,16	1,88 ± 0,18

¹⁸F-FCh, описываемое одночастевой моделью со всасыванием.

Изменение концентрации ¹⁸F-FCh для печени, почек и селезенки удовлетворительно описывается двухкамерной моделью со всасыванием. Для толстого и тонкого отделов кишечника применить модельный метод для расчета фармакокинетических параметров не позволила специфика выведения из них ¹⁸F-FCh. Для этих тканей была проведена оценка площади под фармакокинетической кривой «концентрация (С) — время (t)» в интервале 10–120 мин и определены величины тканевой доступности. В табл. 6 приведены результаты вычисления основных фармакокинетических параметров для каждого исследуемого органа.

Установлено, что в наибольших количествах препарат поступает в почки, печень, легкие, тонкая и толстая кишка и наименее интенсивно — в головной мозг. Уровень концентрации ¹⁸F-FCh в различных органах мышей достигает максимального значения в интервале времени от 10 до 35 мин. Учитывая метаболизм холина, закономерно, что среднее время удержания (MRT) ¹⁸F-FCh для всех органов превышает или сопоставимо среднему времени удержания его в крови. Самые высокие показатели MRT получены для печени (800–1014 мин), почек (488–677 мин) и поджелудочной железы (390–400 мин). Для остальных органов (тканей) этот параметр находился в диапазоне от 120 до 200 мин.

На скорость основного обмена веществ в печени влияет пол. Постепенное снижение количества холина в образцах печени самок к 20-ой мин является закономерным — он весь уходит в метаболический путь метионина. У самцов в этот временной период происходит накопление препарата и только после — его выведение с желчью [3].

Высокий уровень радиоактивности в почках и печени наблюдается на протяжении всего срока ис-

следования. Показатель тропности (AUC_t/AUC_b) почек к препарату составляет 34–35, а для печени он равен 19–20. Максимальные концентрации ¹⁸F-FCh в почках составляют 29–30 % от введенного количества препарата на г ткани через 20 мин у самцов и через 10 мин у самок. В печени максимальные концентрации препарата регистрируется через 20 мин у самцов и через 10 мин у самок — 18 % и 20 % соответственно.

Важно отметить, что максимальное накопления меченого фторметилхолина в поджелудочной железе составляло 5,3 и 6,0 % соответственно у мышей-самцов и мышей-самок на момент первого наблюдения после введения препарата (10 мин), и на протяжении времени исследования эти значения меняются незначительно, составляя через 120 мин 4,0–4,7 %. Поджелудочная железа у грызунов является высокоиннервированным (соответственно очень требовательным к наличию холина) органом. Таким образом, выраженное накопление ¹⁸F-FCh и длительное время его удержания (390–400 мин) в органе является закономерным процессом. Показатель тропности поджелудочной железы к ¹⁸F-FCh находится в диапазоне 6–6,2.

Выведение холина из тканей кишечника зависит от скорости обмена в ткани печени и скорости почечной фильтрации мочи. Этим объясняется видимая разница временной динамики (рис. 1, А, Б): максимальное количество ¹⁸F-FCh обнаруживают в тонкой кишке через 10 мин после введения препарата (первой точке наблюдении). Далее к 30 мин происходит выраженное падение концентрации с последующим подъемом к 90 мин с последующим спадом. Это объясняется тем, что желчь из печени попадает в просвет 12-перстной кишки и проходит по тонкой кишке до илеоцекального участка. Илеоцекальный участок у самок более узкий, чем у самцов и, следовательно, подъем концентрации препарата происходит позже — через 120 мин.

Таблица 6

Характеристики распределения ¹⁸F-FCh в органах и тканях мышей при однократном внутривенном введении в дозе 68,5 МБк/кг

Орган, ткань	Фармакокинетические параметры											
	AUC _t , кБк/г × мин		C _{max} , кБк/г		T _{max} , мин		MRT, мин		AUC _t /AUC _b		T _{эфф} , мин	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Печень	19064	19247	183	205	20	10	807	1014	20,5	19,5	91,67	96,48
Почки	33071	33812	306	313	20	10	448	677	35,6	34,3	80,92	88,97
Селезенка	6007	6206	83	78	20	23	120	120	6,5	6,3	43,82	44,55
Легкие	9929	10049	108	116	35	32	144	108	10,7	10,2	49,59	42,10
Сердце	5974	5160	62	57	26	35	179	251	6,4	5,2	56,35	66,02
Поджелудочная железа	5755	5937	55	56	10	10	390	400	6,2	6,0	78,02	78,57
Тонкий кишка ^а	8933	8627	—	—	—	—	—	—	9,6	8,8	—	—
Толстая кишка ^а	8892	9215	—	—	—	—	—	—	9,6	9,3	—	—
Головной мозг	493	577	5	6	28	23	154	139	0,5	0,6	52,39	49,78
Мышечная ткань	1377	1359	15	15	33	34	237	177	1,5	1,4	64,28	56,99
Костная ткань	2715	2900	29	31	30	36	196	168	2,9	2,9	60,12	54,28

а — для расчета фармакокинетических параметров невозможно применение модельного метода.

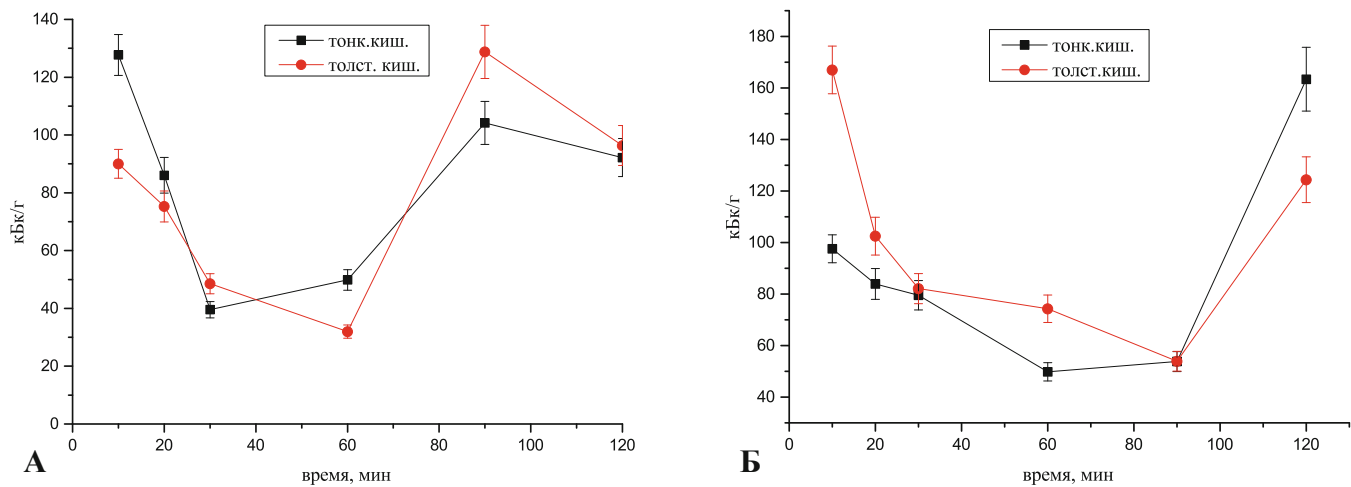


Рис. 1. Изменение во времени концентрации ^{18}F -FCh в ткани тонкого и толстого отделов кишечника после однократного внутривенного введения в дозе 68,5 МБк/кг у мышей-самцов (А) и мышей-самок (Б)

Содержание препарата в легких достигает максимального значения через 30 мин после его введения и составляет 11,9 % у самцов и 11,7 % у самок, снижаясь к 120 мин до 6 % и 5 % соответственно.

Селезенка, сердце, мышечная ткань, кость бедра как органы (ткани) различной степени васкуляризации показали различную степень тканевой доступности. Для селезенки и сердца, как высоко васкуляризованных тканей, отношение $\text{AUC}_t/\text{AUC}_b$ находится в диапазоне от 5,3 до 6,5; для костной ткани — 2,9; для мышечной ткани — 1,4–1,5.

Согласно литературным данным [15, 16], нервная ткань (мозг) крайне активно накапливает холин. Анатомическим фильтром для предотвращения его сверхактивного транспорта в нервные клетки является гематоэнцефалический барьер, который не позволяет всему количеству холина разово попасть в ткань мозга и тем самым предотвращает его перевозбуждение. В этом случае активируется синтез ликвора и осуществляется перераспределение холина по тканям нервной системы от центра к периферии — в крупные ганглии и синаптические узлы. В ходе исследования было показано, что ^{18}F -FCh проникает через гематоэнцефалический барьер и к 20 мин его концентрация достигает 0,63 % у мы-

шей-самцов и 0,74 % у мышей-самок, после чего уровень концентрации равномерно снижается и через 120 мин после введения препарата достигает 0,3 %. Таким образом, можно предположить, что, вследствие анатомо-физиологических особенностей головного мозга и нервной ткани в целом, мы наблюдаем достаточно активное попадание в них ^{18}F -FCh к 20 мин.

Клинически важным требованием к РФП для радионуклидных диагностических исследований является минимальная лучевая нагрузка после его введения и продолжительность диагностической процедуры. Исходя из полученных данных по динамике распределения ^{18}F -FCh из органов и тканей экспериментальных животных, были рассчитаны периоды эффективного полувыведения препарата. Значения $T_{\text{эфф}}$ находятся в диапазоне 42–96 мин. Минимальным эффективным периодом полувыведения характеризуются селезенка и легкие, а максимальным — почки и печень. Учитывая значения эффективного периода полувыведения препарата $T_{\text{эфф}}$ (42–96 мин) оптимальное время проведения диагностического исследования *in vivo* на мышах должно составлять 45–90 мин.

Учитывая высокий уровень накопления препарата почками, были определены параметры экскреции

Таблица 7
Кинетика экскреции ^{18}F -FCh из организма мышей с мочой после однократного внутривенного введения в дозе 68,5 МБк/кг

Интервал отбора, мин	Количество ^{18}F -FCh, введенное в течение интервала времени, кБк		Экскреция ^{18}F -FCh в интервале времени, % от введенной дозы		Скорость экскреции, кБк/мин		Среднее значение кумулятивной экскреции, % от введенной дозы	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
0–10	3,595	3,840	0,296	0,316	0,360	0,384	0,296	0,316
10–20	37,479	37,879	2,999	3,031	3,748	3,788	3,295	3,347
20–30	42,468	41,419	3,397	3,313	4,247	4,142	6,692	6,660
30–60	23,967	20,490	1,921	1,644	0,799	0,683	8,614	8,304
60–90	0,865	0,710	0,078	0,066	0,029	0,024	8,692	8,370
90–120	0,634	0,460	0,060	0,046	0,021	0,015	8,752	8,416

с мочой. В табл. 7 представлены данные анализа ^{18}F -радиоактивности мочи животных.

Как видно из представленных данных, всего за время эксперимента (120 мин) кумулятивная экскреция составила 8,4–8,7 %. Максимальное количество ^{18}F -FCh было элиминировано в интервале 10–30 мин после введения препарата. Самая высокая скорость выведения (4,2 кБк/мин) приходилась на интервал 20–30 мин и за это время выводится до 3,3–3,4 % от введенной дозы.

Выводы

В результате проведенных исследований установлено, что наибольшую тропность к изучаемому препарату имеют: почки, печень, легкие, тонкая и толстая кишки. Наименее интенсивно препарат поступает в головной мозг.

Самые высокие показатели среднего времени пребывания ^{18}F -фторметилхолина в органе показаны для печени (800–1014 мин), почек (488–677 мин) и поджелудочной железы (390–400 мин).

Из организма ^{18}F -FCh выводится легкими, почками и через кишечник.

Значения эффективного периода полувыведения препарата $T_{\text{эфф}}$ находятся в диапазоне 42–96 мин. Минимальным эффективным периодом полувыведения характеризуются селезенка и легкие, а максимальным — почки и печень.

Изучение экскреции ^{18}F -FCh с мочой показало, что за 2 ч кумулятивная экскреция составила 8,4–8,8 %. Активный процесс выведения внутривенно введенного препарата завершается к 30 минутам.

Учитывая значения эффективного периода полувыведения препарата $T_{\text{эфф}}$ (42–96 мин), оптимальное время проведения диагностического исследования *in vivo* на мышах должно составлять 45–90 мин.

Список литературы

1. Lockmamm P.R., Allen D.D. The transport of choline. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2002 Aug; 28(7): 749–71.
2. Trevaskis N.L., Charman W.N., Porter C.J. Lipid-based delivery systems and intestinal lymphatic drug transport: a mechanistic update. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008 Mar 17; 60(6): 702–16.
3. Tang W.H., Hazen S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. // *J. Clin. Invest.* 2014 Oct; 124 (10): 4204–11.
4. Plagemann P.G. Choline metabolism and membrane formation in rat hepatoma cells grown in suspension culture and Choline transport and uptake by simple diffusion and lack of direct exchange with phosphatidylcholine. // *J. Lipid Res.* 1971 Nov; 12 (6): 715–24.
5. Michel V., Yuan Z., Ramsbair S., Bakovic M. Choline transport for phospholipid synthesis. // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2006 May; 231 (5): 490–504.
6. Glunde K., Bhujwalla Z.M., Ronen S.M. Choline metabolism in malignant transformation. // *Nat. Rev. Cancer.* 2011 Nov 17; 11 (12): 835–48.
7. Happe H.K., Murrin L.C. High-affinity choline transport sites: use of [^3H]hemicholinium-3 as a quantitative marker. // *J. Neurochem.* 1993 Apr; 60 (4): 1191–201.
8. Cohen B.M., Renshaw P.F., Stoll A.L., Wurtman R.J., Yurgelun-Todd D., Babb S.M. Decreased brain choline uptake in older adults. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *JAMA.* 1995 Sep 20; 274 (11): 902–7.
9. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Основные принципы // *Ланималогия.* 1993. — № 1. — с. 29.
10. Большаков О.П., Незнанов Н.Г., Бабахаян Р.В. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных // *Ж. Качественная клиническая практика.* 2002. — № 1. — с. 58–61.
11. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики. // *Фармакол. и токсикол.* — 1986. — Том XLIX, № 5. — с. 118–127.
12. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филлов В.А. Фармакокинетика. — М.: Медицина, 1980. — 423 с.
13. Методические рекомендации по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных средств. — М.: Фармакологический комитет, 1988, 19 с.
14. Göldner F.M., Patrick J.W. Neuronal localization of the cyclophilin A protein in the adult rat brain. *J Comp Neurol.* 1996 Aug 19; 372 (2): 283–93.
15. Yamamura H.I., Snyder S.H. Choline: high-affinity uptake by rat brain synaptosomes. *Science.* 1972 Nov 10; 178 (4061): 626–8.
16. Hara T., Kosaka N., Shinoura N., Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl- ^{11}C]choline. *J Nucl Med.* 1997 Jun; 38 (6): 842–7.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

УДК.001.8:616–073.756.8(048.8)

Хмелев А.В.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПЭТ-ТЕХНОЛОГИЙ

Российская академия последипломного образования, 123995 Москва, ул. Баррикадная, д.2/1

Для переписки

Хмелев Александр Васильевич — д.ф.-м.н., профессор кафедры «Медицинская техника» Российской академии последипломного образования. 123995 Москва, ул. Баррикадная, д.2/1. e-mail: ale-khmelev@yandex.ru.

Реферат

Метод ПЭТ является перспективным для изучения молекулярных процессов, ассоциируемых с онкологическими заболеваниями. Сегодня большим потенциалом для улучшения качества ПЭТ-визуализации обладают ФЭУ на основе кремния, сцинтилляторы с высокой плотностью, быстродействующие компьютеры и электронная аппаратура, а также их комбинация в новой технологии сбора данных TOF-ПЭТ. Задача повышения диагностической эффективности решается путем разработки и введения в практику ПЭТ новых радионуклидов (в том числе, средне живущих), оптимизации производства традиционных ПЭТ-радионуклидов, а также синтеза меченных ими РФП с повышенным показателем эффективности, в частности, таргетных РФП. Целью статьи является обсуждение перспективных направлений разработки оборудования и гибридных методов ПЭТ-визуализации, а также путей расширения спектра радионуклидного и радиофармацевтического обеспечения ПЭТ и открываемых при этом новых возможностей для диагностики.

Ключевые слова: ПЭТ, циклотроны, сканеры, радионуклиды, радиофармпрепараты.

Khmelev A.V.

PET-TECHNOLOGIES OUTLOOK

Abstract

PET is a promising method for studying of the molecular processes associated with cancer. Today great potential to improve the quality of PET imaging have a silicon based multipliers, scintillators of high density, high-speed computers and electronics as well as their combination in the new data collection technique TOF-PET. The task of diagnostics efficiency improving is solved by developing and introducing of a new PET radionuclides (including medium-lived), optimization of the production of traditional PET-radionuclide, synthesis of labeled by them radiopharmaceuticals with high efficiency index, in particular, targeted RPh. The purpose of the article is a discussion of future-oriented directions for the development of the equipment and hybrid methods of PET imaging, the lines of approach for PET-radionuclide and PET-RPh spectrum spreading and offered at that great potential for diagnostics.

Key words: PET, cyclotrons, scanners, radionuclides, radiopharmaceuticals.

Статья поступила 06.09.2016, принята к печати 29.09.2016.

Введение

В последнее время радионуклидная диагностика получила немалые дополнительные преимущества перед другими методами лучевой диагностики. Это произошло в результате быстрой технологической эволюции, обусловившей уникальные возможности визуализации с применением более совершенного оборудования и программного обеспечения для традиционных методов, в частности, однофотонной эмиссионной томографии, а также с разработкой более точных методов и радиофармпрепаратов для них.

Внедрение в клиническую практику нового метода позитронной эмиссионной томографии привело к значительному прогрессу в расширении клинических

применений процедур РНД. Ранее было доказано, что ПЭТ с РФП на основе таких радионуклидов, как ^{18}F и ^{11}C , является важным инструментом для диагностики в онкологии. Она может успешно дополнять традиционные методы магнитно-резонансной томографии и рентгеновской компьютерной томографии. Относительно недавно установлена и не менее важная ее роль в персонифицированной медицине, состоящая в способности обеспечить индивидуальный отбор пациентов, организм которых положительно откликается на конкретные виды лечения [1].

Мощными двигателями РНД сегодня стали технологии комбинирования диагностической визуализации (ПЭТ/КТ [2] и ПЭТ/МРТ [13], ОФЭКТ/КТ [3],

ОФЭКТ/МРТ [4]), методы функциональных измерений и количественного анализа [5–7]. Развитию РНД способствует также достигнутое повышение точности категоризации тканей [8], доступность среднеживущих металлических радионуклидов (РН) с периодом полураспада 10–100 ч [9,10], разработка меченных ими препаратов с медленной биокинетикой [11]. Применение гибридных технологий визуализации, реализуемых, в частности, на комбинированных ПЭТ/КТ-сканерах и ПЭТ/МРТ-сканерах, позволяет оптимизировать точность интерпретации данных ПЭТ и в целом достоверность ПЭТ-диагностики [12–14]. Эти технологии позволяют получать как функциональные (ПЭТ), так и анатомические (КТ, МРТ) данные, выгодно отличающиеся от одномодальных методов. Физико-технические и функциональные возможности гибридных технологий в диагностике заболеваний сегодня остаются во всем мире объектами исследований [12–16].

Задача повышения точности и надежности диагностики онкологических заболеваний требует повышения качества визуализации методом ПЭТ. В этой связи перспективы развития ПЭТ связываются с совершенствованием оборудования и технологий сбора и обработки данных ПЭТ, ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ, а также — с развитием сопутствующих технологий обеспечения ПЭТ, в том числе циклотронного производства нетрадиционных РН для ПЭТ и радиохимического синтеза РФП на их основе.

Совершенствование оборудования и методов ПЭТ-визуализации

Существовала изначально, и будет существовать необходимость повышения точности диагностических исследований путем максимально совершенного исполнения ПЭТ-сканеров. В этой связи продолжают работы по разработке ПЭТ-сканеров как общего назначения, так и со специальными функциями. К наиболее перспективным разработкам относятся сканеры, работающие в режиме Time of Flight (TOF). Их будущее во многом определяется созданием более совершенной электроники. ПЭТ-сканер, основанный на время-пролетной технологии TOF со сцинтиллятором, обладающим малым временем высвечения и электроникой, обеспечивающей более высокую скорость обработки сигнала, позволит повысить точность измерений разности времен пролета пар аннигиляционных квантов до детекторов и, тем самым, достичь более высокого разрешения ПЭТ.

В ПЭТ-визуализации необходимо обеспечить высокое отношение счета опухоль/шум, т. е. высокую скорость счета истинных совпадений при низкой скорости счета рассеянных фотонов и случайных совпадений.

Режим 3D остается основным направлением развития ПЭТ-технологии, обеспечивая высокую чувствительность и высокое пространственное разрешение получаемых изображений. Наивысшая чувствительность достигается при высоких значениях плотности и эффективного атомного номера материала сцинтиллятора, используемого в детекторе ПЭТ,

а также с ростом размера аксиального поля видения сканера. При этом оптимальное пространственное разрешение обеспечивается высоким энергетическим разрешением и большим световым выходом сцинтиллятора, влияющим на точность определения координат взаимодействия фотона с детектором, оптимальной конструкцией детектора, позволяющей максимально приблизить энергетический порог к энергии 511 кэВ, а также узким временным окном совпадений для минимизации шума [7]. Этим требованиям в настоящее время наиболее полно удовлетворяет кристалл ортосиликата лютеция (LSO).

Остаются актуальными разработки, направленные на улучшение ПЭТ-сканеров для клинических применений по известному критерию стоимость-эффективность. Для более активного внедрения ПЭТ в клиническую практику существует необходимость снижения стоимости ПЭТ-сканеров. Одним из путей решения этой задачи является упрощение их геометрии до гамма-камер с двумя или более детекторными головками, работающими в режиме совпадений [17]. Однако эти камеры требуют своего дальнейшего развития ввиду более низкой, чем у ПЭТ-сканеров, чувствительности. Снижения стоимости также можно достичь применением в ПЭТ-сканере секторного детектора, вращающегося вокруг тела пациента. В нем отсутствие полного детекторного кольца компенсируется большим аксиальным полем видения для улучшения чувствительности в режиме 3D. Показано, что такой сканер с детекторами LSO, собранными в панели с трансаксиальным размером 37 см и аксиальным размером 53 см может снизить время исследования в режиме «все тело» до ~ 5 мин [18].

Потребность в более дешевых сканерах будет возрастать при насыщении рынка РФП для ПЭТ, т. е. с ростом числа центров для их производства, в первую очередь, фтордезоксиглюкозы, меченной ^{18}F (^{18}F -ФДГ).

Огромным потенциалом для своего дальнейшего развития обладают системы мультимодальной визуализации ПЭТ/КТ [19] и ПЭТ/МРТ [14], обеспечивающие комбинацию высокого разрешения КТ и МРТ и динамических и количественных исследований ПЭТ. Целями проводимых разработок этих систем служат повышение качества получаемых изображений путем более совершенного технического совмещения сканеров, повышение точности алгоритмов обработки данных, снижение продолжительности сканирования, в том числе при одновременном проведении двухмодальных исследований, разработка совмещенных протоколов визуализации (специфичных для каждого медицинского учреждения). При этом оборудование и методы развиваются по пути улучшения модальностей (в первую очередь, ПЭТ) и их гибридной количественной валидации.

Если ПЭТ/КТ-сканеры применяются в клинической практике уже более 15 лет, то создание ПЭТ/МРТ-сканера с высокой чувствительностью молекулярной визуализации и высоким временным и пространственным разрешением является одним из выдающихся технологических достижений последних лет. Первый такой коммерческий сканер для исследований в режиме «все тело» стал доступен в 2010 г. Привле-

чение метода МРТ для мультимодальной визуализации позволило достичь наивысшего структурно-тканевого контраста и обеспечить потенциальные преимущества гибридной технологии ПЭТ/МРТ в РНД [8].

Вместе с тем, существует несколько важных не до конца решенных проблем ПЭТ/МРТ [20, 21]. Одной из них, бесспорно, является применяемая несовершенная методика коррекции ослабления гамма-излучения. Сегодня эта методика основана на алгоритмах, в которых используются специальные МР-последовательности и классификация биологических тканей. Карту ослабления, основанную на измерениях МР, удастся получать с использованием 2-х точечной технологии Dixon, предназначенной для лучшего разделения сигнала жир/вода. Метод доказал техническую возможность реализации с тем ограничением, что в костной ткани и в ее окружающем пространстве стандартизованный показатель накопления РФП, установленный с помощью ПЭТ/МРТ, может оказаться ошибочно недооцененным по сравнению с его величиной, определенной с помощью ПЭТ/КТ. Таким образом, несмотря на то, что существующие алгоритмы доказали свою приемлемость для клинических применений ПЭТ/МРТ-сканеров, большая систематическая погрешность количественных измерений остается нерешенной проблемой. Для ее решения продолжают разрабатывать другие методы, основанные, в частности, на сложном, но более совершенном, четырехуровневом сегментировании карты ослабления (фон, ткань легкого, жир и мягкие ткани).

К числу актуальных задач относится разработка специальных протоколов сбора информации для контроля качества и мультицентральной калибровки оборудования, поскольку при использовании клинических протоколов в фантомных исследованиях на получаемых изображениях наблюдаются значительные артефакты, а стандартизованный показатель накопления (SUV) остается недооцененным.

Другой недостаток, связанный с относительно долгим временем проведения исследования, также требует продолжения технического совершенствования ПЭТ/МРТ-сканеров.

Реализация метода TOF в совмещенном ПЭТ/МРТ-сканере сможет обеспечить выгодные преимущества для совместной оценки эмиссионных и трансмиссионных данных [22–24]. Полученные к настоящему моменту результаты применения режима сбора данных TOF в ПЭТ/МРТ-сканере для исследований в онкологии продемонстрировали как совершенное его исполнение, так и достижение улучшенного отношения сигнал/шум. В современных сканерах в качестве детекторов сцинтилляции используются лавинные фотодиоды или магнитно защищенные фотоэлектронные умножители. Будущие поколения ПЭТ/МРТ-сканеров могут быть основаны на ПЭТ-детекторах, работающих с кремниевыми ФЭУ, обладающими лучшими параметрами, чем лавинные фотодиоды, и позволяющими их использовать для визуализации в режиме сбора данных TOF [25].

В стадии разработки сейчас находятся несколько типов детекторов на основе таких ФЭУ.

Особенностью использования метода МРТ в гибридной ПЭТ/МРТ-технологии являются его дополнительные возможности в функциональной и молекулярной визуализации. Эта особенность, в частности, показана при совместном проведении исследований ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ с ^{13}C -пуриватом в модели липосаркомы по методике динамической поляризации ядер, когда обеспечивается визуализация не только гликолиза ^{18}F -ФДГ, но и увеличенного образования лактата (метаболизма пуривата) [26]. Ожидается, что такая гибридная технология позволит расширить неинвазивное определение фенотипа опухолей с высокой специфичностью. Согласно результатам исследования [27], проводившегося путем опроса врачей-радиологов и других специалистов лучевой диагностики ведущих голландских медицинских учреждений, к 2025 г. ожидается существенное увеличение применений гибридных технологий ПЭТ/КТ (более 15 %) и ПЭТ/МРТ (более 10 %) с одновременным снижением числа применений одномодальных технологий (КТ, МРТ). Выявленные тенденции могут носить определенный предсказательный характер для развития парка оборудования лучевой диагностики.

Эффективность замены части монометодов мультимодальными методами будет определяться достижениями в улучшении исполнения сканеров, в первую очередь, ПЭТ-сканеров. В этой связи актуальной остается разработка более совершенных конструкций детекторов для ПЭТ-сканеров, позволяющих корректно определять глубину взаимодействия фотона в сцинтилляторе для получения оптимальной комбинации высокого разрешения и высокой чувствительности [28]. Их особенностью является использование фотодиодов с выгодно отличающимися свойствами. Примером таких конструкций может являться двойной фотодетектор на основе кристаллов ортогерманата висмута размерами $3 \times 3 \times 30$ мм, соединенных с одного бока с ФЭУ, а с другого — с матричным фотодиодным детектором из аморфного кремния. Такой детекторный модуль работает по принципу разделения света между фотодиодом и ФЭУ для каждого элемента кристалла. При этом в ФЭУ формируются необходимые по длительности импульсы с высоким энергетическим разрешением, а фотодиодный детектор позволяет точно определить кристалл, в котором происходит взаимодействие с фотоном. При использовании вместо ортогерманата висмута кристалла LSO достигается наиболее высокое разрешение (4,4–6 мм), определяемое расстоянием от точки взаимодействия фотонов до фотодиодной стороны детектора. Достижимая при этом высокая точность обеспечивается лучшей временной характеристикой и более высоким отношением сигнал/шум [28].

Другим примером является сцинтилляционный модуль, созданный на основе LSO ($2 \times 2 \times 22$ мм) с размером пикселя 2×2 мм и промежутком 0,4 мм, оптически связанным с обеими фотодиодными матрицами на сторонах детектора. Преимущество этой конструкции детектора с разрешением 4,2–6 мм состоит в том, что она обеспечивает однородное формирование и суммирование сигналов без какого-либо дополнительного масштабирования [28].

Развитие циклотронных технологий производства ПЭТ-радионуклидов

Циклотронные технологии производства РН медицинского назначения достигли в настоящее время высокого уровня развития. Вместе с тем, существует постоянная необходимость в их дальнейшем совершенствовании для удовлетворения все более возрастающих нужд потребителя [29, 30]. Сегодня на циклотронах производятся РН для ПЭТ достаточно широкого спектра. Для их наработки используются как относительно маломощные медицинские циклотроны (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F и др.), так и ускорители с энергией частиц среднего диапазона 50–100 МэВ (^{52}F , ^{67}Cu , ^{73}Se и др.). Достижимые токи в жидких мишенях для производства ^{18}F могут превышать уже 1000 мкА. В этой связи остается актуальным определение энергетического диапазона циклотрона и токов в мишенях, определяющих наилучший компромисс в производстве РН для ПЭТ [10].

Сегодня медицинские учреждения проявляют значительный интерес к малым циклотронам, обеспечивающим получение единичной дозы РФП для пациента максимально упрощенным способом (в идеале — одним нажатием кнопки). Можно полагать, что скоро станут доступными и найдут широкое применение настольные ускорители с мишенями, где используются микрофлюиды для проведения химического процесса в «чипе» и обеспечивающими получение единичной дозы РФП перед каждой процедурой. В этой связи продолжаются разработки, направленные на расширение применения ПЭТ в медицинской практике путем создания микроциклотронов с энергией до 8 МэВ и током пучка ~ 50 мкА [31]. Циклотроны с такой энергией могли бы с успехом использоваться с высокообогащенными мишенями, отвечая всем требованиям для производства традиционных ПЭТ-радионуклидов, в частности, ^{18}F . Этот оптимизм обусловлен тем, что поперечное сечение реакции $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ достигает своего максимального значения при малой энергии (~ 6 МэВ). Произведенная активность ^{18}F на циклотроне (прототипе) с энергией 7,8 МэВ составляет 22,5 ГБк за 2 ч облучения при токе пучка 30–35 мкА.

К настоящему времени получен первый опыт практического использования малоразмерного самозащищенного циклотрона с малой энергией протонного пучка 7,5 МэВ в составе единой системы производства «дозы по требованию» [32]. Кроме циклотрона эта система включает в себя также модули асептического автоматизированного производства (с одноразовыми наборами реагентов) и контроля качества как $^{18}\text{F}^-$, так и ^{18}F -ФДГ. Средний выход $^{18}\text{F}^-$ составляет 0,022 ГБк/мин и 0,037 ГБк/мин при токе пучка 3,8 мкА и 5 мкА соответственно. Однако пока остается неясным вопрос о конкурентоспособности эксплуатации таких микроциклотронов по стоимости. Эту стоимость формируют большие расходы, связанные с разовым употреблением синтезируемого РФП, а также необходимость контроля качества каждой его единичной дозы.

Уровни практического использования радионуклидов, производимых в настоящее время на циклотроне, существенно разнятся [15, 30, 33, 34]. Так, одни из них (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ge (^{68}Ga), ^{82}Sr (^{82}Rb)) уже находят

широкое применение, для других (^{64}Cu , ^{73}Se , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{124}I) проведены фундаментальные исследования, продемонстрированы примеры перспективных применений и оценена возможность реализации. Однако они требуют дальнейшей проработки для практических применений.

Вместе с тем, из-за невозможности решения расширяющегося числа задач ПЭТ-визуализации с помощью используемых РН остается актуальной потребность как в разработке новых позитронных эмиттеров [35] (например, для визуализации нейроэндокринных опухолей [36]), так и в оптимизации производственного процесса уже применяемых на практике РН. Такая оптимизация заключается, в частности, в максимальном увеличении выхода продукта (с активностью $\gg 1$ Ки) и в совершенствовании технологии для снижения до минимума уровня химических и радиохимических примесей в нем (до 1 % и ниже). В этой связи активно продолжаются исследования по разработке новых и модификации существующих мишеней и мишенных материалов. В частности, разрабатываются мишени на основе сплавов и бинарных соединений $^{100}\text{Mo}_2\text{C}$, $\text{Al}_2^{124}\text{Te}_3$, Cu_3As , NiSe , $\text{Cu}_2^{76}\text{Se}$ и мишенных растворов $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ [30].

Из-за растущих потребностей в наиболее часто применяемом радионуклиде ^{18}F большие усилия прилагаются по совершенствованию мишеней для его производства. Так, надежное производство с низким потреблением мишенного материала продемонстрировано на новой ^{18}O - H_2O мишени конической формы при ее облучении протонным пучком с энергией 18 МэВ и током выше 100 мкА [37]. В частности, показано, что на мишени с объемом воды 4 мл, давлении 143 бар при токе пучка 145 мкА нарабатываемая активность может достигать 660 ГБк. Для широкомасштабного производства ^{18}F продемонстрирована также высокая эффективность сферической водной мишени [38].

Весьма перспективной для дальнейшей разработки является установленная возможность прямого получения ^{68}Ga высокой чистоты на циклотроне с энергией протонов ~ 14 МэВ при облучении ими раствора нитрата ^{68}Zn (высокообогащенного) в азотной кислоте [39]. Радионуклид ^{68}Ga сегодня остается наилучшей альтернативой изотопу ^{18}F благодаря своим ядерно-физическим свойствам (период полураспада $T_{1/2} = 68$ мин, относительная доля эмиссии позитронов $I_{\beta^+} = 89,1\%$), химическим свойствам (возможность мечения многих биомолекул с использованием макроциклических хелаторов) и, что самое главное, легкой доступности в производстве генераторным способом с долгоживущим материнским РН ^{68}Ge [40].

Продолжается разработка и усовершенствование технологий производства нетрадиционных РН для применения в ПЭТ, прежде всего, ^{89}Zr , ^{64}Cu и $^{43,44}\text{Sc}$ [40]. Основным кандидатом для радиоиммунной терапии является радионуклид ^{89}Zr , обладающий подходящим периодом полураспада $T_{1/2} = 3,27$ сут и малой средней энергией позитронов ($E_{\beta^+} = 0,40$ МэВ). Для его производства достаточно использовать протонный пучок с энергией 14 МэВ и мишень из природного иттрия ^{89}Y . Этот РН призван заменить ^{124}I , жесткое гамма-из-

лучение которого создает проблемы в использовании. Радионуклид ^{64}Cu также обладает привлекательным набором параметров: $T_{1/2} = 12,7$ ч, $E_{\beta^+} = 0,28$ МэВ, низкая лучевая нагрузка, отсутствие в спектре каскадного гамма-излучения, влияющего на качество ПЭТ-изображения. Для его производства достаточно использовать низкоэнергетический циклотрон. Однако необходима мишень из дорогостоящего ^{64}Ni , требующая регенерации. Циклотронный позитронный эмиттер ^{43}Sc , выгодно отличающийся по своим свойствам ($T_{1/2} = 3,9$ ч, низкая лучевая нагрузка, $E_{\gamma} = 373$ кэВ), является перспективным для тераностики с ^{47}Sc . Радионуклид ^{44}Sc характеризуется большим значением параметра I_{β^+} (94,3 %).

Ограниченное ранее внимание к еще одному позитронному эмиттеру ^{45}Ti объяснялось склонностью соединений Ti(IV) к гидролизу, что затрудняло мечение этим РН препаратов и исключало возможность использования ^{45}Ti в биоконъюгатной химии [41]. Вместе с тем, этот РН обладает привлекательными характеристиками ($T_{1/2} = 3$ ч, $I_{\beta^+} = 85$ %, $E_{\beta^+} = 0,44$ МэВ, пренебрежимо малая составляющая γ -излучения). Полученные в последнее время гидролитически стабильные соединения ^{45}Ti открыли дорогу для его более широкого применения в ПЭТ.

Ожидается, что в будущем РФП для ПЭТ будут в основном метиться тремя РН: ^{18}F , ^{68}Ga и ^{89}Zr . Производимые в настоящее время ^{18}F и ^{68}Ga относятся к фармацевтической категории, а ^{89}Zr — к категории GMP.

В последнее время на практике все чаще обращаются к комбинированию циклотронных РН в целях повышения эффективности их применения в визуализации. Так, вызывает интерес определение и разработка технологий производства новых радионуклидных пар (подобно $^{120}\text{I}/^{123}\text{I}$) для их применения в совместных диагностических исследованиях методами ПЭТ и ОФЭКТ, в частности, $^{94\text{m}}\text{Tc}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{68}\text{Ga}/^{67}\text{Ga}$ [42].

Для комбинации ПЭТ-визуализации и радионуклидной терапии продолжают, наряду с уже применяемыми на практике $^{67}\text{Cu}/^{64}\text{Cu}$, $^{90}\text{Y}/^{86}\text{Y}$ и $^{131}\text{I}/^{124}\text{I}$, разрабатываться новые лечебно-диагностические радионуклидные пары [43, 44]. К ним относятся как изотопы одного элемента, например, тербия ($^{149}\text{Tb}/^{161}\text{Tb}/^{152}\text{Tb}$), скандия $^{47}\text{Sc}/^{43}\text{Sc}$ и мышьяка ($^{76,77}\text{As}/^{71,72,74}\text{As}$), так и изотопы разных элементов, в частности, ^{177}Lu и ^{44}Sc . Меченные ими препараты, характеризуясь схожим распределением и фармакокинетикой в организме, обладают большим потенциалом для развития тераностики [43]. Другие препараты, меченные ^{68}Ga и ^{177}Lu , уже широко и успешно применяются за рубежом для диагностики и лечения рака предстательной железы (^{68}Ga -PSMA/ ^{177}Lu -PSMA [45]), а также для диагностики и рецепторно-таргетной терапии нейроэндокринных опухолей (^{68}Ga -/ ^{177}Lu -DOTATOC/DOTATATE [46]).

Заметную роль в мотивации дальнейшего развития циклотронного производства РН для ПЭТ играют среднеживущие позитронные эмиттеры и возможность синтеза на их основе РФП с долгим периодом биологического полувыведения [9, 47]. Эти эмиттеры востребованы для проведения ПЭТ в целях планирования радиоиммунной терапии (например, ^{64}Cu) и радионуклидной терапии (^{86}Y), визуализации медленно протекающих биологических процессов, таких как

фармакокинетика нанотел, полимеров, антител (^{90}Nb), проведения дозиметрии *in vivo* и отбора пациентов для радионуклидной терапии (^{124}I), выявления солидных опухолей (^{89}Zr).

Разработка новых радиофармпрепаратов для ПЭТ

Перспективы использования РФП в ПЭТ-визуализации сегодня связываются с разработкой новых трейсеров с повышенным показателем эффективности, созданием более совершенного оборудования синтеза РФП, улучшением существующих методов синтеза и их комбинированием. Так, совершенствование методов подразумевает, в частности, переход от стандартных радиохимических модулей к картриджным синтетическим системам, характеризующимся более высокой воспроизводимостью и надежностью синтеза, функциональной гибкостью оборудования и меньшим уровнем доставляемой персоналу лучевой нагрузки. Указанные перспективы поддерживаются тенденцией к все более полной автоматизации процессов производства РН, синтеза и контроля качества РФП на их основе и их интеграции в единый компьютерно-управляемый процесс. Актуальной остается задача получения РФП с фиксированной локализацией метки, высокой степенью чистоты и высокой удельной активностью.

В основе разработки новых РФП лежит требование их тропности к определенным тканям (органам) или биологическим процессам в организме. В последнее время растет интерес к созданию препаратов, механизм накопления которых в опухоли отличается от механизма, характерного для ^{18}F -ФДГ (описываемого концепцией блокированного метаболизма). В этой связи большое внимание уделяется применению аминокислот и пептидов для оценки нарушений метаболизма [48] и процессов транспорта [49] в опухолевых клетках, а также для визуализации гормонозависимых опухолей [50]. Их мечение радионуклидами является мощным трендом, использующим высокоспецифичные белковые взаимодействия для сверхточной диагностики. В настоящее время для ПЭТ в радиоиммунной терапии чаще используются антитела, меченные ^{64}Cu , ^{89}Zr и ^{124}I [51], а для ПЭТ при планировании пептидно-рецепторной радионуклидной терапии — пептиды, преимущественно, меченные ^{44}Sc [52]. Разработки РФП на основе этих биомолекул нацелены на улучшение их туморотропных характеристик.

Особый интерес вызывает разработка таргетных РФП (пептидов [49, 52], моноклональных антител [51, 53], гормональных рецепторов [54, 55], препаратов для исследования гипоксии и пролиферации [56]), предназначенных для ПЭТ-визуализации их распределения в организме. Такая визуализация нужна как для планирования, так и для контроля радиоиммунной терапии. К числу перспективных РФП, используемых для этих целей, относятся, в частности, конъюгаты с биологически активными таргетными молекулами (меченные ^{68}Ga фосфинные, карбоксильные и смешанные хелаты Ga , например, ^{68}Ga -NOPO [57]) и препараты, меченные ^{89}Zr [53, 58], конъюгированные с антителами. Эти пре-

параты обеспечивают прицельную доставку к ткани или органу-мишени. Таргетные РФП открывают новые возможности для повышения точности планирования терапии и индивидуализации проводимого лечения.

Одной из многообещающих мишеней в онкологии является α -фолатный рецептор — трансмембранный белок, обладающий высокой аффинностью к фолатам и участвующий в транспортировке их в клетку. Многие злокачественные опухоли, в отличие от нормальных тканей, экспрессируют высокие уровни этого рецептора. Так, фолатные рецепторы экспрессированы на опухолевых клетках при раке яичников, раке толстой кишки, раке молочной железы и раке легких. Экспрессия этого рецептора резко возрастает в опухолях эпителиального происхождения (до 90 % при раке яичников) и коррелирует со стадией заболевания и степенью злокачественности опухоли. С целью их визуализации разрабатываются фолатные РФП с прицелом на высокую чувствительность и пространственное разрешение ПЭТ [59]. Для меченных таких РФП используются как уже широко применяющиеся на практике ^{18}F и ^{68}Ga , так и перспективные ^{44}Sc и ^{152}Tb с $T_{1/2}$ оптимально подходящим для исследования кинетики медленно протекающих процессов (3,9 ч и 17,5 ч соответственно). Особый интерес вызывает ^{44}Sc , поскольку он может быть получен как в генераторе $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ [60], так и на медицинском циклотроне [60, 61]. Производство ^{152}Tb является более сложной задачей и требует применения мощного циклотрона. Фолатные конъюгаты, меченные ^{44}Sc (в частности, ^{44}Sc -cm09), применяются для визуализации опухолей перед проведением радионуклидной терапии с ^{177}Lu [61]. Фолатные конъюгаты для ПЭТ находятся в стадии проведения доклинических испытаний.

Активно разрабатываются РФП для ПЭТ-визуализации процессов ангиогенеза, отражающих формирование новой патологической сети сосудов клетками злокачественных опухолей. Исследования ангиогенеза важны при планировании лекарственной терапии, поскольку патологически извитая сосудистая сеть опухоли затрудняет нормальный кровоток и может препятствовать доставке к ней цитостатических агентов. Среди перспективных разработок для таких исследований можно выделить моноклональные антитела TRC105, меченные ^{61}Cu [62] (^{61}Cu -NOTA-TRC105, ^{61}Cu -NOTA-TRC105) и ^{64}Cu (^{64}Cu -NOTA-TRC105, ^{64}Cu -NOTA-TRC105), а также циклические двухмерные трейсеры на основе RGD-пептидов, меченные ^{44}Sc [52].

Радионуклид ^{68}Ga является одним из самых перспективных для применения в ПЭТ-диагностике опухолей с повышенной экспрессией рецептора соматостатина, в частности, нейроэндокринных опухолей. В настоящее время продолжаются разработки РФП на его основе для ПЭТ-диагностики пациентов при раке предстательной железы. Примером этих РФП может служить пептидный рецептор GRPR-антагонист, меченный ^{68}Ga (^{68}Ga -JMV4168, ^{68}Ga -JMV5132) [63]. При раке простаты он обеспечивает хорошее удержание радиоактивности опухолью и быстрое ее удаление из нормальных органов. Обладая сверхэкспрессией, этот РФП используется для определения стадии этого заболевания.

Многообещающей мишенью для визуализации опухоли при раке простаты является простатический специфический мембранный антиген ПСМА — белок, который активно экспрессируется опухолевыми клетками. У пациентов с биохимическими нарушениями и низким уровнем ПСА ^{68}Ga -ПСМА демонстрирует существенно более высокий уровень детектирования ранней стадии рецидива болезни, чем препарат ^{18}F -фторметилхолин (у 50 % пациентов против 12,5 %) [64].

При раке молочной железы происходит гиперэкспрессия рецептора HER2. ПЭТ-визуализацию злокачественных новообразований в этом случае удастся успешно осуществить, в частности, с использованием фрагмента антитела C6,5 diabody, меченного ^{124}I (^{124}I -C6,5db), имеющего высокое сродство к этому рецептору и специфически связывающегося с его структурой на поверхности клеток опухоли [65].

Вызывают немалый интерес проводимые в последнее время исследования в направлении комбинирования радиоактивности и нанотехнологии. Так, расширяется [66] число исследований по созданию таргетных РФП для онкологии на наночастичной и биомолекулярной основе (нанотранспортеров). К наноструктурам на основе золота, двуокиси кремния и других материалов присоединяются молекулы лекарств (в частности, пептидные биорегуляторы), а также РН для их мечення (такие, как ^{72}As , ^{64}Cu , ^{89}Zr). Наночастицы обладают большой площадью поверхности на единицу объема, позволяя позиционировать на одной такой частице большое число химических групп и радионуклидов.

Интерес к наночастицам вызван их способностью накапливаться в злокачественных опухолях по механизмам ткань-специфичной активной и пассивной направленной доставки и воздействовать эмиттируемым радионуклидами излучением на клеточные структуры патологического очага.

Большое значение для развития совмещенной ПЭТ/MPT-диагностики имеют предназначенные для нее двухмодальные агенты. Так, лекарственный препарат SPION, являясь MPT-активным агентом, при его мечении, например, позитронным эмиттером ^{72}As может успешно использоваться в совместных ПЭТ/MPT-исследованиях [67]. Разрабатываются интеллектуальные контрастные агенты, например, химическим связыванием MPT-контрастного агента гадолиния с медью. Кроме того, сами позитронные эмиттеры (например, $^{51,52}\text{Mn}$) могут применяться в качестве контрастных агентов [68].

Заключение

Сегодня ПЭТ-визуализация является многообещающим методом по достигаемой точности и достоверности получаемых результатов. Дальнейшее повышение качества получаемых ПЭТ-изображений требует применения систем мультимодальной визуализации ПЭТ/КТ и ПЭТ/MPT, которые сами по себе обладают большим потенциалом развития в части создания более совершенной электроники и ПЭТ-детекторов с улучшенными характеристиками.

Будущее ПЭТ неразрывно связано с производством для нее нетрадиционных РН фармацевтического качества, оптимизацией производства уже используемых РН, разработкой новых поколений РФП с повышенным показателем эффективности (в том числе, РФП для адресной доставки РН в патологический очаг), разработкой и валидацией новых технологических процессов, коммерциализацией инновационных методов. Целями, определяющими развитие технологий обеспечения ПЭТ, являются промышленная доступность РН, РФП и сырья для их производства, высокий выход и приемлемая стоимость продукта.

Для реализации ПЭТ-технологий в настоящее время создаются ПЭТ-центры с собственным производством РФП, число которых стремительно растет во

всем мире. Так, в США к 2020 г. в них будет задействовано уже более 2 тыс. ПЭТ-сканеров (в РФ сегодня их имеется около 70).

Большое будущее прогнозируется и для активно создаваемых дистрибьютерских центров по производству РФП, работающих по принципу «радионуклидной аптеки» [69]. Используемые в них более высокоэнергетические циклотроны позволяют производить РН и меченные ими РФП требуемого качества и в достаточном количестве как для ПЭТ (^{18}F , ^{68}Ge (^{68}Ga) и др.), так и для ОФЭКТ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{111}In).

Вместе с тем, широкое внедрение ПЭТ в медицинскую практику пока еще сдерживается сложностью и дороговизной ее оборудования, высокими затратами на эксплуатацию и высокой стоимостью исследований.

Список литературы

1. Smith S.V. Challenges and opportunities for positron-emission tomography in personalized medicine // *Drugs*. — 2005. — V. 8, №10. — p. 827–833.
2. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Дергунова Н.И., Дмитрищенко А.А., Михайловская Е.М. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии. — СПб: Элби-СПб, 2005. — 124 с.
3. Keidar Z., Israel O., Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications // *Semin. in Nucl. Med.* — 2003. — V. 33, № 3. — p.205–218.
4. Design optimization and evaluation of a human brain SPECT-MRI insert based on high-resolution detectors and slit-slat collimators. Erlandsson K., Salvado D., Bousse A., Hutton B.F. // *Proceedings of IEEE nuclear science symposium and medical imaging conference (NSS/MIC)*, Seoul, 27 Oct — 2 Nov, 2013. — p. 1–4.
5. Quantitative nuclear medicine imaging: concepts, requirements and methods. IAEA human health series № 9. — Vienna: IAEA, 2014. — 79 p.
6. Bailey D.L., Willowson K.P. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications // *J. Nucl. Med.* — 2013. — V. 54. — p. 83–89.
7. Хмелев А.В., Ширяев С.В. Позитронная эмиссионная томография: физические и клинические аспекты // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. — 2004. — Т. 49, № 5. — с. 52–82.
8. Tissue classification for PET/MRI attenuation correction using conditional random field and image fusion. Yang Z., Choupan J., Seperhband F., Reutens D. // *Int. J. of Machine Learning and Computing* — 2013. — V. 3, Iss. 1.– p. 87–92.
9. Smith S.V., Jones M., Holmes V. Production and selection of metal PET radioisotopes for molecular imaging // *Radioisotopes — applications in bio-medical science*. Chapter 10 / Ed. by N. Singh, 2011: <http://www.intechopen.com/books/radioisotopes-applications-in-bio-medical-science/production-and-selection-of-metal-pet-radioisotopes-for-molecular-imaging>.
10. Qaim S.M. Development of cyclotron radionuclides for medical applications: from fundamental nuclear data to sophisticated production technology // *WTTC15 book of abstracts*, Prague, 18–21 Aug 2014. — p. 11–13.
11. Maেকে H.R., Good S. Radiometals (non-Tc, non-Re) and bifunctional chemistry // Vertes A., Nagy S., Klencsar Z. *Handbook of nuclear chemistry*. — Amsterdam: Kluwer Academic Publishers, 2003. — V. 8. — 2444 p.
12. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. Alessio A.M., Kinahan P.E., Cheng P.M., Vesselle H., Karp J.S. // *Radiol. Clin. N. Am.* — 2004. — V. 42. — p. 1017–1032.
13. Antoch G., Bockisch A. Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2009. — V. 36, Suppl. 1. — p. 113–120.
14. Clinical applications of PET/MRI: current status and future perspectives. Nensa F., Beiderwellen K., Heusch P., Wetter A. // *Diagn. Interv. Radiol.* — 2014. — V. 20. — p. 438–447.
15. Хмелев А.В. Позитронная эмиссионная томография: физико-технические аспекты. — М.: Издательство «Тривант», 2016. — 334 с.
16. Saha G.B. *Basics of PET Imaging. Physics, chemistry and regulation*. 2-nd ed. — New York: Springer, 2010. — 241 p.
17. Grosev D., Loncarić S., Vandenberghe S., Dodig D. Triple-head gamma camera PET: system overview and performance characteristics. // *Nucl. Med. Commun.* — 2002. — V. 23, № 8. — p. 809–14.
18. Nahmias C., Nutt R., Hichwa R. et al. PET tomograph designed for five minutes routine whole body studies. // *J. Nucl. Med.* — 2002. — V. 43, Suppl. 5. — p. 11–18.
19. Carney J.P.J., Yap J.T., Hall N.C. PET/CT today and tomorrow. Townsend D.W., // *J. Nucl. Med.* — 2004. — V. 45, Suppl. № 1. — p. ^{45}S .

20. Ratib O., Beyer T. Whole body hybrid PET MRI: ready for clinical use? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2011. — V. 38. — p. 992–995.
21. Boellaard R., Rausch I., Beyer T., Delso G., Ziegler S., Yaquib M. MR-based attenuation correction limits accuracy of quality control experiments on whole-body PET/MR systems. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2014. — V. 41, Suppl. 2. — P. 254–6.
22. Jaguru A., Jamali M., Minamimoto R., Mittra E., Gold G., Shreyas Vasanwala S. First evaluation of a time-of-flight whole-body PET/MRI scanner in oncology patients: comparison with PET/CT. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2014. — V. 41, Suppl. 2. — p. S287.
23. Lucignani G. Time-of-flight PET and PET/MRI: recurrent dreams or actual realities? // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2006. — V. 33. — p. 969–971.
24. Pichler B.J., Judenhofer M.S., Catana C. et al. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. // *J. Nucl. Med.* — 2006. — V.47. — p. 639–647.
25. Roncali E., Cherry S.R. Application of Silicon Photomultipliers to Positron Emission Tomography // *Ann Biomed Eng.* — 2011. — V. 39, № 4. — p. 1358–1377.
26. Gutte H., Hansen A.E., Henriksen S., Johansen H.H., Klausen T.L., Vignaud A. First study with hyperpolarized ^{13}C -pyruvate MRI in combination with FDG-PET. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2014. — V. 41, Suppl. 2. — p. 286–9.
27. Celik F. Summary The medical use of radiopharmaceuticals up to 2025 // *Tijdschrift voor nucleaire geneeskunde*. — 2009. — V. 31, № 3. — p. 329–33: http://www.eanm.org/docs/technopolis_report_summary.pdf.
28. Humm J.L., Rosenfeld A., Del Guerra A. From PET detectors to PET scanners // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2003. — V. 30, № 11. — p. 1574–159.
29. Pagani M., Stone-Elander S., Larsson S.A. Alternative positron emission tomography with non-conventional positron emitters: effects of their physical properties on image quality and potential clinical applications // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1997. — V. 24, № 10. — p. 1301–1327.
30. Roach M., Alberini J.L., Pecking A.P. et al. Diagnostic and therapeutic imaging for cancer: therapeutic considerations and future directions. // *Journal of Surgical Oncology*. — 2011. — V. 103, № 6. — p. 587–601.
31. Jensen M., Eriksson T., Severin G., Parnaste M., Norling J. Experimental yields of PET radioisotopes from a prototype 7,8 MeV cyclotron. // *WTTC15 book of abstracts*, Prague, 18–21 Aug, 2014. — p. 85–86.
32. Awasthi V., Watson J., Gali H. et al. A «dose on demand» biomarker generator for automated production of ^{18}F -F- and ^{18}F -FDG. // *Appl. Radiat. Isot.* — 2014. — V. 89. — P. 167–175.
33. Cyclotron Produced Radionuclides: Physical characteristics and production methods. Technical Report № 468. — Vienna: IAEA, 2009. — 279 p.
34. Qaim S.M. Cyclotron production of medical radionuclides. In: *Handbook of nuclear chemistry* / Ed. by A. Vertes, S. Nagu, Z. Klencsar, R. Lovas, F. Rosch. — Dordrecht: Springer. — 2011. — Pp 1903–1933.
35. Valk P.E., Bailey D.L., Townsend D.W., Maisey M.N. Metal radionuclides for PET imaging. // *Positron emission tomography: basic sciences and clinical practice*. — New York: Springer Verlag, 2003. — p. 251–264.
36. Navalkissor S., Gnanasegaran G. Radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumors // *J. Cancer&Allied Specialties*. — 2015. — V.1, №2. — p. 1–10.
37. Devillet F.G., Courtyn J., Geets J-M. et al. New conical shaped niobium [^{18}O] water targets. // *Cyclotrons 2013 Proceedings*, Vancouver, 2013. — p. 406.
38. Zeisler S.K., Becker D.W. Pavan R.A. Moschel R., Rühle H. A water-cooled spherical niobium target for the production of ^{18}F -fluoride // *Appl. Radiat. Isot.* — 2000. — V. 53, №3. — p. 449–53.
39. Pandey M.K., Byrne J.F., Jiang H., Packard A.B., DeGrado T.R. Cyclotron production of ^{68}Ga via the $^{68}\text{Zn}(p,n)^{68}\text{Ga}$ reaction in aqueous solution. // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2014. — V. 4, № 4. — p. 303–310.
40. Nuclear Physics for Medicine. Chapter III. Radioisotope production / Ed. by F. Azaiez, A. Bracco, J. Dobeš, A. Jokinen, G.-E. Körner, A. Maj, A. Murphy, P. Van Duppen. — Strasbourg: European Science Foundation, 2015. — 156 p.
41. Severin G.W., Fonslet J., Jensen A.I., Zhuravlev F. Hydrolytically stable titanium-45. // *WTTC15 book of abstracts*, Prague, 18–21 Aug, 2014. — p. 78–79.
42. Clinical nuclear medicine / Ed. by H.J. Biersack, L.M. Freeman. — Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2008. — 510 p.
43. Kelkar S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining Imaging and therapy *Bioconjugate Chem.* — 2011. — V. 22, № 10. — p. 1879–1903.
44. Teunissen J.J., Kwekkeboom D.J., Valkema R., Krenning E.P. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. // *Endocr. Relat. Cancer*. — 2011. — V. 8, Suppl. 1. — p. S27–S51.
45. Weineisen M., Schottelius M., Simecek J. et al. ^{68}Ga — and ^{177}Lu -labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. // *J. Nucl. Med.* — 2015. — V. 56, №8. — p. 1169–1176.
46. Werner R.A., Bluemel C., Allen-Auerbach M. S., Higuchi T., Hermann K. ^{68}Ga Gallium — and ^{90}Y trium-/ ^{177}Lu tetium: «theranostic twins» for diagnosis and treatment of NETs. // *Ann. Nucl. Med.* — 2015. — V. 29. — p. 1–7.
47. Severin G.W., Engle J.W., Nickles R.J., Barnhart T.E.. ^{89}Zr radiochemistry for PET. // *Med. Chem.* — 2011. — V. 7, №5. — p. 389–394.

48. Li W.P., Meyer L.M., Capretto D.A., Sherman C.D., Anderson C.J. Receptor-binding, biodistribution, and metabolism studies of ^{64}Cu -DOTA-cetuximab, a PET-imaging agent for epidermal growth-factor receptor-positive tumors. // *Cancer biotherapy&radiopharmaceuticals*. — 2008. — V. 23, № 2. — p. 158–171.
49. Richter S., Bouvet V., Wuest M. et al. (18)F-Labeled phosphopeptide-cell-penetrating peptide dimers with enhanced cell uptake properties in human cancer cells. // *Nucl. Med. Biol.* — 2012. — V. 39, № 8. — p. 1202–1212.
50. Anderson C.J., Ferdani R. Copper-64 Radiopharmaceuticals for PET Imaging of Cancer: Advances in Preclinical and Clinical Research // *Cancer Biother Radiopharm.* — 2009. — V. 24, № 4. — p. 379–393.
51. Kim J.S. Combination Radioimmunotherapy Approaches and Quantification of Immuno-PET // *Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2016. — V. 50. — p. 104–111.
52. Hernandez R., Valdovinos H.F., Yang Y., Chakravarty R., Hong H., Barnhart T. E, Cai W. ^{44}Sc : An attractive isotope for peptide-based PET imaging. // *Mol. Pharm.* — 2014. V. 11, № 8. — p. 2954–2961.
53. Jauw Y.W., Menke-van der Houven van Oordt C.W., Hoekstra O.S., Hendrikse N.H., Vugts D.J., Zijlstra J.M., Huisman M.C., van Dongen G.A. Immuno-positron emission tomography with zirconium-89-labeled monoclonal antibodies in oncology: what can we learn from initial clinical trials?. // *Front Pharmacol.* — 2016. — V. 7. — p. 131–141.
54. Jalilian A.R. An overview on ^{68}Ga -radiopharmaceuticals for positron emission tomography applications // *Iranian J. Nucl. Med.* — 2016. — V. 24, Iss. 1. — p. 1–10.
55. Sharma P., Singh H., Bal C., Kumar R. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with ^{68}Ga -labeled somatostatin analogues: An overview and single institutional experience from India Indian. // *J. Nucl. Med.* 2014. — V. 29, № 1. — p. 2–12.
56. Nuclear medicine physics: a handbook for teachers and students / D.L. Bailey, J.L. Humm, A.Todd-Pokropek, A.van Aswegen (eds).—Vienna: IAEA, 2014.— 740 p.
57. Šimeček J., Notni J., Kapp T.G., Kessler H., Wester H.-J. Benefits of NOPO as chelator in gallium-68 peptides, exemplified by preclinical characterization of ^{68}Ga -NOPO-c(RGDfK). // *Mol. Pharmaceutics*. — 2014. — V. 11, № 5. — p. 1687–169.
58. van Dongen G. A.M.S., Vosjan M. J.W.D. Immuno-positron emission tomography: shedding light on clinical antibody therapy // *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. — 2010. — V. 25, № 4. — p. 375–385.
59. Muller C. Folate-based radiotracers for PET imaging — update and perspectives // *Molecules*. — 2013. — V. 18. — p. 5005–5031.
60. Roesch F. Scandium-44: benefits of a long-lived PET radionuclide available from the $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator system // *Curr. Radiopharm.*— 2012.— V. 5. — p. 187–201
61. Müller C., Bunka M., Reber J., Fischer C., Zhernosekov K., Türler A. Promises of Cyclotron-produced ^{44}Sc as a diagnostic match for trivalent β^- -emitters: in vitro and in vivo study of a ^{44}Sc -DOTA-folate conjugate. // *J. Nucl. Med.* — 2013. — V. 54, № 12. — p. 2168–2174.
62. Hong H., Zhang Y., Orbay H., Valdovinos H.F., Nayak T.R., Bean J., Theuer C.P., Barnhart T.E., Cai W. Positron emission tomography imaging of tumor angiogenesis with a (61/64)Cu-labeled F(ab')₂ antibody fragment. // *Mol. Pharm.* — 2013. — V. 10, № 2. — p. 709–716.
63. Chatalic K.L., Franssen G.M., van Weerden W.M. et al. Preclinical comparison of Al^{18}F - and ^{68}Ga -labeled gastrin-releasing peptide receptor antagonists for PET imaging of prostate cancer. // *Nucl. Med.* — 2014. — V. 55, № 12. — p. 2050–2056.
64. Morigi J.J., Stricker P.D., van Leeuwen P. et al. Prospective comparison of ^{18}F -fluoromethylcholine versus ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer patients. Who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. // *J. Nucl. Med.* — 2015. — V. 56, № 8. — p. 1185–1190.
65. Reddy S., Shaller C.C., Doss M. et al. Evaluation of the anti-HER2 C6,5 diabody as a PET radiotracer to monitor HER2 status and predict response to trastuzumab treatment. // *Clin. Cancer Res.* — 2011. — V. 17, № 6. — p. 1509–1520.
66. Xing Y., Zhao J., Shi X., Conti P.S., Chen K. Recent development of radiolabeled nanoparticles for PET imaging. // *Austin J. Nanomed. Nanotechnol.* — 2014. — V. 2, Iss. 2. — p. 1016–1025.
67. Ellisona P.A., Chenb F., Barnharta T.E., Nicklesa R.J., Caiab W., DeJesusa O.T. Production and isolation of ^{72}As from proton irradiation of enriched $^{72}\text{GeO}_2$ for the development of targeted PET/MRI agents. // *WTTC15 book of abstracts*, Prague, 18–21 Aug, 2014. — p. 110–111.
68. Wooten A.L., Lewis B.C., Laforest R., Smith S.V., Lapi S.E. Cyclotron production and PET/MRI imaging of ^{52}Mn . // *WTTC15 book of abstracts*, Prague, 18–21 Aug, 2014. — p. 97–99.
69. Бажуков С.И., Иванов В.Ю., Копелян Е.А., Лагутина Л.А., Хмелев А.В. Циклотронный центр ядерной медицины ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (УрФУ)», г. Екатеринбург. // Тезисы докладов. Радиофарма-2015, М., 17–19 июня, 2015. — с. 26.