

# ЗАСТОСУВАННЯ ПОЗИТРОННОЇ ЕМІСІЙНОЇ ТОМОГРАФІЇ У НЕЙРООНКОЛОГІЇ

\*Макеєв С.С., \*\*Мечов Д.С.

\*ДУ "Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова АМН України"

\*\*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,  
м. Київ, Україна

З усіх існуючих на сьогоднішній день методів дослідження лише однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) та позитронна емісійна томографія (ПЕТ) дозволяють неінвазивно вивчати локальні біологічні властивості пухлини і речовини мозку, не порушуючи при цьому природних біохімічних процесів. В той же час ПЕТ має ряд переваг перед ОФЕКТ, що базуються в першу чергу на більш високій чутливості та розподільній здатності методу, а також більш точній кількісній оцінці динаміки накопичення РФП у пухлині [1]. Крім того, в нейроонкології при проведенні ПЕТ застосовується більше різних РФП [2]. ФДГ, мічена  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ), сьогодні займає лідируючі позиції в якості РФП для діагностики пухлин соматичної локалізації. Ефективність використання  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для діагностики пухлин головного мозку має менше значення, ніж при екстрацеребральній локалізації новоутворень у зв'язку із значним накопиченням цього РФП мозковою тканиною. Більш виправданим у нейроонкології є використання ПЕТ з міченими амінокислотами, зокрема  $^3\text{-}[^{123}\text{I}]\text{Iodo-}\alpha\text{-methyl-L-tyrosine}$  (IMT),  $[\text{Methyl-}^{11}\text{C}]\text{-L-methionine}$  (MET),  $\text{O-(2-[}^{18}\text{F}\text{]fluoroethyl)-L-tyrosine}$  (FET).

Принцип дії ПЕТ заснований на реєстрації двох різноспрямованих фотонів, які виникають у результаті анігіляції позитрона, що випускається ізотопом, при його зіткненні з електроном. Така реєстрація забезпечується спареними (розташованими один навпроти одного) детекторами, об'єднаними в кільцеві ланцюги. Інформація, що надходить від кожної пари детекторів, використовується для реконструкції зображень (томографічних зрізів) [3].

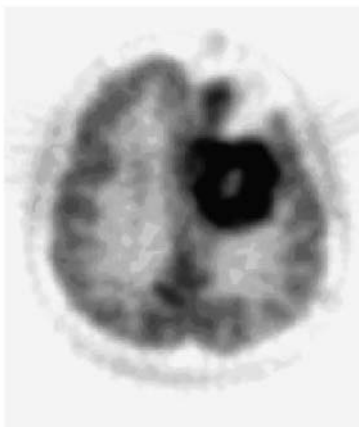
Можлива як якісна (візуальне співставлення накопичення РФП у симетричних ділянках мозку), так і кількісна оцінка одержаних зображень. Короткоживучі позитрон випромінюючі ізотопи з низькою атомною масою ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  і деякі інші), які використовуються для виробництва РФП, схожі з речовинами, що беруть участь у клітинному обміні. Крім того, за допомогою ПЕТ можливо оцінювати різні функціональні аспекти пухлин мозку, включаючи проникність капілярів, мозковий кровообіг і об'єм крові, рН, обмін кисню і глюкози, обмін амінокислот, синтез білків, рівень глікокси в пухлинних клітинах, а також деякі гени і рецептори, пов'язані з розвитком пухлини. Одним із перспективних напрямків розвитку ПЕТ є виробництво

РФП, що є аналогами лікарських засобів, які використовуються в онкології. Прикладом такого підходу можуть служити ПЕТ-дослідження із застосуванням  $^{13}\text{N}$ -цисплатина [4] і  $^{11}\text{C}$ -BCNU [5].

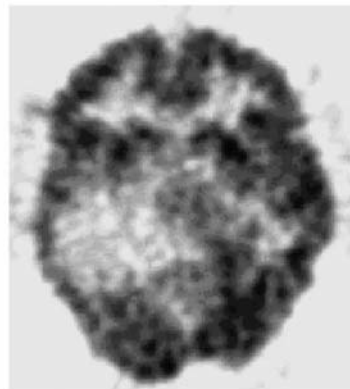
До недавнього часу  $^{18}\text{F}$ -ФДГ як аналог глюкози була основним РФП для діагностики первинних та вторинних пухлин головного мозку методом ПЕТ, адже неопластична дегенерація супроводжується посиленням гліколізу внаслідок прогресуючого порушення циклу трикарбонних кислот [6]. Повна зупинка цього циклу і перехід на неокислювальне фосфорилування призводить до збільшення споживання глюкози в 19 разів на кожну молекулу АТФ, оскільки при розщепленні глюкози до лактату утворюється тільки дві АТФ-молекули, тоді як у циклі трикарбонних кислот розщеплення однієї молекули глюкози до  $\text{CO}_2$  і  $\text{H}_2\text{O}$  призводить до утворення 38 АТФ [7]. Утилізація глюкози ще більше посилюється при активації гексозо-монофосфатного шунта. Ці два чинники активують надлишкове споживання глюкози під час прогресування неопластичної дегенерації. Різке посилення сигналу від  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, що використано для одержання ПЕТ-зображення, дозволяє легко відрізнити злоякісну пухлину навіть невеликого розміру від оточуючих тканин.

$^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ використовувалася для диференційної діагностики первинних пухлин мозку з метою прогнозування результату лікування та для оцінки його ефективності [8,9]. Рівень обміну глюкози в злоякісних пухлині вищий, ніж у незмінній сірій речовині головного мозку (рис. 1), в той час як відносно доброякісні пухлини демонструють накопичення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, що мало відрізняється від білої речовини мозку (рис.2). Крім того, накопичення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не має безпосереднього взаємозв'язку з порушенням проникності ГЕБ, що дозволяє виявляти й оцінювати ступінь активності пухлин, які не накопичують контрастну речовину, при проведенні КТ та МРТ [9]. Рівень накопичення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ може мати важливе прогностичне значення. Збільшення накопичення свідчить про несприятливий прогноз захворювання, і, незважаючи на проведенне лікування, такі хворі помирають набагато раніше, ніж хворі зі зниженим рівнем накопичення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у ділянці пухлини [10].

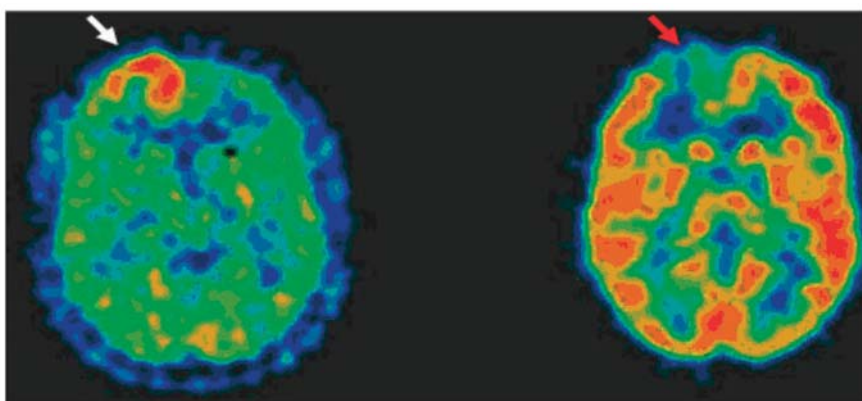
Слід відзначити також, що застосування  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ дозволяє виявити фазу переходу пухлини до більш агресивного розвитку, про що свідчить різке підвищення рівня метаболізму



**Рис. 1.**  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ головного мозку пацієнта з продовженим ростом гліобластоми IV ступеня злоякісності лівої лобної ділянки (власне спостереження)



**Рис. 2.**  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ головного мозку пацієнта з олігодендрогліомою II ступеня злоякісності правої скроневої ділянки (власне спостереження)



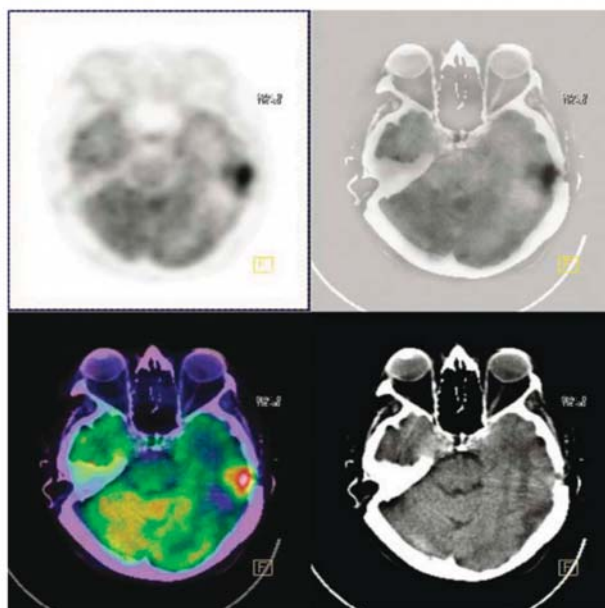
**Рис. 3.** Зліва: ПЕТ з  $^{11}\text{C}$ -МЕТ хворого з анапластичною астроцитомою (III ступеня злоякісності) правої лобної ділянки; білою стрілкою показане вогнище гіперфіксації РФП. Справа: ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ того ж хворого; в ділянці пухлини відмічена зона гіпометаболізму (червона стрілка)

$^{18}\text{F}$ -ФДГ при повторних ПЕТ-дослідженнях [11]. Повторні ПЕТ, проведені в післяопераційний період, дають можливість уточнити наявність залишків пухлини або її рецидиву, а також відрізнити рецидив пухлини від некротичних змін, зумовлених променевою терапією, що часто буває важко зробити за допомогою магнітно-резонансного дослідження [12].

Слід відзначити також, що застосування  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ дозволяє виявити фазу переходу пухлини до більш агресивного розвитку, про що свідчить різке підвищення рівня метаболізму  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при повторних ПЕТ-дослідженнях [11]. Повторні ПЕТ, проведені в післяопераційний період, дають можливість уточнити наявність залишків пухлини або її рецидиву, а також відрізнити рецидив пухлини від некротичних змін, зумовлених променевою терапією, що часто буває важко зробити за допомогою магнітно-резонансного дослідження [12].

Важливе значення має застосування  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ з метою диференційної діагностики пухлин і вогнищ не пухлинної природи, зокрема лімфоми та токсоплазмозу, у хворих з синдромом набутого імунodefіциту (СНІД). В обох випадках на МР-зображеннях відзначається схожа картина, в той час як на ПЕТ-зображеннях лімфому характеризує підвищення, а токсоплазмоз — зниження накопичення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [13]. Підвищене накопичення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ реєструється при менінгіомі [14] та аденомі гіпофіза [15]. Слід, од-

нак, зауважити, що збільшення накопичення  $^{18}\text{F}$ -FDG не є суворо специфічною ознакою і може спостерігатися при запальних процесах, епілептичній активності і процесах загоєння рани [16].



**Рис. 4.** Продовжений ріст гліобластоми лівої скроневої ділянки. Суміщені  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ — МРТ зображення (з книги Conti P.S., Cham D.K., PET — CT A Case4Based Approach, 2004).

В онкології ПЕТ використовується не тільки для оцінки метаболізму глюкози, але і вивчення обміну амінокислот і біосинтезу білків, клітинної проліферації, тканинної гіпоксії, експресії генів і рецепторів пухлини.

ПЕТ із застосуванням радіоактивно мічених амінокислот, таких як  $^{123}\text{I}\text{MT}$ ,  $^{11}\text{C}\text{-MET}$ ,  $^{18}\text{FET}$ , використовуються для вивчення синтезу білків. Вони більшою мірою відображають стан трансмембранного транспорту клітин і накопичуються в ділянках мозку з порушеним ГЕБ, але їх накопичення в пухлині перевищує  $^{18}\text{F}\text{-ФДГ}$  і також добре візуалізує доброякісні пухлини з низьким рівнем метаболізму [17] (рис.3).

Сучасна ПЕТ з міченими амінокислотами використовується з метою диференційної діагностики життєздатної пухлинної тканини від змін непухлинної природи, що індуковані лікувальними процедурами. За наявності вираженого перифокального набряку навколо відносно доброякісних внутрішньомозкових пухлин проведення ПЕТ з радіоактивними амінокислотами дозволяє уточнити межі розповсюдження пухлинної тканини, що особливо важливо при локалізації новоутворення у функціональній важливих зонах головного мозку.

При проведенні прецизійної біопсії ПЕТ дозволяє з максимальною точністю визначити ділянки пухлини, що мають найвищий рівень метаболізму.

Також широко застосовується ПЕТ з амінокислотами для визначення ступеня злоякісності церебральних пухлин, при плануванні та оцінці результатів радіо-, хіміотерапії та хірургічного видалення новоутвору.

Неконтрольована проліферація є однією з основних характеристик пухлини. Дослідження проліферації пухлини за допомогою ПЕТ є фактично єдиним способом оцінки ефективності цитостатичних хіміопрепаратів, оскільки при лікуванні цитостатиками розміри пухлини можуть не змінюватися, а інші методи дослідження, що дозволяють оцінити лише структурні особливості, можуть бути малоінформативними [18].

У клінічних дослідженнях з вивчення клітинної проліферації використовували тимідин, мічений  $^{11}\text{C}$  [19], що в більшості випадків дозволяло візуалізувати різні пухлини головного мозку. Однак ці дослідження *in vivo* мали два недоліки: 1) після включення в реакції катаболізму мічений тимідин вже не може вбудовуватися в ДНК, отже, тільки незначна частина введеної дози дійсно потрапляє в клітини, що діляться, 2) мічені продукти обміну тимідину створюють фон, який заважає правильній інтерпретації отримуваних даних. Крім того, період напіврозпаду  $^{11}\text{C}$  становить 20 хвилин, що значною мірою обмежує клінічне застосування РФП, створених на його основі. У подальшому були запропоновані аналоги тимідину на основі  $^{18}\text{F}$ , зокрема ( $^{18}\text{F}$ )-2-fluoro-5-methyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil) що дозволяють подолати ці недоліки, зокрема ФМАУ( $^{18}\text{F}$ )-2-fluoro-5-methyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil [20].

У 88% хворих із злоякісними пухлинами мозку були виявлені елементи клітинної гіпоксії новоутво-

реної тканини [21]. Клітини в стані гіпоксії, особливо ті, які залишилися життєздатними після зменшення тканинної концентрації кисню, стають значно більш резистентними до впливу іонізуючої радіації, ніж клітини, які достатньо постачаються киснем. У багатьох випадках пухлини містять клітини, які знаходяться у стані гіпоксії і тому погано піддаються променевій терапії. Синтезовані речовини з групи нітроімідазолів мають високу спорідненість до гіпоксичної тканини і можуть бути застосовані для візуалізації пухлин, які знаходяться у стані гіпоксії. Основним препаратом, що використовується для кількісної оцінки клітин у стані гіпоксії за допомогою ПЕТ, є мічений  $^{18}\text{F}$ -флюороімідоназол [22].

Однією з найбільш перспективних сфер застосування ПЕТ у клінічній нейроонкології є визначення функціонально значущих ділянок мозку перед проведенням нейрохірургічної операції. Для цього дослідження використовуються спеціальні активаційні проби та методики, засновані на оцінці змін мозкового кровотоку за допомогою міченої радіоактивним киснем ( $^{15}\text{O}$ ) води ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ). Коли оперативне втручання планується поблизу ділянок мозку, відповідальних за життєво важливі функції, такі як мова і рухи, картування таких ділянок за допомогою ПЕТ допомагає уникнути їх пошкодження [23]. Одночасне ПЕТ- картування мовних і рухових зон успішно використовується при плануванні резекції пухлин, розташованих поблизу цих областей, що сприяє відсутності неврологічного дефіциту в післяопераційний період.

Незважаючи на те, що в багатьох випадках постановка діагнозу і вибір тактики лікування не можуть ґрунтуватися виключно на даних ПЕТ, вона значною мірою доповнює інформацію, отриману за допомогою інших методів дослідження. Для того щоб більш точно оцінити функціональний стан будь-якого анатомічного утворення, в даний час широко використовують комплексну реєстрацію ПЕТ — МРТ та ПЕТ -КТ зображень, а також зображень, отриманих при повторних ПЕТ-дослідженнях. При цьому зображення переорієнтовуються таким чином, що знову отримані ПЕТ, МРТ та (або) КТ-зрізи відповідають один одному, тобто перебувають в одній площині (рис.4).

Існує багато способів реєстрації та суміщення зображень [24]. На сьогодні розроблені комбіновані гібридні томографи, що дозволяють провести такі дослідження без зміни положення хворого з наступною реєстрацією та суміщенням. Такі мультимодальні системи, що поєднують можливість різних методів діагностики, мають великі перспективи і, скоріше за все, витіснять традиційні ПЕТ вже в недалекому майбутньому [25, 26, 27].

#### Література

1. Mankoff D.A., Dehdashti F., Shields A.F. Characterizing tumors using metabolic imaging: a PET imaging of cellular proliferation and steroid receptors // *Neoplasia*. — 2000. — V. 2. — P. 71-88.
2. Eary J. Nuclear medicine in oncology diagnosis // *Lancet*. — 1999. — V. 354. -P. 853-857.
3. Ter-Pogossian M.M. The origins of positron emission tomography // *Semin Nuc Med*. — 1992. — V.3. — P. 140-149.
4. Ginos J.Z., Cooper A.J.L., Dhawan V. et al. (13N) Cisplatin



PET to assess pharmacokinetics of intraarterial versus intravenous chemotherapy for malignant brain tumors // *J Nucl Med.* — 1987. — V.28. — P. 1844-1852.

5. Tyler J.L., Yamamoto Y.L., Diksic M. et al. Pharmacokinetics of superselective intraarterial and intravenous <sup>11</sup>C-BCNU evaluated with PET // *J Nucl Med.* -1986. — V. 27. — P. 775-780.

6. Vlasenko A.G., Thiessen B., Beattie B.J. et al. Evaluation of early response to SU101 target-based therapy in patients with recurrent supratentorial malignant gliomas using FDG PET and Gd-DTPA — MRI // *J Neurooncol.* — 2000. -V. 46. — P. 249-259.

7. White A., Handler P., Smith E. *Principles of Biochemistry.* 5th ed. McGraw-Hill: New York, 1973. — 441P.

8. *Clinical PET and PET/CT* / H. Jadvar, J.A. Parker. — Springer. — 2005. — 279 p.

9. *Practical nuclear medicine* / Peter F. Sharp, Howard G. Gemmell, Alison D. Murray. — 3rd ed. Springer — Verlag London. — 2005. — 382 p.

10. *PET, physics, instrumentation, scanners* / Michael E. Phelps. — Springer. -2006. — 130 p.

11. Francavilla T.L., Miletic R.S., Di Chiro G. et al. Positron emission tomography

in the detection of malignant degeneration of low-grade gliomas // *J Neurosurg.* -1989. — V. 24. — P. 1-5.

12. *Diagnostic Nuclear Medicine* / Schiepers C. (Ed.). — 2nd Ed. — Springer. -2006. — 355 p.

13. Hoffman J.M., Waskin H.A., Schiffer T. et al. FDG-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS // *J Nucl Med.* — 1993. — V. 34. — P. 567-575.

14. Di Chiro G., Hatazawa J., Katz D.A., Rizzoli H.K., De Michele D.J. Glucose utilization and intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study // *Radiology.* — 1987. — V. 164. — P. 521-526.

15. De Souza B., Brunetti A., Fulham M.J. et al. Pituitary microadenomas: a PET study // *Radiology.* — 1990. — V.177. — P. 39-44.

16. Smith T.A. FDG uptake, tumor characteristics and response to therapy: a review // *Nucl Med Commun.* — 1998. — V. 19. — P. 97-105.

17. Derlon J.M., Chapon F, Noel M.H. et al. Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlations between in vivo metabolic pattern and histopathology // *Eur J Nucl Med.* — 2000. — V. 27. — P. 778-787.

18. Price P., Harte R., Wells P. et al. The potential of tracer kinetic studies in drug development programs: a new investigational area for cancer research // *Drug Inf J.* -1997. — V.31. — P. 1045-1049.

19. Eary J.F., Mankoff D.A., Spence A.M. et al. (<sup>11</sup>C)-thymidine imaging of malignant brain tumors // *Cancer Res.* — 1999. — V. 59. — P. 615-621.

20. Conti P.S., Allaudin F.M., Fissekis J.R., Watanabet L.A. Synthesis of (<sup>18</sup>F)fluoro-5-methyl-1-beta-D-arabinomranosyluracil (<sup>18</sup>F)FMAU // *J Nucl Med.* —1999. — V. 40. — 83 P.

21. Rasey J.S., Koh W. et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of (<sup>18</sup>F) fluoromisonidazole: A pretherapy study of 37 patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 1996. — V. 36. — P. 417-428.

22. Grierson J.R., Link J.M., Mathis C.A. et al. A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole // *J Nucl Med.* — 1989. — V. 30. — P. 343-350.

23. Bittar R.G., Olivier A., Sadikot A.F., Andermann F. et al. Presurgical motor and somatosensory cortex mapping with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography // *J Neurosurg.* — 1999. — V. 91. — P. 915-921.

24. West J., Fitzpatrick J.M., Wang M.Y. et al. Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques // *J Comput Assist Tomogr.* — 1997. — V. 21. — P. 554-566.

25. *PET/CT. Essentials for Clinical Practice* / Ronald B. Workman, Jr, R. Edward Coleman. — Springer. — 2006. — 248 p.

26. *PET+CT: a case based approach* / Peter S. Conti, Daniel K. Cham. — Springer. -2005. — 304 p.

27. *PET/CT in clinical practice* / Lynch T.B. — Springer. — 2007. — 241 p.

**РЕЗЮМЕ.** Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) достаточно широко используется как высокоэффективный метод диагностики во многих областях медицины, в частности в нейроонкологии. Из всех существующих на сегодняшний день методов исследования лишь позитронная эмиссионная томография позволяет наиболее исчерпывающе изучать локальные биологические свойства опухоли и вещества мозга, не нарушая при этом естественных биохимических процессов. В работе описан принцип метода и указаны основные радиофармацевтические препараты. Обоснована необходимость применения ПЭТ при церебральных опухолях головного мозга с целью их уточненной диагностики. Показаны возможности метода в изучении метаболизма глюкозы в опухолевой ткани, синтезе белков, определении клеточной пролиферации и гипоксии, а также для проведения картирования функционально важных участков головного мозга.

**Ключевые слова:** позитронная эмиссионная томография, флюородиоксиглюкоза, опухоли головного мозга.

**SUMMARY.** Positron emission tomography (PET) is a highly effective method for diagnostics in many areas of medicine, particularly in neurooncology. Only positron emission tomography among all methods of neurovisualization provides the most exhaustively investigation of the biological properties of the local tumor and brain substance, without disrupting the natural biochemical processes. The paper presents the principle of the method and the main radiopharmaceuticals. The necessity of the PET for the diagnostics of cerebral tumors is