Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 8, с. 51-56
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008151

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 8, pp. 51-56
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008151

Применение ПЭТ-КТ с ^{11}C-метионином в первичной диагностике глиом

© И.Н. ПРОНИН[1], Е.В. ХОХЛОВА[1], Т.А. КОНАКОВА[1], С.А. МАРЯШЕВ[1], Д.И. ПИЦХЕЛАУРИ[1], А.И. БАТАЛОВ[1], А.А. ПОСТНОВ[1, 2, 3]

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия;
[3]ФГБУН «Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение особенностей накопления ^{11}C-метионина в первичных опухолях головного мозга разных типов, а также в интактной ткани мозга.

Материал и методы. Обследовали 40 пациентов (мужчин — 21, женщин — 19) с глиомами разной степени злокачественности (Grade I—IV). Всем больным было проведено ПЭТ-КТ-исследование с ^{11}C-метионином и МРТ с контрастным усилением. Анализировались стандартизированная величина накопления (SUV) в опухоли и интактной ткани, индекс накопления (ИН) и объем опухоли.

Результаты. Зафиксирована большая индивидуальная изменчивость поглощения метионина в неповрежденной ткани мозга (SUV лобной доли находилась в диапазоне от 0,47 до 1,73), причем метаболизм аминокислот у женщины был выше (SUV лобной доли: 1,05±0,24 у мужчин и 1,32±0,22 у женщин). Значения ИН дают лучшее разделение глиом по степеням анаплазии, чем значения SUV, в частности они статистически значимо различались при глиомах Grade III и Grade IV (2,64±0,98 и 3,83±0,75; p<0,05). Минимальный уровень метаболизма метионина отмечен в подгруппе диффузных астроцитом (ИН=1,52±0,57), он был меньше, чем у анапластических астроцитом (ИН=2,34±0,77, p<0,05).

Заключение. Результаты применения ПЭТ-КТ с ^{11}C-метионином показали ее высокую информативность в дифференциальной диагностике глиом с низкой и высокой степенями злокачественности (Grade I—II ИН=1,66±0,71, Grade III—IV ИН=3,18±1,06, p<0,05), а также в разграничении между диффузными астроцитомами со степенью анаплазии Grade II и III. Кроме того, был выявлен факт высокой индивидуальной изменчивости параметра SUV в интактном веществе мозга, а также различия метаболизма аминокислот в разных его отделах.

Ключевые слова: *ПЭТ-КТ с ^{11}C-метионином, опухоли головного мозга, дифференциальная диагностика глиом.*

Информация об авторах:
Пронин Игорь Николаевич — https://orcid.org/0000-0002-4480-0275; e-mail: pronin@nsi.ru*
Хохлова Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-2667-9301
Конакова Т.А. — https://orcid.org/0000-0002-2505-7981
Маряшев С.А. — https://orcid.org/0000-0002-0108-0677
Пицхелаури Д.И. — https://orcid.org/0000-0003-0374-7970
Баталов А.И. — https://orcid.org/0000-0002-8924-7346
Постнов А.А. — https://orcid.org/0000-0003-2504-2090
* — **автор, ответственный за переписку**

Как цитировать:
Пронин И.Н., Хохлова Е.В., Конакова Т.А., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И., Баталов А.И., Постнов А.А. Применение ПЭТ-КТ с ^{11}C-метионином в первичной диагностике глиом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):51–56. https://doi.org/10.17116/jnevro202012008151

Positron emission tomography with ^{11}C-methionine in primary brain tumor diagnosis

© I.N. PRONIN[1], E.V. KHOKHLOVA[1], T.A. KONAKOVA[1], S.A. MARYASHEV[1], D.I. PITSKHELAURI[1], A.I. BATALOV[1], A.A. POSTNOV[1, 2, 3]

[1]Burdenko National Medical Scientific Center for Neurosurgery, Moscow, Russia;
[2]National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia;
[3]Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To investigate the variations in ^{11}C-methionine uptake in the intact brain tissue and in glial brain tumors of different types.

Material and methods. Forty patients (21 men, 19 women) with gliomas, Grade I-IV, underwent ^{11}C-methionine PET-CT and contrast-enhanced MRI. Standardized uptake value (SUV), tumor-to-normal (T/N) ratios and tumor volume were analyzed.

Results. The high inter-subject variability was detected in the intact brain tissue (SUV in the frontal lobe (FL) varies from 0.47 to 1.73). Amino acid metabolism was more active in women than in men (FL SUV 1.32±0.22 and 1.05±0.24, respectively). T/N ratio better differentiates gliomas by the degree of anaplasia compared to SUV. Gliomas of Grade III (T/N=2.64±0.98) were significantly different (p<0.05) from those of Grade IV (T/N=3.83±0.75). The lowest level of methionine uptake was detected in diffuse astrocytomas (T/N=1.52±0.57), which was lower than with anaplastic astrocytomas (T/N=2.34±0.77, p<0.05).
Conclusions. ^{11}C-methionine PET-CT was informative in the high/low degree of malignancy differentiation (T/N 1.66±0.71 for Grade I-II and 3.18±1.06 for Grade III-IV, p<0.05). The method was also useful in separating astrocytomas of Grade II and III. The considerable variation of SUV in the intact brain tissue as well as the difference in uptake between selected areas of the brain were revealed.

Keywords: *^{11}C-methionine PET-CT, brain tumors, differential diagnosis of gliomas.*

Information about the authors:
Pronin I.N. — https://orcid.org/0000-0002-4480-0275; e-mail: pronin@nsi.ru*
Khokhlova E.V. — https://orcid.org/0000-0002-2667-9301
Konakova T.A. — https://orcid.org/0000-0002-2505-7981
Maryashev S.A. — https://orcid.org/0000-0002-0108-0677
Pitskhelauri D.I. — https://orcid.org/0000-0003-0374-7970
Batalov A.I. — https://orcid.org/0000-0002-8924-7346
Postnov A.A. — https://orcid.org/0000-0003-2504-2090
* — **corresponding author**

To cite this article:
Pronin IN, Khokhlova EV, Konakova TA, Maryashev SA, Pitskhelauri DI, Batalov AI, Postnov AA. Positron emission tomography with ^{11}C-methionine in primary brain tumor diagnosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(8):51–56. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202012008151

Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в первичной диагностике глиом головного мозга с последующим динамическим наблюдением за развитием патологического процесса в ходе лечения началось практически сразу после введения ПЭТ-технологии в клиническую практику. Первый радиофармацевтический препарат (РФП), который широко применялся в диагностике различных новообразований головного мозга, был создан на основе глюкозы и представлял собой фтордезоксиглюкозу (ФДГ), меченную изотопом фтора-18 (^{18}F). Первый оптимизм использования этого РФП в диагностике глиальных опухолей сменился некоторым разочарованием. Оказалось, что значительное поглощение глюкозы и, соответственно, ее аналога ФДГ в сером веществе головного мозга делает этот РФП неоптимальным в диагностике целого ряда заболеваний, включая опухоли, в особенности глиомы головного мозга, накопление ФДГ в которых может быть как выше, чем в нормальной ткани мозга, так и ниже [1, 2].

Это предопределило поиск новых, более специфичных РФП, способных лучше визуализировать опухоль по отношению к окружающему мозгу, включая серое вещество. Метионин, меченный углеродом-11 (^{11}C), стал таким РФП. Полученные в ходе дальнейших сравнительных исследований на большой группе пациентов (n=102) результаты продемонстрировали диагностические преимущества ^{11}C-метионина над ^{18}F-ФДГ в оценке степени злокачественности глиальных новообразований [3, 4].

Начало клинического использования ПЭТ с ^{11}C-метионином в 80-е годы XX века [5] показало, что расщепление метионина в организме человека отличается высокой индивидуальной изменчивостью (через 1 ч после введения препарата соотношение меченых метаболитов может варьировать от 28 до 91% [6]), при этом метионин захватывается необратимо. Кроме того, ^{11}C-метионин в качестве функционально значимой аминокислоты показал высокую избирательность накопления в опухолях головного мозга, как в доброкачественных, так и в злокачественных. Несмотря на умеренную чувствительность и специфичность (в исследовании K. Takano и соавт. [7] сообщается о 83% и 74% соответственно), ПЭТ с ^{11}C-метионином остается наиболее точным из неинвазивных методов диагностики и признан «золотым стандартом» в определении границ (объема) метаболически активной части опухоли. Границы опухоли, определяемые ПЭТ с ^{11}C-метионином, важны для обеспечения эффективности лучевой терапии. Было показано, что наличие активного захвата аминокислоты в необлученной области глиобластомы приводит к существенному ухудшению результатов лечения [8, 9].

Вместе с тем клинические данные, касающиеся чувствительности и селективности распределения ^{11}C-метионина в глиомах различной степени злокачественности, остаются достаточно противоречивыми. Так, показано большее прогностическое значение метаболического объема по сравнению с индексом накопления (ИН). Само же накопление РФП никак не влияло на ожидаемую продолжительность жизни пациента в случае хирургического лечения с последующей радио- и химиотерапией [10]. Тем не менее проведение ПЭТ-компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с ^{11}C-метионином позволило с высокой степенью надежности отслеживать прогрессирование опухоли, наблюдаемое в ходе лечения, а также достоверно определять малигнизацию опухоли при повторном сканировании одного и того же пациента (эволюция глиом II степени злокачественности — Grade-II в глиомы высокой степени злокачественности — Grade III—IV) [11].

Было показано, что отсутствие роста метаболической активности опухоли при повторных ПЭТ-КТ-исследованиях практически исключает вероятность перехода заболевания в стадию с большей злокачественностью [12], в связи с чем использование ПЭТ с ^{11}C-метионином приобретает особую ценность при контроле за течением заболевания

и принятии решения об изменении схемы лечения. Этот же вывод применим и к исследованию варианта псевдопрогрессирования опухоли, также не характеризующейся повышенным накоплением данного РФП [13].

В целом накопление ^{11}C-метионина связывают с повышением кровотока в опухоли, который, в свою очередь, коррелирует со скоростью ее пролиферативной активности [14]. Следует отметить, что метаболически активный объем опухоли, по данным ПЭТ-КТ с ^{11}C-метионином, может существенно превышать объем контрастируемой части опухоли при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [15], при этом указанные объемы и их соотношения коррелируют друг с другом. В то же время, по мнению большинства исследователей, дополнительные МРТ-исследования, включающие протоколы по оценке перфузии и диффузии мозга при их комбинации с результатами ПЭТ-КТ, улучшают диагностическую ценность ПЭТ [16].

Цель работы — изучение особенностей накопления ^{11}C-метионина в первичных опухолях головного мозга разных типов, а также в интактной ткани.

Материал и методы

В исследование включены 40 пациентов с впервые выявленными глиомами головного мозга разной степени злокачественности и разных гистологических подтипов: ганглиоцитома (n=4), пилоидная астроцитома (n=2), олигодендроглиома (n=4), диффузная астроцитома (n=8), анапластическая астроцитома (n=6), анапластическая олигодендроглиома (n=6), глиобластома (n=10).

Критерии включения в исследование: гистологическое подтверждение диагноза на основе материала стереотаксической биопсии либо полученного в ходе хирургического удаления опухоли. Каждый из пациентов проходил МРТ-исследование по стандартному протоколу с получением изображений в режимах Т1, Т2-FLAIR, Т2, ДВИ, а также в режиме Т1 после внутривенного контрастного усиления в стандартной дозировке. МРТ-исследование выполнялось в промежутке времени от 1 дня до 1 недели до последующего ПЭТ-КТ-исследования.

Исследование ПЭТ-КТ проводилось в режиме непрерывного сбора данных с использованием сканера Siemens Biograph Truepoint. Данные собирались в течение 10 мин через 10 мин после болюсного введения РФП. КТ с низкой радиационной дозой предваряло исследование для построения карты поглощения, используемой при реконструкции данных ПЭТ. Для реконструкции использовался алгоритм 3D OSEM с 5-ю итерациями и 8-ю подмножествами. Была проведена коррекция на случайные совпадения, рассеяние и поглощение гамма-квантов в теле пациента.

Для анализа ПЭТ-изображений применялось программное обеспечение PMOD (версия 4.0, Цюрих, Швейцария). В каждом изображении выделялся 1,0 см^3 наиболее активной части опухоли (в соответствии с принятым стандартным протоколом обработки изображений), кроме того, выделялся весь объем повышенной метаболической активности по плавающему пороговому значению, на 20—40% превышающему среднее накопление в интактной ткани мозга. Величина порога менялась субъективно в зависимости от уровня сигнала для избежания включения статистических шумов в измеряемый в дальнейшем метаболический объем опухоли. Для опухолей, имеющих настолько слабое поглощение, что метаболический объем установить было невозможно, этот объем был принят за 1 см^3 и выбирался на изображении МРТ.

Было измерено абсолютное накопление в интактной ткани контралатерального полушария и опухолевой ткани, далее были рассчитаны стандартизованные величины поглощения (Standardized Uptake Value — SUV) для всех областей интереса и ИН (рассчитывался как отношение сигнала в опухоли к сигналу в интактной ткани). В интактной части мозга измерения накопления РФП проводились в сером веществе лобной и теменной долей противоположного полушария, в мозжечке и стволе мозга **(рис. 1 на цв. вклейке)**. На **рис. 1в** показано выделение активной части опухоли.

Для анализа статистической значимости полученных результатов применялся t-тест Стьюдента. Данные представлены с указанием стандартных отклонений.

Протокол исследования был одобрен Этической комиссией ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Результаты

Интактная часть мозга (противоположного полушария к опухоли)

Величина SUV ^{11}C-метионина в интактной лобной доли мозга характеризуется значительным разбросом значений — от 0,47 до 1,73 (1,18±0,26). Аналогично большой разброс значений фиксируется в теменных долях, стволе мозга и мозжечке. Накопление в каждом отделе мозга имеет статистически значимое отличие от других отделов (p<0,05). Зависимости от возраста, а также от степени злокачественности новообразований обнаружено не было, однако у женщин уровень накопления РФП во всех указанных отделах интактного полушария головного мозга достоверно выше, чем у мужчин (**табл. 1**).

Опухоль

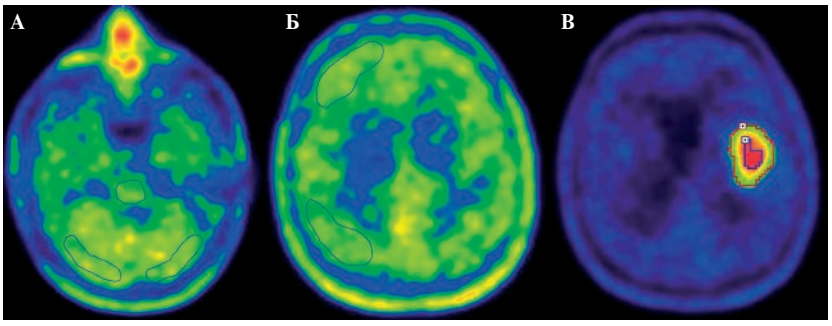
Картина поглощения ^{11}C-метионина в опухолях Grade I характеризовалась как минимальным метаболическим объемом **(табл. 2)**, так и невысокими значениями ИН — в диапазоне 1,3—1,9. Опухоли Grade II характеризовались увеличением метаболического объема, причем олигодендроглиомы имели ИН выше, чем диффузные астроцитомы,

Таблица 1. **Накопление ^{11}C-метионина в интактной ткани мозга (SUV)**

Table 1. **Standardized uptake value of ^{11}C-methionine in the intact brain tissue (SUV)**

SUV	Лобная доля	Теменная доля	Ствол мозга	Мозжечок
Мужчины (n=21)	1,05±0,24	0,98±0,23	1,06±0,32	1,23±0,32
Женщины (n=19)	1,32±0,22	1,26±0,22	1,48±0,26	1,56±0,29
Всего	1,18±0,26	1,11±0,26	1,26±0,36	1,39±0,34

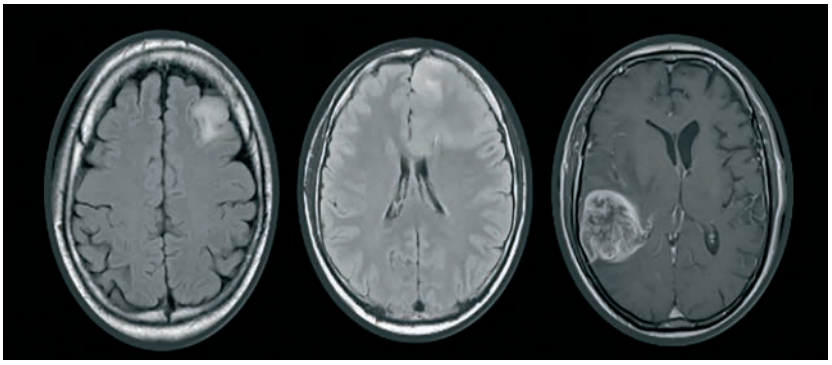
К статье *И.Н. Пронина и соавт.* «Применение ПЭТ-КТ с ^{11}С-метионином в первичной диагностике глиом»



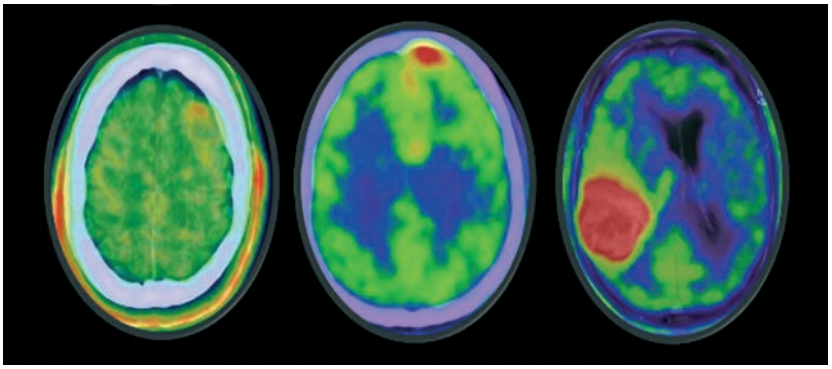
а/a б/b в/c

Рис. 1. **Методика выделения зон измерения накопления ^{11}С-метионина в интактном веществе головного мозга (А, Б) и опухоли (В).**
а — ствол мозга и полушария мозжечка; б — лобная и теменная доли, в — метаболически активная часть опухоли (1,0 см^3).

Fig. 1. **Volumes of interest delineation in intact brain (A and B) and tumor (C) based on ^{11}C-methionine uptake.**
a — brain stem and cerebellum; b — frontal and temporal lobes; c — metabolically active tumor.



а/a в/c д/e



б/b г/d ж/f

Рис. 3. **Глиомы головного мозга различной степени злокачественности.**
Случай №1. Диффузная астроцитома левой лобной доли. а — МРТ в режиме Т2-FLAIR демонстрирует локальный участок гиперинтенсивного МР-сигнала в проекции передних отделов средней лобной извилины слева; б — ПЭТ-КТ с ^{11}С-метионином выявляет минимально выраженное накопление РФП в опухоли по сравнению с окружающей интактной корой (ИН=1,4). Случай №2. Анапластическая астроцитома левой лобной области с вовлечением мозолистого тела; в — МРТ в режиме Т2-FLAIR демонстрирует обширный участок гиперинтенсивного МР-сигнала в левой лобной доли. (г) ПЭТ-КТ с ^{11}С-метионином выявляет очаг гиперфиксации РФП в передних отделах опухоли (ИН=2,6). Случай №3. Глиобластома правой височно-теменной области. д — МРТ в режиме Т1 на фоне внутривенного контрастирования демонстрирует больших размеров новообразование с гетерогенным характером контрастного усиления; ж — ПЭТ-КТ с ^{11}С-метионином выявляет обширный очаг гиперфиксации РФП, соответствующий зоне патологического накопления контрастного вещества по результатам МРТ (ИН=3,8).

Fig. 3. **Different patients with brain gliomas.**
Case №1. Diffuse astrocytoma of the left frontal lobe. Axial T2-FLAIR MR image a — demonstrates the focal intraaxial lesion with hyperintensive MR-signal in anterior portion of meddle frontal gyrus. PET-CT — ^{11}C-Methionine scan; b — reveals minimal uptake of radiotracer within the area of MR-signal alterations (T/N=1,4). Case №2. Anaplastic astrocytoma of left frontal lobe with corpus callosum involvement. Axial T2-FLAIR MR image c — demonstrates the extended intraaxial lesion with hyperintensive MR-signal in the projection of the left frontal lobe. PET-CT — ^{11}C-Methionine scan d — reveals the focal uptake of radiotracer into anterior part of the tumor (T/N=2,6). Case №3. Glioblastoma of right parietal- temporal region. Axial T1 +Gd MR image e — demonstrates the widespread intraaxial lesion with heterogeneous contrast enhancement. PET-CT — 11C-Methionine scan f — shows intensive uptake of radiotracer within the area of contrast enhancement on MRI (T/N=3,8).

Таблица 2. **Значения SUV, ИН и объема опухолей у пациентов с опухолями различной степени злокачественности**

Table 2. **Values of SUV, tumor-to-tissue ratio (T/N) and tumor volume in the patient groups with tumors with different degrees of malignancy**

Группа опухолей по степени анаплазии	SUV	ИН	Объем (см^3)
Grade I (n=6)	2,07±0,45	1,57±0,25	3,3±2,0
Grade II (n=12)	1,90±1,33*	1,71±0,86*	13,9±10,1
Grade III (n=12)	3,47±1,53	2,64±0,98**	25,3±22,4
Grade IV (n=10)	4,11±0,76	3,83±0,75	43,9±20,7
Grade I—II (n=18)	1,96±1,10*	1,66±0,71*	9,0±9,5*
Grade III—IV (n=22)	3,76±1,26	3,18±1,06	34,6±23,1
Олигодендроглиома (n=4)	2,64±2,21	2,08±1,28	15,9±12,5
Диффузная астроцитома (n=8)	1,53±0,46***	1,52±0,57***	12,4±11,1
Анапластическая олигодендроглиома (n=6)	4,01±1,61	2,94±1,14	27,9±21,6
Анапластическая астроцитома (n=6)	2,93±1,37	2,34±0,77	22,7±22,5

Примечание. * — статистически значимое отличие от опухолей Grade III, p<0,05; ** — статистически значимое отличие от опухолей Grade IV, p<0,05; *** — статистически значимое отличие диффузных (Grade II) от анапластических астроцитом, p<0,05.

Note. * — indicates significant difference to Grade III, p<0.05; ** — indicates significant difference to Grade IV, p<0.05; *** — indicates significant difference between Grade II and III astrocytomas, p<0.05.

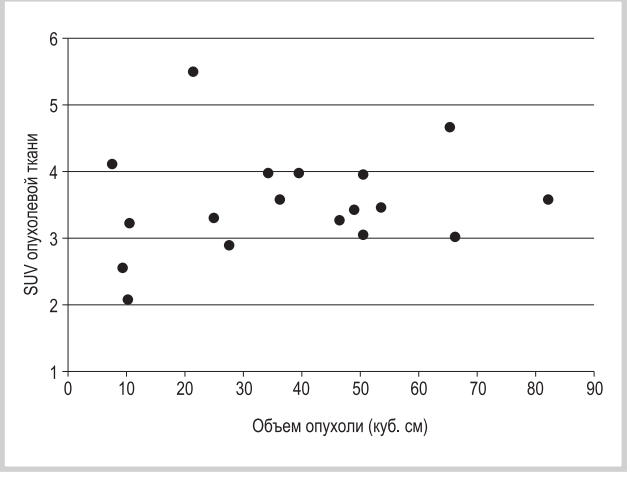


Рис. 2. **Зависимость накопления метионина в опухоли от ее размера (среди опухолей размером более 5 см^3).**

Fig. 2. **Methionine uptake as function of tumor volume (for tumors volume more than 5 cm^3).**

что в целом согласуется с полученными ранее результатами для этого типа глиом [17]. Интересным фактом явилось то, что анапластические олигодендроглиомы накапливали РФП в большей степени, чем анапластические астроцитомы **(см. табл. 2)**. Однако в нашем исследовании эти различия оказались статистически недостоверными из-за недостаточного числа наблюдений.

Диффузные астроцитомы (Grade II) имели наименьший ИН (1,52±0,57). При этом у 4 из 8 пациентов накопление РФП в опухоли было настолько низким, что практически исключало определение метаболического объема опухоли. Этот факт имеет важное прогностическое значение, так как принято считать, что появление и быстрое увеличение метаболически активного объема накопления ^{11}С-метионина в пределах диффузной астроцитомы в динамике наблюдения за пациентами служит маркером анапластической трансформации новообразования. Сам размер опухоли не связан напрямую со степенью анаплазии, так как в клинической практике опухоли больших размеров (>5 см^3) встречаются и среди диффузных астроцитом, и среди олигодендроглиом.

Глиобластомы в нашем исследовании были единственной группой опухолей, метаболический объем которых превышал 10 см^3 у каждого из пациентов. Тем не менее зависимости ИН в опухоли от ее объема (при условии, что объем опухоли достаточно велик) не было **(рис. 2).**

Группа злокачественных опухолей (Grade III—IV) по всем параметрам статистически отлична от глиом низкой степени злокачественности (Grade I—II) **(рис. 3 на цв. вклейке**). Интересным оказался тот факт, что если астроцитомы Grade II и III имеют статистически различный ИН, соответствующий степени анаплазии (p=0,04), то олигодендроглиомы (Grade II и III) такой разницы не продемонстрировали (p=0,29). Возможным объяснением этого может служить недостаточное число таких пациентов, включенных в исследование, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Обсуждение

В клинической практике ПЭТ-КТ-исследований при оценке распределения различных РФП в опухоли чаще всего используется два количественных параметра, а именно SUV и ИН. При этом первый параметр подразумевает прямое измерение метаболической активности, а для вычисления второго необходимо сравнение степени накопление РФП в опухоли по отношению к интактной ткани мозга противоположного полушария [18]. Интересным фактом нашего предварительного анализа стали неописанные ранее результаты высокой индивидуальной изменчивости параметра SUV метионина в различных отделах интактного веществ мозга. Важным следствием вариабельности накопления РФП в интактной ткани может служить рассмотрение величины ИН как стандарта в квантификации опухоли и более адекватного параметра описания метаболической активности опухоли мозга. Аналогичные результаты были получены в работе А.И. Пронина и соавт. [19], где ИН продемонстрировал более высокую чувствительность и специфичность в дифференциации степени анаплазии глиальных опухолей, чем средние и максимальные показатели SUV при использовании фторэтилтирозина (ФЭТ) в качестве РФП.

Принято считать, что основным механизмом доставки метионина в опухолевую клетку является специализированная система активных транспортеров аминокислот LAT1 и LAT2 [20, 21]. Однако проникновение метионина в опухоль может быть также частично обусловлено пассивной диффузией через нарушенный гематоэнцефалический барьер, а также частично может быть вызвано особенностями локальной опухолевой перфузии. При этом нам в большинстве случаев неизвестны изначальные показатели мозгового кровотока как в пределах новообразования, так и в интактном веществе мозга.

В ходе выполнения количественных измерений в нашем исследовании было показано, что диагностическая ценность SUV в дифференциальной диагностике глиом различной степени злокачественности оказалась статистически менее значимой, чем использование ИН, в частности различие между астроцитомами Grade III и IV становится возможным лишь при использовании параметра ИН **(см. табл. 2)**.

В оценке степени анаплазии глиальных опухолей головного мозга нами были получены результаты, которые вполне согласуются с ранее опубликованными работами [3, 5, 18, 22, 23]. Так, глиомы низкой степени злокачественности достоверно отличались по ИН от злокачественных глиом (1,66±0,71 и 3,18±1,06 соответственно). Кроме того, ИН достоверно отличался в группах диффузных астроцитом и анапластических астроцитом (1,52±0,57 и 2,34±0,77 соответственно).

Глиомы одной степени анаплазии, но разного гистологического подтипа могут иметь выраженные различия ИН РФП. Это особенно заметно для опухолей с олигодендроглиальным компонентом. В нашем исследовании были выявлены различия в степени накопления ^{11}C-метионина в диффузных астроцитомах и доброкачественных олигодендроглиомах, так же как между анапластическими астроцитомами и анапластическими олигодендроглиомами. Аналогичный результат наблюдался в исследовании T. Kato и соавт. [23], в котором ИН группы диффузных астроцитом составил 2,11±0,87, в то время как группы олигодендроглиом — 3,75±1,43. Несмотря на этот факт, в более поздних публикациях (к примеру, в работе K. Takano и соавт. [7]) подтипы глиальных опухолей не всегда выделяются в самостоятельные подгруппы и речь идет только о степени злокачественности. Такие различия в накоплении РФП в опухолях с олиго-компонентом связывают с их более богатой капиллярной системой в сравнении с диффузными астроцитомами. Возможно, различия в генетическом профиле опухолей также могут оказывать влияние на накопление РФП при одинаковой степени злокачественности, например потеря 1p/19q гетерозиготности [24].

В литературе достаточно широко обсуждается вопрос взаимосвязи между степенью накопления тех или иных РФП в опухоли, в частности в глиальных новообразованиях. Часть авторов утверждают, что на основе ПЭТ-КТ с ^{11}C-метонином или ФЭТ достоверно возможно дифференцировать только глиомы низкой и высокой степени злокачественности [3, 19]. Другие пытаются разграничить подтипы глиом с выделением опухолей, содержащих олигодендроглиальный компонент [23, 25]. В целом исследователи с большой осторожностью используют ИН как единственный маркер именно степени анаплазии, чаще всего сравнивая его чувствительность и специфичность с такими МРТ-методиками, как диффузионно-взвешенные изображения и T2*-перфузия [26]. В то же время практически все авторы сходятся во мнении, что высокие значения ИН (более 2,0) и особенно увеличение индекса в ходе динамического наблюдения за пациентом достоверно коррелируют с малигнизацией глиальных новообразований.

Одним из недостатков нашего первичного исследования может считаться отсутствие сравнения показателей накопления ^{11}C-метионина в глиальных новообразованиях с результатами гистологических и молекулярно-генетических исследований. Одной из причин явилось недостаточное, с нашей точки зрения, количество случаев, необходимых для проведения полноценного статистического анализа. Продолжающийся набор клинических случаев позволит в скором времени провести такие сравнения. В некоторой стороне от обсуждения оказался гендерный вопрос вариабельности накопления РФП в мозговых структурах у женщин и мужчин. По нашему мнению, обсуждение этого вопроса (а также анализ распределения ^{11}C-метионина в различных отделах головного мозга) требует отдельного рассмотрения и дискуссии ввиду его сложности и неоднозначности.

Заключение

Таким образом, предварительные результаты изучения применения ПЭТ-КТ с ^{11}C-метионином, проведенного в нашем центре, продемонстрировали его высокую информативность в дифференциальной диагностике глиом с низкой и высокой степенями злокачественности, а также диффузных и анапластических астроцитом. Кроме того, в нашей работе был выявлен факт высокой индивидуальной изменчивости параметра SUV в интактном веществе мозга в различных его отделах, а количественные измерения по разделению групп пациентов в зависимости от гистологии при использовании величин SUV оказались статистически менее значимыми, чем на основе ИН РФП. Это позволяет нам утверждать, что использование ИН ^{11}C-метионина является более адекватным критерием оценки метаболической активности опухоли мозга при ПЭТ-КТ с указанным РФП.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-29-01044.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, Degueldre C, Del Fiore G, Luxen A, Reznik M. Preoperative Evaluation of 54 Gliomas by PET with Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose and/or Carbon-11. *Methionine Journal of Nuclear Medicine.* 1998;39:778-785.

2. Kim S, Chung J, Im S, Jeong J, Lee D, Kim D, Jung H, Lee M. ^{11}C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with ^{18}F-FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2004;32(1):52-59. https://doi.org/10.1007/s00259-004-1598-6
3. Singhal T, Narayanan T, Jacobs M, Bal C, Mantil J. ^{11}C-Methionine PET for Grading and Prognostication in Gliomas: A Comparison Study with ^{18}F-FDG PET and Contrast Enhancement on MRI. *Journal of Nuclear Medicine.* 2012;53(11):1709-1715. https://doi.org/10.2967/jnumed.111.102533
4. Zhao C, Zhang Y, Wang J. A Meta-Analysis on the Diagnostic Performance of ^{18}F-FDG and ^{11}C-Methionine PET for Differentiating Brain Tumors. *American Journal of Neuroradiology.* 2013;35(6):1058-1065. https://doi.org/10.3174/ajnr.a3718
5. Mineura K, Sasajima T, Suda Y, Kowada M, Shishido F, Uemura K. Amino Acid Study of Cerebral Gliomas Using Positron Emission Tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1990;30(13):997-1002. https://doi.org/10.2176/nmc.30.997
6. Hatazawa J, Ishiwata K, Itoh M, Kameyama M, Kubota K, Ido T, Matsuzawa T, Yoshimoto T, Watanuki S, Seo S. Quantitative evaluation of L-[methyl-C-11] methionine uptake in tumor using positron emission tomography. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication. *Society of Nuclear Medicine.* 1989;30(11):1809-1813.
7. Takano K, Kinoshita M, Arita H, Okita Y, Chiba Y, Kagawa N, Fujimoto Y, Kishima H, Kanemura Y, Nonaka M, Nakajima S, Shimosegawa E, Hatazawa J, Hashimoto N, Yoshimine T. Diagnostic and Prognostic Value of ^{11}C-Methionine PET for Nonenhancing Gliomas. *American Journal of Neuroradiology.* 2015;37(1):44-50. https://doi.org/10.3174/ajnr.a4460
8. Lee IH, Piert M, Gomez-Hassan D, Junck L, Rogers L, Hayman J, Ten Haken RK, Lawrence TS, Cao Y, Tsien C. Association of ^{11}C-Methionine PET Uptake With Site of Failure After Concurrent Temozolomide and Radiation for Primary Glioblastoma Multiforme. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics.* 2009;73(2):479-485. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.050
9. Tsien CI, Brown D, Normolle D, Schipper M, Piert M, Junck L, Heth J, Gomez-Hassan D, Ten Haken RK, Chenevert T, Cao Y, Lawrence T. Concurrent Temozolomide and Dose-Escalated Intensity-Modulated Radiation Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clinical Cancer Research.* 2011;18(1):273-279. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-2073
10. Yoo M, Paeng J, Cheon G, Lee D, Chung J, Kim E, Kang K. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume on ^{11}C-Methionine PET in Predicting Progression-Free Survival in High-Grade Glioma. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2015;49(4):291-297. https://doi.org/10.1007/s13139-015-0362-0
11. Iacovelli R, Alesini D, Palazzo A, Trenta P, Santoni M, De Marchis L, Cascinu S, Naso G, Cortesi E. [^{11}C]-Methionine Positron Emission Tomography in the Postoperative Imaging and Followup of Patients with Primary and Recurrent Gliomas. *ISRN Oncology.* 2014;1-6. https://doi.org/10.1155/2014/463152
12. Ullrich R, Kracht L, Brunn A, Herholz K, Frommolt P, Miletic H, Deckert M, Heiss W, Jacobs A. Methyl-L-^{11}C-Methionine PET as a Diagnostic Marker for Malignant Progression in Patients with Glioma. *Journal of Nuclear Medicine.* 2009;50(12):1962-1968. https://doi.org/10.2967/jnumed.109.065904
13. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Гурчин А.Ф. Возможности позитронно-эмиссионной томографии с ^{11}С-метионином в распознавании псевдопрогрессии церебральных глиом после комбинированного лечения. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2014;78(4):50-58.
Skvortsova TYu, Brodskaya ZL, Gurchin AF. Vozmozhnosti pozitronno-emissionnoj tomografii s ^{11}C-metioninom v raspoznavanii psevdoprogressii tserebral'nykh gliom posle kombinirovannogo lecheniya. *Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko.* 2014;78(4):45-52. (In Russ.)
14. Sadeghi N, Salmon I, Decaestecker C, Levivier M, Metens T, Wikler D, Denolin V, Rorive S, Massager N, Baleriaux D, Goldman S. Stereotactic Comparison among Cerebral Blood Volume, Methionine Uptake, and Histopathology in Brain Glioma. *American Journal of Neuroradiology.* 2007;28(3):455-461.
15. Galldiks N, Ullrich R, Schroeter M, Fink G, Kracht L. Volumetry of [^{11}C]-methionine PET uptake and MRI contrast enhancement in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;37(1):84-92. https://doi.org/10.1007/s00259-009-1219-5
16. Berntsson SG, Falk A, Savitcheva I, Godau A, Zetterling M, Hesselager G, Alafuzoff I, Larsson EM, Smits A. Perfusion and diffusion MRI combined with ^{11}C-methionine PET in the preoperative evaluation of suspected adult low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2013;114(2):241-249. https://doi.org/10.1007/s11060-013-1178-3
17. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S. Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg.* 2001;95(5):746-750. https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.5.0746
18. Tsuyuguchi N, Takami T, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K, Nishikawa M, Ohata K, Torii K, Morino M, Nishio A, Hara M. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery — In malignant glioma. *Ann Nucl Med.* 2004;18(4):291-296. https://doi.org/10.1007/bf02984466
19. Пронин А.И., Долгушин М.Б., Люосев А.С., Оджарова А.А., Невзоров Д.И., Нечипай Э.А., Гаспарян Т.Г. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФЭТ у пациента с глиомой головного мозга (случай из практики и обзор литературы). *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2018;82(2):95.
Pronin AI, Dolgushin MB, Lyuosev AS, Odzharova AA, Nevzorov DI, Nechipay EA, Gaspayan TG. Capabilities of ^{18}F-FET PET/CT in a patient with brain glioma (a case report and literature review). *Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko.* 2018;82(2):95. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/oftalma201882295-99
20. Galldiks N, Langen K, Pope W. From the clinician's point of view — What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors? *Neuro-oncology.* 2015;17(11):1434-1444. https://doi.org/10.1093/neuonc/nov118
21. Cicone F, Minniti G, Oliva MA, Carideo L, Prior JO, Scopinaro F, Giangaspero F, Arcella A. Expression of large neutral amino acid transporters LAT1 and LAT2 in medulloblastoma. *Brain Tumor Pathol.* 2017;34(4):179-181. https://doi.org/10.1007/s10014-017-0296-6
22. Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, Chatel M, Theron J, Darcel F, Syrota A. [^{11}C]L-methionine uptake in gliomas. *Neurosurgery.* 1989;25(5):720-728. https://doi.org/10.1097/00006123-198911000-00006
23. Kato T, Shinoda J, Oka N, Miwa K, Nakayama N, Yano H, Maruyama T, Muragaki Y, Iwama T. Analysis of ^{11}C-methionine Uptake in Low-Grade Gliomas and Correlation with Proliferative Activity. *American Journal of Neuroradiology.* 2008;29(10):1867-1871. https://doi.org/10.3174/ajnr.a1242
24. Saito T, Maruyama T, Muragaki Y, Tanaka M, Nitta M, Shinoda J, Aki T, Iseki H, Kurisu K, Okada Y. ^{11}C-Methionine Uptake Correlates with Combined 1p and 19q Loss of Heterozygosity in Oligodendroglial Tumors. *American Journal of Neuroradiology.* 2012;34(1):85-91. https://doi.org/10.3174/ajnr.a3173
25. Giammarile F, Cinotti LE, Jouvet A, Ramackers JM, Saint Pierre G, Thiesse P, Jouanneau E, Guyotat J, Pelissou-Guyotat I, Setiey A, Honnorat J, Le Bars D, Frappaz D. High and Low Grade Oligodendrogliomas (ODG): Correlation of Amino-Acid and Glucose Uptakes Using PET and Histological Classifications. *J Neurooncol.* 2004;68(3):263-274. https://doi.org/10.1023/b:neon.0000033384.43417.82
26. Qiao Z, Zhao X, Wang K, Zhang Y, Fan D, Yu T, Shen H, Chen Q, Ai L. Utility of Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion-Weighted MR Imaging and ^{11}C-Methionine PET/CT for Differentiation of Tumor Recurrence from Radiation Injury in Patients with High-Grade Gliomas. *American Journal of Neuroradiology.* 2019;40(2):253-259. https://doi.org/10.3174/ajnr.a5952

Поступила 13.07.2019
Received 13.07.2019
Принята к печати 08.08.2019
Accepted 08.08.2019