

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В НЕЙРООНКОЛОГИИ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{18}F -ФТОРЭТИЛТИРОЗИНОМ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ

А.В. Парнас¹, В.С. Ильяков¹, А.И. Михайлов^{1,2}, М.Б. Долгушин^{1,3}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

² АО «Европейский Медицинский Центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Парнас Александр Вадимович alexandrparnas@gmail.com

Реферат

Метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), дает возможность оценить не только анатомические и структурные, но и метаболические изменения в опухолевом образовании. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозином (^{18}F -ФЭТ) базируется на оценке транспорта в тканях аминокислоты тирозина, меченной ^{18}F .

Точная оценка степени злокачественности опухоли по шкале Grade I–IV является важным этапом для оценки прогноза и назначения лечения пациентам с глиальными неоплазиями. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет получить информацию о метаболизме в опухолевой ткани и определить зоны наибольшей пролиферативной активности. Применение ^{18}F -ФЭТ позволяет не только провести дифференциальную диагностику и оценку степени злокачественности глиом, но и улучшить навигацию при биопсии, точнее спланировать лучевую терапию, а также оценить эффективность лечения.

Помимо глиальных новообразований, актуальной проблемой нейроонкологии являются метастатические поражения головного мозга. Большое значение для прогноза и терапевтической тактики ведения больного имеет посттерапевтическая дифференциальная диагностика рецидива метастатического поражения, постлучевых и смешанных изменений. Применение ^{18}F -ФЭТ показало высокую специфичность получаемых диагностических данных для определения оптимального места биопсии и для планирования лучевой терапии, а также для дифференциации изменений при подозрении на рецидив опухоли.

Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ показала высокую эффективность в дифференциальной диагностике активно пролиферирующих новообразований от условно доброкачественных опухолей, а также от проявлений ятрогенного характера, прежде всего, после лучевого воздействия.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФЭТ, глиома, метастазы, головной мозг, некроз, стереотаксическая радиохirurgия

Для цитирования: Парнас А.В., Ильяков В.С., Михайлов А.И., Долгушин М.Б. Современный взгляд на использование в нейроонкологии позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фторэтилтирозином, совмещенной с компьютерной томографией. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(2):31-42.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-31-42

Введение

Согласно данным Международного агентства по исследованию рака (IARC) (GLOBOCAN 2018), за 2018 г. в мире было зарегистрировано 296 851 новых случаев неопластического поражения центральной нервной системы (ЦНС), со среднегодовым приростом заболеваемости 1,6 % [1]. В России в 2018 г. зарегистрировано 8 873 новых случаев опухолевого поражения ЦНС, среднегодовой прирост заболеваемости аналогичен общемировому [2]. Опухоли мозга являются одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний среди мужчин старше 40 и женщин моложе 20 лет [3, 4].

Новообразования ЦНС включают в себя первичные опухоли, произрастающие из тканей головного мозга, и метастатические поражения. Источником метастазов являются другие, экстракраниальные неоплазии, причем первичный очаг при метастатическом поражении головного мозга остается не выявленным в 15 % случаев. Следует отметить, что метастатические поражения встречаются чаще, чем первичные опухоли [3–5].

Среди первичных опухолей ЦНС наиболее часто встречаются глиомы — 45–50 % от всех первичных неоплазий головного мозга, второе место занимают менингиомы — 15 % от всех первичных опухолей. Опухоли других типов встречаются значительно реже [4].

Согласно классификации ВОЗ опухолей центральной нервной системы от 2016 г., выделяют 4 степени злокачественности опухолей ЦНС — от Grade I (наиболее доброкачественной) до Grade IV (наиболее злокачественной). Степень определяется гистологически и зависит от таких характеристик опухоли, как митотическая активность, плеоморфизм, клеточная атипия и неоангиогенез. От степени злокачествен-

ности глиальных неоплазий напрямую зависят прогноз и течение заболевания [4–6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием является стандартным методом для диагностики и оценки эффективности терапии как первичных, так метастатических очагов в головном мозге. Результативность этого метода зависит от проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и васкуляризации опухоли. В то же время, посттерапевтические изменения в ткани головного мозга и опухолевых массах (антиангиогенный эффект бевацизумаба [7], постлучевые изменения) могут расцениваться как псевдопрогрессия, либо как псевдоответ [7–10]. В связи с этим в последние годы, в диагностике поражений ЦНС увеличивается роль радиоизотопных методик, в том числе позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с мечеными аминокислотами, такими как ^{11}C -метионин (^{11}C -МЕТ) и ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ) [9, 10].

Позитронная эмиссионная томография является методом визуализации, позволяющим оценить *in vivo* молекулярные и биохимические процессы, происходящие в органах и тканях человека. Наиболее востребованным радиофармпрепаратом (РФП) в онкологии является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), но высокое физиологическое накопление в интактных тканях головного мозга (фоновое накопление) и переменный уровень накопления в метастазах ограничивают его применение для диагностики опухолевых поражений головного мозга [11, 12]. Данное ограничение касается и дифференциальной диагностики продолженного роста опухоли и лучевого некроза. Это привело к разработке и последующему внедрению других РФП, в частности на основе аминокислот и их аналогов [12–14]. Такие РФП, как ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФЭТ, обладают способностью проникать через ГЭБ при от-

носителем низком фоновом накоплении в неповрежденных тканях головного мозга, что дает возможность эффективно использовать их в диагностике интракраниальных опухолевых поражений.

Известно, что поглощение РФП на основе аминокислот клетками является специфичным процессом и реализуется с помощью системы транспортных белков LAT1-LAT4 [15, 16]. Благодаря повышенной активности L-аминокислотных транспортеров в работе ГЭБ, а также гиперэкспрессии рецепторов LAT1-2 в глиобластомах, ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ и другие ПЭТ-трейсеры на основе аминокислот представляются наиболее подходящими РФП для диагностики опухолей головного мозга [17].

В то же время, ^{11}C -МЕТ, используемый в клинической практике с 1980–90 гг., обладает рядом недостатков. Короткий период полураспада ^{11}C — 20,3 мин (по сравнению с ^{18}F — 109,7 мин) ограничивает применение этого препарата для центров, не имеющих собственного циклотрона. Кроме того, описано повышенное накопление ^{11}C -МЕТ в очагах воспаления (за счет захвата макрофагами и гранулоцитами), во внутримозговых гематомах, при повреждении ГЭБ, в неизменных железах внутренней секреции, в том числе в гипофизе [16, 20]. В отличие от ^{11}C -МЕТ, ^{18}F -ФЭТ не участвует в синтезе белков и является маркером транспорта аминокислот [18, 19]. Есть предположения, что ^{18}F -ФЭТ в первую очередь транспортируется при посредничестве транспортной системы LAT2, что снижает уровень его накопления в очагах воспаления [16, 21]. Еще одним преимуществом ^{18}F -ФЭТ является более длительный период полураспада, что позволяет проводить многоэтапные и динамические исследования [4, 8–10, 22]. Таким образом, ^{18}F -ФЭТ является наиболее предпочтительным РФП для диагностики опухолевых процессов в ЦНС.

Глиомы

Глиальные новообразования являются первичными опухолями ЦНС. Гистологически они имеют схожие характеристики с нормальными глиальными клетками и обычно называются в соответствии с этими сходствами. Однако до сих пор достоверно не установлено, развиваются ли они из нормальных глиальных клеток, клеток-предшественников, стволовых клеток или других типов клеток [23–25].

Точная оценка степени злокачественности опухоли по Grade I–IV является важным этапом для оценки прогноза и назначения лечения пациентам с глиальными неоплазиями. Опухолевый процесс при глиомах Grade I–II (астроцитомы и олигодендроглиомы) является условно доброкачественным, с длительным течением и благоприятным прогнозом [25–28], в то время как глиальные опухоли Grade III–IV (в частности, анапластические астроцитомы и глиобластомы) отличаются плохим клиническим прогнозом и фульминантным течением со средней медианой выживаемости 2–3 года для Grade III, и около 16 мес для Grade IV [24–30]. Несмотря на решающую роль биопсии, предпринимаются попытки разработки неинвазивного метода определения степени злокачественности, который коррелировал бы с результатами гистологических исследований [4, 31]. Многообещающие результаты в данном направлении показывает ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ.

Применение ^{18}F -ФЭТ позволяет проводить многоэтапные или динамические исследования, что значительно повышает чувствительность метода. В большинстве работ описывается высокое раннее накопление РФП в злокачественных глиомах (Grade III–IV) с наибольшими пиковыми значениями как maxSUV , так и отношения накопления РФП в патологическом очаге и в неизмененном веществе головного мозга на первых минутах исследования с последующим «вымыванием» в пределах 40 мин — авторы связывают это с разру-

шением ГЭБ [32]. Существуют различные подходы для сбора данных — динамическое сканирование с момента введения до 40–60 мин, многоэтапные протоколы от 3 до 16 этапов [14, 19, 33]. Особенно значимым в клинической практике становится увеличение чувствительности при оценке динамики удержания РФП у пациентов с низким уровнем накопления ^{18}F -ФЭТ, результаты которых могут ошибочно трактоваться при учете только статических изображений [34].

С целью оптимизации временных затрат и снижения лучевой нагрузки на пациента А.И. Пронин и соавт. предложили трехэтапный метод сканирования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ, сопоставимый по диагностической точности с методиками других авторов [10, 12, 35]. Исследование проводится в 3 этапа: первый этап — сразу после внутривенного введения ^{18}F -ФЭТ, второй и третий этапы — через 10 и 40 мин от момента начала введения РФП [26, 35]. Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ с использованием трехэтапного протокола позволяет оценить не только уровни фиксации РФП, но и тенденцию накопления/вымывания РФП, отношение уровня накопления РФП в области интереса к уровню в неизменных тканях головного мозга (Tumor to Brain (Background) Ratio — TBR) [15, 18], что значительно повышает диагностическую точность метода [26, 35]. Множество исследований демонстрирует, что анализ изменений вектора значений TBR а также различия в степени накопления РФП (maxSUV) при динамическом исследовании с ^{18}F -ФЭТ позволяют четко дифференцировать между собой глиомы Grade I–II и Grade III–IV [26, 35]. Исследователи выделили три вида динамических кривых при графической оценке значений TBR на каждом из этапов сканирования:

- со снижением TBR от первого этапа к третьему;
- с формированием плато TBR;
- с повышением TBR от первого этапа к третьему.

Стоит отметить, что при значениях $\text{TBR} > 1,5$ на первом этапе обычно выявляется устойчивая тенденция к формированию только вектора первого типа, характерного для более злокачественного течения процесса. Среди пациентов с глиомами Grade III–IV отмечаются также более высокие значения maxSUV на каждом из этапов. Во всех случаях в группе пациентов с глиомами Grade III–IV отмечается общая тенденция к снижению maxSUV от первого этапа к третьему, и, в отличие от группы пациентов с глиомами Grade I–II, векторов третьего типа (с динамическим увеличением значений TBR) получено не было. Также отмечается, что значения TBR меньше 2,25–2,57 для глиом Grade III–IV являются не характерными, что может быть использовано для дифференциальной диагностики глиом Grade I–II и III–IV [22, 26, 31–37].

Следует отметить, что при исследовании с ^{11}C -MET оценка динамики распределения и элиминации РФП не представляется возможной из-за короткого периода полураспада ^{11}C [12, 35].

Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет получить информацию о метаболизме в опухолевой ткани и определить зоны наибольшей пролиферативной активности [38]. Множественные исследования подтверждают эффективность этого диагностического метода при определении наиболее активного участка опухоли для биопсии, что делает возможным получение гистологического материала наиболее злокачественной части новообразования [39–43]. Проведение биопсии по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет точнее установить степень злокачественности глиомы (в том числе для неконтрастируемых при МРТ опухолей), что значительно влияет на прогноз и тактику лечения пациентов [39, 42].

Достоверное определение границ опухолевого очага является ключевым моментом в планировании и проведении хирургического лечения и дистанционной лучевой терапии [7, 22, 44], в том числе и повторной при глиомах Grade III–IV [22, 45]. В различ-

ных исследованиях указывается на увеличение границ и объёма очагов неоплазии при использовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ по сравнению с контрастируемой МРТ, что указывает на недооценку последним методом истинного объёма опухоли [19, 22, 32, 46]. Однако без дальнейших исследований нельзя оценить влияние планирования лучевой терапии с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ на выживаемость пациентов [7].

В сравнительном исследовании Mauger et al указывают, что до 33 % глиом с мутацией изоцитратдегидрогеназы (IDH) не захватывают аминокислоты, из-за чего ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ не всегда исключает наличие опухолевого поражения [48]. Однако для 91 % опухолей с IDH дикого типа ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ показало высокие результаты [47, 48].

Дифференциальная диагностика

Помимо глиальных новообразований, актуальной проблемой нейроонкологии являются метастатические поражения ЦНС. Любая злокачественная опухоль может метастазировать в головной мозг. У взрослых наиболее частыми источниками метастазов являются: рак легкого (36–64 %), рак молочной железы (15–25 %) и меланома (5–20 %). Реже источниками метастазов в порядке убывания могут быть: колоректальная карцинома, рак почки, предстательной железы, яичек, яичников и саркомы. По данным аутопсии, 60–85 % метастазов в мозге являются множественными. Большое значение для прогноза и терапевтической тактики ведения больного имеет посттерапевтическая дифференциальная диагностика рецидива метастатического поражения, постлучевых и смешанных изменений. В этой непростой задаче решающую роль играют различные методы нейровизуализации.

Методы лучевой диагностики (такие как МРТ и КТ) в первую очередь ориентированы на оценку структурных изменений в структуре опухоли. Возможности МРТ- и

КТ-методик зачастую ограничены невысокой специфичностью в выявлении микроструктурных и метаболических перестроек в опухолевой ткани, затрудняющих раннее выявление злокачественной трансформации. Накопление контрастного вещества при МРТ также не всегда является признаком злокачественности опухоли [18]. МРТ с контрастным усилением является стандартом для первичной диагностики метастатических опухолей в головном мозге. В дифференциальной диагностике первичных опухолей, метастазов и постлучевых изменений чувствительность и специфичность МРТ достигают 83,3 и 91,1 % соответственно. В ряде случаев требуется использование дополнительных диагностических методов дифференциальной диагностики. В дополнение к МРТ включение в диагностический алгоритм методов ядерной медицины оказывается особенно актуальным для оценки ответа метастатических опухолей на лечение, то есть выявления рецидивов и дифференциальной диагностики от постлучевых изменений [12]. Одним из таких современных методов является ПЭТ/КТ. Смешанные изменения характеризуются наличием остаточной опухолевой ткани на фоне преобладающих изменений некротического характера, что предполагает динамическое наблюдение. Некроз характеризуется отсутствием в патологическом участке активно пролиферирующих опухолевых клеток и может выявляться в достаточно широком временном диапазоне от нескольких месяцев до нескольких лет после проведения лучевой терапии и чаще связан с лучевым повреждением эндотелия сосудов [49, 50]. Все шире для нейровизуализации используется ^{18}F -ФЭТ, применение которого показало высокую специфичность получаемых диагностических данных для определения оптимального места биопсии и планирования лучевой терапии, а также для дифференциации изменений при подозрении на рецидив опухоли [51, 52].

В работе [12] оценивались диагностические возможности ПЭТ/КТ в режиме трехэтапного сканирования с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике рецидивного течения и постлучевых изменений у больных с метастатическим поражением головного мозга после стереотаксической радиохирургии (СРХ). Все патологические очаги в зависимости от предполагаемой степени постлучевого патоморфоза были разделены на 3 группы: первая (с рецидивом) — наличие активно пролиферирующей опухолевой ткани, вторая (смешанного характера) — наличие пролиферирующих опухолевых клеток на фоне преобладания некротических изменений, третья (некроз) — отсутствие в патологическом узле опухолевых клеток [11, 13, 53–58]. При анализе 48 патологических очагов были получены следующие результаты: рецидив был выявлен в 22 (46 %) очагах, смешанные изменения — в 19 (40 %) очагах, лучевой некроз — в 7 (14 %) очагах. Проллиферирующая опухолевая ткань метастазов (рецидив) характеризовалась значительно более высоким уровнем накопления РФП на всех этапах исследования ($\text{maxSUV}_{1,2,3}$) по сравнению с изменениями смешанного характера и лучевым некрозом. Показатели $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ в наблюдениях со смешанными и некротическими изменениями имели близкие количественные значения и коррелировали на трех этапах. При числовой оценке значений $\text{TBR}_{1,2,3}$ с акцентом на значения на первом этапе исследования и их динамических изменений от первого этапа к третьему (тип кривой) были получены следующие три типа кривых:

- I тип — повышение на первом этапе и непрерывное снижение к третьему;
- II тип — повышение от первого этапа ко второму со снижением к третьему;
- III тип — непрерывное повышение от первого этапа к третьему.

Рецидив характеризовался более высокими средними значениями $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ и

$\text{TBR}_{1,2,3}$ в сравнении с постлучевыми и смешанными изменениями. Анализ значения TBR и характера кривой активность–время на трех этапах исследования позволяет нивелировать сопутствующие физиологические или постлучевые изменения в условно непораженном веществе мозга. Наиболее точные данные о природе выявленных изменений дает анализ TBR_1 (первый этап исследования). Значение $\text{TBR}_1 \geq 2,0$ определялось при рецидиве метастазов, при смешанных изменениях и некрозе значение не превышало 2,0. Применение графического анализа динамики $\text{TBR}_{1,2,3}$ (тип кривой) позволяет получить дополнительную информацию о генезе изменений — при рецидиве метастазов наблюдались кривые I и II типов. Несмотря на то, что смешанные и некротические изменения очень близки как по показателям maxSUV , так и по TBR на трех этапах, анализ кривой и в этом случае позволяет провести дифференциацию — при первых наблюдались кривые I и II типов, при лучевом некрозе — только кривая III типа (с акцентом на $\text{TBR}_1 < 2,0$ при указанных изменениях).

Таким образом, комплексный анализ значения TBR_1 и типа кривой является более точным критерием, чем оценка значений $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ в патологическом участке. В случае выявления рецидива ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -ФЭТ позволяет определить наиболее активный участок, что играет важную роль при планировании повторной СРХ. Наличие изменений смешанного характера и тип кривой $\text{TBR}_{1,2,3}$ имеют прогностический характер и в большинстве случаев подразумевают необходимость динамического контроля [12].

В сравнительном исследовании [59] ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФЭТ в опухолевых и воспалительных клетках было показано, что накопление ^{11}C -МЕТ значительно выше, чем ^{18}F -ФЭТ для клеток обоих типов. Интенсивность накопления ^{11}C -МЕТ в воспаленных клетках была выше, чем

в опухолевых, в то время как фиксация ^{18}F -ФЭТ была выше именно в опухолевых клетках, нежели в клетках с воспалением. Неопухолевые изменения, накапливающие МР-контрастный препарат за счет повреждения ГЭБ, обычно характеризуются либо полным отсутствием накопления ^{18}F -ФЭТ, либо его минимальными значениями [33]. В мировой литературе существует сравнительно мало исследований определения диагностической значимости ^{18}F -ФЭТ при метастазах в головном мозге после проведения СРХ.

Так, по данным [60], у 3 больных с гистологически подтвержденным рецидивом метастазов средний уровень накопления ^{18}F -ФЭТ составил $2,7 \pm 1,8$. В исследовании [61] в случаях подтвержденных рецидивов метастазов (клинически или по данным биопсии) после СРХ ($n = 9$) средний уровень накопления ^{18}F -ФЭТ в патологическом очаге составил $2,1 \pm 0,6$. У 4 пациентов с подтвержденным лучевым некрозом средний уровень накопления ^{18}F -ФЭТ составил $1,5 \pm 0,3$. Эти данные сопоставимы с более поздним исследованием 31 пациента с рецидивом метастазов и лучевым некрозом, где было показано, что при значениях $\text{TBR} > 1,9$ (рецидив) точность исследования повышается до 93 % [14]. По полученным данным, определение $\text{TBR}_{1,2,3}$ позволяет дифференцировать рецидивирующее течение метастатических опухолей в головном мозге от изменений смешанного характера и постлучевого некроза ввиду заметной разницы значений этого показателя для рецидива ($\geq 2,0$) и для смешанных и некротических изменений ($< 2,0$). Анализ динамики $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ не позволяет получить дополнительную информацию и лишен особого смысла в силу того, что все изменения в той или иной степени характеризовались повышением уровня накопления от первого этапа к третьему. Более достоверную информацию о характере изменений можно получить, анализируя тип кривых TBR

(которые в свою очередь показали высокую диагностическую точность в случаях как первичной диагностики глиом, так и при оценке их лечения и динамического наблюдения [33, 41, 60]), с акцентом на значение TBR на первом этапе (сразу после введения РФП), как было указано нами выше. Стоит добавить, что кривая II типа, наблюдаемая при рецидиве, связана с отсроченным пиковым временем достижения максимальной концентрации РФП в опухоли от момента введения РФП — так называемый Time To Peak (TTP) [16, 61]. Также необходимо отдельно подчеркнуть, что невысокие значения $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ и $\text{TBR}_{1,2,3}$ могут быть связаны с невыраженным объемом изучаемой зоны (менее 1 см^3) — в таких случаях необходимо ориентироваться на тип кривой, а не на количественные показатели.

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ показала высокую эффективность в дифференцировании активно пролиферирующих новообразований от условно доброкачественных опухолей, а также от проявлений ятрогенного характера, прежде всего, после лучевой терапии.

Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ с использованием многоэтапных протоколов позволяет оценить не только уровни фиксации РФП, но и тенденцию накопления/вымывания РФП, что отражает активность транспорта аминокислот и значимо повышает диагностическую точность метода. При оценке данных обязательным является не только оценка maxSUV в опухолевой ткани, но и определение значений TBR на всех этапах исследования. Проведение комплексных МРТ и ПЭТ/КТ-исследований с ^{18}F -ФЭТ в сложных диагностических случаях позволяет более точно определить объем и характер поражения и соответственно применить своевременное и максимально радикальное лечение.

Список литературы / References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356-87. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- Shooli H, Dadgar H, Wáng YJ, et al. An update on PET-based molecular imaging in neuro-oncology: challenges and implementation for a precision medicine approach in cancer care. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9(9):1597-610. DOI: 10.21037/qims.2019.08.16.
- Schroeder T, Bittrich P, Kuhne JF, et al. Mapping distribution of brain metastases: does the primary tumor matter? *J Neuro-Oncol.* 2020;147:229-35. DOI: 10.1007/s11060-020-03419-6.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3541-3. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6870.
- Jain R, Griffith B, Alotaibi F, et al. Glioma Angiogenesis and Perfusion Imaging: Understanding the Relationship between Tumor Blood Volume and Leakiness with Increasing Glioma Grade. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(11):2030-5. DOI: 10.3174/ajnr.A4405.
- Najjar AM, Johnson JM, Schellingerhout D. The Emerging Role of Amino Acid PET in Neuro-Oncology. *Bioengineering (Basel).* 2018;5(4):104. DOI: 10.3390/bioengineering5040104.
- Пронин АИ, Долгушин МБ, Мещерякова НА и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ при новообразовании головного мозга без патологического накопления контрастного вещества при МРТ (клиническое наблюдение). *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2019;2(3):95-100. [Pronin AI, Dolgushin MB, Meshcheriakova NA, et al. ^{18}F -FET PET/CT in Non-Enhancing Brain Tumor (Case Report). *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2019;2(3):95-100. (In Russ.)]. DOI: 10.1234/2587-7593-2019-2-3-95-100.
- Narang J, Jain R, Arbab AS, et al. Differentiating treatment-induced necrosis from recurrent/progressive brain tumor using nonmodel-based semi-quantitative indices derived from dynamic contrast-enhanced T_1 -weighted MR perfusion. *Neuro Oncol.* 2011;13(9):1037-46. DOI: 10.1093/neuonc/nor075.
- Люосев АС, Долгушин МБ, Пронин АИ и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике рецидивов и постлучевых изменений при метастатическом поражении головного мозга. *Медицинская визуализация.* 2016;(6):15-25. [Lyuosev AS, Dolgushin MB, Pronin AI, et al. PET/CT with ^{18}F -FET in Differential Diagnosis of Recurrence and Post-Radiation Changes in Metastatic Brain Lesions. *Medical Visualization.* 2016;(6):15-25. (In Russ.)].
- Patel TR, McHugh BJ, Bi WL, et al. A comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(10):1885-92. DOI: 10.3174/ajnr.A2668.
- Galldiks N, Stoffels G, Filss CP, et al. Role of O-(2-(^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J Nucl Med.* 2012;53(9):1367-74. DOI: 10.2967/jnumed.112.103325.
- Люосев АС, Долгушин МБ, Пронин АИ и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторэтилтирозином в диагностике лучевого некроза в височной доле головного мозга после лучевого лечения рака носоглотки (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2017;(5):18-28. [Lyuosev AS, Dolgushin MB, Pronin AI, et al. PET/CT with ^{18}F -Fluoroethyl-L-Tyrosine in Diagnosis of Radiation Necrosis of the Temporal Lobe after Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma (Clinical Case). *Medical Visualization.* 2017;(5):18-28. (In Russ.)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-5-18-28.
- Langen KJ, Hamacher K, Weckesser M, et al. O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol.* 2006;33(3):287-94. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002.
- del Amo EM, Urtti A, Yliperttula M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2. *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(3):161-74. DOI: 10.1016/j.ejps.2008.06.015.

18. Пронин АИ, Долгушин МБ, Люосев АС и др. 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):95-9. [Pronin AI, Dolgushin MB, Lyuosev AS, et al. Capabilities of ^{18}F -FET PET/CT in a patient with brain glioma (a case report and literature review). Burdenko's J Neurosurg. 2018;82(2):95-9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201882295-99.
19. Galldiks N, Lohmann P, Albert N, et al. Current status of PET imaging in neuro-oncology. Neurooncol Adv. 2019;1(1). DOI: 10.1093/onoajnl/vdz010.
20. Kits A, Martin H, Sanchez-Crespo A, et al. Diagnostic accuracy of ^{11}C -methionine PET in detecting neuropathologically confirmed recurrent brain tumor after radiation therapy. Ann Nucl Med. 2018;32(2):132-41. DOI: 10.1007/s12149-017-1227-7.
21. Stegmayr C, Bandelow U, Oliveira D, et al. Influence of blood-brain barrier permeability on O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine uptake in rat gliomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(3):408-16. DOI: 10.1007/s00259-016-3508-0.
22. Muoio B, Giovannella L, Treglia G. Recent Developments of ^{18}F -FET PET in Neuro-oncology. Curr Med Chem. 2018;25(26):3061-73. DOI: 10.2174/0929867325666171123202644.
23. Cahill D, Turcan S. Origin of Gliomas. Semin Neurol. 2018;38(1):5-10. DOI: 10.1055/s-0037-1620238.
24. Alcantara Llaguno SR, Parada LF. Cell of origin of glioma: biological and clinical implications. Br J Cancer. 2016;115(12):1445-50. DOI: 10.1038/bjc.2016.354.
25. Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, et al. Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. Neurotherapeutics. 2017;14(2):284-97. DOI: 10.1007/s13311-017-0519-x.
26. Пронин АИ, Долгушин МБ, Сашин ДВ и др. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фторэтилтирозином, совмещенная с компьютерной томографией, и перфузионная компьютерная томография в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга. Опухоли головы и шеи. 2019;9(4):24-31. [Pronin AI, Dolgushin MB, Sashin DV, et al. ^{18}F -fluoroethyltyrosine positron emission tomography combined with computed tomography and computed tomography perfusion in complex diagnostic of glial brain tumors. Head and Neck Tumors (HNT). 2019;9(4):24-31. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-4-24-31.
27. Wang TJC, Mehta MP. Low-Grade Glioma Radiotherapy Treatment and Trials. Neurosurg Clin N Am. 2019;30(1):111-8. DOI: 10.1016/j.nec.2018.08.008.
28. Semmel D, Ware C, Kim JY, et al. Evidence-based Treatment for Low-grade Glioma. Semin Oncol Nurs. 2018;34(5):465-71. DOI: 10.1016/j.soncn.2018.10.008.
29. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. Neurol Clin. 2016;34(4):981-98. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.014.
30. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. Handb Clin Neurol. 2016;134:71-95. DOI: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0.
31. Malkowski B, Harat M, Zyromska A, et al. The Sum of Tumour-to-Brain Ratios Improves the Accuracy of Diagnosing Gliomas Using ^{18}F -FET PET. PLoS One. 2015;10(10):e0140917. DOI: 10.1371/journal.pone.0140917.
32. 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;128(Pt 3):678-87. DOI: 10.1093/brain/awh399.
33. Pöpperl G, Götz 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 Molec Imaging. 2004; 31 (11): 1464-70. DOI: 10.1227/01.neu.0000171642.49553.b0.
34. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39(6):1021-29. DOI: 10.1007/s00259-012-2109-9.
35. Пронин АИ, Долгушин МБ, Люосев АС и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -Фторэтилтирозином (^{18}F -ФЭТ) в диагностике глиальных опухолей головного мозга. Вестник РОНЦ. 2016;27(4):110-8 [Pronin AI, Dolgushin MB, Lyosev AS, et al. PET/CT with ^{18}F -fluoro-ethyl-tyrosine (^{18}F -FET) in glial brain tumors diagnosis. Journal of N.N. Blokhin RCRC. 2016;27(4):110-8 (In Russ.)].
36. Rapp M, Heinzel A, Galldiks N, et al. Diagnostic performance of ^{18}F -FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. J Nucl Med. 2013;54(2):229-35. DOI: 10.2967/jnumed.112.109603.
37. Puranik AD, Boon M, Purandare N, et al. Utility of FET-PET in detecting high-grade gliomas presenting with equivocal MR imaging features. World J Nucl Med. 2019;18(3):266-72. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM_89_18.

38. la Fougère C, Suchorska B, Bartenstein P, et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol.* 2011;13(8):806-19. DOI: 10.1093/neuonc/nor054.
39. Plotkin M, Blechschmidt C, Auf G, et al. Comparison of F-18 FET-PET with F-18 FDG-PET for biopsy planning of non-contrast-enhancing gliomas. *Eur Radiol.* 2010;20(10):2496-502. DOI: 10.1007/s00330-010-1819-2.
40. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group and European Association for Neuro-Oncology Recommendations for the Clinical Use of PET Imaging in Gliomas. *Neuro Oncol.* 2016;18(9):1199-208. DOI: 10.1093/neuonc/now058.
41. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, et al. Hot spots in dynamic ¹⁸F-FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol.* 2011;13(3):307-16. DOI: 10.1093/neuonc/noq196.
42. Ragel BT, Ryken TC, Kalkanis SN, Ziu M, Cahill D, Olson JJ. The role of biopsy in the management of patients with presumed diffuse low-grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015;125(3):481-501. DOI: 10.1007/s11060-015-1866-2.
43. Dissaux G, Basse V, Schick U, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FET PET/CT in newly diagnosed WHO 2016 high-grade glioma. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(5):e19017. DOI: 10.1097/MD.00000000000019017.
44. Lohmann P, Stavrinou P, Lipke K, et al. FET PET reveals considerable spatial differences in tumour burden compared to conventional MRI in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):591-602. DOI: 10.1007/s00259-018-4188-8.
45. Piroth MD, Galldiks N, Pinkawa M, et al. Relapse patterns after radiochemotherapy of glioblastoma with FET PET-guided boost irradiation and simulation to optimize radiation target volume. *Radiat Oncol.* 2016;11:87. DOI: 10.1186/s13014-016-0665-z.
46. Nandu H, Wen PY, Huang RY. Imaging in neuro-oncology. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418759865. DOI: 10.1177/1756286418759865.
47. Vettermann F, Suchorska B, Unterrainer M, et al. Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic ¹⁸F- FET PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(12):2581-89. DOI: 10.1007/s00259-019-04477-3.
48. Maurer G, Brucker D, Stoffels G, et al. ¹⁸F- FET PET imaging in differentiating glioma progression from treatment-related changes — a single-center experience. *J Nucl Med.* 2019. DOI: 10.2967/jnumed.119.234757.
49. Oneschuk D, Bruera E. Palliative management of brain metastases. *Support Care Cancer.* 1998;6(4):365-72. DOI: 10.1007/s005200050178.
50. Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002;249(10):1357-69. DOI: 10.1007/s00415-002-0870-6.
51. Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *New Engl J Med.* 2010;362(12):1119-27. DOI: 10.1055/b-0034-78775.
52. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo J, et al. T₁/T₂ matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2010;66(3):486-92. DOI: 10.1227/01.neu.0000360391.35749.a5.
53. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2):291-8. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00507-6.
54. Ross DA, Sandler HM, Balter JM, et al. Imaging changes after stereotactic radiosurgery of primary and secondary malignant brain tumors. *J Neurooncol.* 2002;56(2):175-81. DOI: 10.1023/a:1014571900854.
55. Ильялов СР. Стереотаксическая радиохирургия внутримозговых метастазов рака с применением установки Гамма-нож: Дисс. канд. мед. наук. М., 2015. 148 с. [Ilyalov SR. Stereotactic Radiosurgery of Intracranial Cancer Metastases using Gamma-Knife. PhD Med. M. 2015. 148 p. (In Russ.)].
56. Насхлеташвили ДР, Банов СМ, Бекашев АХ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли. 2019;9:113-27. [Naskhletashvili DR, Banov SM, Bekyashev AH, et al. Practical recommendations for medicinal treatment of metastatic brain tumor. *Malignant Tumours.* 2019;9:113-27. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-113-127.
57. Shah R, Vattoth S, Jacob R, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics.* 2012;32(5):1343-59. DOI: 10.1148/rg.325125002.
58. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, et al. Differentiating tumor recurrence from treatment

- necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neurooncology*. 2013;16:nos307. DOI: 10.1093/neuonc/nos307.
59. Stöber B, Tanase U, Herz M, et al. Differentiation of tumour and inflammation: characterisation of [methyl-3H]-methionine (MET) and O-(2-[¹⁸F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) uptake in human tumour and inflammatory cells. *Eur J Nucl Med Molec Imaging*. 2006;3(8):932-9. DOI: 10.1007/s00259-005-0047-5.
60. Pichler R, Dunzinger A, Wurm G, et al. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions with unknown significance? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(8):1521-8. DOI: 10.1007/s00259-010-1457-6.
61. Cahill D, Turcan S. Origin of Gliomas. *Semin Neurol*. 2018;38(1):5-10. DOI: 10.1055/s-0037-1620238.

Вклад авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Contributions. Article was prepared with equal participation of the authors.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторах

Парнас Александр Вадимович — ординатор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, SPIN-код: 1797-3900, AuthorID: 1063530; e-mail: alexandrparnas@gmail.com.

Ильяков Вадим Сергеевич — ординатор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, SPIN-код: 5726-0148, e-mail: vadimilakov075@gmail.com.

Михайлов Азат Игоревич — к.м.н., ассистент кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; врач-радиолог, врач-рентгенолог отделения радионуклидной диагностики АО «Европейский Медицинский Центр»; SPIN-код: 7848-2364, AuthorID: 790859, e-mail: azatmihailov@gmail.com.

Долгушин Михаил Борисович — д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела радиоизотопной диагностики и терапии, зав. отделением ПЭТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. SPIN-код: 6388-9644, AuthorID: 168894, e-mail: mdlgushin@mail.ru.

NUCLEAR MEDICINE

A Modern View of the Use of Positron Emission Tomography with ^{18}F -fluoroethyltyrosine Combined with Computed Tomography in Neurooncology**A.V. Parnas, V.S. Iljakov, A.I. Mikhaylov, M.B. Dolgushin**

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education;
2/1, build.1 Barricadnaya str., Moscow, Russia 125993

² JSC «European Medical Center»;
35 Shchepkina str., Moscow, Russia 129090;

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478

Abstract

Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) allows for assessment of not only anatomical and structural, but also metabolic changes in tumor masses. ^{18}F -fluoroethyl tyrosine (^{18}F -FET) PET/CT is based on evaluation of transport of ^{18}F -labeled amino acid tyrosine in tissues.

Precise evaluation of brain tumor WHO Grade (I–IV) is a crucial step in assessment of prognosis and treatment planning for patients with glial neoplasms. ^{18}F -FET PET-tracer allows to carry out multi-stage and dynamic examinations, which significantly increases method's sensitivity. ^{18}F -FET PET makes it possible to acquire information about tumor tissue metabolism and to determine the most proliferatively active parts of neoplasm.

In addition to glial neoplasms, a topical matter of neuro-oncology is the metastatic lesions of the central nervous system. It is highly important for the prognosis and therapeutic tactics to differentiate between brain tumors recurrence, post-treatment changes and mixed lesions. The use of ^{18}F -FET PET-tracer provides high specificity of the obtained diagnostic data which allows for precise determination of an optimal biopsy site and radiation-treatment planning, as well as for differential diagnosis in cases of suspected tumor recurrence.

^{18}F -FET PET/CT demonstrated high efficiency in differentiation of actively proliferating neoplasms from conditionally benign tumors, as well as from manifestations of iatrogenic nature, primarily after radiation-treatment.

Key words: PET/CT, ^{18}F -FET, glioma, metastases, necrosis, stereotactic radiosurgery

For citation: Parnas AV, Iljakov VS, Mikhaylov AI, Dolgushin MB. A Modern View of the Use of Positron Emission Tomography with ^{18}F -fluoroethyltyrosine Combined with Computed Tomography in Neurooncology. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(2):31-42. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-2-31-42

Information about the authors:

A.V. Parnas, <https://orcid.org/0000-0002-2963-4176>

V.S. Iljakov, <https://orcid.org/0000-0002-5375-2498>

A.I. Mikhaylov, <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>

M.B. Dolgushin, <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>