

**М.Б. Долгушин, А.И. Пронин, Н.Б. Вихрова, Д.И. Невзоров, Э.А. Нечипай, Е.А. Кобякова,
Н.А. Мещерякова, П.Е. Тулин, А.А. Оджарова**

ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ С ^{18}F -ХОЛИНОМ ПРИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва.
E-mail: mdolgushin@mail.ru

Реферат

Цель: Оценить диагностическую ценность метода позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -холином у больных с глиальными опухолями головного мозга.

Материал и методы: В исследование включены результаты исследований ПЭТ/КТ и МРТ 30 пациентов с внутримозговыми опухолями: глиобластомы – у 9 (30 %), анапластические астроцитомы – у 9 (30 %), глиомы GrII – у 7 (23,3 %), доброкачественные астроцитомы GrI – у 5 (16,7 %). Всем пациентам было выполнено ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F -холином и минимум два исследования МРТ в динамике. ПЭТ/КТ проводили на аппарате Biograph mCT Siemens (КТ – 300 мА, 120 кВ, КТ в спиральном режиме: шаг среза при реконструкции 1,2 мм, ПЭТ – на 4-рядном кольце детекторов на основе ортосиликата лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) 21,6 см, время сканирования на первом этапе 5 мин/slab, на втором – 10 мин/slab). Первый этап проводили сразу после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) с помощью автоматического инжектора для РФП Intego 2010, второй – через 45–55 мин. Вводимая активность составляла 300 МБк. Количественную оценку maxSUV проводили offline на рабочей станции SyngoVia с использованием протокола Oncology.

Результаты: Наиболее высокие средние значения накопления РФП (maxSUV_1) были получены в анапластических астроцитомах и глиобластомах – 5,07 и 4,89 соответственно, наибольший средний прирост значений maxSUV_2 отмечался в глиобластомах – 15,46 %, наиболее низкие значения maxSUV_1 были в глиомах GrI – 0,76.

Выводы: ПЭТ/КТ-исследование с использованием различных РФП предоставляет уникальную информацию о функциональном состоянии опухолей по ряду биологических процессов. ^{18}F -холин – это мембранный маркер, который позволяет оценить активность формирования мембраны клетки. В неизменном веществе головного мозга ^{18}F -холин практически не накапливается. Методика двухэтапного ПЭТ-сканирования с ^{18}F -холином головного мозга у больных с внутримозговыми опухолями позволила предположить степень их злокачественности, которая зависит как от уровня накопления РФП на первом этапе, так и от степени увеличения значения на втором этапе. Таким образом, «прирост» значений maxSUV может иметь прогностическое значение в диагностике опухолевой активности новообразований головного мозга.

Ключевые слова: ПЭТ, ^{18}F -холин, глиома, головной мозг

Введение

Учитывая современные возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ), выявление патологических изменений в структурах головного мозга не составляет особых трудностей. Сложности возникают на этапе определения природы выявленных изменений, а именно при проведении дифференциальной диагностики между опухолевым и неопухолевым поражением, а при подозрении на неопластическую природу изменений – при определении степени злокачественности новообразования. Внедрение в повседневную практику таких методик, как МР-спектроскопия, МР-перфузия, диффузионно-взвешенная МР-томография (ДВИ), SWI, ASL, а также КТ-перфузия, позволяет количественно оценить гемодинамические свойства опухоли и в ряде случаев предположить ее гистологическую принадлежность.

МРТ и КТ позволяют визуализировать структурно-анатомические изменения в опухоли, такие как центральный некроз – повышение Lip-Lac комплекса на МР-спектрах (Lip-липидный, Lac – лактат), формирование патологических сосудистых структур (артериовенозные шунты) на SWI или повышение скорости кровотока – CBF (cerebral blood flow) в злокачественных опухолях. Небольшие размеры образований, наличие в них геморрагических изменений, базальное или конвексальное расположение (близость к костным структурам) ограничивают спектр возможностей МР и КТ-методик, вследствие чего полученные данные не всегда являются достаточными для проведения дифференциальной диагностики.

Метод позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) на сегодняшний день является одним из наи-

более активно развивающихся. Он предоставляет уникальную информацию о функциональном состоянии тканей, позволяя оценивать такие процессы, как метаболизм глюкозы, синтез белка / ДНК, скорость синтеза мембран клеток, ангиогенез или гипоксию и т.д. Оценка состояния этих процессов в головном мозге представляет значительный интерес как для дифференциальной диагностики внутримозговых опухолей, так и для дифференциации остаточной опухолевой ткани от посттерапевтических изменений.

В диагностике глиальных опухолей с использованием ПЭТ наиболее широкое применение получили радиофармпрепараты (РФП) на основе меченых аминокислот – ^{11}C -метионин, ^{18}F -тирозин [1–4]. Данные РФП позволяют оценивать скорость транспорта аминокислот, участвующих в делении ядра клетки и формировании цепей ДНК, на основании чего можно судить о пролиферативной активности ткани. Кроме того, низкий уровень поглощения аминокислот в нормальной ткани головного мозга при использовании указанных РФП позволяет четко отграничить опухоль от неизменной ткани головного мозга.

Одним из радиофармпрепаратов, вызывающих наибольший интерес и нашедших свое практическое применение в диагностике глиальных опухолей, является ^{18}F -холин (N,N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний). Это трейсер, позволяющий оценивать скорость формирования клеточных мембран. Холин включается в мембранные фосфолипиды в виде фосфатидилхолина, который является одним из основных компонентов билипидного слоя плазматических мембран в клетках млекопитающих. Как известно, клетки мозга взрослого человека практически не делятся, поэтому в неизменном мозговом веществе

^{18}F -холин или ^{11}C -холин практически не накапливаются. Впервые это было обнаружено Gauthier в 1985 г. [5]. Напротив, любые процессы, связанные с формированием «новых» клеток и их элементов в веществе головного мозга, приводят к повышенному накоплению указанного РФП.

Материал и методы

В данную работу были включены результаты ПЭТ/КТ и МРТ 30 пациентов с внутримозговыми опухолями: 9 – глиобластомы, 9 – анапластические астроцитомы, 7 – глиомы GrII, у 5 – доброкачественные астроцитомы GrI. У 14 пациентов была проведена гистологическая верификация после хирургического лечения, у 8 проведена пункционная биопсия, в остальных случаях диагноз основывался на данных динамических МРТ-исследований, включая МР-спектроскопию и ДВИ, а также на данных КТ-перфузии. Всем пациентам была выполнена ПЭТ с ^{18}F -холином и по два МРТ-исследования в динамике.

Наработку радионуклида ^{18}F проводили на циклотроне IBA Cyclone18/9. В качестве мишенного вещества использовали обогащенную воду по изотопу ^{18}O (H_2^{18}O). Синтез радиофармпрепарата осуществляли на двух автоматизированных модулях IBA SynthERA II, расположенных в защитном шкафу BBS. Процесс синтеза включал два основных этапа. На первом этапе – образование ^{18}F -фторбромметана [$\text{CH}_2^{18}\text{FBr}$] при реакции ^{18}F -фтора и дибромметана [CH_2Br_2], на финальном этапе – синтез ^{18}F -фторметилхолина [N,N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний] из промежуточного продукта ^{18}F -фторбромметана и диметиламиноэтанола. Очистку продукта проводили посредством поочередной промывки этанолом и водой.

ПЭТ/КТ-исследования выполнялись в два этапа на ПЭТ/КТ-томографе Biograph mCT фирмы Siemens (КТ – 300 мА, 120 кВ, в спиральном режиме: шаг среза при реконструкции 1,2 мм). ПЭТ проводили на 4-рядном кольце детекторов на основе ортосиликата лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) 21,6 см, продолжительность сканирования на первом этапе 5 мин/slab, на втором 10 мин/slab). Первый этап проводился сразу после внутривенного введения РФП пациенту, второй – через 45–55 мин после введения РФП. Введение РФП осуществлялось с помощью автоматического инъектора Intego 2010. Вводимая активность в среднем составляла 300 МБк. Количественная оценка maxSUV проводилась на рабочей станции Syngo Via с использованием протокола Oncology. Оценивались два параметра накопления РФП: maxSUV_1 – значения, фиксируемые на первом этапе (через 5 мин после введения), и maxSUV_2 – значения в динамике (через 45–55 мин после внутривенного введения РФП). Исследовались солидная часть опухоли и зона центрального некроза. Полученные значения сравнивались с фоновым накоплением РФП в контралатеральной области (в неизменном веществе головного мозга).

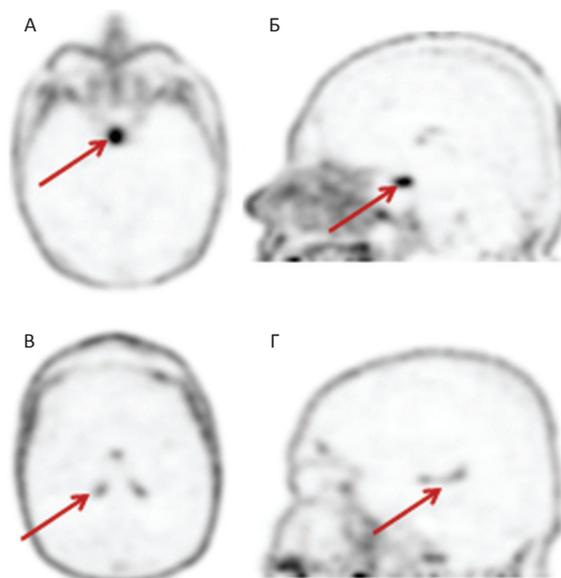


Рис. 1. ПЭТ-изображения в аксиальной проекции. На ПЭТ-томограммах отмечается физиологическое накопление ^{18}F -холина в гипофизе (А, Б) и хориоидальных сплетениях головного мозга (В, Г)

Также всем пациентам проводилась МРТ на томографе фирмы Siemens (Skyra) с магнитной индукцией 3 Тл. Стандартный МР-протокол включал T_1 , T_2 , ДВИ, FLAIR последовательности до внутривенного введения контрастного вещества и $T_1\text{wibe}$ (ширина шага 1,2 мм) после введения препарата Омнискан из расчета 0,1 мг/кг.

Результаты

У всех пациентов определялось физиологически повышенное накопление ^{18}F -холина в хориоидальных сплетениях головного мозга, крупных венозных синусах и гипофизе. На рис. 1 представлены ПЭТ-изображения головного мозга в норме; стрелками указано физиологическое накопление РФП в хориоидальных сплетениях и гипофизе. По данным ряда авторов, необходимая концентрация холин-содержащих РФП (^{11}C -холина и ^{18}F -холина) в веществе головного мозга достигается очень быстро (от 2 мин) после внутривенного введения [6, 7].

Проведен количественный анализ уровня накопления РФП в неизменном белом веществе больших полушарий головного мозга (далее – норма или фоновые значения). Средние значения maxSUV_1 составили 0,36 на 1 этапе, при этом на 2 этапе показатели maxSUV_2 либо незначительно снижались, либо оставались стабильными со средним значением – 0,27.

Показатель maxSUV_1 в мозжечке и стволе головного мозга (субтенториально) относительно больших полушарий был ниже, чем в других отделах, что может быть связано с менее активным кровоснабжением структур задней черепной ямки.

Во всех наблюдениях, включенных в исследование, отмечалось снижение показателей maxSUV_2 в неизменном веществе головного мозга (контралатеральные отделы). В солидной структуре опухолей значения

Таблица 1
Средние значения maxSUV_1 в солидном компоненте опухолей

Гистологический тип опухоли	Среднее значение maxSUV_1
Астроцитомы GrI	0,76
Астроцитомы GrII	1,43
Анапластическая астроцитома	5,07
Глиобластома	4,89

maxSUV_1 во всех наблюдениях выражено превышали показания, полученные в области непораженного вещества головного мозга, за исключением астроцитом GrI, где значения maxSUV_1 либо имели схожие показатели, либо превышали их незначительно. В некротических участках опухолей значения maxSUV_1 были ниже, чем в солидных фрагментах образования. Средние абсолютные значения maxSUV_1 в различных внутримозговых опухолях представлены в табл. 1.

Средние значения maxSUV_1 в структуре доброкачественных глиом (GrI) составляли 0,76, в одном наблюдении показатели maxSUV_1 были близки к показателям в неизменном мозговом веществе. Указанные показатели maxSUV отражают крайне низкую пролиферативную активность, что не требует немедленного хирургического вмешательства [3]. Динамические МРТ-исследования также не показали каких-либо изменений в течение 6 мес – ни со стороны структуры опухоли, ни при оценке ее размеров.

В наблюдениях пациентов с глиальными опухолями GrII значения maxSUV_1 превышали показатели нормы, средние значения maxSUV_1 составили 1,43. Показатели maxSUV_2 повышались неравномерно, в единичных наблюдениях достигали 16 % относительно первичных значений.

У пациентов с анапластическими астроцитомами (GrIII) и глиобластомами (GrIV) значения maxSUV_1 в солидной части опухолей значительно превышали показатели нормы и в среднем составляли 5,07 и 4,89 соответственно. Отмечалось выраженное увеличение показателей maxSUV_2 в динамике, что в процентном соотношении составило 11,3 % и 15,5 % соответственно. На рис. 2 представлено наблюдение пациента с глиобластомой левой височно-теменной области.

Солидный компонент опухоли характеризуется интенсивным накоплением контрастного вещества при МРТ-исследовании. В трех наблюдениях отмечалось несоответствие объема зоны патологического накопления контрастного вещества при МРТ и зоны повышенного накопления РФП, которая при ПЭТ была больше, что свидетельствует об инфильтративном характере роста опухоли.

Следует обратить внимание, что, несмотря на схожие значения maxSUV_1 в солидной структуре анапластического астроцитомы и глиобластомы, в структуре последних повышение данных показателей на 2 этапе (maxSUV_2) было всегда более выраженным, что подтверждает большую пролиферативную активность опухолевого процесса. При этом в наблюдениях пациентов с доброкачественными астроцитомами значения maxSUV_1 незначительно отличались от нормы. Это

позволило предположить низкую пролиферативную активность опухоли, следовательно, отсутствие необходимости назначения экстренного хирургического лечения. Однако даже незначительное повышение показателей все же свидетельствует в пользу активного опухолевого процесса, тем более, если эти показатели повышались от первого этапа сканирования ко второму.

Таким образом, повышенное накопление РФП в опухолях отображает наличие гиперметаболической ткани, в которой происходит активное деление клеток. Проведение двухэтапного исследования с анализом увеличения значений maxSUV_2 на втором этапе позволило отметить четкую зависимость степени злокачественности глиальных опухолей от динамики значений РФП. Обращает на себя внимание довольно большой прирост средних значений в астроцитомах GrII, возможно, связанный с выраженной гетерогенностью новообразований и потенциальным переходом в GrIII. Самые высокие показатели увеличения накопления РФП от первого этапа ко второму были отмечены при глиобластомах.

Обсуждение

Характерной особенностью радионуклидных методов, в том числе ПЭТ, является ориентация на визуальную и количественную оценку биологических процессов в клетке. Если при МРТ или КТ-перфузии мы можем предполагать степень злокачественности или жизнеспособности тканей опухоли по ее структурным

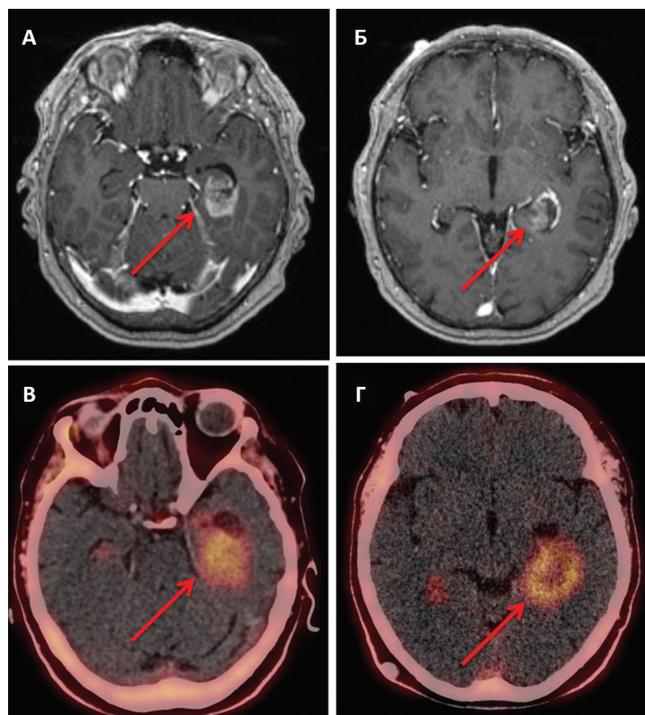


Рис. 2. Глиобластома височно-теменной области слева: МРТ (А, Б) и ПЭТ/КТ (В, Г) в аксиальной проекции. На T_1 -ВИ с контрастным усилением (А, Б) отмечается выраженное, преимущественно кольцевидное, накопление МР-контрастного препарата в объемном образовании височной и теменной долей слева, соответственно накоплению РФП (В, Г)

характеристикам или гемодинамическим показателям, то ПЭТ с ^{18}F -холином позволяет оценить интенсивность формирования клеточных мембран, в том числе клеток сосудов, еще до формирования патологической сосудистой сети. Кроме того, при ПЭТ-исследованиях металл или другие инородные тела в организме не являются противопоказаниями к проведению исследования и не дают искажений на изображениях, как при КТ или МРТ.

Основным компонентом клеточной мембраны является липидный бислой. Фосфолипид или фосфотидилхолин имеет гидрофильную «головку» и гидрофобный «хвост». Гидрофильные «головки» ориентированы на внешние слои мембраны (как на внутреннюю, так и на наружную поверхность клетки), гидрофобные хвосты внутрь самой мембраны. Один из самых распространенных элементов клеточных мембран – холин. В состав фосфолипидов холин включается в фосфорилированной форме. Одна из первых реакций АТФ-зависимого фосфорилирования в цепочки включения холина катализируется ферментом холинкиназой [8–10]. ^{18}F -холин – это флюорометилованный аналог холина, меченный радиоактивным ^{18}F . В головном мозге холин входит также в состав ацетилхолина, участвующего в передаче импульсов в холинэргических нервных окончаниях [11, 12]. В ряде работ отмечалось, что довольно большое количество холина аккумулируется в эндотелии церебральных сосудов [13–16]. Таким образом, фоновое накопление РФП обусловлено перечисленными выше структурами.

Холин не только является компонентом мембран, но он необходим и для транспорта веществ в клетку. Таким образом, при ПЭТ-исследованиях мы дополнительно можем судить об активности транспорта веществ, что не обязательно может быть связано с пролиферацией.

По результатам некоторых исследований, повышенное накопление ^{18}F -холина отмечается при воспалительных изменениях (включая васкулиты различной этиологии) [17]. Мы предположили, что накопление РФП и динамические изменения maxSUV при воспалительных и опухолевых процессах различны. Так, в зонах воспалительных изменений накопление РФП происходит в относительно стабильных количественных значениях, без существенной динамики показателей при сравнении SUV на двух этапах исследования. При доброкачественных внутримозговых опухолях абсолютные показатели SUV и их динамические изменения также должны быть невысоки. При злокачественных же новообразованиях, клетки которых интенсивно делятся, значения maxSUV должны быть высокими уже на первом этапе, с приростом показателей во времени [17–19].

ПЭТ-изображения опухолей с применением холин-содержащих РФП впервые были представлены на примере новообразований головного мозга и простаты с использованием ^{11}C -холина [20, 21], однако короткий период полураспада (20 мин) значительно ограничивал его применение на практике. Первое исследование

с ^{18}F -холином (период полураспада 110 мин) было проведено при раке предстательной железы в 2001–2002 гг. Nara и DeGrado [22, 23]. Первые работы по использованию холин-содержащих трейсеров в диагностике опухолей головного мозга начали публиковаться с 1997 г. [6, 20, 21, 24]. Авторами было отмечено, что концентрация РФП в соотношении 10:1 в опухоли и кортикальных отделах мозга достигаются уже на 5 минуте после введения ^{18}F -холина.

Большой интерес представляют работы по использованию ^{18}F -холина в дифференциальной диагностике метастатических и внутримозговых опухолей, где были показаны не только более высокие значения SUV в метастатических опухолях, но и признаки перитуморального накопления при глиобластомах, превышающие площадь зоны патологического накопления контрастного вещества при МРТ, что подтверждает теорию инфильтративного распространения глиом [25–30].

Заключение

Применение двухэтапной методики ПЭТ-сканирования головного мозга с ^{18}F -холином у больных с внутримозговыми неопластическими процессами позволяет предположить степень злокачественности опухоли, которая зависит как от уровня накопления РФП на первом этапе, так и от степени увеличения этих значений в динамике. Прирост значений maxSUV может иметь прогностическое значение при диагностике опухолевой активности новообразований. Полученные данные открывают широкие перспективы для применения ^{18}F -холина в неинвазивном определении биологических свойств опухоли, а также для оценки локально достигнутого эффекта на фоне проводимой терапии. Комплексное использование методов МРТ и ПЭТ с ^{18}F -холином несомненно повышает качество диагностики, а в некоторых случаях позволяет исключить необходимость проведения биопсии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wester H.J., Herz M., Weber W. et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging // J. Nucl. Med. 1999. Vol. 40. P. 205–212.
2. Langen K.J., Jarosch M., Muhlensiepen H. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas // Nucl. Med. Biol. 2003. Vol. 30. P. 501–508.
3. Moore K.R., Harnsberger H.R., Shelton C., Davidson H.C. “Leave me alone” lesions of the petrous apex // Amer. J. Neuroradiol. 1998. Vol. 19. P. 733–738.
4. Pyka T., Gempt J., Hiob D. et al. Textural analysis of pretherapeutic [^{18}F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2016. Vol. 43. P. 133–141.
5. Gauthier S., Diksic M., Yamamoto L. et al. Positron emission tomography with [^{11}C]choline in human subjects // Can. J. Neural. Sci. 1985. Vol. 12. P. 214.
6. De Grado T.R., Baldwin S.W., Wang S. et al. Synthesis and evaluation of ^{18}F -labeled choline analogs as oncologic PET tracers // J. Nucl. Med. 2001. Vol. 42. P. 1805–1814.
7. Haubrich D.R., Wang P.F.L., Wedeking P.W. Distribution and metabolism of intravenously administered choline[methyl- ^3H]

- and synthesis *in vivo* of acetylcholine in various tissues of guinea pigs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975. Vol. 193. P. 246–255.
8. Katz-Brull R., Degani H. Kinetics of choline transport and phosphorylation in human breast cancer cells; NMR application of the zero transmethod // *Anticancer Res.* 1996. Vol. 16. P. 1375–1380.
 9. Nakagami K., Uchida T., Ohwada S. et al. Increased choline kinase activity and elevated phosphocholine levels in human colon cancer // *Jpn. J. Cancer Res.* 1999. Vol. 90. P. 419–424.
 10. Ramirez de Molina A., Rodriguez-Gonzalez A., Gutierrez R. et al. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 296. P. 580–583.
 11. Yavin I. Regulation of phospholipid metabolism in differentiating cells from rat brain cerebral hemispheres in culture: patterns of acetylcholine, phosphocholine and choline phosphoglycerides labeling from [C]cholin // *J. Biol.* 1976. Vol. 251. P. 1392–1397.
 12. Slack B.E., Richardson U., Nitsch R.M., Wurtman R.J. Dioctanoylglycerol stimulates accumulation of [methyl-¹⁴C]choline and its incorporation into acetylcholine and phosphatidylcholine in a human cholinergic neuroblastoma cell line // *Brain Res.* 1972. Vol. 585. P. 169–176.
 13. Amane S.P., Honig M.A., Milner T.A. et al. Sites of acetylcholine synthesis and release associated with microvessels in cerebral cortex: ultrastructural and neurochemical studies // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1987. Vol. 7. P. 5330.
 14. Hamel E., Assumel-Luridin C., Edvinsson L. et al. Neuronal versus endothelial origin of vasoactive acetylcholine in pial vessels // *Brain Res.* 1987. Vol. 420. P. 391–396.
 15. Estrada C., Bready J., Berliner J., Cancilla P.A. Choline uptake by cerebral capillary endothelial cells in culture // *J. Neurochem.* 1990. Vol. 54. P. 1467–1473.
 16. Galea E., Estrada C. Ouabaine-sensitive choline transport system in capillaries isolated from bovine brain // *J. Neurochem.* 1992. Vol. 59. P. 936–941.
 17. Wyss M. T., Spaeth N., Biollaz G. et al. Uptake of ¹⁸F-Fluorocholine, ¹⁸F-FET, and ¹⁸F-FDG in C6 gliomas and correlation with ¹³¹I-SIP(L19), a marker of angiogenesis // *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48. № 4. P. 608–614.
 18. Vanpouille C., Le Jeune N., Kryza D. et al. Influence of multidrug resistance on ¹⁸F-FCH cellular uptake in a glioblastoma model // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009. Vol. 36. № 8. P. 1256–1264.
 19. Assimakopoulos A., Polyzoidis K., Sioka C. Positron emission tomography imaging in gliomas // *Neuroimmunol. Neuroinflammation.* 2014. Vol. 1. № 3. P. 107–114.
 20. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline // *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39. P. 990–995.
 21. Hara T., Kosaka N., Shinoura N. et al. PET imaging of brain tumor with [methyl-¹¹C]choline // *J. Nucl. Med.* 1997. Vol. 38. P. 842–847.
 22. Hara T., Kosaka N., Kishi H. Development of ¹⁸F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: Synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging // *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 43. P. 187–199.
 23. De Grado T.R., Coleman R.E., Wang S. et al. Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: Initial findings in prostate cancer // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. P. 110–117.
 24. Shinoura N., Nishijima M., Hara T. et al. Brain tumors: detection with C-11 choline PET // *Radiology.* 1997. Vol. 202. № 2. P. 497–503.
 25. Kwee S.A., Ko J.P., Jiang C.S. et al. Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET // *Radiology.* 2007. Vol. 244. P. 557–565.
 26. Ohtani T., Kurihara H., Ishiuchi S. et al. Brain tumour imaging with carbon-11 choline: Comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging // *Eur. J. Nucl. Med.* 2001. Vol. 28. P. 1664–1670.
 27. Goebell E., Paustenbach S., Vaeterlein O. et al. Low-grade and anaplastic gliomas: Differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging // *Radiology.* 2006. Vol. 239. P. 217–222.
 28. Provenzale J.M., McGraw P., Mhatre P. et al. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging // *Radiology.* 2004. Vol. 232. P. 451–460.
 29. Burtcher I.M., Skagerberg G., Geijer B. et al. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: An evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings // *Amer. J. Neuroradiol.* 2000. Vol. 21. P. 84–93.
 30. Herholz K. Brain tumors: an update on clinical PET research in gliomas // *Semin. Nucl. Med.* 2017. Vol. 47. P. 5–17.

¹⁸F-choline PET/CT in Cerebral Gliomas

M.B. Dolgushin, A.I. Pronin, N.B. Vihrova, D.I. Nevzorov, E.A. Nechipai, E.A. Kobayakova, N.A. Meshcheryakova, P.E. Tulin, A.A. Odzharova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Moscow, Russia. E-mail: mdolgushin@mail.ru

Abstract

Purpose: To evaluate the diagnostic value of PET with ¹⁸F-choline in patients with glial brain tumors.

Material and methods: The analysis was based on data generated from PET/CT and MRI examinations of 30 patients with intracerebral tumors: glioblastomas – 9 (30 %) cases, anaplastic astrocytomas – 9 (30 %) cases, gliomas GrII – 7 (23.3 %) cases, benign astrocytomas GrI – 5 (16.7 %) cases. All patients with brain neoplasms underwent a selective brain ¹⁸F-choline PET/CT and MRI follow up at minimum two time points: for at least 6 months. All PET/CT studies were performed with Biograph mCT Siemens (multidetector (64) helical CT scanner, 120 kV, 300 mA, slice thickness 1.2 mm; PET acquisitions occurred at 4 ring positions (48 lutetium orthosilicate based units each), scan slab – 21.6 cm, at the first stage 5 min / slab, the second 10 min / slab). The first registration was performed immediately after intravenous injection of the radiopharmaceutical (RP) using an automatic RP injector Intego 2010. Then patients were scanned again with the same protocol 45–55 min after injection. Administered activity was 300 MBq. Images visually and semiquantitatively assessed, with maximum standardized uptake value registration (maxSUV₁ – on the first stage and maxSUV₂ – on the second), was performed offline on a SyngoVia workstation using Oncology protocol.

Results: The highest average maxSUV₁ were observed in anaplastic astrocytomas and glioblastomas – 5.07 and 4.89, respectively, but the highest average growth (in %) of maxSUV₂ observed in glioblastomas – 15.46 %. The lowest maxSUV₁ 0.76 was registered in low-grade gliomas GrI.

Conclusion: PET using different radiopharmaceuticals, provides unique information on the functional status of tumors for a variety of biological processes. ¹⁸F-choline is a marker of cell membrane lipid metabolism, so it could allow estimating the activity of cell membranes formation. An unaffected brain substance almost does not accumulate ¹⁸F-choline. Two-stage PET technique of brain scanning with ¹⁸F-choline enabled us to assume the grade of malignancy of intracranial tumors which depends on both the level of accumulation of tracer in the first stage (maxSUV₁) and the degree of uptake increase in the second stage (maxSUV₂). Thus, the increment of maxSUV₂ may be useful in the evaluation of tumor activity.

Key words: PET, ¹⁸F-choline, glioma, brain