

## ПЭТ/КТ с $^{18}\text{F}$ -ФЭТ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЗ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО НАКОПЛЕНИЯ КОНТРАСТНОГО ВЕЩЕСТВА ПРИ МРТ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

**А.И. Пронин, М.Б. Долгушин, Н.А. Мещерякова, А.И. Михайлов**

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.  
E-mail: pronin-a-i@yandex.ru

### Реферат

Метод позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), дает возможность оценки не только анатомических и структурных, но и метаболических изменений в структуре опухолевого образования. ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -фторэтилтирозином ( $^{18}\text{F}$ -ФЭТ) базируется на оценке характера транспорта в биологических тканях аминокислоты тирозина, меченной  $^{18}\text{F}$ .

Представлено клиническое наблюдение пациента с впервые выявленным новообразованием головного мозга по данным МРТ и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ, демонстрирующее возможности ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ в оценке достоверного объема и степени анаплазии объемного образования головного мозга, что повлияло на принятие решения о тактике лечения пациента.

**Ключевые слова:** ПЭТ/КТ,  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ, МРТ, глиома, анапластическая астроцитома

### Введение

Глиальные образования головного мозга являются наиболее часто встречающимися первичными образованиями головного мозга [1]. Согласно классификации ВОЗ, в зависимости от степени гистологической перестройки (ядерный атипизм, наличие митозов, пролиферация эндотелия, некрозов), глиальные образования делятся на четыре типа – Grade 1–4 [2].

Основными методами лечения глиальных образований головного мозга является их хирургическое удаление, лучевая и лекарственная терапия. Выбор тактики лечения пациента напрямую зависит от степени злокачественности объемного образования – например, у пациентов с глиальными образованиями Grade 1, без клинических проявлений, может быть выбрана тактика динамического наблюдения, в то время как пациент с глиомой Grade 4 требует комплексного лечения.

На данный момент «золотым стандартом» в диагностике объемных образований головного мозга является магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая оценить структурные и анатомические особенности опухоли, ее соотношение к неизмененному мозговому веществу,

объем перитуморальной зоны отека и предположить степень анаплазии опухоли [3]. Важными признаками злокачественных образований являются неоангиогенез и нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обуславливающие накопление МР-контрастного препарата в структуре опухоли, влияющие как на выбор тактики лечения, так и оценку проведенного лечения и дальнейший прогноз заболевания [4].

Рост злокачественного образования головного мозга сопровождается прогрессирующим нарастанием повреждения ГЭБ и развитием патологической сосудистой системы, а также интенсификацией опухолевого метаболизма [5]. Однако анатомо-топографические методы диагностики, к которым относится МРТ, обладают невысокой специфичностью в выявлении микроструктурных и, в особенности, метаболических перестроек в опухолевой ткани, что ограничивает раннюю диагностику анапластической трансформации в структуре глиального образования. Накопление МР-контрастного препарата не всегда напрямую коррелирует со степенью злокачественности опухоли [6].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – технология медицинской визуализации, основанная на количественной и каче-

ственной оценке биохимических процессов, происходящих в тканях *in vivo*. На современном этапе развития нейровизуализации ПЭТ играет все большую роль в первичной диагностике опухолей головного мозга, прогнозировании их роста и оценке результатов лечения [7–9].

Одним из перспективных радиофармпрепаратов (РФП) в ПЭТ-диагностике является  $^{18}\text{F}$ -фторэтилтирозин ( $^{18}\text{F}$ -ФЭТ), который позволяет оценивать транспорт аминокислот в клетках [10–13].

Используемые в ПЭТ/КТ-диагностике меченые аминокислоты имеют общие механизмы переноса в опухолевые клетки, а именно системы L-аминокислотных транспортеров ( $\text{LAT}_1$ ,  $\text{LAT}_2$ ), способных транспортировать различные аминокислотные комплексы. Есть предположения, что  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ, в первую очередь, транспортируется при посредничестве транспортной системы  $\text{LAT}_2$  [14] и, в меньшей степени, посредством системы  $\text{LAT}_1$ , что снижает уровень его накопления в воспалительных изменениях.

В отличие от  $^{11}\text{C}$ -МЕТ,  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ не участвует в синтезе белков и является маркером транспорта аминокислот [14, 15], а также не накапливается в макрофагах и гранулоцитах и обладает благодаря этому более высокой специфичностью [16]. Благодаря повышенной активности L-системы в функционировании ГЭБ, именно  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ представляется наиболее подходящим РФП в диагностике опухолей головного мозга [17]. Ряд авторов отмечает зависимость накопления  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ в структуре опухолей го-

ловного мозга и влияние на прогноз течения заболевания [18].

С целью демонстрации возможностей ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ в оценке степени анаплазии и оценке распространенности опухоли представим клиническое наблюдение больного с первичным объемным образованием головного мозга.

### Клиническое наблюдение

Пациент П., 52 года. На основании медленно прогрессирующей клинической симптоматики в виде: нарушения речи (по типу преимущественно моторной афазии), минимальной атаксии в правых конечностях, общей слабости, – был выставлен диагноз – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в корковых ветвях левой средней мозговой артерии. Была проведена МРТ головного мозга (ГМ), по результатам которой выявлено объемное образование левой гемисферы головного мозга с вовлечением теменной и лобной долей, с неравномерно повышенным сигналом на  $T_2$  и  $T_2$ -FLAIR последовательностях, с изо-гипоинтенсивным сигналом на  $T_1$ -изображениях, без патологического накопления гадолиний-содержащего МР-контрастного препарата (в расчете 0,2 мг/кг) (рис. 1), выставлен диагноз: глиальное образование левой лобно-теменной области головного мозга – вероятнее, диффузная глиома.

Для оценки распространенности и уточнения степени злокачественности опухолевого процесса пациенту выполнено ПЭТ/КТ-иссле-

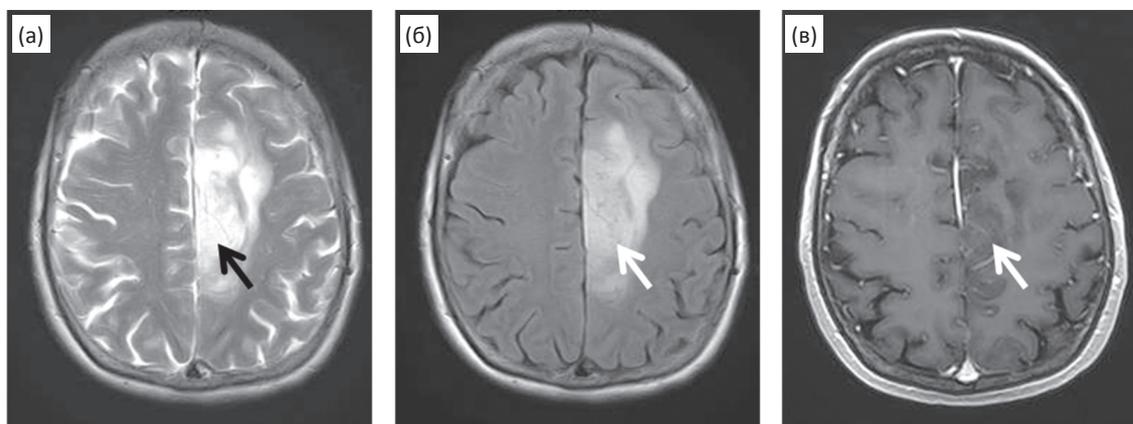


Рис 1. МРТ: определяется образование в левой височной доле с изо-гиперинтенсивным сигналом в режимах  $T_2$  (а),  $T_2$ -FLAIR (б) и без накопления контрастного препарата в  $T_1$  при в/в контрастировании (в)

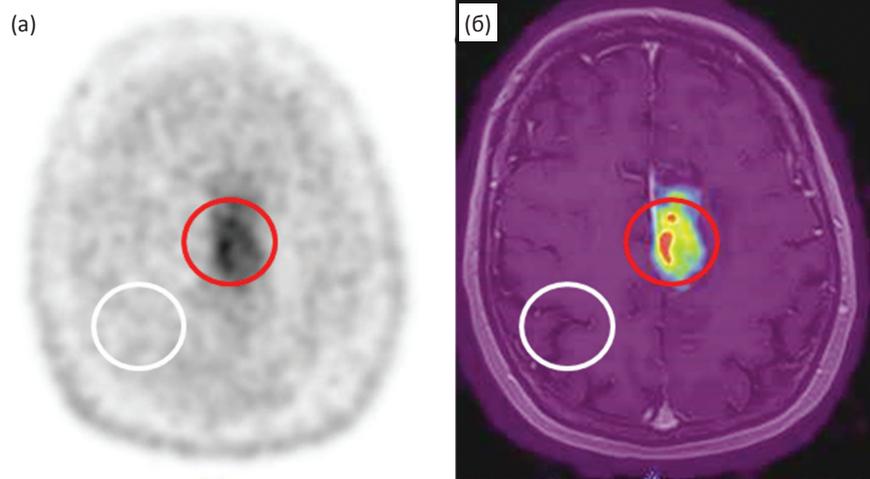


Рис. 2. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ и КТ-перфузия: накопление РФП в объемном образовании левой гемисферы ГМ – ПЭТ (а), ПЭТ/КТ (б). Измерение  $maxSUV$  в опухолевой ткани (красная окружность), измерение  $maxSUVn$  в контралатеральной зоне очага поражения (белая окружность)

дование с  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ на томографе Siemens Biograph mCT. Исследование выполнено натощак (последний прием пищи за 6 ч до исследования), без ограничения водной нагрузки. Вводимая активность РФП составила 200 МБк. Сканирование проводили с использованием трехэтапного протокола. Значения накопления РФП ( $maxSUV_1$ ) фиксировались на первом этапе (непосредственно после введения РФП),  $maxSUV_2$  – через 10 мин после внутривенного введения и  $maxSUV_3$  – через 40 мин после внутривенного введения РФП. На каждом этапе оценивалось среднее отношение накопления РФП в опухоли к условно непораженному мозговому веществу Tumor to Brain Ratio ( $TBR$ ), вычисляемое по формуле:

$$TBR_x = maxSUV_x / maxSUVn_x$$

где  $maxSUV_x$  – измеряемая степень накопления РФП в структуре опухоли,  $maxSUVn_x$  – измеряемая степень накопления РФП в неизмененных контралатерально расположенных структурах головного мозга,  $x$  – номер этапа сканирования.

КТ-исследование проводили в спиральном режиме: толщина среза при реконструкции 1,2 мм (300 мА, 120 кВ), ПЭТ-исследование проводили на 4-рядном кольце детекторов на основе сцинтиллятора LSO (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) 21,6 см, время сканирования на первом этапе 4 мин/slab, на втором и третьем 5 мин/slab.

Количественная оценка  $maxSUV$  проводилась off-line на рабочей станции SyngoVia с со-

вмещением данных, полученных при ПЭТ/КТ-исследовании и данных МРТ с использованием протокола Oncology (рис. 2).

Максимальный уровень накопления ( $maxSUV$ ) в опухолевой ткани оценивался суммарно во всем объеме опухоли (рис. 2а, б). При подсчете  $maxSUVn$  в ROI (Region of Interest) захватывались структуры как белого, так и серого вещества головного мозга, а также ROI контралатеральной очагу локализации, исключая крупные артерии и вены (рис. 2а, б).

По данным проведенного ПЭТ/КТ-исследования с  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ, было выявлено объемное образование в левой гемисфере ГМ с активным накоплением РФП до  $maxSUV_{1,2,3}$  – 2,78/3,39/3,90. При сравнении с контралатеральной стороной по формуле (1) получены значения  $TBR_{1,2,3}$  – 2,65/2,92/2,52. Полученные данные уровня накопления РФП ( $maxSUV$ ) в опухоли и в непораженном веществе головного мозга контралатерально ( $maxSUVn$ ), а также значения  $TBR$  на всех этапах исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Значения  $maxSUV$  в опухоли,  $maxSUVn$  в контралатеральном участке,  $TBR$  на трех этапах исследования**

	Этап 1	Этап 2	Этап 3
$maxSUV$	2,78	3,39	3,90
$maxSUVn$	1,05	1,16	1,55
$TBR$	2,65	2,92	2,52

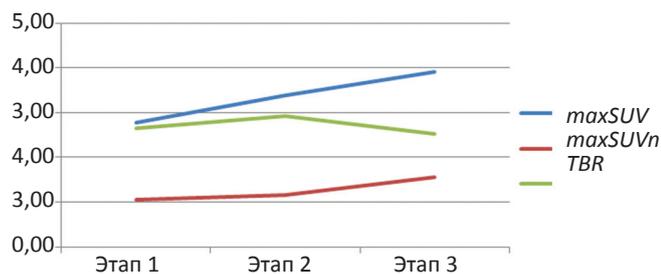


Рис. 3. Графическая оценка кривых *maxSUV*, *maxSUVn* и *TBR* на всех этапах исследования.

Отмечается умеренное повышение *TBR* с первого до второго этапа исследования и снижение значений *TBR* от второго этапа к третьему с формированием участка нисходящей кривой *TBR*

Проведена оценка как количественных значений  $\text{maxSUV}_{1,2,3}$  и  $\text{TBR}_{1,2,3}$  на всех этапах исследования, так и динамики их изменений от 1-го этапа к 3-ему в графическом виде (рис. 3).

Представленный тип кривой *TBR* с максимальным значением до 2,65 на первом этапе ис-

следования и последующим умеренным ростом ко второму этапу до 2,92 и снижением значений к третьему этапу исследования до 2,52 в большей степени характерен для активной опухолевой ткани. Так, по мнению Pöpperl G. et al, нисходящий тип кривой *TBR* с высокими значениями на первых минутах исследования и последующим вымыванием РФП, характерен для злокачественных объёмных образований [19, 20]. В нашей практике формирование ломаной кривой с наибольшими значениями на втором этапе и последующим снижением уровня *TBR* к концу исследования более характерны для анапластических астроцитом. Важным фактором в определении уровня злокачественности новообразований являются не только получение статических данных аккумуляции РФП, но и оценка динамики кривых накопления РФП у пациентов с низким уровнем фиксации и диффузным характером аккумуляции  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ. Аналогичные данные представлены и в работе Jansen N.L. et al [21].

На основании данных ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ был выставлен диагноз: объёмное образование левой лобной и теменной долей Gr 3.

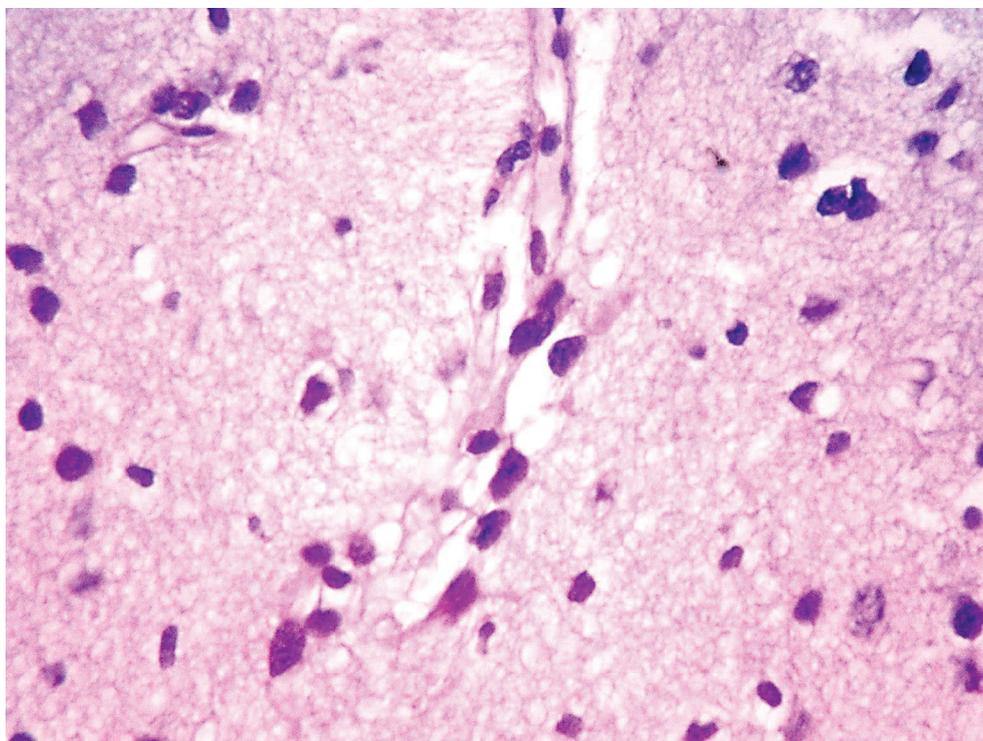


Рис. 4. Анапластическая астроцитомы. WHO grade 3. Фрагмент астроцитарной глиомы, состоящий из мультиполярных астроцитов с умеренным полиморфизмом ядер и тенденцией к периваскулярной локализации. В клетках опухоли нередкие митозы

Учитывая размер и локализацию опухолевого образования, на первом этапе было принято решение о проведении стереотаксической биопсии образования с использованием нейронавигации BrainLab из области наибольшей фиксации РФП по данным ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭТ.

Гистологический диагноз: анапластическая астроцитома Grade 3. Ki67 – 9–10 % (рис. 4).

Учитывая распространенность опухолевого процесса в головном мозге, морфологию опухоли, пациенту проведена полихимиотерапия (ПХТ) по схеме прокарбазин + CCNU. После проведения курсов ПХТ пациенту назначено проведение лучевой терапии.

## Обсуждение

Проведение ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭТ позволило определить границы, уточнить степень злокачественности опухолевого образования и спланировать стереотаксическую биопсию из зоны наибольшего включения РФП. При оценке данных только МРТ могла быть предположена более низкая степень злокачественности опухоли, что могло привести к принятию менее агрессивной тактики лечения. Результаты ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭТ совпали с результатами проведенной стереотаксической биопсии, что определило более агрессивную тактику лечения пациента.

Проведение ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭТ с использованием трехэтапного протокола позволяет оценивать не только уровни накопления РФП, но и тенденцию накопление–вымывание РФП, что значительно повышает диагностическую точность метода.

При оценке получаемых данных обязательным является не только определение *maxSUV* в опухолевой ткани, но и определение значений *TBR* на всех этапах исследования.

## Заключение

Проведение комплексных исследований МРТ и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФЭТ в сложных диагностических случаях позволяет получить более точное видение объема и характера поражения и, как следствие, применить своевременное и радикальное лечение.

## Список литературы

1. Bondy M.L. et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium // Cancer. 2008. Vol. 113. № S7. P. 1953–1968. DOI: 10.1002/cncr.23741.
2. Абсаямова О.В., Алешин В.А., Анисеева О.Ю. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга. – М. 2014. С. 8–10. DOI: 10.14341/ket2007346-8.
3. Weise G., Stoll G. Magnetic resonance imaging of blood brain/nerve barrier dysfunction and leukocyte infiltration: closely related or discordant? // Frontiers in Neurology. 2012. Vol. 3. DOI: 10.3389/fneur.2012.00178.
4. Jain R. et al. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade // Amer. J. Neuroradiol. 2008. Vol. 29. № 4. P. 694–700. DOI: 10.3174/ajnr.a0899.
5. Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Фадеева Л.М. и соавт. Импульсная последовательность SWAN (3,0 Тл МРТ) и КТ перфузия в комплексной оценке структурных особенностей метастазов в головном мозге и злокачественных глиом // Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 3 С. 41–50.
6. Сергеев П.В., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. – М.: Известия. 2007. 496 с.
7. la Fougère C. et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations // Neurooncology. 2011. Vol. 13. № 8. P. 806–819. DOI: 10.1093/neuonc/nor054.
8. Pauleit D. et al. Comparison of <sup>18</sup>F-FET and <sup>18</sup>F-FDG PET in brain tumors // Nucl. Med. Biol. 2009. Vol. 36. № 7. P. 779–787. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.05.005.
9. Galldiks N. et al. Response assessment of bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma using [<sup>18</sup>F] Fluoroethyl-L-tyrosine PET in comparison to MRI // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2013. Vol. 40. № 1. С. 22–33. DOI: 10.1007/s00259-012-2251-4.
10. Hara T. et al. PET imaging of brain tumor with (methyl-<sup>11</sup>C) choline // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38. № 6. P. 842–845.
11. Langen K.J. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas // Nucl. Med. Biol. 2003. Vol. 30. № 5. P. 501–508. DOI: 10.1016/s0969-8051(03)00023-4.
12. Kwee S.A. et al. Solitary brain lesions enhancing at MR Imaging: evaluation with fluorine 18-Fluorocholine PET // Radiology. 2007. Vol. 244. № 2. P. 557–565. DOI: 10.1148/radiol.2442060898.
13. Wyss M.T. et al. Uptake of <sup>18</sup>F-Fluorocholine, <sup>18</sup>F-FET, and <sup>18</sup>F-FDG in C6 gliomas and correlation with <sup>131</sup>I-SIP (L19), a marker of angiogenesis // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48. № 4. P. 608–614. DOI: 10.2967/jnumed.106.036251.

14. Langen K.J. et al. O-(2-[<sup>18</sup>F] fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications // Nucl. Med. Biol. 2006. Vol. 33. № 3. P. 287–294. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2006.01.002.
15. Weckesser M. et al. Evaluation of the extension of cerebral gliomas by scintigraphy // Strahlentherapie und Onkologie. 2000. Vol. 176. № 4. P. 180–185. DOI: 10.1007/s000660050054.
16. Stöber B. et al. Differentiation of tumor and inflammation: characterisation of [methyl-<sup>3</sup>H] methionine (MET) and O-(2-[<sup>18</sup>F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) uptake in human tumor and inflammatory cells // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006. Vol. 33. № 8. P. 932–939. DOI: 10.1007/s00259-005-0047-5.
17. del Amo E. M., Urtti A., Yliperttula M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT<sub>1</sub> and LAT<sub>2</sub> // Eur. J. Pharm. Sci. 2008. Vol. 35. № 3. P. 161–174. DOI: 10.1016/j.ejps.2008.06.015.
18. Jansen N. L. et al. Dynamic <sup>18</sup>F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients // J. Nucl. Med. 2014. Vol. 55. № 2. P. 198–203. DOI: 10.2967/jnumed.113.122333.
19. Pöpperl G. et al. Analysis of <sup>18</sup>F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47. № 3. P. 393–403.
20. Pöpperl G. et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007. Vol. 34. № 12. P. 1933–1942. DOI: 10.1007/s00259-007-0534-y.
21. Jansen N.L. et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. . 2012. Vol. 39. № 6. P. 1021–1029. DOI: 10.1007/s00259-012-2109-9.

## DIAGNOSTIC RADIOLOGY

### **<sup>18</sup>F-FET PET/CT in Non-Enhancing Brain Tumor (Case Report)**

**A.I. Pronin, M.B. Dolgushin, N.A. Meshcheriakova, A.I. Mikhaylov**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.  
E-mail: pronin-a-i@yandex.ru

#### **Abstract**

The method of positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) makes it possible to evaluate not only anatomical and structural, but also metabolic changes in tumor. PET/CT with <sup>18</sup>F-fluoroethylthiosine (<sup>18</sup>F-FET) is based on the evaluation of <sup>18</sup>F labeled tyrosine amino acid transport from the bloodstream into the tumor tissue.

Clinical case of a patient with the brain tumor newly diagnosed by MRI presents <sup>18</sup>F-FET PET/CT findings in it. This clinical case demonstrates the possibilities of <sup>18</sup>F-FET PET/CT in assessment of true volume and degree of anaplasia of brain neoplasm, which influenced to treatment tactics.

**Key words:** *PET/CT, <sup>18</sup>F-FET, MRI, glioma, anaplastic astrocytoma*