

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВОЗМОЖНОСТИ ДИНАМИЧЕСКОЙ ПЭТ/КТ С 18F- ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ

Постнов А.А.<sup>1,2,3</sup>, Конакова Т.А.<sup>1</sup>, Калаева Д.Б.<sup>1,2</sup>, Баталов А.И.<sup>1</sup>,  
Вихрова Н.Б.<sup>1</sup>, Пронин И.Н.<sup>1</sup>

**Цель исследования.** Поиск дополнительных ПЭТ/КТ биомаркеров, определяемых на основе анализа первой минуты динамического ПЭТ-сканирования, способных повысить специфичность и чувствительность дифференциальной диагностики глиом.

**Материалы и методы.** В группу исследования были включены данные 52 пациентов: 27 мужчин, 25 женщин, возраст 18-80 лет, медиана – 48 лет +12. Гистологически это были глиобластомы (n=19), анапластические астроцитомы (n=9), анапластические олигодендроглиомы (n=6), доброкачественные олигодендроглиомы (n=6) и диффузные астроцитомы (n=9). Каждому пациенту выполнено МРТ-исследование головного мозга по стандартному протоколу (T2, T2-FLAIR, T1, 3D T1 с контрастным усилением). Отобранные пациенты затем проходили ПЭТ/КТ (сканер Siemens Truepoint, Siemens Medical Solutions, USA) с радиофармпрепаратом 18F-ФДГ по разработанному в отделении динамическому протоколу. Сбор данных начинался одновременно с внутривенным введением РФП в течение последующих 40 минут. Было реконструировано 34 фрейма продолжительностью 6x10 с, 6x20 с, 6x30 с, 4x60 с и 12x150 с.

**Результаты.** Из предложенных новых ПЭТ-параметров наиболее успешным оказался ИН60s (индекс накопления, усредненный в течение первых 60 секунд после введения 18F-ФДГ), который позволил статистически достоверно разделить глиобластомы от всех остальных гистологических подтипов глиом. Так для глиобластом ИН60s = 1.6±0.4, а для анапластических олигодендроглиом составил 1.1±0.2, p<0.01. Более того, ИН60s позволил достоверно разграничить не только глиомы Gr.II от глиом Gr.III+Gr.IV, но также дифференцировать глиобластомы от анапластических астроцитом (p<0.01) и глиобластомы от анапластических и доброкачественных олигодендроглиом (p<0.05 и p<0.01 соответственно). Оказалось, что в момент поступления в мозг первого болюса РФП все типы глиом имели ИН60s>1.0, при этом его итоговое накопление могло быть ниже, чем у интактной ткани. Возможной причиной этого феномена может быть опухолевый неангиогенез, развивающийся даже в случае глиом низкой степени злокачественности.

**Заключение.** Использование предложенной методики исследования пациентов с глиомами головного мозга и анализа полученных данных с выделением новых ПЭТ-биомаркеров, существенно повышает качество дифференциальной диагностики глиом с использованием 18F-ФДГ, а также позволяет сократить время исследования одного пациента без потери специфичности и чувствительности диагностики.

Ключевые слова: 18F-фтордезоксиглюкоза, динамическая ПЭТ/КТ, глиома, фармакокинетика.

Контактный автор: Постнов А.А., email: postnov.email@gmail.com

Для цитирования: Постнов А.А., Конакова Т.А., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Вихрова Н.Б., Пронин И.Н. Дифференциальная диагностика глиом головного мозга: Возможности динамической ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. REJR 2021; 11(1):78-87. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-78-87.

Статья получена: 10.12.20

Статья принята: 04.02.21

1 – ФГАУ «НМИЦ  
Нейрохирургии им.  
акад. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России.  
г. Москва, Россия.  
2 – НИЯУ МИФИ.  
г. Москва, Россия.  
3 – ФГБУН Физиче-  
ский институт им.  
П.Н. Лебедева РАН.  
г. Москва, Россия.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRAIN GLIOMAS: THE POSSIBILITIES OF DYNAMIC PET-CT WITH 18F-FLUORODEOXYGLUCOSE

Postnov A.A.<sup>1,2,3</sup>, Konakova T.A.<sup>1</sup>, Kalaeva D.B.<sup>1,2</sup>, Batalov A.I.<sup>1</sup>,  
Vikhrova N.B.<sup>1</sup>, Pronin I.N.<sup>1</sup>

**Purpose.** The aim of this prospective study, which included the analysis of data from 52 patients with primary brain gliomas, was to look for additional PET-CT biomarkers determined on the basis of the analysis of the first minute of dynamic PET scanning in order to increase the specificity and sensitivity of differential diagnosis of gliomas. 18F-FDG was administered simultaneously with the data collection began.

**Materials and methods.** The study group included data of 52 patients, 27 men, 25 women, age 18-80 years, median 48 years + 12. Histologically, these were glioblastomas (n=19), anaplastic astrocytomas (n=9), anaplastic oligodendrogliomas (n=6), benign oligodendrogliomas (n=6), and diffuse astrocytomas (n=9). Each patient underwent a standard brain MR- study (T2, T2-FLAIR, T1, 3D T1 with contrast enhancement). The selected patients then underwent PET-CT examination (Siemens Truepoint scanner, Siemens Medical Solutions, USA) with radiopharmaceutical 18F-FDG according to the dynamic protocol developed in the our department. Data collection started simultaneously with intravenous administration of radiotracer for the next 40 minutes. 34 frames of 6x10 sec, 6x20 sec, 6x30 sec, 4x60 sec and 12x150 sec were reconstructed.

**Results.** Among the proposed new PET parameters, T/N60s (accumulation index averaged over the first 60 seconds after the administration of 18 F-FDG) turned out to be the most successful, which made it possible to statistically reliably separate glioblastomas from all other histological subtypes of gliomas. Thus, for glioblastomas, T/N60s = 1.6 ± 0.4, and for anaplastic oligodendrogliomas, it was 1.1 ± 0.2, p<0.01. Moreover, T/N60s made it possible to reliably differentiate not only Gr. II from gliomas Gr.III + Gr.IV, but also to differentiate glioblastomas from anaplastic astrocytomas (p<0.01) and glioblastomas from anaplastic and benign oligodendrogliomas (p<0.05 and p<0.01, respectively). All types of gliomas had an T/N60s>1.0, while its final accumulation could be lower than in intact tissue. A possible reason for this phenomenon may be tumor neoangiogenesis, which develops even in the case of low-grade gliomas.

**Conclusion.** The use of the proposed technique for studying patients with brain gliomas and analyzing the data obtained with the new PET biomarkers significantly improves the quality of differential diagnosis of gliomas using 18F-FDG. It also allows reducing the study time for one patient without losing the specificity and sensitivity of diagnosis.

Keywords: 18F-FDG, dynamic PET-CT, glioma, pharmacokinetics

Corresponding author: Postnov A.A., e-mail:postnov.email@gmail.com

For citation: Postnov A.A., Konakova T.A., Kalaeva D.B., Batalov A.I.1 Vikhrova N.B., Pronin I.N. Differential diagnosis of brain gliomas: the possibilities of dynamic PET-CT with 18F-fluorodeoxyglucose. REJR 2021; 11(1):78-87. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-78-87.

Received: 10.12.20

Accepted: 04.02.21

**Д**ифференциальная диагностика глиом головного мозга методом позитронно-эмиссионной томографии имеет долгую историю и проводится с 80-х годов XX века [1], при этом наиболее распространенными радиофармпрепаратами (РФП) являются фтордезоксиглюкоза, меченная радиоизотопом 18F, и ключевые аминокислоты: метионин, меченный изотопом 11C, и фторэти-

лтирозин, меченный 18F. Первый радиофарм-препарат показывает потребность опухоли в глюкозе, часто демонстрируя повышенный метаболизм (эффект Варбурга [2]) в злокачественных новообразованиях, а два других РФП имеют несколько метаболических путей поступления в мозг [3]. Повышенное потребление аминокислоты относительно здоровых мозговых тканей принято связывать с процессом синтеза

1 - N.N. Burdenko  
National Medical Research Center of  
Neurosurgery.  
2 - National Research  
Nuclear University  
MEPhI.  
3 - Lebedev Physical  
Institute of the Russian  
Academy of Sciences.  
Moscow, Russia.

мембран, пролиферативным ростом и активным делением глиомных клеток.

Изучение прогностической ценности 18F-ФДГ и 11С-метионина в дифференциальной диагностике глиальных новообразований головного мозга не выявило однозначного лидера. В литературе можно найти противоречивые выводы относительно информативности вышеописанных радиофармпрепаратов. Так Kim et al. [4] считает, что метионин является лучшим диагностическим маркером, в то время как Singhal et al. [5] в своей работе пришли к выводу о том, что в случае накопления контрастного препарата на МРТ, использование 18F-ФДГ с целью дифференциальной диагностики глиом мозга более оправдано. В публикации Vorberg et al. [6] 18F-ФДГ продемонстрировала преимущество в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных глиом, особенно в тех случаях, где поглощение РФП в опухолях сравнивается с поглощением в белом веществе. Manabe et al. [7] оценивают качество диагностики на основе использования этих двух РФП как сопоставимое. Есть опубликованные данные, где ПЭТ-исследование с 18F-ФДГ оказалось информативным в дифференциальной диагностике глиобластом и первичных лимфом ЦНС [8]. Интересным, с точки зрения сравнения информативности 18F-ФДГ и 11С-метионина, может рассматриваться мета-обзор, представленный Katsanos et al. [9] на основе анализа 13-ти исследований с фтордезоксиглюкозой и 15-ти исследований с аминокислотами. Авторы обзора указывают на преимущества аминокислоты в чувствительности (94% для 11С-метионина против 63% у 18F-ФДГ) диагностики, но меньшей специфичности по сравнению с 18F-ФДГ (55% против 89% соответственно).

Несмотря на разницу наблюдаемых метаболических процессов, которые лежат в основе накопления различных РФП, многие авторы указывают на наличие корреляционных взаимосвязей между поглощением глюкозы и метионина [10, 11] в опухоли, при этом, в отличие от метионина, повышенное накопление 18F-ФДГ наблюдается преимущественно в анапластическом опухолевом компоненте [12].

В литературе встречаются исследования, где использовались оба РФП в комбинации для улучшения точности диагностики глиом низкой и высокой степени злокачественности [13].

Для повышения качества диагностики глиом мозга предпринимаются попытки использования не только разных РФП, но также применение различных алгоритмов сегментации для выбора области интереса (VOI) для последующего анализа [14], в том числе с использованием диффузионно-тензорной МРТ (ДТИ) [15]. В работе Yamaguchi et al. [16], на примере

2 пациентов с олигодендроглиальными новообразованиями, сравнивались результаты стереотаксической биопсии, материалы для которой были взяты в местах максимального накопления 18F-ФДГ и 11С-метионина в опухоли. В результате проведенного исследования было выяснено, что в участке патологической ткани, выбранной в месте гиперметаболизма 11С-метионина, обнаружили олигодендроглиому (WHO Grade II), а в случаях с повышенным накоплением 18F-ФДГ были получены фрагменты анапластической глиомы.

Следует отметить, что в большинстве публикаций, посвященных применению ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, авторы исследований опирались, как правило, на ретроспективные данные, собранные в клинике, используя при анализе стандартные клинические методы квантификации ПЭТ/КТ данных такие, как стандартизованный уровень накопления (SUV), либо индекс накопления (ИН) радиофармпрепарата, рассчитываемые на основе аппроксимации кривой накопления РФП в промежутке времени между 20 и 40 минутами сканирования после его внутривенного введения. В итоге результатом ПЭТ-исследования являлось ограниченное число параметров, характеризующее финальное «равновесное» накопление РФП в зоне интереса.

Целью настоящего исследования являлось изучение метаболизма 18F-ФДГ в глиоме и интактной ткани мозга на основе использования динамического ПЭТ/КТ-сканирования, начиная с момента введения РФП и в течение последующих 40 минут, с выделением и анализом новых фармакокинетических параметров, способных, по нашему мнению, более полно описывать картину накопления РФП и улучшить дифференциальную диагностику глиальных новообразований головного мозга.

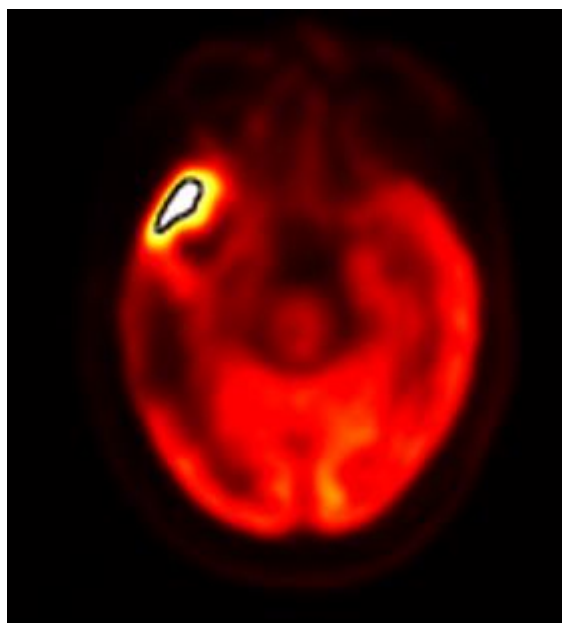
#### Материалы и методы.

В исследование были включены пациенты, у которых по данным МРТ головного мозга было подозрение на первичное супратенториальное образование глиального ряда. В группу исследования были включены данные 52 пациентов: 27 мужчин, 25 женщин, возраст 18-80 лет, медиана – 48 лет +12. Гистологическая характеристика глиом головного мозга представлена в таблице № 1.

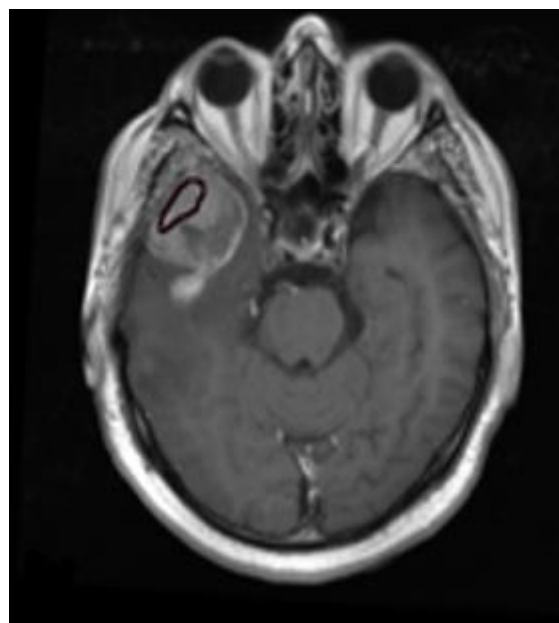
Каждому пациенту выполнено МР-исследование головного мозга по стандартному протоколу (T2, T2-FLAIR, T1, 3D T1 с контрастным усилением). Отобранные пациенты затем проходили ПЭТ/КТ (сканер Siemens Truepoint, Siemens Medical Solutions, USA) с радиофармпрепаратом 18F-ФДГ по разработанному в отделении динамическому протоколу. Сбор данных начинался одновременно с внутривенным введением РФП в течение последующих 40 минут. Было реконструировано 34 фрейма про-

**Таблица №1. Типы глиальных опухолей и количество пациентов.**

| Диагноз                                 | Grade | Количество |
|---|-------|------------|
| Глиобластома (ГБ)                       | IV    | 19         |
| Анапластическая астроцитома (АА)        | III   | 9          |
| Анапластическая олигодендроглиома (АОД) | III   | 6          |
| Диффузная астроцитома (ДА)              | II    | 9          |
| Олигодендроглиома (ОД)                  | II    | 9          |



**Рис. 1 а (Fig. 1 а)**



**Рис. 1 б (Fig. 1 б)**

**Рис. 1. Выбор объема исследования (VOI – черный контур) в случае повышенного накопления 18F-ФДГ.**

а – ПЭТ/КТ с 18F-FDG, заметна зона гиперметаболизма опухоли; б – МРТ головного мозга в режиме T1 с контрастным усилением, участок патологического контрастирования. Пациент с диагнозом глиобластома правой височной доли.

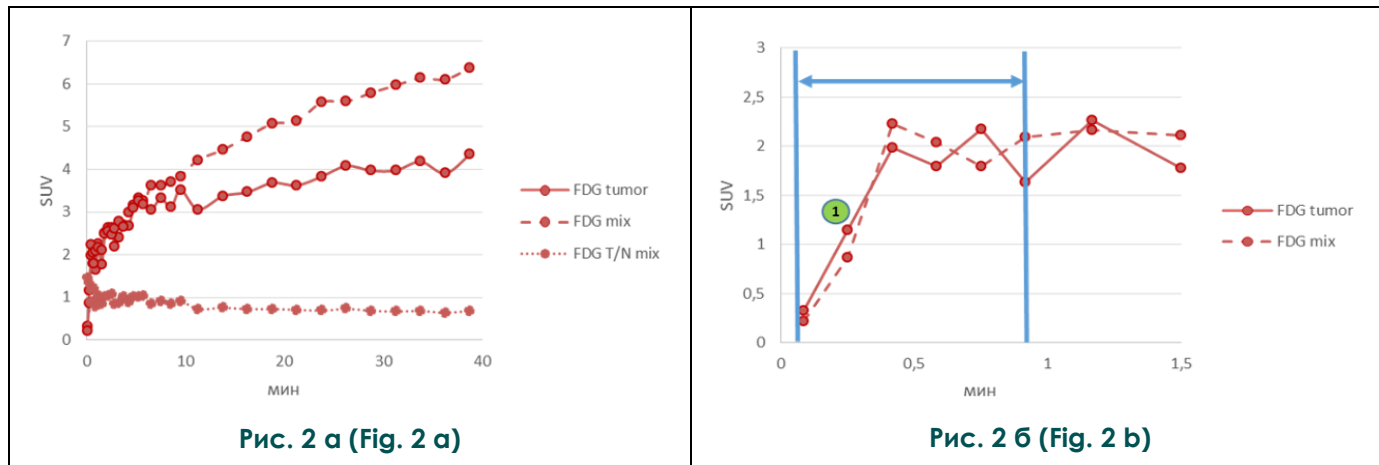
**Fig. 1. VOI delineation (black outline) in case of high 18F-FDG uptake.**

а – 18F-FDG uptake, a hypermetabolic zone of tumor is visible, б – MRI of the brain in T1 mode with contrast enhancement – an area of pathological contrasting. Patient with glioblastoma of the right temporal lobe.

должительностью 6x10 с, 6x20 с, 6x30 с, 4x60 с и 12x150 с. Для реконструкции изображений применялся OSEM 3D-алгоритм. В дальнейшем диагноз был установлен на основании стереотаксической биопсии (СТБ) или по материалам биопсии в процессе хирургического удаления опухоли. Срок между МРТ и ПЭТ-исследованиями и операцией (или СТБ) составлял не более 7 дней.

Полученный набор изображений обраба-

тывался с использованием программного обеспечения PMOD (PMOD v.4.0, Цюрих, Швейцария). Динамические ПЭТ-серии совмещались с референтными T1-взвешенными МР-изображениями, выполненными в режиме 3D T1, при этом производилась компенсация артефактов движения. На полученных усредненных ПЭТ-изображениях выделялась область 1.0 см<sup>3</sup> патологической ткани с наибольшим накоплением 18F-ФДГ (рис. 1), при этом форма



**Рис. 2. Графики зависимости SUV от времени.**

а – распределение накопления 18F-ФДГ в опухоли и интактной ткани в течение 40 минут (диффузная астроцитомы), б – первая минута прохождения 18F-ФДГ (сплошная линия) через опухоль и интактную ткань мозга (прерывистая линия), цифрой 1 обозначено место вычисления пика первого прохода (ППП). Стрелкой указан диапазон измерения, усредненного по первой минуте исследования индекса накопления ИН60s.

**Fig. 2. Graphs of dependence SUV on time.**

а – the time activity curve and T/N of 18F-FDG in the tumor and intact tissue (diffuse astrocytoma), б – the first minute of the passage of 18F-FDG (solid line) through the tumor and intact brain tissue (dashed line), number 1 denotes the place of calculation of the first pass peak (FPP). The arrow indicates the measurement range of the T/N60s accumulation index averaged over the first minute of the study.

VOI была произвольной и не допускала разрывов и внутренних полостей. В том случае, если на ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ изображениях четко не определялся участок гиперметаболизма в пределах глиомы, а вся опухоль имела равномерный захват РФП, VOI в опухоли выделялась как сфера, объемом 1.0 см<sup>3</sup>, на основании данных предварительно выполненной МРТ. Далее выделялась зона интереса (сфера, объемом 2.5 см<sup>3</sup>) в интактной ткани (на границе серого и белого вещества) головного мозга контралатерального полушария, как правило, в лобной доле.

Из полученных ПЭТ-изображений реконструировались динамические кривые активности, которые анализировались по следующим параметрам (как принято в клинической практике): SUV – стандартизованный уровень накопления, ИН – индекс накопления. Кроме того, нами были введены дополнительные параметры, характеризующие начальный этап поступления РФП и его проход через опухоль в течение первой минуты (рис. 2): ППП – пик первого прохода или индекс накопления в момент поступления РФП в мозг, 23±7 с после введения РФП (рис. 2 Б, точка 1), grad. – наклон кривой поглощения 18F-ФДГ (SUV/мин) между 10 и 40 минутами после внутривенного введения, а также ряд дополнительных параметров, определения которых приведены в таблице №2.

Сравнения между группами пациентов проводились с использованием критерия Стьюдента и программного обеспечения Statistica

(Statsoft, USA).

**Результаты.**

Количественные значения вычисленных параметров и статистические отличия между группами пациентов с опухолями различных гистологических типов представлены в таблицах №3 и №4.

При анализе полученных данных оказалось, что в большинстве случаев гистологические подтипы новообразований, за исключением глиобластом (SUV<sub>t</sub>= 6,5±3,3, SUV<sub>n</sub> = 6,0±1,4), демонстрировали более низкие значения SUV<sub>t</sub> по сравнению с SUV интактного мозга. Это приводило к тому, что при вычислении индекса накопления в опухоли, последний оказался ниже, чем у мозговой ткани. То есть все гистологические подтипы глиом (за исключением глиобластом) при использовании стандартного подхода при вычислении параметрических ПЭТ-показателей имели интенсивность сигнала ниже мозга и, следовательно, плохо контурировались на фоне высоких показателей распределения РФП в окружающем мозге. При анализе динамических данных ПЭТ-исследования в течение первой минуты сканирования оказалось, что в большинстве случаев, за исключением диффузных астроцитом и олигодендроглиом, опухоль демонстрировала повышенные по сравнению с мозгом показатели ИН60s и могла быть достаточно хорошо определена на ПЭТ-изображении. Снова самые высокие показатели ИН60s были выявлены в наблюдениях с

**Таблица №2. Параметры фармакокинетики, используемые в качестве анализированных ПЭТ-параметров.**

| Обозначение       | Исследуемый параметр   | Определение   |
|-------------------|--|---|
| SUVt              | Стандартизованный уровень накопления в опухоли, усредненный по последним 5 минутам сканирования        | Среднее значение SUV опухоли за последние 2 фрейма (2 последние точки графика накопления SUVt)  |
| SUVn              | Стандартизованный уровень накопления в здоровой ткани, усредненная по последним 5 минутам сканирования | Среднее значение SUV интактного вещества за последние 2 фрейма (2 последние точки графика накопления SUVn)  |
| ИН                | Индекс накопления, усредненный по последним 5 минутам сканирования                                     | Индекс накопления, рассчитанный как среднее значение индексов накопления по последним двум фреймам (2 последние точки графика зависимости ИН от времени сканирования)<br>$ИН = T/N = SUVt / SUVn$ |
| ИН <sub>60s</sub> | Усредненный за первые 60 секунд исследования индекс накопления   | ИН (T/N <sub>60s</sub> ), рассчитанный как среднее значение индексов накопления первых 6 фреймов (первой минуты)  |
| R                 | Результат отношения рассмотренных выше индексов накопления   | ИН <sub>60s</sub> /ИН – отношение усредненного ИН по первым 6 фреймам к ИН по последним 2 фреймам   |
| ППП               | Пик первого прохода (FPP – first pass peak)  | ИН, рассчитанный в момент максимального прироста (увеличения) накопления РФП в течение первой минуты (в среднем приходился на 23 секунде сканирования с момента введения РФП)                     |
| gradT             | Градиент накопления SUVt между 10 и 40 минутой   | Отношение разницы значений SUVt на 10 и 40 минутах к данному временному периоду (в минутах)<br>$gradT = (SUVt(40 \text{ мин}) - SUVt(10 \text{ мин})) / (30 \text{ мин})$                         |
| gradN             | Градиент накопления SUVn между 10 и 40 минутой   | Отношение разницы значений SUVn на 10 и 40 минутах к данному временному периоду (в минутах)<br>$gradN = (SUVn(40 \text{ мин}) - SUVn(10 \text{ мин})) / (30 \text{ мин})$                         |
| grad(ИН)          | Градиент значений ИН между 10 и 40 минутой   | Отношение прироста значения T/N за период от 10 до 40 минуты к этому же периоду (в минутах)<br>$grad(T/N) = (T/N(40 \text{ мин}) - T/N(10 \text{ мин})) / (30 \text{ мин})$                       |

**Таблица №3. Средние значения и стандартные отклонения (в скобках) параметров, измеряемых в результате динамического ПЭТ/КТ-исследования.**

| Диагноз          | SUVt      | SUVn      | ИН        | ИН <sub>60s</sub> | R         | ППП       | gradT         | gradN         | grad(ИН)       |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------|-----------|-----------|---------------|---------------|----------------|
| <b>GB</b>        | 6.5 (3.3) | 6.0 (1.4) | 1.1 (0.4) | 1.5 (0.4)         | 1.6 (0.6) | 2.0 (1.0) | 0.082 (0.075) | 0.069 (0.028) | 0.013 (0.065)  |
| <b>AA</b>        | 4.3 (1.1) | 6.0 (1.3) | 0.7 (0.3) | 1.1 (0.3)         | 1.5 (0.5) | 1.4 (0.8) | 0.023 (0.028) | 0.069 (0.028) | -0.055 (0.037) |
| <b>DA</b>        | 4.3 (1.2) | 7.1 (1.9) | 0.6 (0.2) | 0.9 (0.3)         | 1.5 (0.2) | 1.1 (0.4) | 0.048 (0.027) | 0.100 (0.030) | -0.053 (0.046) |
| <b>AOD</b>       | 4.6 (1.1) | 7.7 (2.2) | 0.6 (0.1) | 1.1 (0.1)         | 1.8 (0.2) | 1.2 (0.2) | 0.038 (0.017) | 0.108 (0.041) | -0.070 (0.031) |
| <b>OD</b>        | 4.7 (2.0) | 7.2 (3.1) | 0.7 (0.2) | 1.0 (0.3)         | 1.4 (0.2) | 1.1 (0.3) | 0.043 (0.043) | 0.101 (0.060) | -0.058 (0.046) |
| <b>Gr.III+IV</b> | 5.6 (2.7) | 6.3 (1.6) | 0.9 (0.4) | 1.3 (0.4)         | 1.6 (0.5) | 1.7 (0.9) | 0.059 (0.064) | 0.076 (0.033) | -0.017 (0.064) |
| <b>Gr.III</b>    | 4.4 (1.1) | 6.7 (1.8) | 0.7 (0.2) | 1.1 (0.2)         | 1.6 (0.4) | 1.3 (0.6) | 0.029 (0.025) | 0.085 (0.038) | -0.055 (0.037) |
| <b>Gr. II</b>    | 4.5 (1.6) | 7.2 (2.5) | 0.7 (0.2) | 1.0 (0.3)         | 1.5 (0.2) | 1.1 (0.4) | 0.045 (0.035) | 0.101 (0.046) | -0.056 (0.045) |

GB – глиобластома, AA – анапластическая астроцитома, DA – диффузная астроцитома, AOD – анапластическая олигодендроглиома, OD – олигодендроглиома.

II, III, IV – Степени злокачественности глиальных опухолей.

SUVt, SUVn – Стандартизованная величина поглощения в опухоли и интактной ткани

соответственно, усредненная по последним 5 минутам сканирования; ИН, ППП, ИН<sub>60s</sub> – индексы накопления: итоговый, в пике первого прохода и усредненный за первые 60 секунд исследования;

R – отношение ИН<sub>60s</sub> к ИН; gradT, gradN, grad(ИН) – градиент кривой накопления между 10 и 40 минутой для опухоли и интактной ткани, а также градиент ИН в том же временном интервале (табл. №2).

**Таблица №4. Статистическая значимость разделения групп с разными гистологическими диагнозами при использовании параметров динамических ПЭТ/КТ серий.**

| Сравнение групп | SUVt   | SUVn   | ИН     | ИН <sub>60s</sub> | R      | ППП    | gradT  | gradN  | grad(ИН)         |
|-----------------|--------|--------|--------|-------------------|--------|--------|--------|--------|------------------|
| II и III+IV     |        |        | P<0.05 | <b>P&lt;0.01</b>  |        | P<0.05 |        | P<0.05 | P<0.05           |
| ДА и AA+ГБ      |        |        | P<0.05 | <b>P&lt;0.01</b>  |        | P<0.05 |        | P<0.05 | P<0.1            |
| III и IV        | P<0.05 |        | P<0.05 | <b>P&lt;0.001</b> |        | P<0.05 | P<0.05 |        | <b>P&lt;0.01</b> |
| ГБ и АОД        |        | P<0.05 | P<0.05 | P<0.05            |        | P<0.1  |        | P<0.05 | <b>P&lt;0.01</b> |
| ГБ и AA         | P<0.1  |        | P<0.05 | <b>P&lt;0.01</b>  |        |        | P<0.05 |        | P<0.05           |
| ГБ и ОД         |        |        | P<0.05 | <b>P&lt;0.01</b>  |        | P<0.05 |        | P<0.1  | <b>P&lt;0.01</b> |
| AA и АОД        |        |        |        |                   |        |        |        | P<0.05 |                  |
| AA и ДА         |        |        |        |                   |        |        | P<0.1  | P<0.1  |                  |
| АОД и ОД        |        |        |        |                   | P<0.05 |        |        |        |                  |

ГБ – глиобластома, AA – анапластическая астроцитома, ДА – диффузная астроцитома, АОД – анапластическая олигодендроглиома, ОД – олигодендроглиома.

II, III, IV – Степени злокачественности глиальных опухолей. Определения параметров сравнения см. в таблице №2.

глиобластомами (ИН60s=1,5 ±0,4). То есть опухоль достаточно четко могла быть выделена по яркости на фоне окружающего мозга. Самые высокие показатели ИН60s также были получены нами в группе злокачественных глиом по сравнению с глиомами низкой степени злокачественности (ИН=1,3 ±0,4 и ИН =1,0 ±0,3 соответственно). В качестве примера, можно привести наблюдение пациента с глиобластомой в левой височной области (рис. 3). Наблюдаемая картина поглощения 18F-ФДГ с обозначенной VOI опухоли показывает различия в захвате РФП между первой и 40-й минутой. Следует обратить внимание, что в приведенном примере итоговое накопление 18F-ФДГ в опухоли не отличается от накопления в интактной ткани, но в первую минуту прохода РФП опухоль заметно контрастируется на фоне низкого распределения радиофармпрепарата в окружающих тканях мозга. При этом индекс накопления, усредненный за первую минуту исследования в 1,4-1,8 раза превышает результирующий индекс накопления.

#### Обсуждение.

Фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) является самым доступным и самым распространенным радиофармпрепаратом, который имеется в наличии в подавляющем большинстве центров ядерной медицины и широко применяется в ПЭТ/КТ диагностике в онкологии, включая поражения головного и спинного мозга. Специализированные такие нейротропные РФП, как 11С-метионин или 18F-фторэтилтирозин, существенно менее распространены из-за более узкого спектра применимости, а 11С-метионин еще и из-за короткого периода полураспада (около 20 минут). Таким образом, возможность эффективно использовать 18F-FDG в диагностике опухолей головного мозга остается пока еще актуальной задачей.

При проведении ПЭТ/КТ с использованием 18F-ФДГ в клинической практике в качестве основного параметра количественной оценки энергетического метаболизма опухоли применяется SUV (например, максимальный (SUV max) или средний (SUV mean) в опухоли) и в меньшей степени индекс накопления (ИН). Поэтому в нашей работе мы провели сопоставления между стандартным подходом с измерением SUV, а также включили в анализ и показатели ИН в опухоли. При этом ИН продемонстрировал лучший общий результат, чем SUVt, показав множественные достоверные различия между гистологическими подтипами глиальных новообразований (табл. №4). Идентичные показатели достоверности для SUVt и ИН были получены только при дифференциальной диагностике анапластических астроцитом и глиобластом (p<0.05). В целом, же полученные нами численные данные стандартного ИН хорошо согласу-

ются с опубликованными ранее работами [12, 15, 17].

Оригинальной частью нашего исследования стало изучение начальной фазы прохождения болюса РФП в течение первой минуты после его введения, включающей в себя в основном перфузионную составляющую болюса РФП до его связывания с 18F-ФДГ гексокиназой. Для оценки этой фазы динамического исследования мы ввели новые фармакокинетические параметры, которые, по нашему мнению, достаточно точно описывают кинетику РФП в первую минуту – ППП, ИН60s, grad (ИН). Применение новых параметрических показателей позволило нам изучать не только молекулярные взаимодействия 18F-ФДГ, но также использовать РФП в качестве биомаркера плотности неоваскуляризации опухоли.

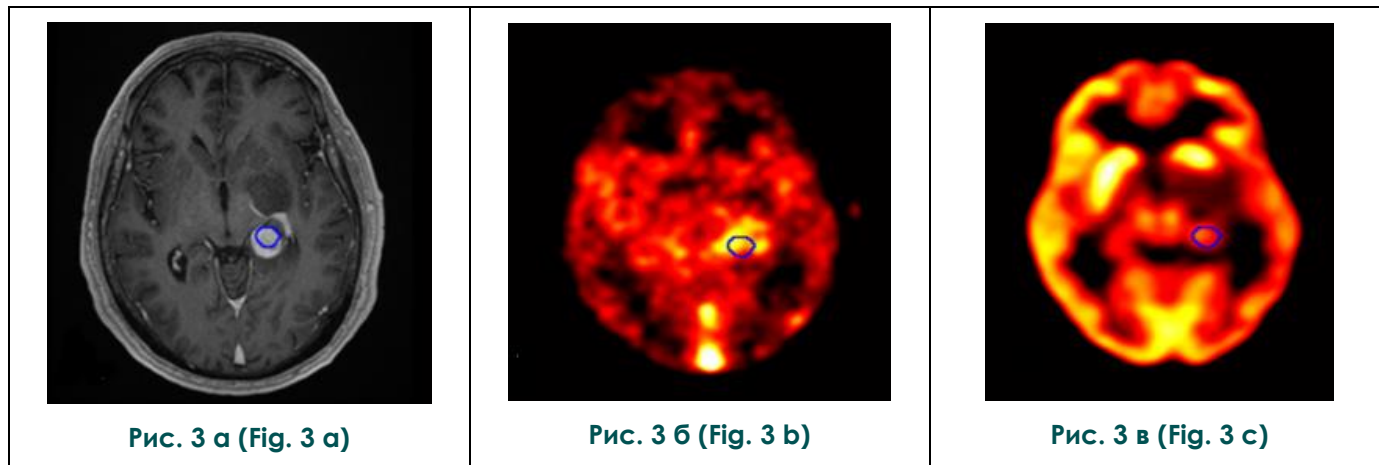
В нашем исследовании глиобластомы в большинстве случаев демонстрировали самые высокие показатели среди всех измеренных фармакокинетических параметров по сравнению с другими гистологическими подтипами глиом. Следует отметить, что большая часть глиобластом накапливала 18F-ФДГ быстрее здоровой ткани (что отражает положительные значения параметра grad (ИН)), в то время как в остальных гистологических подтипах глиом наблюдалась обратная картина.

Параметр grad (ИН) для опухолей с олигокомпонентом, особенно у анапластических ОЛГД, оказался ниже, чем для остальных типов глиом (за исключением глиобластом), что возможно связано с иным уровнем энергетического метаболизма. Однако этот параметр статистически не смог достоверно различить опухоли различных гистологических типов и степеней злокачественности (DA и OD, AA и AOD), что возможно объясняется малой выборкой пациентов каждой нозологической формы.

Из предложенных нами новых фармакокинетических параметров ИН60s оказался наиболее информативным, разделив опухоли по гистологическим типам и степеням злокачественности, статистически более значимо, чем стандартный индекс накопления (ИН) (табл. №4). Данный факт продемонстрирован на рисунке 3, как визуальное преобладание интенсивности накопления РФП в опухоли на усредненном за первую минуту ПЭТ-изображении по сравнению с усредненным с 20 по 40 минуту. Серое вещество головного мозга в норме интенсивно захватывает 18F-ФДГ (SUV обычно >6,0) и накопление РФП в нем доминировало в 63% глиобластом в нашем исследовании, что в некой степени усложняло процесс визуализации самой опухоли и ее границ на ПЭТ - изображениях.

По нашему мнению, высокие значения ИН60s, полученные в нашей серии наблюдений,





**Рис. 3. Глиобластома в медиальных отделах левой височной доли.**

а – МРТ в режиме T1 с контрастным усилением; б – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, усреднение за первые 60 секунд после введения РФП; в – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, усреднение с 20 по 40 минуту после введения РФП, голубой контур соответствует исследуемому объему VOI опухоли. Опухолевая структура в первую минуту сканирования хорошо дифференцируется на общем фоне накопления РФП. Затем по мере накопления РФП в сером веществе мозга (в) опухоль теряет свою видимую ранее «отграниченность» от окружающих тканей мозга.

**Fig. 3. Glioblastoma in the medial parts of the left temporal lobe.**

а – MRI in T1 mode with contrast enhancement b – PET with 18F-FDG, averaging over the first 60 seconds after RP administration, c – PET with 18F-FDG, averaging from 20 to 40 minutes after RP administration, blue outline corresponds to the investigated volume VOI of the tumor. The tumor structure in the first minute of scanning is well differentiated against the general background of the accumulation of RP. Then, as RP accumulates in the gray matter of the brain (c), the tumor loses its previously visible “demarcation”; from the surrounding brain tissue.

по сравнению со стандартным ИН в глиомах различной степени злокачественности могут быть связаны со степенью кровоснабжения опухоли, которая оказалась выше, чем у нормальной (включая серое вещество) ткани головного мозга.

Это обстоятельство, по-видимому, определяет преобладание распределения РФП в патологической ткани в первую минуту сканирования над накоплением в веществе головного мозга. Высокая статистическая значимость отличий между группами различных гистологических подтипов глиом по параметру ИН60s также может быть связана с достаточно низким стандартным отклонением этого параметра от средних значений. Можно предположить, что гистологические типы глиом отличаются между собой по плотности капиллярной сети в большей степени, чем по абсолютному итоговому потреблению глюкозы. В связи с этим представляется перспективным изучить корреляцию между ИН60s 18F-ФДГ и перфузией опухоли, для количественного измерения которой возможно применение как ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для получения карт перфузии с тем же пространственным разрешением, так и бесконтрастной МРТ-перфузии.

Кроме того, как показало наше исследование, параметр ИН60s очень удобен для применения в обычных клинических условиях и

может быть рассчитан по аналогии с обычным ИН, если реконструировать первую минуту исследования в виде отдельного фрейма.

Важным выводом нашего исследования является факт того, что использование только значений стандартного ИН (или значений SUVt) в рутинной практике ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для дифференциальной диагностики глиом различной степени анаплазии является малоинформативным, поскольку даже злокачественные глиомы (с участками некроза и нарушением ГЭБ) могут не демонстрировать видимого накопления РФП при стандартном ПЭТ-исследовании. Более того, в случае активного захвата глюкозы некоторыми глиомами, выхода на плато динамической кривой распределения РФП в ткани опухоли может и не наблюдаться, что делает итоговые значения накопления глюкозы сильно зависящими от времени, прошедшем с момента инъекции РФП, усложняя стандартизацию количественной оценки.

Недостатком использования 18F-ФДГ следует признать низкую информативность этого РФП для дифференцирования гистологических подтипов глиом со II-й и III-й степенями злокачественности (ДА, АА, ОД, АОД) друг от друга. Наблюдаемая в нашем исследовании тенденция к увеличению значений измеряемых параметров с ростом степени анаплазии глиомы не достигла статистической значимости, возможно

из-за недостаточного количества пациентов в исследуемых группах.

**Заключение.**

Исследование первой минуты прохождения 18F-ФДГ в глиальных новообразованиях позволяет не только улучшить дифференциальную диагностику, но и сократить время исследования. Наиболее информативными новыми параметрами для оценки информативности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ являются ИН60s и grad (ИН). Данное исследование дополнило параметры описания метаболизма РФП в глиомах и интактном веществе головного мозга, улучшающие понимание процессов фармакокинетики радиофармпрепарата. По нашему мнению,

наиболее оправданным выбором 18F-ФДГ в качестве диагностического РФП являются случаи дифференциальной диагностики глиальных опухолей III и IV степеней злокачественности.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 18-15-00337 «Неинвазивное изучение энергетического метаболизма опухолей головного мозга»).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**References:**

1. Derlon J.M., Bourdet C., Bustany P., Chatel M., Theron J., Darcel F., Syrota A. [11C]L-methionine uptake in gliomas. *Neurosurgery*. 1989; 25 (5): 720-728. DOI: 10.1097/00006123-198911000-00006
2. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. *Science*. 1956; 123 (3191): 309–314. DOI:10.1126/science.123.3191.309
3. Palanichamy K., Chakravarti A. Diagnostic and Prognostic Significance of Methionine Uptake and Methionine Positron Emission Tomography Imaging in Gliomas. *Frontiers in Oncology*. 2017; 7: 257. DOI:10.3389/fonc.2017.00257
4. Kim S., Chung J.K., Im S.H., Jeong J.M., Lee D.S., Kim D.G., Lee M.C. 11C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with 18F-FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2004; 32 (1): 52–59. DOI: 10.1007/s00259-004-1598-6
5. Singhal T., Narayanan T.K., Jacobs M.P., Bal C., Mantil J. C. 11C-Methionine PET for Grading and Prognostication in Gliomas: A Comparison Study with 18F-FDG PET and Contrast Enhancement on MRI. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012; 53 (11): 1709–1715. DOI: 10.2967/jnumed.111.102533
6. Borbély K., Nyáry I., Tóth M., Ericson K., Gulyás B. Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006; 246 (1-2): 85–94. DOI:10.1016/j.jns.2006.02.015
7. Manabe O., Hattori N., Yamaguchi S., Hirata K., Kobayashi K., Terasaka S., Tamaki N. Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015; 42 (6): 896–904. DOI: 10.1007/s00259-015-2996-7
8. Katsanos A.H., Alexiou G.A., Fotopoulos A.D., Jabbour P., Kyritsis A.P., Sioka C. Performance of 18F-FDG, 11C-Methionine, and 18F-FET PET for Glioma Grading. *Clinical Nuclear Medicine*. 2019; 44 (11): 864–869. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002654
9. Derlon J.M., Chapon F., Noël M.H., Khouri S., Benali K., Petit-Taboué M.C., Bouvard G. Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlations between in vivo metabolic pattern and histopathology. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2000; 27 (7): 778–787. DOI: 10.1007/s002590000260
10. Kaschten B., Stevenaert A., Sadzot D., Deprez M., Reznik M. Preoperative Evaluation of 54 Gliomas by PET With fluorine-18-

- fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med*. 1998; 39 (5): 778-785.
11. Goldman S., Levivier M., Pirotte B., Hildebrand J. Regional Methionine and Glucose Uptake in High-Grade Gliomas: A Comparative Study on PET-guided Stereotactic Biopsy. *J Nucl Med*. 1997; 38 (9): 1459-1462.
12. Okada Y., Nihashi T., Fujii M., Kato K., Okochi Y., Ando Y., Naganawa S. Differentiation of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme and Intracranial Diffuse Large B-cell Lymphoma Using 11C-Methionine and 18F-FDG PET. *Clinical Nuclear Medicine*. 2012; 37 (9): 843–849. DOI: 10.1097/rlu.0b013e318262af48
13. Takahashi M., Soma T., Mukasa A., Tanaka S., Yanagisawa S., Momose T. Pattern of FDG and MET Distribution in High- and Low-Grade Gliomas on PET Images. *Clinical Nuclear Medicine*. 2019; 44(4): 265–271. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002460
14. Takahashi M., Soma T., Mukasa A., Koyama K., Arai T., Momose T. An automated voxel-based method for calculating the reference value for a brain tumour metabolic index using 18F-FDG-PET and 11C-methionine PET. *Annals of Nuclear Medicine*. 2017; 31 (3): 250–259. DOI: 10.1007/s12149-017-1153-8
15. Takano K., Kinoshita M., Arita H., Okita Y., Chiba Y., Kagawa N., Kishima H. Influence of region-of-interest designs on quantitative measurement of multimodal imaging of MR non-enhancing gliomas. *Oncology Letters*. 2018; 15 (5): 7934-7940. DOI: 10.3892/ol.2018.8319
16. Yamaguchi S., Kobayashi H., Hirata K., Shiga T., Tanaka S., Murata J., Terasaka S. Detection of histological anaplasia in gliomas with oligodendroglial components using positron emission tomography with 18F-FDG and 11C-methionine: report of two cases. *Journal of Neuro-Oncology*. 2010; 101 (2): 335–341. DOI: 10.1007/s11060-010-0262-1
17. Kato T., Shinoda J., Nakayama N., Miwa K., Okumura A., Yano H., Iwama T. Metabolic Assessment of Gliomas Using 11C-Methionine, [18F] Fluorodeoxyglucose, and 11C-Choline Positron Emission Tomography. *American Journal of Neuroradiology*. 2008; 29 (6): 1176–1182. DOI: 10.3174/ajnr.a1008
18. Takano K., Kinoshita M., Arita H., Okita Y., Chiba Y., Kagawa N., Yoshimine T. Diagnostic and Prognostic Value of 11C-Methionine PET for Nonenhancing Gliomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2015; 37 (1): 44–50. DOI: 10.3174/ajnr.a4460.