

**ПЭТ/КТ С 11С-МЕТИОНИНОМ И 18F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ В ИЗУЧЕНИИ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

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

1 - ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия.

2 - ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва Россия.

3 - Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, Россия.

**Цель исследования.** Изучение пластического и энергетического метаболизма в их взаимосвязи в различными типами глиом головного мозга, оценка гетерогенности структуры опухоли и прилежащих тканей с сопоставлением данных МРТ и ПЭТ/КТ с 11С-метионином и 18F-фтордезоксиглюкозой.

**Материалы и методы.** 52 пациента (М/Ж 27/25, ср. возраст 48±12лет) с глиомами: глиобластомы (n=19), анапластические астроцитомы (n=9), диффузные астроцитомы (n=9), анапластические олигодендроглиомы (n=6), олигодендроглиомы (n=6). Протокол исследования: МРТ в режимах T2, T2-FLAIR, 3DT1 (FSPGR) и 2D T1 (SE) до/после внутривенного контрастирования) и динамическая ПЭТ/КТ с MET и ФДГ. Параметры количественной оценки: индекс накопления РФП (ИН) за последние 10 мин сканирования (отражает активность процессов метаболизма) и индекс накопления в момент первого пика максимального накопления РФП (Пмах) в течение первых 60 секунд исследования (оценка уровня доставки РФП) измерялись в трех областях: 1 – ядро глиомы, 2 – зона отека/инфильтрации, 3 – зона интактного мозгового вещества. Проведено сопоставление ИН и Пмах между зонами 1 и 2, 2 и 3, и с референсными значениями в неизменном веществе мозга противоположного полушария мозга, изучены корреляции накопления MET и ФДГ в указанных зонах.

**Результаты.** Значимые отличия зоны 1 и 2 были получены по ИН MET во всех глиомах (p<0,05), что позволило рекомендовать его для оценки очагов наибольшей злокачественности. Пмах MET отличался только в группах глиобластом (p<0,0001) и олигодендроглиом (p<0,05), что соотносилось с высоким уровнем васкуляризации этих типов глиом. ИН ФДГ значимо отличался между зонами 2 и 3 (p<0,05), что в сопоставлении с МРТ позволяло оценивать границы инфильтративного роста глиомы.

Стойкие корреляционные взаимосвязи процессов пластического и энергетического обмена, а также уровня доставки РФП в ядро астроцитом (Grade II-III) (Rs 0,8, p<0,05) и в области отека/инфильтрации глиобластом (Rs-0,5, p=0,02), доказывают эволюционную теорию роста глиом.

**Заключение.** Полученные паттерны распределения РФП в различных отделах опухоли и за ее пределами, и выявленные достоверные взаимосвязи процессов метаболизма MET и ФДГ в зонах ядра, отека/инфильтрации и интактного мозгового вещества, приближают нас к пониманию фундаментальных процессов метаболизма глиом и позволяют использовать новые параметрические показатели в рутинной клинической практике с целью лучшей дифференцировки различных отделов опухоли.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, 11С-метионин, 18F-ФДГ, динамическая ПЭТ, глиомы головного мозга, метаболизм глиальных опухолей, метаболические изменения.

Контактный автор: Вихрова Н.Б., e-mail: nina.vikhrova@gmail.com

Для цитирования: Вихрова Н.Б., Калаева Д.Б., Баталов А.И., Конакова Т.А., Хохлова Е.В., Постнов А.А., Пронин И.Н. ПЭТ/КТ с 11С-метионином и 18F-фтордезоксиглюкозой в изучении гетерогенности глиом головного мозга. REJR 2021; 11(2):68-82. DOI:10.21569/2222-7415-2020-11-2-68-82.

Статья получена: 30.03.21

Статья принята: 12.05.21

11C-METHIONINE AND 18F- FLUORODEOXYGLUCOSE PET/CT IN DIAGNOSIS OF BRAIN GLIOMAS HETEROGENEITY

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

1 - N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery.  
 2 - National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute).  
 3 - The P.N. Lebedev Physical Institute. Moscow, Russia.

**Purpose.** The study of plastic and energy metabolism and their correlation with various histologic types of brain gliomas. Assessment of heterogeneity tumor structure and adjacent brain tissues by comparing MRI and 11C-methionine and 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT data.

**Materials and methods.** 52 patients (M/F 27/25, average age 48±12 years) with gliomas were enrolled in this study: glioblastoma (n = 19), anaplastic astrocytoma (n=9), diffuse astrocytoma (n=9), anaplastic oligodendroglioma (n=6), oligodendroglioma (n=6). Research protocol consisted from MRI before (T2, T2-FLAIR, 3DT1 (FSPGR) and after contrast enhancement (2DT1 (SE)) and dynamic MET and FDG PET/CT.

Quantification parameters were: tumor to normal index (T/N) at last 10 min of time-activity curve (reflects the activity of metabolic processes), T/N in first peak of maximum uptake (Pmax) during first 60sec of study (reflects delivery level of radiopharmaceutical agent). Measurements were made in three areas: 1 – tumor core, 2 – edema/infiltration, 3 – intact brain tissue in close vicinity to the tumor borders (outside the T2-FLAIR hyperintensity zone). Comparison was made between areas 1 and 2, 2and 3, and with intact brain tissue reference; MET and FDG accumulation correlations were studied.

**Results.** Significant differences in T/N MET between areas 1 and 2 were obtained in all gliomas (p <0.05). Pmax MET differed only in glioblastomas (p <0.0001) and oligodendrogliomas (p <0.05), which correlated with the high level of vascularization of these tumor types. T/N FDG significantly differed between area 2 and 3 (p <0.05), which might allow to evaluate the boundaries of infiltrative growth of glioma, with mandatory comparison with MRI. Strong stable correlations of plastic and energy metabolism (as well as high level of radiopharmaceutical agent delivery) in the core of astrocytomas (Grade II-III) (Rs 0.8, p <0.05) and edema/infiltration area around of glioblastomas (Rs 0.5, p = 0, 02) were found and proved the evolutionary theory of glioma growth.

**Conclusion.** The patterns of MET/FDG distribution as well as plastic and energy metabolism correlations in different tumor areas (core and edema/infiltration) and intact brain tissue in close vicinity to the tumor borders bring us closer to understanding the fundamental metabolic processes of brain gliomas.

Keywords: PET/CT, 11C-methionine, 18F-FDG, dynamic PET, brain gliomas, glial tumor metabolism, metabolic changes.

Corresponding author: Vikhrova N.B., e-mail: nina.vikhrova@gmail.com

For citation: Vikhrova N.B., Kalaeva D.B., Batalov A.I., Konakova T.A., Khokhlova E.V., Postnov A.A., Pronin I.N. 11C-methionine and 18F- fluorodeoxyglucose PET/CT in diagnosis of brain gliomas heterogeneity. REJR 2021; 11(2):68-82. DOI:10.21569/2222-7415-2020-11-2-68-82.

Received: 30.03.21

Accepted: 12.05.21

**Ж**реди всех интракраниальных объемных образований глиальные опухоли являются наиболее распространенными и составляют в среднем 25-30% всех новообразований головного мозга [1-3]. Важным

этапом оптимизации плана лечения пациента и определения прогноза течения заболевания является своевременная и точная диагностика поражения головного мозга, которая базируется на использовании различных методов нейровизуализации [4-15].

И если МРТ обладает высокой точностью в выявлении локализации опухолевой структуры, то определение границ и распространенности опухоли в окружающем мозговом веществе до сих пор остается сложным вопросом для большинства нейровизуализационных технологий, включая МР-исследование. Обычно в нейрорадиологической литературе эту перифокальную зону глиомы, представленную областью гиперинтенсивного МР-сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR, обозначают как зону отек/инфильтрация, подразумевая что она представляет собой изменения смешанного генеза, обусловленные опухолевой инфильтрацией и вазогенным отеком мозгового вещества [7-10]. Разграничить эти процессы используя стандартные режимы МРТ часто не представляется возможным. С этой целью обычно используются продвинутое МР-КТ-технологии, такие как перфузионные методы, протонная МР-спектроскопия, диффузионно-взвешенные (диффузионно-тензорные) изображения и некоторые другие [11-13].

Наиболее актуальной является проблема точного определения границ опухоли при изучении злокачественных глиом (анapластических астроцитом и глиобластом), так как при неправильно выбранном объеме лечения этих высоко агрессивных образований рецидив (или продолженный рост) возникает именно в зоне инфильтративного роста, нераспознанного на фоне отека [2, 4, 5, 11, 12].

Опухолевая инфильтрация вызывает развитие структурных, биохимических и других изменений в мозговой ткани, проявляющихся в виде повышенной перфузии при ASL, увеличенного соотношения пиков Ch/NAA при МР-спектроскопии, снижения показателя ИКД при ДВИ, а также метаболизма аминокислот, которые с высокой диагностической точностью распознаются методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [6, 7, 9-11, 13-15]. Препараты аминокислот, в частности <sup>11</sup>C-метионин (МЕТ), являются признанными и широко применяются во всем мире для первичной оценки глиом головного мозга [18-21]. По данным одного из последних мета-анализов Katsanos et al. МЕТ демонстрирует высокую чувствительность в оценке злокачественности глиом, которая в среднем составляет 0,94 (0,79–0,98), однако специфичность метода не высока - в среднем 0.55 (0.32–0.77) [19].

В процессе роста глиомы меняется не только пластический обмен, но и потребление энергии клетками опухоли, что может быть визуализировано на ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [16, 19, 20, 22]. Около 50% глиобластом демонстрируют очаги

гиперметаболизма глюкозы в структуре опухолевой ткани, соответственно зонам наибольшей пролиферативной активности, в то время как опухоли с более высокой степенью дифференцировки сохраняют или снижают потребление энергии относительно физиологического уровня [16, 23, 24]. Специфичность метода в оценке степени злокачественности глиом по данным одного из последних обзоров зарубежной литературы составляет в среднем 79%, однако чувствительность достаточно низкая 59% [22].

Именно поэтому на современном этапе развития методов нейровизуализации кажется целесообразным применение комплексных подходов в изучении глиальных опухолей и перифокальной зоны инфильтрации на основе комбинированного использования ПЭТ/КТ с аминокислотами и ФДГ, отражающими различные метаболические процессы, протекающие в опухоли, при обязательном сопоставлении с данными МРТ с контрастным усилением [20, 23-26].

Учитывая хорошо известный факт высокой гетерогенности структуры глиом головного мозга, интересным представляется изучение отдельных участков новообразования (ядро и зона отек/инфильтрация), гипотетически отличающихся по структурным и метаболическим характеристикам по отношению к мозговому веществу [18, 23].

Ядром злокачественной опухоли считается наиболее активно растущая часть, которая, как правило, визуально представлена участками накопления МР-контрастного препарата и высоким уровнем метаболизма МЕТ и ФДГ [9, 10, 18, 23]. Именно из этого участка рекомендуется брать образец при стереотаксической биопсии (СТБ) и она же, по возможности, подлежит максимально радикальному удалению при хирургическом вмешательстве [2, 4, 5].

Зона инфильтрации представлена на МРТ патологически измененным МР-сигналом в режимах T2 и T2-FLAIR с фрагментарным или диффузным включением МЕТ при ПЭТ-КТ исследованиях, интенсивность которого может сильно варьировать и целенаправленно ранее не изучалась на основе позитронно-эмиссионной томографии. Вазогенный отек, в свою очередь, в «чистом» виде представляет собой зону с увеличением объема внеклеточной воды в результате распространения плазмы из патологических капиллярных сосудов и который также, как и зона отека/инфильтрации имеет повышенный МР-сигнал на T2- и T2-FLAIR –взвешенных изображениях, характеризуется зоной гипометаболизма при ПЭТ/КТ с любым РФП [8-10, 23].

Данное исследование ставит главной целью изучение пластического и энергетического

метаболизма в различных отделах глиом головного мозга в зависимости от степени их дифференцировки и гистологического типа, а также поиск метаболических особенностей ядра опухоли, зоны отека/инфильтрации и прилежащего непосредственно к опухоли мозгового вещества, визуально не измененного по МРТ.

ФДГ проводилось на одном аппарате Siemens Biograph 40 True Point (Siemens Medical Solutions, США) согласно специально разработанному протоколу в режиме динамического сканирования с минимально возможным временным интервалом между этими двумя ПЭТ/КТ исследованиями и МРТ (не более 2-3

**Таблица №1. Распределение пациентов по группам гистологических типов глиом головного мозга с учетом степени дифференцировки.**

Группы опухолей	Сокращение	Средний возраст	N	Пол муж/жен
<b>Астроцитарные опухоли:</b>				
Глиобластомы (Grade IV)	<b>ГБ</b>	55±10	19	13/6
Анапластические астроцитомы (Grade III)	<b>АА</b>	43±13	9	4/5
Диффузные астроцитомы (Grade II)	<b>ДА</b>	41±13	9	4/5
<b>Опухоли с олигодендроцитомой:</b>				
Анапластические олигодендроглиомы (Grade III)	<b>АОД</b>	49±9	6	2/4
Олигодендроглиомы (Grade II)	<b>ОД</b>	45±11	9	4/5

**Материалы и методы.**

В данное исследование были включены диагностические данные 52-х пациентов с первичными глиальными опухолями головного мозга (27 мужчин, 25 женщин, средний возраст которых составил 48±12лет), которые прошли все диагностические и лечебные мероприятия в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» в период с июля 2018 по ноябрь 2020 гг.

Диагноз каждого пациента был верифицирован гистологически посредством хирургического вмешательства в ходе стереотаксической биопсии (СТБ), радикальной или частичной резекции опухоли. Предварительно у каждого пациента было получено письменное информированное согласие на проведение МРТ и ПЭТ/КТ исследований. Работа одобрена Этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

Пациенты были разделены на группы согласно гистологической классификации опухолей ЦНС (ВОЗ) от 2016 года (таблица №1).

На дооперационном этапе каждому пациенту проводилось МРТ-сканирование на аппарате Signa HDxt с напряженностью магнитного поля 3.0 T (General Electric, USA) с использованием 8-канальной катушки. Протокол сканирования включал в себя стандартные последовательности: T2, T2-FLAIR, 3D T1 (FSPGR) и 2D T1 (SE) до и после в/в введения МР-контрастного гадолиний-содержащего препарата в стандартной дозировке. ПЭТ/КТ исследование с МЕТ и

дней).

Сбор данных при ПЭТ-исследовании начинался сразу с момента в/в введения РФП (для МЕТ общее время сканирования составляло 20 минут, для ФДГ - 40 минут) и проводился следующим образом: для МЕТ информация собиралась в течение 26 временных интервалов (в первую минуту каждые 10 секунд, далее 6 интервалов по 20 сек, 6 - по 30 сек, 4 - по 60 сек и последние 4 - по 150 сек), а для ФДГ в течение 34 интервалов (в первую минуту каждые 10 сек, следующие две минуты по 20 сек, три минуты по 30 сек, 4 минуты по 60 сек и оставшиеся 12 интервалов по 150 сек). Для реконструкции изображений использовался алгоритм 3D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) с 5 итерациями и 8 подмножествами с коррекцией поглощения при помощи низкодозной КТ.

Анализ и интерпретация полученных изображений проводилась при помощи программного обеспечения PMOD (версия 4.0, Цюрих, Швейцария).

Зона интереса (Region of Interest – ROI) в соответствии с принятым протоколом обработки изображений была представлена одним кубическим сантиметром (1,0 см<sup>3</sup>) наиболее активной части опухоли, выбранной по наиболее интенсивному накоплению МР-контрастного препарата в сопоставлении с наблюдаемым участком наибольшей активности МЕТ, условно обозначена, как зона 1 или так называемое яд-

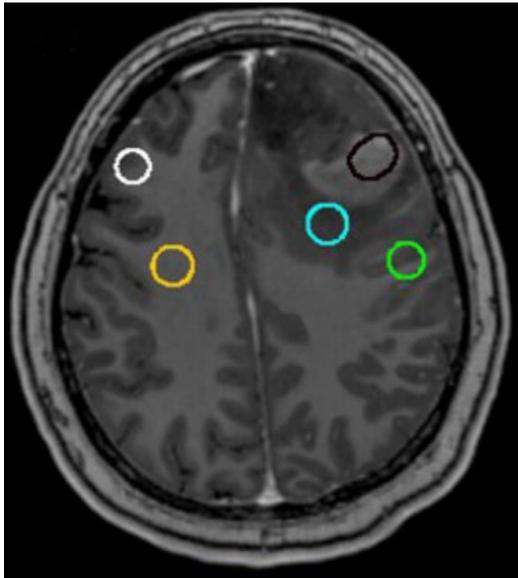


Рис. 1 а (Fig. 1 a)

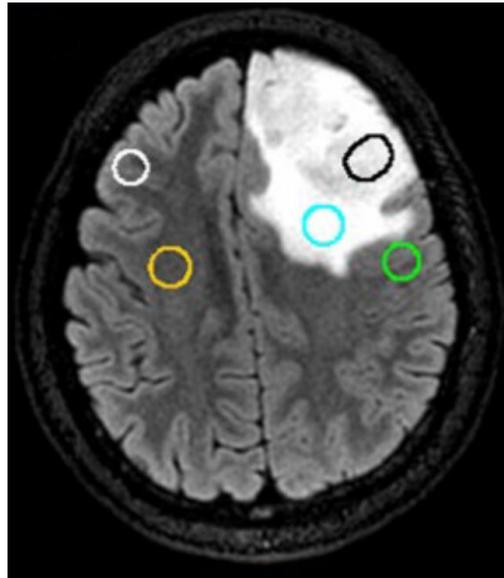


Рис. 1 б (Fig. 1 b)

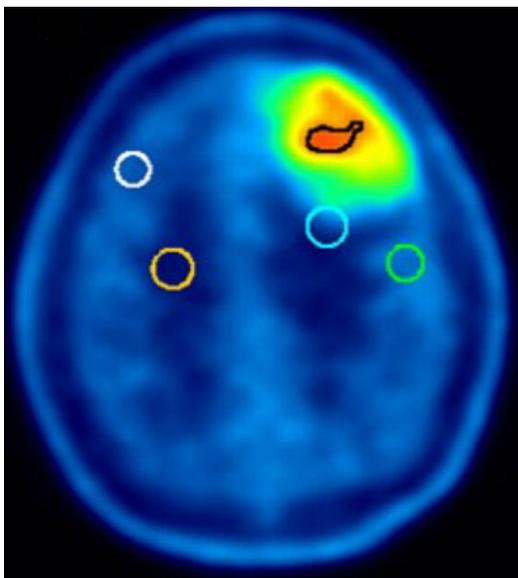


Рис. 1 в (Fig. 1 c)

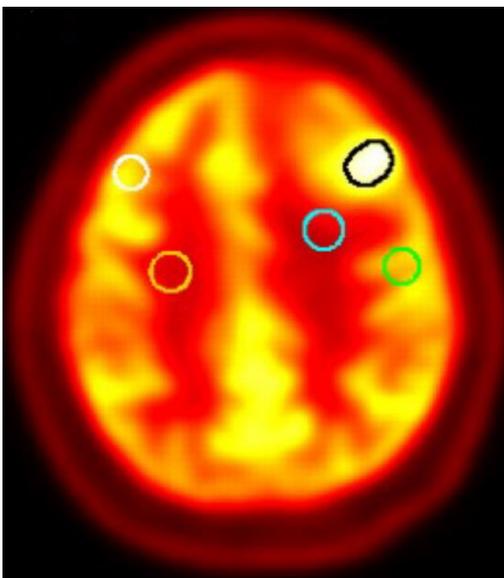


Рис. 1 г (Fig. 1 d)

**Рис. 1.** Пример определения зон интереса в структуре опухолевой ткани (глиобластома левой лобной доли, Grade IV), проекции которых представлены на МРТ и ПЭТ изображениях.

- А. МРТ T1 с в/в контрастированием;
- Б. МРТ в режиме T2-FLAIR;
- В. ПЭТ с 11С-метионином;
- Г. ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой.

**Fig. 1.** An example of tumor structure and healthy tissues ROI determination in patient with left frontal lobe glioblastoma on MRI and PET images.

- A. Contrast enhanced T1 MRI,
- B. T2-FLAIR MRI,
- C. 11C-methionine PET/CT ,
- D. 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT.

ро опухоли. В случаях, когда видимого накопления МР-контрастного препарата и/или РФП в структуре опухоли не отмечалось, ROI зоны 1 выставлялась в центре участка изменённого МР-сигнала поданным МРТ в режиме T2-FLAIR. Кроме того, в данном исследовании были изучены количественные показатели накопления обоих РФП в зоне отека/инфильтрации (зона 2) и в области прилежащего к опухоли (за пределами зоны изменения МР-сигнала в режиме T2-FLAIR) и визуально неизмененного мозгового вещества (зона 3). Последняя область, как правило, захватывала серое и белое вещество мозга и располагалась в непосредственной близости от зоны 2. Измерение уровня включения РФП в зонах 2 и 3 проводилось с помощью сферы объемом около 1 см<sup>3</sup>. Зоны интереса выставлялись опытным радиологом со стажем работы более 5 лет.

Измерения уровня накопления РФП в неизмененной мозговой ткани противоположного полушария мозга проводились с помощью сферы 1 см<sup>3</sup> в области коры с захватом серого и белого вещества – зона 4 (SUVmix), и отдельно в белом веществе – зона 5 (SUVwhite). Подробно изучаемые области представлены на рисунке 1.

Обозначения зон интереса (1см<sup>3</sup>): черный – зона 1, отражает участок наиболее интенсивного накопления МР-контрастного препарата и МЕТ в ядре опухоли (SUVtumor); голубой – зона 2 – отек/инфильтрация (SUVinf), зеленый – зона 3 – область близлежащего к опухоли визуально неизмененного мозгового вещества (SUVnear), белый – зона 4 измерения референсных значений в неизмененном мозговом веществе противоположного полушария, смешанного типа (серое и белое вещество - SUVmix); оранжевый – зона 5 измерения референсных значений в неизмененном белом веществе мозга противоположного полушария (SUVwhite).

Для количественного анализа метаболической активности трех основных областей в глиоме и по ее периферии (зоны- 1, 2 и 3) использовались следующие два параметра:

- индекс накопления (ИН) РФП – отношение средних значений стандартизованной величины накопления (Standardized Uptake Value - SUV) РФП в зоне интереса (SUVtumor) к неизмененной мозговой ткани (SUVmix и SUVwhite в зависимости от РФП). Согласно современным рекомендациям нейроонкологов [4,5] для исследований с ФДГ расчёты проводились с использованием числовых значений SUVwhite, а при ПЭТ/КТ с МЕТ – SUVmix. Итоговые показатели ИН были полученные путем усреднения значений за последние 10мин на кривой активность время для обоих РФП, что в итоге сопоставимо с данными стандартных ПЭТ/КТ исследований, представленных в литературе, выполненных в

режиме статического сканирования;

- индекс накопления в момент первого пика максимального накопления РФП (Пмах) – один из динамических параметров, рассчитанный как ИН в точке первого пика максимального накопления РФП на первой минуте кривой распределения РФП (подробно описан в предыдущих работах). При исследованиях с МЕТ данный параметр наблюдался в большинстве случаев на 35 секунде для всех типов опухолей, а для исследований с ФДГ в группе опухолей с олигодендрокомпонентом он наблюдался несколько раньше (25 сек), чем в астроцитомах (35 сек).

Для удобства восприятия материала оба параметра проиндексированы в соответствии с номером изучаемой зоны опухоли с указанием РФП (например, ИН1 МЕТ соответствует ИН метионина в ядре опухоли, Пмах2 ФДГ соответствует ИН в точке первого пика максимального накопления ФДГ на первой минуте исследования в зоне отека/инфильтрации).

Для сравнения динамики изменения метаболизма МЕТ в изучаемых отделах опухолевой ткани с нормальным уровнем включения РФП было использовано общепринятое пороговое значение ИНРЕФ МЕТ = 1,3 [5], а для первой минуты исследования мы использовали, как референс, значение ПмахРЕФ МЕТ = 1.0.

Референсные значения физиологического включения ФДГ (ИНРЕФ и ПмахРЕФ) в данной группе пациентов рассчитаны, как отношение SUVmix к SUVwhite, и составили ИНРЕФ ФДГ = 2,11±0,35, ПмахРЕФ ФДГ = 1,64±0,29.

Статистический анализ проводился с помощью t-критерия Стьюдента, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Далее при проведении ROC-анализа пороговые значения выбирались с помощью индекса Юдена [\*]  $J = \max(\text{sensitivity}(t) + \text{specificity}(t) - 1)$ , где  $t$  – измеряемая в эксперименте величина. Пороговое значение  $t$  соответствует максимальному значению индекса Юдена. Также для выявления корреляционной связи между накоплением ФДГ и МЕТ в исследуемых зонах для двух параметров, ИН и Пмах, был вычислен непараметрический коэффициент Спирмена. Корреляционная связь считалась значимой при значении коэффициента  $R_s$  выше 0,7 и  $p < 0,05$ .

#### Результаты.

В нашей работе были вычислены и проанализированы уровни накопления МЕТ и ФДГ в различных отделах глиом и в близлежащей визуально не измененной ткани головного мозга. Средние числовые значения параметров ИН и Пмах представлены в таблице 2.

На рисунке 2 графически представлены полученные метаболические паттерны включения МЕТ (синяя цветовая гамма) и ФДГ (крас-

ная цветовая гамма) в структуре глиом в зависимости от гистотипа опухоли и степени ее дифференцировки в соответствии со средними значениями показателей ИН и Пмах в изучаемых зонах, представленных в таблице 2.

Из таблицы 2 и рисунка 2 видно, что глиобластомы характеризовались наибольшей активностью, как пластического, так и энергетического метаболизма в области ядра опухоли (зона 1). Пороговые значения Пмах1 МЕТ = 2,03 и ИН1 МЕТ = 2,45 с высокой чувствительностью (89% и 100%, соответственно) и специфично-

затели для ИН МЕТ в области ядра ГБ (p<0,001), АА (p=0,01), ДА (p=0,03), АОД (p=0,01), ОД (p=0,03). А вот по ранее не изученным параметрам накопления РФП в первые минуты исследования, при исследовании с МЕТ достоверно более высокие значения Пмах1 были получены только в группе ГБ (p<0,001) и опухолях с олигодендро-компонентом (АОД p= 0,05; ОД p=0,03), что свидетельствует о повышенной скорости пластического обмена в ядре этих типов опухолей. При этом достоверно более высокий уровень ИН в зоне 1 был выявлен только в

**Таблица №2. Значения ИН и Пмах в изучаемых зонах интереса.**

	Пмах ФДГ	ГБ	АА	ДА	АОД	ОД
<sup>18</sup> F-ФДГ	1 – ядро	2.84±1.11	2.10±0.66	1.76±0.85	1.98±0.36	1.71±0.45
	2 - отек/инф.	1.35±0.67	1.71±0.67	1.35±0.47	1.63±0.31	1.49±0.43
	3 - интакт. в-во	1.42±0.34	1.83±0.50	1.70±0.49	1.71±0.24	1.65±0.37
	ИН ФДГ	ГБ	АА	ДА	АОД	ОД
<sup>18</sup> F-ФДГ	1 – ядро	2.14±0.87	1.45±0.45	1.40±0.50	1.35±0.19	1.60±0.68
	2 - отек/инф.	1.19±0.32	1.23±0.30	1.11±0.27	1.34±0.21	1.46±0.37
	3 - интакт. в-во	1.56±0.38	1.72±0.28	1.91±0.30	2.03±0.25	1.90±0.39
	Пмах МЕТ	ГБ	АА	ДА	АОД	ОД
<sup>11</sup> C-МЕТ	1 – ядро	3.02±0.92	1.51±0.53	1.25±0.43	2.05±0.50	1.62±0.46
	2 - отек/инф.	1.17±0.50	1.16±0.53	0.91±0.27	1.45±0.44	1.20±0.31
	3 - интакт. в-во	1.19±0.30	1.11±0.22	1.04±0.20	1.10±0.13	1.11±0.40
	ИН МЕТ	ГБ	АА	ДА	АОД	ОД
<sup>11</sup> C-МЕТ	1 – ядро	3.39±1.05	1.77±0.61	1.59±0.70	2.67±0.74	1.95±0.68
	2 - отек/инф.	1.35±0.47	1.15±0.32	1.03±0.25	1.68±0.30	1.36±0.37
	3 - интакт. в-во	1.01±0.18	0.99±0.10	1.03±0.08	1.01±0.06	0.96±0.09

(1 – ядро опухоли, 2 – зона отека/инфильтрации, 3 – интактное вещество мозга в непосредственной близости от зоны 2). Для сравнения значения ИН<sub>РЕФ</sub> ФДГ – 2,11, Пмах<sub>РЕФ</sub> ФДГ – 1,64; ИН<sub>РЕФ</sub> МЕТ – 1,3, Пмах<sub>РЕФ</sub> МЕТ – 1,0.

стью (84% для обоих параметров) отделяли пациентов в группах ГБ от АА и АОД. Визуально все ГБ характеризовались значительным повышением и неоднородностью накопления МЕТ, которое соответствовало контраст-позитивным зонам по данным МРТ. Однако при сравнении количественных показателей ИН1 с референсными значениями (ИНРЕФ), гиперметаболизм МЕТ присутствовал в 94,7% всех случаев ГБ, а очаговое включение ФДГ при этом встречалось только в 36% случаев.

В группах АА и ДА накопление обоих РФП по стандартным показателям ИН1 МЕТ и ФДГ в ядре опухоли вопреки ожиданиям статистически не отличалось друг от друга (p>0,05) (табл. 2).

При сравнении уровня метаболической активности МЕТ в ядре опухоли (зона 1) с зоной перифокального отека/инфильтрации (зона 2) были получены достоверно более высокие пока-

затели для ИН МЕТ в области ядра ГБ (p<0,001). В других группах глиом несмотря на видимые отличия средних значений параметра Пмах ФДГ в зоне 1 и зоне 2 статистически значимых отличий между ними не найдено (p>0,05). Показатели ИН2 МЕТ и Пмах2 МЕТ в зоне отека/инфильтрации во всех группах астроцитарных глиом, не зависимо от степени дифференцировки, были ниже или на уровне референсной нормы, а в группах ОД и АОД сопоставимы с ней. Кроме того, в зоне 2 во всех группах отмечалось достоверное снижение уровня накопления ФДГ примерно в 1,5 раза.

При сравнении уровня накопления РФП в зоне 2 (отека/инфильтрация) и зоне 3 при исследовании с МЕТ статистически значимые отличия были выявлены только по ИН в группах ГБ (p=0,05) и олигодендроглиом (АОД p<0,001 и ОД p=0,01).

При этом количественные показатели

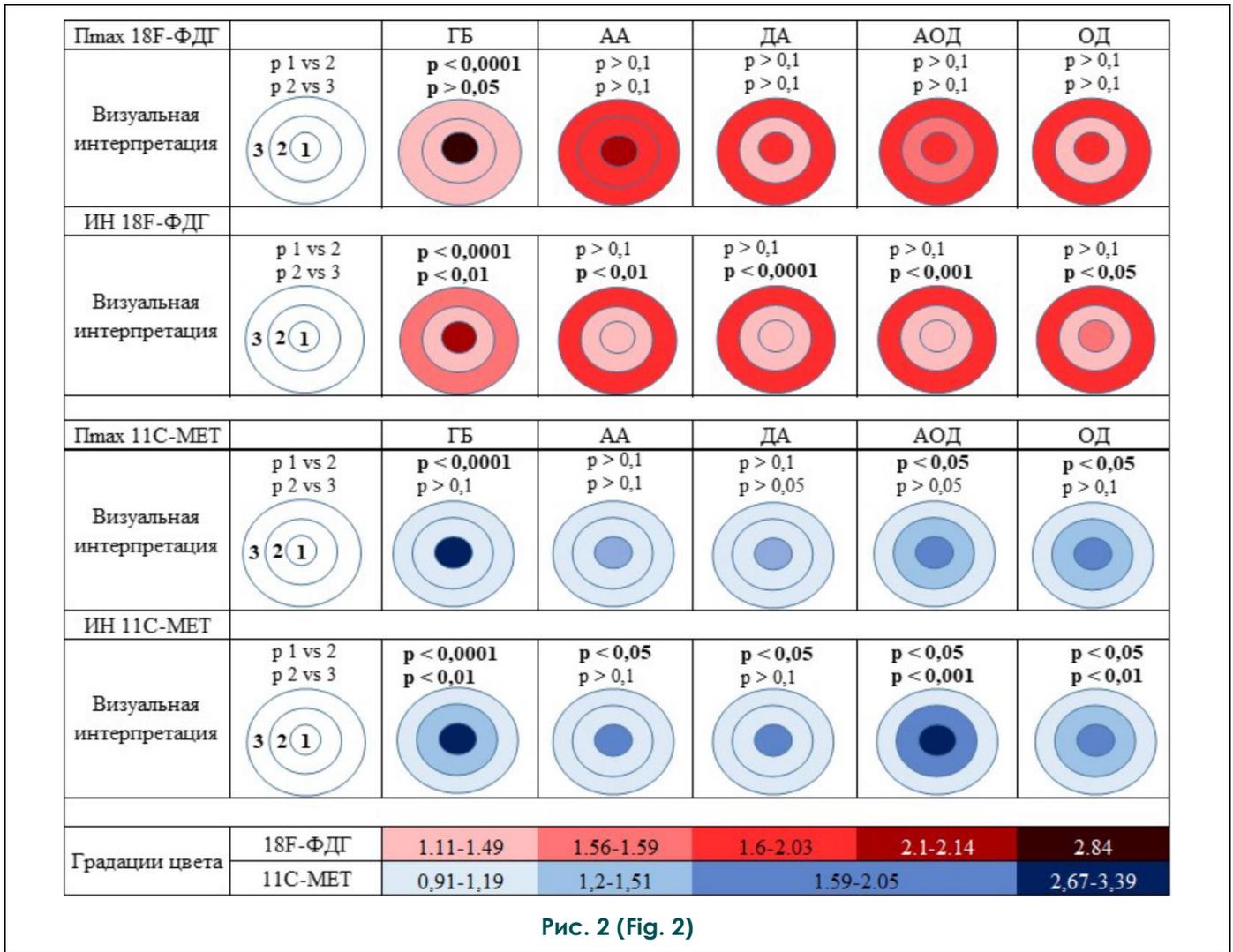


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. Метаболические паттерны включения МЕТ (синяя цветовая шкала) и ФДГ (красная цветовая шкала) в структуре глиом в зависимости от гистотипа опухоли и степени ее дифференцировки.**

Зона 1 – ядро опухоли, соответствующее участку контрастирования на МРТ (при его визуализации), зона 2 – отек/инфильтрация, соответствующая патологическому сигналу в режиме T2-FLAIR на МРТ, зона 3 – интактная мозговая ткань в непосредственной близости от зоны 2, визуально не измененная по данным МРТ.

**Fig. 2. Metabolic patterns of MET (blue color scale) and FDG (red color scale) distribution in different regions of glioma depending on its histologic type and grade.**

Region 1 – tumor core area corresponding to the MR contrast enhancement (if visible), region 2 – edema/infiltration area corresponding to pathological signal on T2-FLAIR MRI, region 3 - visually unchanged on MRI intact brain tissue area in close vicinity to the T2-FLAIR tumor’s borders.

включения МЕТ в зоне 3 в различных группах глиом достоверно не отличались друг от друга (p>0,05) как на первой минуте (Пмах3), так и при отсроченной оценке ИНЗ МЕТ и оставались примерно на уровне референсной нормы, что свидетельствовало в пользу стабильности пластического метаболизма в этой зоне.

По данным распределения ФДГ отмечалось более низкое потребление глюкозы в зоне отека/инфильтрации (зона 2) по сравнению с зоной 3 во всех группах опухолей при подсчетах

ИН ФДГ: ГБ (p<0,002), АА (p=0,002), ДА (p<0,001), АОД (<0,001), ОД (p=0,02). При этом по параметру Пмах имелась визуальная тенденция к снижению накопления ФДГ в зоне 2 для высоко дифференцированных опухолей (Grade II), и, по сравнению с зоной 3, однако, различия были не достоверны (ДА p=0,14 и ОД p=0,38).

Уровень метаболизма ФДГ в зоне 3 в ГБ достоверно отличался в сторону значительного снижения по сравнению с другими опухолями и относительно интактного мозгового вещества

противоположного полушария (ГБ - ИНЗ ФДГ=1,56±0,38 < 2,14, Пмах3 ФДГ =1,42±0,34 < 1,64).

Интересно отметить, что на поздних этапах исследования в зоне 3 отмечалось постепенное снижение числовых значений ИНЗ ФДГ пропорционально снижению степени дифференцировки опухолевой ткани (ИНЗ ФДГ для ДА - 1,91, АА - 1,72, ГБ - 1,56), в группе олигодендроглиом не зависимо от степени дифференцировки опухоли отмечался достоверно более высокий уровень метаболизма ФДГ в зоне 3, чем при ГБ и АА (p>0,05). Значения были на уровне физиологического включения и совпадали с таковыми в группе ДА (Grade II).

С учетом полученных достоверных отли-

колей астроцитарного ряда и олигодендроглиом существенно отличаются из-за особенностей микроструктурного строения этих типов глиом.

При анализе взаимосвязи уровня накопления МЕТ и ФДГ в отдельных группах по гистотипу опухоли и степени ее злокачественности были получены следующие результаты. В группах ДА и АА была выявлена сильная положительная корреляционная связь Пмах и ИН МЕТ и ФДГ в зоне ядра опухоли по обоим параметрам (ДА: Пмах Rs =0,7, ИН Rs=0,8. АА: Пмах Rs =0,7, ИН Rs =0,8). При этом в ОД взаимосвязи по ИН выявлено не было, а по Пмах в ядре опухоли значительная корреляционная связь (Rs=0,9). В группе АОД наблюдалась сильная отрицательная корреляция по ИН МЕТ и ФДГ в

**Таблица №3. Корреляция уровня накопления МЕТ и ФДГ во всех изучаемых зонах.**

Пмах МЕТ ФДГ		ГБ		АА		ДА		АОД		ОД	
		Rs	p	Rs	p	Rs	p	Rs	p	Rs	p
	1 ядро			0,7	<0,05	0,7	0,02			0,9	<0,001
	2 инф					0,7	0,04				
	3 интакт	0,5	0,03			0,7	<0,05				
ИН МЕТ ФДГ		ГБ		АА		ДА		АОД		ОД	
		Rs	p	Rs	p	Rs	p	Rs	p	Rs	p
	1 ядро			0,8	0,03	0,8	<0,01				
	2 инф	0,5	0,02								
	3 интакт							-0,9	<0,05		

(1 –зона ядра опухоли, 2 – зона отека/инфильтрации, 3 – зона интактного мозгового вещества) у пациентов с глиомами различных гистологических типов и степени дифференцировки (указаны только корреляции высокой степени достоверности).

чий уровня включения МЕТ и ФДГ в различных участках глиом, было решено провести анализ взаимосвязи энергетического и пластического метаболизма по двум изучаемым параметрам на начальных и поздних этапах исследования по параметрам Пмах и ИН, соответственно, во всех представленных зонах (ядро, отек/инфильтрация, зона интактного мозгового вещества) в зависимости от гистологического типа глиомы и степени ее дифференцировки – данные представлены в таблице 3.

В общей выборке пациентов (n=52) были получены положительные корреляции по параметру ИН МЕТ и ИН ФДГ в ядре опухоли (зона 1, Rs =0,6) и в зоне отека/ инфильтрации (зона 2, Rs =0,5), более высокий метаболизм аминокислот коррелировал с повышенным потреблением глюкозы. При этом, в зоне интактного мозгового вещества (зона 3), прилежащего к зоне изменения МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, взаимосвязи показателей Пмах и ИН МЕТ и ФДГ выявлено не было. Однако данные взаимосвязи не представляют большого интереса, так как уже хорошо известно, что метаболизм опу-

зоне интактного мозгового вещества (зона 3) – Rs= -0,9. Для ГБ отмечалась корреляция средней степени взаимосвязи в области отека/инфильтрации (зона 2) по ИН МЕТ и ФДГ (Rs =0,5).

Оценка неизменной мозговой ткани контралатерального полушария показала наличие стойкой положительной корреляции уровня накопления МЕТ и ФДГ в общей группе пациентов (Rs 0,7, p < 0,0001).

**Обсуждение.**

Структурная неоднородность и инвазия мозгового вещества, наблюдаемые при росте глиом головного мозга являются основными особенностями этого типа внутримозговых новообразований, предметом многочисленных дискуссий и исследований [6-10, 18, 23]. С одной стороны, инфильтративный характер роста опухоли затрудняет определение ее границ на фоне перифокального отека, а с другой – возможное несовпадение участков контрастирования при МРТ и наиболее активных зон метаболизма в структуре опухоли по данным ПЭТ/КТ иногда вводит в заблуждение нейрохи-

ругов при выборе тактики и места СТБ, или решения вопросов об объеме хирургической резекции [8, 9, 16, 23]. В связи с этим, изучение гетерогенности структуры (включая зону отека/инфильтрации) и особенностей метаболизма глиом является актуальной и сложной задачей для современных методов нейровизуализации.

В литературе в большом количестве представлено работы по изучению метаболизма отдельно глюкозы и аминокислот в образованиях головного мозга с помощью метода ПЭТ/КТ, и лишь в нескольких публикациях можно найти сведения об изучении характеристик накопления РФП в зоне инфильтративного роста опухоли, совпадающей с патологическим сигналом в режиме T2-FLAIR на МРТ, при совместном применении МЕТ и ФДГ [6, 18, 22, 25, 27, 28].

Группа ученых из Японии во главе с Miwako Takahashi в 2019 г опубликовала работу по изучению характера распределения ФДГ и МЕТ у 63 больных глиомами головного мозга (44 HGG и 19 LGG) и доказала, что даже небольшое повышение уровня включения МЕТ при снижении уровня поглощения ФДГ, может соответствовать зоне инфильтративного роста глиомы. Кроме того, авторы продемонстрировали высокую информативность ПЭТ/КТ с двумя РФП для дифференциальной диагностики глиом высокой степени злокачественности, в случаях наличия очагов гиперметаболизма как МЕТ, так и ФДГ [23].

Изменение уровня метаболизма аминокислот в клетке связывают в первую очередь с изменением процессов синтеза мембран и активацией белков транспортеров системы LAT1, LAT2, а вот уровень потребления энергии в клетках принято связывать с особенностями аэробного и анаэробного гликолиза [29, 30].

Изучаемые в данной работе параметры включения обоих РФП (ИН и Пмах), рассчитаны как отношение стандартизованного уровня накопления МЕТ и ФДГ в опухолевой ткани к таковому в неизменной мозговой ткани. При этом показатели ИН обоих РФП являются отражением именно активности процессов метаболизма (МЕТ – пластический обмен, ФДГ – энергетический обмен) [18,28], а вновь введенный параметр Пмах, который вероятно характеризует скорость доставки РФП, зависящая в большей степени от васкуляризации опухоли, отражает преимущественно перфузионную составляющую накопления РФП.

Изучение особенностей энергетического метаболизма в области ядра опухоли (зона 1) и зоне отека/инфильтрации (зона 2) показало наличие достоверных отличий между ними только в группе ГБ. Ядро этих опухолей характеризовалось значительно более интенсивным

потреблением энергии, чем зона инфильтрации. В других типах глиом статистически значимых отличий выявлено не было, весь объем опухолевой ткани (зона 1 и 2) демонстрировал равнозначные потребности в энергии, которые, что интересно, соответствовали таковым в зоне отека/инфильтрации ГБ. Таким образом, зона 2 в ГБ по своим метаболическим характеристикам соответствовала ядру большинства глиом более высокой степени дифференцировки.

При сравнении показателей энергообмена в зонах 2 и 3 были получены статистически значимые отличия во всех типах глиом в сторону более низкого потребления глюкозы в зоне отека/инфильтрации относительно интактного вещества, что закономерно свидетельствуют о нарушении функциональной активности мозговой ткани вследствие повреждения нейронов.

Анализ пластического обмена в структуре глиом по ИН МЕТ показал достоверно более высокий уровень потребления аминокислот в ядре (зона 1) по сравнению с перифокальной зоной (зона 2) не зависимо от их гистотипа и степени дифференцировки, что отражает процесс увеличения количества клеточных мембран и их транспортных систем за счет активного деления клеток и построения патологической сосудистой сети. Известно, что в опухолях с олигодендро-компонентом даже при высокой степени дифференцировки эти процессы выражены сильнее, чем в астроцитомах, и как следствие уровень накопления МЕТ в ядре выше, что затрудняет дифференциальную диагностику глиом в общей группе только по данным ПЭТ/КТ с МЕТ.

Интересно, что достоверные отличия уровня пластического метаболизма между зонами 2 и 3 были выявлены только в группах олигодендроглиом и ГБ. Для последних этот феномен, вероятнее всего, объясняется их агрессивным ростом и существенно более высоким уровнем метаболических процессов в ядре, которое оттягивает на себя ресурсы окружающих тканей, в том числе визуально не измененных по МРТ.

В опухолях астроцитарного ряда (АА и ДА) зона инфильтративного роста (зона 2) переходит в интактную мозговую ткань (зона 3) без видимой смены паттерна пластического метаболизма, что затрудняет применение ПЭТ/КТ с МЕТ для оценки границ глиальных опухолей астроцитарного ряда, при этом, как метод поиска очагов наибольшей пролиферативной активности опухоли, ПЭТ/КТ с МЕТ подтверждает свою значимость в структуре алгоритма предоперационной нейровизуализации. ПЭТ/КТ с ФДГ может быть рассмотрена, как дополнительной метод оценки границ опухолевого роста, однако необходимо проведение дополни-

тельных исследований с морфологическим подтверждением наличия опухолевой инфильтрации, выходящей за пределы видимых по МРТ границ опухоли.

Первый пик максимального накопления МЕТ и ФДГ (P<sub>max</sub>), по нашему мнению, в большей степени связан с перфузионной составляющей распределения РФП в тканях. Измерения проводились на первой минуте исследования от момента введения РФП, то есть по идее ещё до момента активного включения глюкозы и аминокислот в метаболические системы клеток, и расценивался нами в первую очередь, как показатель скорости доставки РФП.

Статистически значимые различия P<sub>max</sub> в зоне ядра опухоли и зоне отека/инфильтрации были выявлены только в структуре ГБ, выраженное ускорение попадания ФДГ в зону 1 ГБ происходит в первую очередь за счет массивно развитой сети патологических сосудов и как следствие повышение скорости кровотока. Патологическое строение сосудистой стенки, обусловленное нарушением гематоэнцефалического барьера также способствует быстрому и беспрепятственному проникновению РФП в ядро опухоли, что дополнительно подтверждает связь метаболической активности глиом с процессами патологического неангиогенеза.

Крайне высокая скорость доставки ФДГ к ядру ГБ может приводить к эффекту обкрадывания как в зоне отека/инфильтрации, так и в интактном веществе мозга, что отражается в сниженных показателях P<sub>max</sub> в этих зонах, а также отсутствию статистически значимых различий между ними. Однако по ИН ФДГ, то есть по уровню активности энергетического обмена, эти зоны имеют статистически значимые отличия в сторону снижения активности процессов катаболизма в зоне 2.

Если рассматривать показатели P<sub>max</sub> зоны 1 и 2 для МЕТ то выраженное увеличение интенсивности доставки аминокислот к ядру опухоли отмечается снова только в группе ГБ. Надо отметить, что эти показатели полностью соотносятся с таковыми при исследовании с ФДГ, а это подтверждает предположение о том, что в первую минуту исследования интенсивность накопления РФП не зависит от его природы, и в большей степени связано с процессами неоваскуляризации опухоли, а не с особенностями ее метаболизма.

Задача выяснить, накопление какого из РФП лучше отражает перфузионные характеристики глиом в рамках данного исследования, не ставилась, хотя в дальнейшем может быть целесообразно сравнение данных ПЭТ/КТ с показателями КТ- и МР-перфузии (ASL), однако это требует разработки и построения перфузионной

модели для оценки кровотока с помощью кривых распределения РФП для ПЭТ с МЕТ и ФДГ. Интересным будет также сравнение P<sub>max</sub> с истинными показателями перфузии головного мозга, полученными при ПЭТ/КТ с <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O.

С учетом выявленных различий уровня включения МЕТ и ФДГ в различных зонах глиальных опухолей, логично предположить, что существует взаимосвязь процессов пластического и энергетического обмена в структуре различных отделов опухолевой ткани.

Анализ корреляции индексов накопления МЕТ и ФДГ, как параметров, отражающих активность процессов анаболизма и катаболизма, соответственно, показал, что в ядре ГБ какие-либо взаимосвязи уровня накопления обоих РФП отсутствовали. При этом достоверная положительная корреляция обмена аминокислот и глюкозы была выявлена в отека/инфильтрации (зона 2), как раз соответствующей той части опухоли, за счет которой происходит основной рост и набор опухолевой массы.

В ДА и АА была выявлена стойкая выраженная взаимосвязь процессов активации пластического и энергообмена в области ядра опухоли, которая соответствовала таковым же в зоне отека/инфильтрации ГБ. Кроме того, в зоне 1 для АА и ДА отмечалось пропорциональное увеличение скорости доставки обоих РФП, что согласуется с выявленной интенсификацией процессов пластического и энергообмена по ИН МЕТ и ФДГ.

С учетом эволюционной теории роста глиальных опухолей, а именно доказанного факта появления участков анаплазии в структуре ДА без лечения, и трансформации АА со временем в ГБ, наличие стойких взаимосвязей пластического и энергетического обменов в ядре астроцитарных опухолей (Grade II и III) и зоне отека/инфильтрации ГБ подтверждает, что последняя фактически соответствует ядру более доброкачественных типов глиом. Данный процесс выглядит более, чем логично, однако требует дальнейшего проведения исследований с морфологическим подтверждением результатов [31-33].

Олигодендроглиомы в свою очередь не продемонстрировали какой-либо взаимосвязи процессов катаболизма и анаболизма во всем визуализируемом по МРТ объеме опухоли (зона 1+2), а вот в области условно интактной мозговой ткани в группе АОД была выявлена выраженная отрицательная взаимосвязь процессов пластического и энергетического обмена. При этом по числовым значениям именно в этой группе глиом в зоне 3 (интактное вещество мозга по периферии опухоли) показатели ИН ФДГЗ были наиболее близки к физиологическим. Таким образом, данный феномен, отражающий

соответствие высокого потребления глюкозы (на уровне здорового мозгового вещества) минимальному уровню мембранно-строительной активности в ткани, не соответствует процессам, происходящим в здоровом мозговом веществе контралатерального полушария, где нами была выявлена стойкая положительная взаимосвязь уровня накопления обоих РФП.

При анализе особенностей корреляции параметров Пмах (скорости доставки РФП) в зоне 3 в группе ГБ была выявлена достоверная положительная взаимосвязь процессов поступления метионина и глюкозы в ткани. Известно, что наличие положительной корреляции может характеризовать зависимость процессов друг от друга, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. В данном случае выраженное снижение скорости доставки обоих РФП в зоне 3, представленное достоверно более низкими абсолютными значениями Пмах в ГБ, может подтверждать высказанное выше предположение о наличии эффекта обкрадывания ядром этих опухолей прилежащих тканей, в том числе не измененных по данным МРТ.

#### Выводы.

В данной работе при сопоставлении данных МРТ и ПЭТ/КТ с МЕТ и ФДГ были изучены особенности пластического и энергетического обмена в структуре глиальных опухолей головного мозга различных гистологических подтипов и степеней дифференцировки. Полученные паттерны распределения РФП в различных отделах опухоли и за ее пределами, а также выявленные интересные достоверные корреляционные взаимосвязи процессов ката- и анаболизма в зонах ядра, отека/инфильтрации и интактного мозгового вещества, приближают нас к более полному пониманию фундаментальных процессов метаболизма глиом.

По результатам совместного применения ПЭТ/КТ с двумя РФП, МЕТ остается препаратом выбора в структуре алгоритма предоперационной диагностики глиом для поиска очагов наибольшей злокачественности опухолевой тка-

ни («ядро опухоли») для планирования хирургического лечения и/или СТБ. Применение ФДГ актуально в рамках оценки границ опухолевого роста, вследствие статистически значимо более низкого уровня энергетического метаболизма в зоне отека/инфильтрации по сравнению с прилежащей зоной интактного мозгового вещества. При этом сопоставление ПЭТ/КТ изображений с данными МРТ является обязательным.

Изученные параметры динамического распределения обоих РФП в первые минуты исследования (Пмах) в большей степени, по нашему мнению, связаны с особенностями неоваскуляризации опухолевой ткани, что в дальнейшем требует сопоставления как с широко известными методиками КТ и МР-перфузии, так и с параметрами потребления кислорода опухолью по данным ПЭТ/КТ.

Полученные результаты позволяют нам улучшить понимание фундаментальных процессов роста и трансформации глиальных опухолей головного мозга. Однако отсутствие морфологической верификации изменений в области отека/инфильтрации и зоне интактного вещества мозга требует проведения дальнейших исследований на большей выборке пациентов с комплексным мультидисциплинарным подходом в планировании СТБ и хирургического лечения таких пациентов, а также дальнейшего их наблюдения до момента прогрессирования с целью ретроспективного анализа зон продолженного роста и оценки факторов неблагоприятного прогноза опухолевого роста на этапе первичной диагностики.

#### Благодарности.

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

#### Конфликт интересов.

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

#### Список литературы:

1. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. S. *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. Neuro-Oncology. 2019; 21 (5): v1–v100. DOI: 10.1093/neuonc/noz150*
2. Кобяков Г.Л., Бекяшев А.Х., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Насхлеташвили Д.Р., Потапов А.А. и др. *Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. 2018; Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 3 (2): 83–99. DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–83–99*
3. Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W. K., et al. *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathologica. 2016; 131 (6): 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1*
4. Weller M., Van Den Bent M., Tonn J.C., Stupp R., Preusser M., Cohen-Jonathan-Moyal E., Bendszus M. *European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. The Lancet Oncology. 2017; 18 (6): 315–329. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8*
5. Law I., Albert N.L., Arbizu J., Boellaard R., Drzezga A., Galldiks N et al. *Joint EANM/EANO/RANO practice guide-*

- lines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018; 46 (3): 540-557. DOI: 10.1007/s00259-018-4207-9
6. Laukamp K. R., Lindemann F., Weckesser M., Hesselmann V., Ligges S., Wölfer J., et al. Multimodal Imaging of Patients With Gliomas Confirms 11C-MET PET as a Complementary Marker to MRI for Noninvasive Tumor Grading and Intraindividual Follow-Up After Therapy. *Molecular Imaging*. 2017; 16: 1-12. DOI: 10.1177/1536012116687651
7. 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
8. Туркин А.М., Погосбеян Э.А., Тонян А.С., Шульц Е.И., Максимов И.И., Долгушин М.Б., и др. Диффузионная куртосисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (4): 97-112. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-97-112
9. Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбеян Э.А., Фадеева Л.М., Горяинов С.А., Баев А.А., и др. ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2018; 82 (6): 15-22. DOI: 10.17116/neiro20188206115
10. Тюрина А.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Баталов А.И., Захарова Н.Е., Подопригора А.Е., и др. Протонная 3D-МР-спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2019; 23(3): 8-18. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-8-18
11. Lin L, Xue Y, Duan Q et al. The role of cerebral blood flow gradient in peritumoral edema for differentiation of glioblastomas from solitary metastatic lesions. *Oncotarget* 2016; 7: 69051-69059. [PubMed: 27655705]
12. Server A, Josefsen R, Kulle B et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiologica*. 2010; 51: 316-325. [PubMed: 20092374]
13. Server A, Orheim TE, Graff BA et al. Diagnostic examination performance by using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3-T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in the differentiation of glioblastoma multiforme and brain metastasis. *Neuroradiology*. 2011; 53: 319-330. [PubMed:20625709]
14. Tsougos I, Svolos P, Kousi E et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3T. *Cancer Imaging*. 2012; 12: 423-436. [PubMed: 23108208]
15. Han C, Huang S, Guo J et al. Use of a high b-value for diffusion weighted imaging of peritumoral regions to differentiate high-grade gliomas and solitary metastases. *J Magn Reson Imaging*. 2014; 42: 80-86. [PubMed: 25223489]
16. Вихрова Н.Б., Постнов А.А., Калаева Д.Б., Хохлова Е.В., Балахонов А.Б., Пыжик Е.В. и др. Позитронно-эмиссионная томография с 11C-метионином и 18F-фтордезоксиглюкозой в неинвазивной дифференциальной диагностике анапластических астроцитом и глиобластом. *Радиология-практика*. 2020; 80 (2): 8-19.
17. Пронин И.Н., Хохлова Е.В., Конакова Т.А., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И., Баталов А.И., Постнов А.А. Применение ПЭТ-КТ с 11C-метионином в первичной диагностике глиом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (8): 51-56. DOI: 10.17116/jneuro202012008151
18. Скворцова Т. Ю., Захс Д. В., Гурчин А. Ф. ПЭТ с 11C-метионином в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016; 27 (4): 61-69.
19. 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
20. Jung J., Ahn B.C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain tumor research and treatment*. 2018; 6 (2): 47-53. DOI: 10.14791/btrt.2018.6.e13
21. Kato T, Shinoda J, Oka N, Miwa K, Nakayama N, Yano H, et al. Analysis of 11C-methionine Uptake in Low-Grade Gliomas and Correlation with Proliferative Activity. *American Journal of Neuroradiology*. 2008; 29 (10): 1867-1871. DOI: 10.3174/ajnr.A1242.
22. Quartuccio N, Laudicella R, Vento A, Pignata S, Mattoli M. V., Filice R, et al. The Additional Value of 18F-FDG PET and MRI in Patients with Glioma: A Review of the Literature from 2015 to 2020. *Diagnostics*. 2020; 10 (6), 357. DOI: 10.3390/diagnostics10060357
23. 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
24. Takei H, Shinoda J, Ikuta S, Maruyama T, Muragaki Y, Kawasaki T, et al. Usefulness of positron emission tomography for differentiating gliomas according to the 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Journal of neurosurgery*. 2019; 133: 1010-1019. DOI: 10.3171/2019.5.JNS19780
25. Shaw T.B., Jeffree R.L., Thomas P., Goodman S., Debowski M., Lwin Z., Chua B. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of glioma. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2019; 63: 650-656. DOI: 10.1111/1754-9485.12929
26. Treglia G., Muoio B., Trevisi G., Mattoli M. V., Albano D., Bertagna F., Giovanella L. Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/CT with Different Tracers for Brain Tumors: A Systematic Review of Published Meta-Analyses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (19): 4669. DOI: 10.3390/ijms20194669
27. Kinoshita M., Arita H., Goto T., Okita Y., Isohashi K., Watabe T., et al. A Novel PET Index, 18F-FDG-11C-Methionine Uptake Decoupling Score, Reflects Glioma Cell Infiltration. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012; 53 (11): 1701-1708. DOI: 10.2967/jnumed.112.104992
28. Nomura Y., Asano Y., Shinoda J., Yano H., Ikegame Y., Kawasaki T., et al. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018; 138 (3): 649-658. DOI: 10.1007/s11060-018-2834-4
29. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N., Nishiyama Y., Haba R., Tamiya, T. Correlation of l-methyl-11C-methionine (MET) uptake with l-type amino acid transporter 1 in human gliomas. *Journal*

of Neuro-Oncology. 2010; 99 (2): 217–225. DOI: 10.1007/s11060-010-0117-9

30. Nawashiro H., Otani N., Uozumi Y., Ooigawa H., Toyooka T., Suzuki T., et al. High expression of L-type amino acid transporter 1 in infiltrating glioma cells. *Brain Tumor Pathology*. 2005; 22 (2): 89–91. DOI: 10.1007/s10014-005-0188-z

31. Galldiks N., Stoffels G., Ruge M.I., Rapp M., Sabel M., Reifemberger G., et al. Role of O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET as a Diagnostic Tool for Detection of Malignant Progression in Patients with Low-Grade Glioma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013; 54 (12): 2046–2054. DOI: 10.2967/jnumed.113.123836

**References:**

1. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman, H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*. 2019; 21 (5): v1–v100. DOI: 10.1093/neuonc/noz150

2. Kobayakov G.L., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Konovalov A.N., Naskhletashvili D.R., Potapov A.A. and other Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. 2018; *Malignant Tumors: Practical Recommendations from RUSSCO*. 2018; 3 (2): 83–99. DOI: 10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–83–99 (in Russian).

3. Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W. K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016; 131 (6): 803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1

4. Weller M., Van Den Bent M., Tonn J.C., Stupp R., Preusser M., Cohen-Jonathan-Moyal E., Bendszus M. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017; 18 (6): 315–329. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8

5. Law I., Albert N.L., Arbizu J., Boellaard R., Drzezga A., Galldiks N et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018; 46 (3): 540–557. DOI: 10.1007/s00259-018-4207-9

6. Laukamp K. R., Lindemann F., Weckesser M., Hesselmann V., Ligges S., Wölfer J., et al. Multimodal Imaging of Patients With Gliomas Confirms 11C-MET PET as a Complementary Marker to MRI for Noninvasive Tumor Grading and Intraindividual Follow-Up After Therapy. *Molecular Imaging*. 2017; 16: 1–12. DOI: 10.1177/1536012116687651

7. 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

8. Turkin A.M., Pogosbekyan E.L., Tonoyan A.S., Shultz E.I., Maksimov I.I., Dolgushin M.B., et al. Diffusion kurtosis MRI in the assessment of peritumoral edema of glioblastomas and brain metastases. *Medical imaging*. 2017; 21 (4): 97–112. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-97-112 (in Russian).

9. Batalov AI, Zakharova NE, Pogosbekyan EL, Fadeeva LM, Goryainov SA, Baev AA, et al. ASL perfusion in the preoperative diagnosis of supratentorial gliomas. *Questions of neurosurgery*

32. Jakola A.S., Myrmet K.S., Kloster R, Torp S.H, Lindal S, Unsgård G, Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Journal of the American Medical Association*. 2012; 308 (18): 1881–1888. DOI: 10.1001/jama.2012.12807

33. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., von Deimling A., Duffau H., Frénay M., et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *European journal of neurology*. 2010; 17 (9): 1124–1133. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.

named after N.N. Burdenko. 2018; 82 (6): 15–22. DOI: 10.17116/neiro20188206115 (in Russian).

10. Tyurina AN, Pronin IN, Fadeeva LM, Batalov AI, Zakharova NE, Podoprigora AE, et al. Proton 3D-MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors. *Medical imaging*. 2019; 23(3): 8–18. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-8-18 (in Russian).

11. Lin L, Xue Y, Duan Q et al. The role of cerebral blood flow gradient in peritumoral edema for differentiation of glioblastomas from solitary metastatic lesions. *Oncotarget* 2016; 7: 69051–69059.[PubMed: 27655705]

12. Server A, Josefsen R, Kulle B et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiologica*. 2010; 51: 316–325. [PubMed: 20092374]

13. Server A, Orheim TE, Graff BA et al. Diagnostic examination performance by using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3-T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in the differentiation of glioblastoma multiforme and brain metastasis. *Neuroradiology*. 2011; 53: 319–330. [PubMed:20625709]

14. Tsougos I, Svolos P, Kousi E et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3T. *Cancer Imaging*. 2012; 12: 423–436. [PubMed: 23108208]

15. Han C, Huang S, Guo J et al. Use of a high b-value for diffusion weighted imaging of peritumoral regions to differentiate high-grade gliomas and solitary metastases. *J Magn Reson Imaging*. 2014; 42: 80–86. [PubMed: 25223489]

16. Vikhrova N.B., Postnov A.A., Kalaeva D.B., Khokhlova E.V., Balakhonov A.B., Pyzhik E.V. et al. Positron emission tomography with 11C-methionine and 18F-fluorodeoxyglucose in non-invasive differential diagnosis of anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Radiology practice*. 2020; 80 (2): 8-19 (in Russian).

17. Pronin I.N., Khokhlova E.V., Konakova T.A., Maryashev S.A., Pitskhelauri D.I., Batalov A.I., Postnov A.A. Application of PET-CT with 11C-methionine in the primary diagnosis of gliomas. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2020; 120 (8): 51–56. DOI: 10.17116/jneuro202012008151 (in Russian).

18. Skvortsova T. Yu., Zakhs D. V., Gurchin A. F. PET with 11C-methionine in the diagnosis of glial brain tumors. *Bulletin of the Russian Oncology Center N.N. Blokhin Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 27 (4): 61–69 (in Russian).

19. 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

20. Jung J., Ahn B.C. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain tumor research and treatment*. 2018; 6 (2): 47-53. DOI: 10.14791/btrt.2018.6.e13
21. Kato T., Shinoda J., Oka N., Miwa K., Nakayama N., Yano H., et al. Analysis of 11C-methionine Uptake in Low-Grade Gliomas and Correlation with Proliferative Activity. *American Journal of Neuroradiology*. 2008; 29 (10): 1867–1871. DOI: 10.3174/ajnr.A1242.
22. Quartuccio N., Laudicella R., Vento A., Pignata S., Mattoli M. V., Filice R., et al. The Additional Value of 18F-FDG PET and MRI in Patients with Glioma: A Review of the Literature from 2015 to 2020. *Diagnostics*. 2020; 10 (6), 357. DOI: 10.3390/diagnostics10060357
23. 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
24. Takei H, Shinoda J, Ikuta S, Maruyama T, Muragaki Y, Kawasaki T, et al. Usefulness of positron emission tomography for differentiating gliomas according to the 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Journal of neurosurgery*. 2019; 133: 1010-1019. DOI: 10.3171/2019.5.JNS19780
25. Shaw T.B., Jeffree R.L., Thomas P., Goodman S., Debowski M., Lwin Z., Chua B. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of glioma. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2019; 63: 650-656. DOI: 10.1111/1754-9485.12929
26. Treglia G., Muoio B., Trevisi G., Mattoli M. V., Albano D., Bertagna F., Giovanella L. Diagnostic Performance and Prognostic Value of PET/CT with Different Tracers for Brain Tumors: A Systematic Review of Published Meta-Analyses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (19): 4669. DOI: 10.3390/ijms20194669
27. Kinoshita M., Arita H., Goto T., Okita Y., Isohashi K., Watabe T., et al. A Novel PET Index, 18F-FDG-11C-Methionine Uptake Decoupling Score, Reflects Glioma Cell Infiltration. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012; 53 (11): 1701–1708. DOI: 10.2967/jnumed.112.104992
28. Nomura Y., Asano Y., Shinoda J., Yano H., Ikegame Y., Kawasaki T., et al. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018; 138 (3): 649–658. DOI: 10.1007/s11060-018-2834-4
29. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N., Nishiyama Y., Haba R., Tamiya, T. Correlation of l-methyl-11C-methionine (MET) uptake with l-type amino acid transporter 1 in human gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 2010; 99 (2): 217–225. DOI: 10.1007/s11060-010-0117-9
30. Nawashiro H., Otani N., Uozumi Y., Ooigawa H., Toyooka T., Suzuki T., et al. High expression of L-type amino acid transporter 1 in infiltrating glioma cells. *Brain Tumor Pathology*. 2005; 22 (2): 89–91. DOI: 10.1007/s10014-005-0188-z
31. Galldiks N., Stoffels G., Ruge M.L., Rapp M., Sabel M., Reifenberger G., et al. Role of O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET as a Diagnostic Tool for Detection of Malignant Progression in Patients with Low-Grade Glioma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013; 54 (12): 2046–2054. DOI: 10.2967/jnumed.113.123836
32. Jakola A.S., Myrnes K.S., Kloster R, Torp S.H, Lindal S, Unsgård G, Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Journal of the American Medical Association*. 2012; 308 (18): 1881-1888. DOI: 10.1001/jama.2012.12807
33. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., von Deimling A., Duffau H., Fréney M., et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *European journal of neurology*. 2010; 17 (9): 1124–1133. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.