

МУЛЬТИВОКСЕЛЬНАЯ 3D МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ И ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С ^{11}C -МЕТИОНИНОМ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Тюрина А.Н., Вихрова Н.Б., Баталов А.И., Фадеева Л.М., Конакова Т.А., Мерцалова М.П., Пронин И.Н.

Цель исследования. Сравнение возможностей протонной 3D МР-спектроскопии и ПЭТ/КТ головного мозга с ^{11}C -метионином в диагностике глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. Было исследовано 11 пациентов в возрасте от 32 до 69 лет с глиальными опухолями головного мозга различной степени злокачественности. МР-спектроскопия проводилась на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 3.0 Т. Постобработка изображений проводилась в программе ReadyView с построением спектров и карт метаболитов. Исследование ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ проводилось на аппарате ПЭТ/КТ Siemens Biograph 40 True Point. Для анализа полученных изображений применялось программное обеспечение PMOD. В ходе выполнения работы были вычислены индексы соотношений метаболитов Cho/NAA в опухолевой ткани, а также проанализирован индекс накопления ^{11}C -метионина в опухоли. Было проведено сравнение параметрических карт распределения Cho/NAA и ^{11}C -метионина во всей опухолевой структуре с использованием оригинально разработанного алгоритма совмещения изображений, полученных на основе различных модальностей.

Результаты. В большинстве наблюдений (n=9) отмечалось совпадение участков максимальной концентрации метаболитов (Cho/NAA) и наиболее активных зон накопления РФП (^{11}C -метионина) как на отдельных анатомических срезах, так и по всему объему опухолевой структуры. В двух исследованиях не было выявлено совпадений между расположением зон с высокой метаболической активностью по данным МРС и ПЭТ/КТ. Была выявлена достоверная корреляция между показателями Cho/NAA и ИН ^{11}C -МЕТ в глиомах высокой степени злокачественности.

Заключение. Методы 3D МР-спектроскопии и ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином демонстрируют возможность визуализации зон наиболее измененного патологического метаболизма в опухолевой ткани. Накопление ^{11}C -МЕТ и распределение соотношения Cho/NAA имеют схожую картину анатомического, в том числе 3D, распределения в глиомах различной степени анаплазии.

Ключевые слова: протонная магнитно-резонансная спектроскопия, 3D- мультिवоксельная МР-спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография, радиофармпрепарат, ^{11}C -метионин, глиомы высокой степени злокачественности.

Контактный автор: Тюрина А.Н., e-mail: aturina@nsi.ru

Для цитирования: Тюрина А.Н., Вихрова Н.Б., Баталов А.И., Фадеева Л.М., Конакова Т.А., Мерцалова М.П., Пронин И.Н. Мультिवоксельная 3D магнитно-резонансная спектроскопия и позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -метионином в дооперационной диагностике низкодифференцированных глиом головного мозга (пилотное исследование). REJR 2020; 10(4):75-84. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-75-84.

Статья получена: 09.09.20

Статья принята: 22.09.20

ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко.
г. Москва, Россия.

MULTIVOXEL 3D MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY AND POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY WITH ^{11}C -METHIONINE IN THE PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF HIGH-GRADE GLIOMAS (PILOT STUDY)

Tyurina A.N., Vikhrova N.B., Batalov A.I., Fadeeva L.M., Konakova T.A.,
Mertsalova M.P., Pronin I.N.

FSAI N.N. Burdenko
National Medical
Research Center of
Neurosurgery.
Moscow, Russia

Purpose. Comparison of the capabilities of proton 3D MR spectroscopy and PET-CT with ^{11}C -methionine in the diagnosis of glial brain tumors.

Materials and methods. 11 patients aged 32 to 69 years with glial brain tumors of various degrees of malignancy were studied. MR spectroscopy was carried out on a magnetic resonance tomograph with a magnetic field strength of 3.0T. Post-processing of images was carried out in the ReadyView program with the construction of spectra and maps of metabolites. PET-CT examination with ^{11}C -MET was performed on a Siemens Biograph 40 True Point PET-CT. The PMOD software was used to analyze the obtained images. In this work, the indices of the Cho/NAA metabolite ratios in tumor tissue were calculated, and the index of ^{11}C -methionine accumulation in the tumor was analyzed. A comparison of parametric maps of the distribution of Cho/NAA and ^{11}C -methionine in the tumor structure was carried out using an originally developed algorithm for combining images obtained on the basis of different modalities.

Results. In most cases ($n = 9$), there was a coincidence of areas of maximum concentration of metabolites (Cho/NAA) and the most active zones of accumulation of ^{11}C -methionine both on individual anatomical sections and throughout the entire volume of the tumor structure. In two studies coincidences between the location of zones with high metabolic activity according to the data of MRS and PET-CT were not found. A significant correlation between the Cho/NAA and index of ^{11}C -methionine accumulation in high-grade gliomas was found.

Conclusion. 3D MR spectroscopy and PET-CT with ^{11}C -methionine demonstrate the ability to visualize the zones of pathological metabolism in tumor tissue. The accumulation of ^{11}C -methionine and the distribution of the Cho / NAA have a similar pattern of anatomical, including 3D, distribution in gliomas of various degrees of anaplasia.

Keywords: SAR proton magnetic resonance spectroscopy, 3D multivoxel MR spectroscopy, positron emission tomography, radiotracer, ^{11}C -methionine, high-grade gliomas.

Corresponding author: Tyurina A. N., email: aturina@nsi.ru

For citation: Tyurina A.N., Vikhrova N.B., Batalov A.I., Fadeeva L.M., Konakova T.A., Mertsalova M.P., Pronin I.N. Multivoxel 3D magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography with ^{11}C -methionine in the preoperative diagnosis of high-grade gliomas (pilot study). REJR 2020; 10(4):75-84. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-75-84.

Received: 09.09.20

Accepted: 22.09.20

Предоперационная оценка опухолевой пролиферативной активности (степени злокачественности) играет важную роль в определении стратегии лечения пациентов с глиальными опухолями головного мозга. Последние достижения в лечении глиом головного мозга повысили требования к предоперационной лучевой диагностике для планирования последующей терапии и прогнозирования ответов на лечение у пациентов с такими типами новообразований.

В современной нейрохирургической клинике роль нейрорадиологии в предоперационной диагностике глиом головного мозга является одной из ключевых. При этом основная роль в исследовании глиом принадлежит МР-томографии с применением различных диагностических технологий и программ, которые позволяют оценивать особенности распространения и роста глиальных опухолей [1, 2].

Среди методов МРТ, особое место в диагностическом алгоритме занимает новая методика 3D протонной магнитно-резонансной

спектроскопии, которая позволила неинвазивно изучать метаболические изменения во всем объеме опухолевой структуры [3]. Этот метод продемонстрировал высокую информативность в исследовании пациентов с глиальными новообразованиями головного мозга. Было показано, что на основе 3D МР-спектроскопии при изучении всего объема опухолевой структуры возможно проведение достаточно специфичной дифференциальной диагностики глиальных опухолей по степени анаплазии [4]. Более того, стало возможным оценить распределение метаболитов во всем объеме опухоли и воспроизвести 3D-картину наиболее злокачественных участков в глиоме.

Значительный прогресс в диагностике глиом в последнее десятилетие был достигнут на основе применения гибридных методов визуализации таких, как ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ. Их использование позволило получить дополнительную информацию о биологии глиом на так называемом молекулярном уровне, не доступном для рутинных диагностических технологий (КТ и МРТ) [5 - 8].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в последнее время стала особенно актуальной, благодаря расширению доступности РФП на основе меченных аминокислот, обладающих высокой специфичностью для визуализации сопутствующей росту глиом перестройки мозговой ткани.

Самыми популярными РФП, применяемыми в клинической практике в ПЭТ/КТ-диагностике, являются ^{11}C -метионин и ^{18}F -фторэтилтирозин. Каждый из этих препаратов продемонстрировал высокие показатели чувствительности и специфичности как в первичной диагностике глиом, так и в оценке постоперационных (включая, постлучевые) изменений [9 - 14]. Место наиболее выраженного накопления РФП в опухоли стало объектом для проведения стереотаксической биопсии неконтрастируемых, по данным МРТ, глиом мозга [5, 6, 7].

Основной гипотезой работы стало предположение о том, что очаги опухолевой анаплазии, выявленные при 3D МР-спектроскопии (на основе распределения соотношения метаболитов Cho/NAA) и очаги максимального накопления радиофармпрепарата (^{11}C -метионин), также отображенные в объеме, должны совпадать между собой в проекции опухолевой структуры, демонстрируя максимально злокачественные участки глиальных новообразований.

Цель исследования.

Сравнение возможностей протонной 3D МР-спектроскопии и ПЭТ/КТ головного мозга с ^{11}C -метионином в диагностике глиальных опухолей головного мозга с проверкой предположение о том, что очаги опухолевой анаплазии, вы-

явленные при МР-спектроскопии и очаги максимального накопления радиофармпрепарата (РФП), должны совпадать между собой в проекции опухолевой структуры.

Материалы и методы.

В анализируемую группу было включено 11 пациентов в возрасте от 32 до 69 лет с признаками первичной глиальной опухоли головного мозга различной степени злокачественности.

Из 11 пациентов с глиомами головного мозга в 2 случаях были диагностированы глиомы низкой степени злокачественности (Grade II WHO), у 9-ти – глиомы высокой степени злокачественности (анапластические олигодендроглиомы (Grade III WHO) – 4, глиобластомы (Grade IV WHO) – 5 наблюдений.

МР-исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 3.0 Т. Пациентам выполнялась анатомическая МР-последовательность 3D SPGR (1,0 мм) с последующими реформатами в сагиттальной и фронтальной проекциях с толщиной срезов 3,0 мм и межсрезовым интервалом 1,0 мм. На основании полученных изображений выбиралась зона интереса, охватывающая весь объем опухоли. Далее выполнялась 3D МР-спектроскопия, подробно описанная в нашей ранее опубликованной научной работе [15] и внедренная в диагностическую практику отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ. Были проанализированы следующие структурные метаболиты: N-ацетиласпартат (NAA) и холин (Cho), а также отношения Cho/NAA как главного маркера анаплазии глиом головного мозга.

Постобработка изображений проводилась в программе ReadyView с построением спектров и карт метаболитов.

Исследование ПЭТ-КТ с ^{11}C -МЕТ проводилось на аппарате ПЭТ/КТ Siemens Biograph 40 True Point.

Протокол исследования включал: КТ головного мозга, ПЭТ головного мозга с ^{11}C -МЕТ. Методика выполнения ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ подробно описана в ранее опубликованной работе [12].

Для анализа полученных изображений применялось программное обеспечение PMOD (версия 4.0, Цюрих, Швейцария). Зона интереса (Region of Interest – ROI) в соответствии с принятым стандартным протоколом обработки изображений составляла сферическую область объемом в 1,0 см³ наиболее активной части образования.

Уровень накопления РФП в опухолевой ткани оценивался с помощью индекса накопления (ИН) РФП, равного отношению значений стандартизированной величины поглощения РФП (SUV – Standardized Uptake Value) в 1,0 см³

наиболее активной части опухоли к SUV в неизменном мозговом веществе (нормальные значения). Измерения последних параметров производились, по возможности, в лобной доле контралатерального полушария головного мозга в сферической области радиусом 8 мм, захватывающей как серое, так и белое вещество.

На основе оригинально разработанного математического алгоритма проводилось совмещение объемных моделей наиболее злокачественных участков опухоли, рассчитанных на основе метода 3D МР-спектроскопии (цветовые карты соотношения метаболитов Cho/NAA) и на основе максимального метаболического объема накопления РФП по данным ПЭТ-КТ с ¹¹C-МЕТ.

Результаты.

В нашей работе были проведены сравнения показателей метаболитов Cho/NAA и максимального ИН накопления РФП по данным ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином. Точка измерения показателей Cho/NAA выбиралась по параметрическим картам распределения данных метаболитов.

Результаты измерения соотношения пиков метаболитов Cho/NAA в участках опухолевой структуры с максимальным значением этого параметра и вычисления максимального ИН ¹¹C-метионина в опухоли предоставлены в таблице №1.

повышение пика холина и снижение пика N-ацетиласпартата относительно неизменного мозгового вещества и, соответственно, повышение отношения Cho/NAA. По результатам МРС в опухоли данного типа значения соотношения Cho/NAA составили 0,80 и 1,20, среднее – 1,003. Полученные данные оказались характерными для диффузных астроцитом и согласовались с полученными показателями в наших ранее опубликованных работах.

При этом средний максимальный индекс накопления (ИН) ¹¹C-МЕТ в группе диффузных глиом низкой степени злокачественности составил – 3,0 (1-е набл. – 2,99, 2-е набл. – 3,06), что не совсем корректно отражает общеизвестные тенденции к более низким значениям этого параметра, описанные в литературе, и является особенностью данной выборки пациентов (редкие типы опухолей, в том числе гемистоцитарная астроцитомы).

Для группы пациентов (n=4) с анапластическими олигодендроглиомами (Grade III) разброс значений соотношений Cho/NAA оказался очень большим: среднее значение составило 3,12, в то время как крайние максимальные и минимальные значения варьировали от 2,7 до 6,87. Средние значения ИН ¹¹C-МЕТ в группе анапластических олигодендроглиом составили 3,4, с идентичным по сравнению с показателя-

Таблица №1. Основные параметрические показатели и их значения.

Параметр	Глиомы Gr. II n=2		Анапластические олигодендроглиома Gr. III n=4		Глиобластомы Gr. IV n=5	
	Cho/NAA	ИН-ПЭТ	Cho/NAA	ИН-ПЭТ	Cho/NAA	ИН-ПЭТ
Среднее (минимальное и максимальное значения)	1,003 (0,80, 1,20)	3,0 (2,99, 3,06)	3,12 (2,7, 6,87)	3,4 (2,4, 4,0)	3,38 (3,7, 4,04)	3,2 (2,92, 4,75)

ИН – индекс накопления РФП

Интересным оказался факт, что при увеличении степени злокачественности глиомы отмечалось увеличение соотношения Cho/NAA, при этом ИН ¹¹C-метионина уменьшался, что требует дальнейшего исследования на более значимой выборке пациентов с разными типами глиальных опухолей головного мозга. Была выявлена достоверная корреляция между показателями Cho/NAA и ИН ¹¹C-МЕТ в глиомах высокой степени злокачественности. Коэффициент корреляции по Спирмену для ненормализованных значений составил: – 0,74 (p = 0,02).

В обоих наблюдениях с астроцитомами низкой степени злокачественности (WHO Grade II) 3D протонная МР-спектроскопия выявила

ми МРС, широким диапазоном значений индекса накопления от 2,4 до 4,0.

Вычисление показателей, полученных в ходе выполнения МР-спектроскопии у пациентов с глиобластомами, продемонстрировали самые высокие (среди наших пациентов) показатели отношений метаболитов Cho/NAA. Среднее значение отношения Cho/NAA и их максимальные и минимальные значения составили 3,38 (min 3,7 и max 4,04). При выборе участка измерения показателей Cho/NAA мы учитывали следующие факторы: отсутствие участков кровоизлияний, петрификатов. Измерения проводились в участках как выраженного контрастиро-

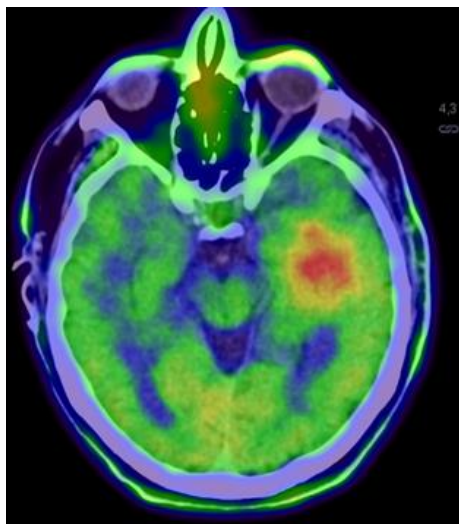


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

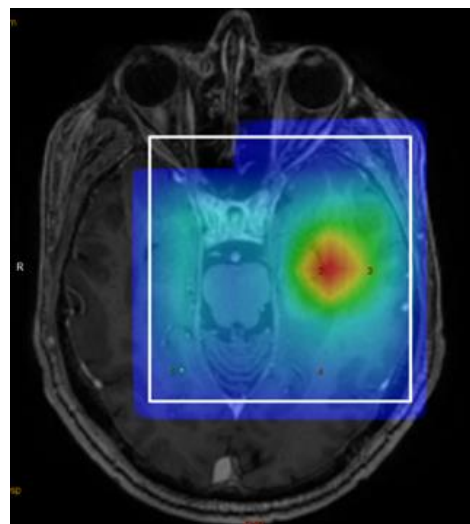


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1. Глиобластома левой височной области. а – ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином; б – 3D МР-спектроскопия.

а – ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином; б – 3D МР-спектроскопия. Красный цвет отражает участки наиболее активного накопления РФП (а) и повышенные показатели соотношения Cho/NAA. Отмечается совпадение участков максимальной концентрации метаболитов (Cho/NAA) и наиболее активных зон накопления РФП.

Fig. 1. Glioblastoma of the left temporal region. а – PET-CT with ^{11}C -methionine; б – 3D MR- spectroscopy.

The red color reflects the areas of the most active accumulation of radiotracer (а) and the increased values of the Cho / NAA ratio. There is a coincidence of areas of maximum concentration of metabolites (Cho / NAA) and the most active zones of radiotracer accumulation.

вания, так и его отсутствия, при наличии изменения МР-сигнала в режимах T2 и T2 Flair.

Среднее значение ИН ^{11}C -MET в глиобластомах также показало высокие значения – 3,2. При этом разброс значений индекса накопления был меньшим по сравнению с данными, полученными для анапластических олигодендроглиом: минимальные значения были 2,92, а максимальные – 4,75. Вероятнее всего, это было связано с тем, что во всех наблюдениях с глиобластомами измерения проводились в контрастируемой (то есть инфильтративной) по МРТ части. Зона некроза, которая типична для роста глиобластомы, не накапливала РФП и, следовательно, не включалась в зону интереса.

В большинстве наблюдений из нашей серии (n=9: диффузные глиомы Grade II – 1; анапластические олигодендроглиомы Grade III – 4; глиобластомы Grade IV – 4) отмечалось совпадение участков максимальной концентрации метаболитов (а именно Cho) и наиболее активных зон накопления РФП (^{11}C -метионина) как на отдельных анатомических срезах, так и по всему объему опухолевой структуры.

На рисунке 1 представлен случай глиобластомы левой височной области. По данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -MET максимальное накопление РФП выявляется в центральной части новообразования.

Идентичные результаты мы получили при анализе распределения индекса Cho/NAA на основе 3D протонной МР-спектроскопии.

На рисунке 2 представлен случай анапластической олигодендроглиомы (Gr III, IDH1 – мутантная). В левой лобно-височно-островковой области определялось неомогенной структуры объемное образование без четких контуров, имеющее повышенный МР-сигнал в T2 и FLAIR с наличием участка гетерогенного накопления контрастного вещества в нижнемедиальных отделах. По данным 3D протонной МР-спектроскопии участок максимальной концентрации соотношения метаболитов Cho/NAA локализовался в проекции контрастируемой зоны. По данным ПЭТ/КТ очаг повышенного патологического накопления РФП (с ИНmax 2,63) регистрировался по заднемедиальному контуру образования.

Интересными в нашей серии наблюдений оказались результаты двух исследований, где не было выявлено совпадений между расположением зон с высокой метаболической активностью по данным МРС и ПЭТ/КТ. В первом случае это была глиобластома (IDH1-дикий тип) левой лобной доли у пациентки 30-ти лет (рис. 3). Опухоль имела типичные проявления на МРТ и характеризовалась зоной выраженного накопления контрастного препарата с участка

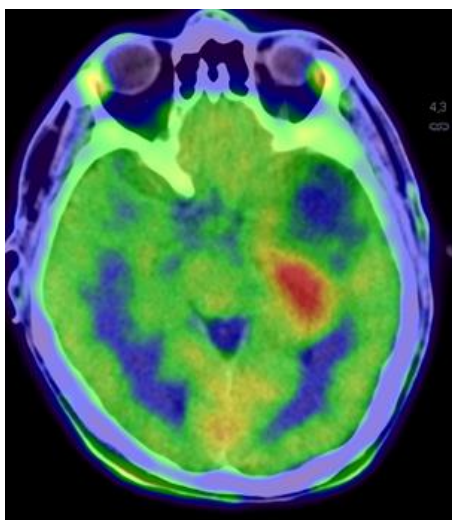


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

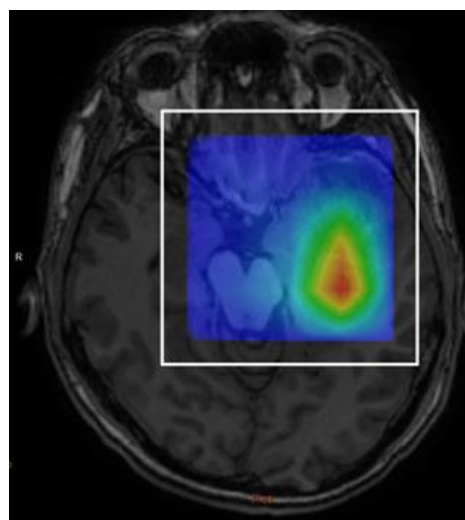


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

Рис. 2. Пациент с анапластической олигодендроглиомой левой височной области. а – ПЭТ/КТ; б – МРС.

Красный цвет отражает участки наиболее активного накопления РФП (а) и повышенные показатели соотношения Cho/NAA. Отмечается совпадение участков максимальной концентрации метаболитов (Cho/NAA) и наиболее активных зон накопления РФП.

Fig. 2. Patient with anaplastic oligodendroglioma of the left temporal region. а – PET-CT; б – MRS.

The red color reflects the areas of the most active accumulation of radiotracer (а) and the increased values of the Cho / NAA ratio. There is a coincidence of areas of maximum concentration of metabolites (Cho / NAA) and the most active zones of radiotracer accumulation.

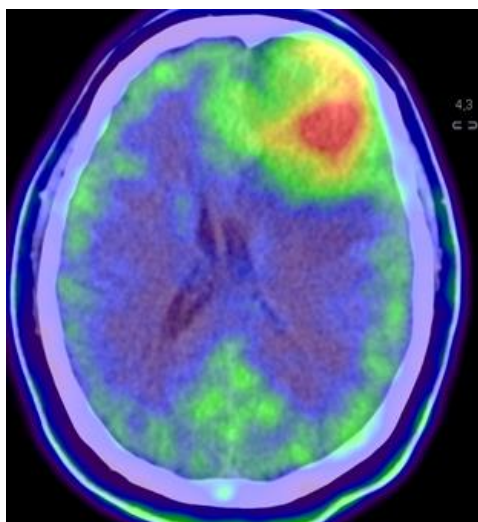


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

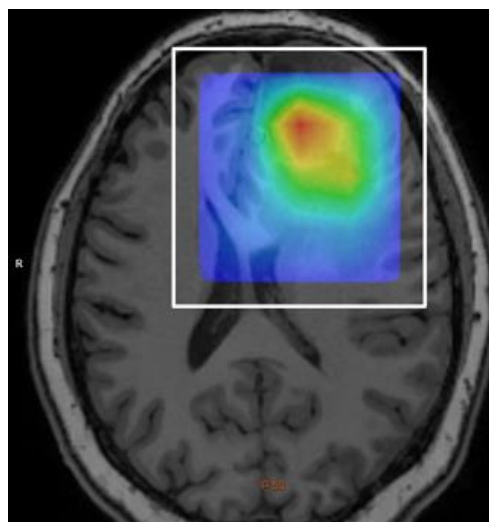


Рис. 3 б (Fig. 3 б)

Рис. 3. Пациент с глиобластомой левой лобной доли. а – ПЭ/КТ; б – МРС.

Красный цвет отражает участки наиболее активного накопления РФП (а) и повышенные показатели соотношения Cho/NAA. Отмечается несовпадение участков максимальной концентрации метаболитов (Cho/NAA) и наиболее активных зон накопления РФП.

Fig. 3. Patient with left frontal lobe glioblastoma. а - PET-CT; б - MRS.

The red color reflects the areas of the most active accumulation of radiotracer (а) and the increased values of the Cho / NAA ratio. The coincidence of the areas of maximum concentration of metabolites (Cho / NAA) and the most active zones of radiotracer accumulation is not observed.

ми микрокровоизлияний и диффузным накоплением контрастного препарата с небольшими некротическими зонами.

Так как отсутствие совпадений между данными МРС и ПЭТ/КТ с ¹¹C-MET представляет особый интерес, мы приводим второе наше наблюдение с гемистоцитарной астроцитомой Grade II (с мутацией гена IDH1 R132 H) левой лобной доли с признаками распространения на колено мозолистого тела и противоположное полушарие (рис. 4). Опухоль имеет диффузное накопление контрастного препарата, участки кровоизлияний и некротических изменений.

Как и в первом случае, по нашим данным, отмечалось несовпадение участков максимальной метаболической активности, при сопоставлении МРС и ПЭТ-КТ.

Возможно это связано с гетерогенным строением глиом, неравномерным распределением зон опухолевого роста. Также наличие кровоизлияний в опухолевой структуре, некротических изменений и отека, может вызывать технические проблемы при выполнении МРС, и в свою очередь не влияет на выполнение методики ПЭТ-КТ. Таким образом целесообразно сочетание этих технологий при отборе пациентов для проведения СТБ (и последующей лучевой терапией).

По данным ПЭТ-КТ с ¹¹C-MET и параметрическим картам по Cho/NAA отмечается частичное совпадение распределения метаболитов

и радиофармпрепарата. По данным 3D протонной МР-спектроскопии максимальное содержание соотношения метаболитов Cho/NAA отмечается в области передних отделов мозолистого тела. В этой зоне отмечалось повышение МР-сигнала в режиме T2 Flair, однако участков патологического контрастирования в этой области выявлено не было. По данным ПЭТ/КТ, область максимального включения ¹¹C-MET смещена влево в проекцию зоны гетерогенного накопления контрастного препарата.

Таким образом, несовпадение расположения зон высокой метаболической активности по данным ПЭТ/КТ и участков максимального повышения метаболитов по МРС, возможно, связано с гетерогенностью глиальных опухолей, наличием в их структуре участков кровоизлияний и некротических изменений, т.е. разными биохимическими процессами в очагах неоднородности.

Недостатком нашего исследования явилось малое количество наблюдений, чему мы уделим в дальнейшем особое внимание. Также не было проведено сравнение показателей Cho/NAA в зонах, различающихся по характеру контрастирования.

Обсуждение.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) является одним из методов МРТ, которые играют важную роль в определении типов и классов многих опухолей головного мозга, осо-

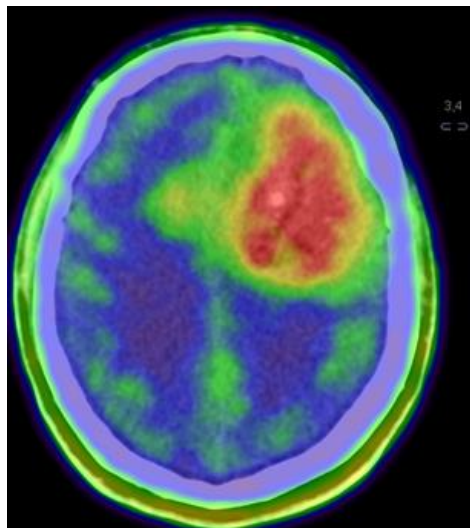


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

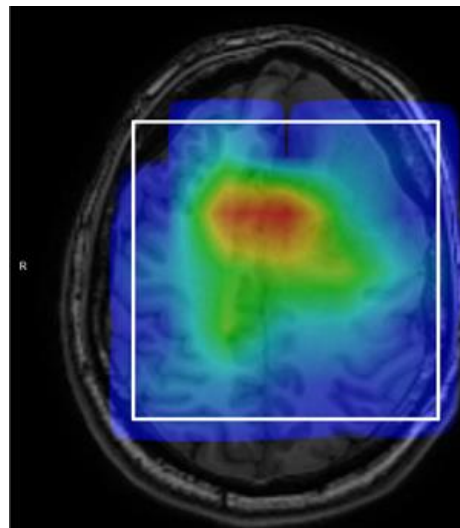


Рис. 4 б (Fig. 4 б)

Рис. 4. Пациент с гемиастроцитарной астроцитомой Grade II. а – ПЭТ-КТ; б – МРС.

Красный цвет отражает участки наиболее активного накопления РФП (а) и повышенные показатели соотношения Cho/NAA. Отмечается несовпадение участков максимальной концентрации метаболитов (Cho/NAA) и наиболее активных зон накопления РФП.

Fig. 4. Patient with Grade II hemiastrocytic astrocytoma. а - PET-CT; б - MRS.

The red color reflects the areas of the most active accumulation of radiotracer (а) and the increased values of the Cho / NAA ratio. The coincidence of the areas of maximum concentration of metabolites (Cho / NAA) and the most active zones of radiotracer accumulation is not observed.

бенно в определении степени злокачественности глиом *in vivo*. Из-за своей неинвазивности и безопасности для пациента, МРС имеет большое преимущество у больных глиомами головного мозга. N-ацетиласпартат (NAA) и холин (Cho) являются основными метаболитами, которые могут быть идентифицированы на стандартном протонном МР-спектре головного мозга.

NAA является производным аспарагиновой кислоты, продуцируемой в митохондриях. Как нейрональный маркер, концентрация NAA снижается с разрушением нейронов, как при поражениях белого, так и серого вещества мозга. Существующая взаимосвязь между снижением концентрации NAA и увеличением степени анаплазии глиомы, приводящей к снижению плотности нейронов, что позволяет использовать NAA в качестве важного диагностического маркера [18]. Считается, что высокий уровень NAA связан с хорошим прогнозом для опухолей головного мозга [18].

Увеличение степени злокачественности глиом отражается в постепенном снижении уровня NAA с одной стороны и повышении уровня Cho с другой.

Холин (Cho) называют метаболическим маркером плотности и целостности клеточной мембраны, то есть косвенным маркером синтеза и деградации мембранных фосфолипидов. Его сигнал считается одним из наиболее важных для исследования глиом с помощью МРС. Как правило, увеличение клеточной плотности глиальных опухолей и пролиферация опухолевых клеток связаны с более высоким пиком Cho-содержащих соединений на МРС.

ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ на современном этапе развития возможностей нейровизуализации является признанным и достаточно широко распространенным методом прямой оценки метаболизма глиом головного мозга. ^{11}C -МЕТ является аналогом аминокислоты метионина, который представляет собой незаменимую аминокислоту, необходимую для синтеза белков, поддержания роста и азотистого равновесия в клетке. Метильные группы метионина используются для синтеза холина, который как было сказано выше, участвует в обмене липидов (прежде всего в синтезе фосфолипидов клеточных мембран – показатель пролиферации опухолевых клеток) и отражает механизмы пластического обмена в клетке. В связи с чем сравнение метаболических пиков, полученных при МРС и уровня включения ^{11}C -МЕТ при ПЭТ/КТ представляется целесообразным в рамках углубленного понимания биологии опухолевого роста.

Повышенное включение ^{11}C -МЕТ в глиальных образованиях связывают с ускоренным синтезом белка и активацией мембранного транспорта системами белков LAT1, LAT2 [5 -

8], которые отвечают за пролиферацию и поддержание метаболизма в тканях. Кроме того, количественное увеличение микрососудов в структуре опухоли при ее активном росте обуславливает повышение активности вышеуказанных белков-транспортёров клеток эндотелия, что свидетельствует о взаимосвязи васкуляризации глиомы и гиперфиксации ^{11}C -МЕТ в опухоли, и подтверждено результатами нескольких исследований [19, 20].

Таким образом по данным отечественной и зарубежной литературы степень злокачественности опухоли напрямую коррелирует с уровнем включения ^{11}C -МЕТ. При этом в глиомах высокой степени злокачественности отмечается более высокий уровень включения РФП, что, более вероятно, дополнительно связано с нарушением ГЭБ и при сопоставлении данных МРТ с в/в контрастированием, как правило, отражается в совпадении зон наибольшей метаболической активности ^{11}C -МЕТ и контраст-позитивных участков ПЭТ [7, 20, 21, 22]. Разграничить вклад того или иного механизма накопления РФП в клетках злокачественных глиом на современном этапе визуализации затруднительно.

Метод ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином и метод 3D МР-спектроскопии являются наиболее информативными неинвазивными технологиями в определении очагов патологического метаболизма в структуре глиальных новообразований, которые соответствуют областям опухолевой анаплазии. Данные методы демонстрируют возможность визуализации зон наиболее активно измененного патологического метаболизма. Учитывая выше сказанное, интересным является факт выявленной достоверной отрицательной взаимосвязи между параметрами Cho/NAA и накоплением ^{11}C -МЕТ ($R_s = -0,74$, $p=0,02$) в группе глиом высокой степени злокачественности. Повышение параметра Cho/NAA в первую очередь свидетельствует о нарушении целостности клеточных мембран (и как следствие выхода свободного холина) в комбинации с деструкцией нейронов. Повышение метаболизма метионина в свою очередь говорит об интенсивности пластического обмена. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в глиомах Grade III-IV преобладают процессы деструкции над пролиферацией клеток. Это можно объяснить недостаточным питанием опухолевой ткани на фоне ее интенсивного роста (потребности опухоли превышают уровень поступающих питательных веществ).

Заключение.

Проведенное пилотное исследование показало, что накопление ^{11}C -МЕТ и распределение соотношения Cho/NAA, как неинвазивных маркеров злокачественности, имеют схожую картину анатомического, в том числе 3D, распре-

деления в глиомах различной степени анаплазии. При этом, несмотря на разные механизмы повреждения тканей и метаболизма роста опухоли, совпадение объемов и зон наибольшей активности метаболитов и накопления РФП предполагает высокую взаимосвязь всех процессов, лежащих в основе роста опухолевой ткани. Отсутствие совпадений в пространственном распределении очагов метаболических изменений между МРС и ПЭТ в отдельных случаях глиом различной степени злокачественности требует проведения дополнительных исследований с увеличением общего числа выбор-

ки пациентов с различными гистологическими типами глиом, а также углубленного анализа их молекулярно-генетических особенностей.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта РФФ 18-15-00337 «Неинвазивное изучение энергетического метаболизма опухолей головного мозга». Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

1. Law M., Yang S., Wang H., Babb J.S., Johnson G., Cha S., Knopp E.A., Zagzag D. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24 (10):1989-98.
2. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология, том 1, Москва. 2008. 13-74.
3. Подопригора А.Е., Пронин И.Н., Фадеева Л.М. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике опухолевых и неопухолевых поражений головного мозга. *Журнал «Вопросы нейрохирургии».* 2000; 3: 17-21.
4. Тюрина А. Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Баталов А.И. Протонная 3D МР-спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Медицинская визуализация.* 2019; 3: 8.
5. Law I., Albert N., Arbizu J. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 46 (3): 540-557.
6. Скворцова Т.Ю., Захс Д.В., Гурчин А.Ф. ПЭТ с 11С-метионином в диагностике глиальных опухолей головного мозга. *Вестник РОНЦ им. НН Блохина РАМН.* 2016; 27 (4): 61-69.
7. Jung J., Ahn B. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain Tumor Res Treat.* 2018; 6 (2): 47.
8. Takei H., Shinoda J., Ikuta S. 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. *J Neurosurg.* 2019; 1-10.
9. Borbely K., Nyary I., Toth M., Ericson K., Gulyas B. Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. *J Neurol Sci.* 2006; 246 (1-2): 85-94. 10.1016/j.jns.2006.02.015
10. Sadeghi N., Salmon I., Tang B.N., Denolin V., Levivier M., Wikler D. et al. Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas: preliminary results. *J Magn Reson Imaging.* 2006; 24 (5): 989-94. 10.1002/jmri.20757
11. Sato N., Suzuki M., Kuwata N., Kuroda K., Wada T., Beppu T. et al. Evaluation of the malignancy of glioma using 11C-methionine positron emission tomography and proliferating cell nuclear antigen staining. *Neurosurg Rev.* 1999; 22 (4): 210-4.
12. Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y., Yamanaka K., Higashiyama S., Takami T. et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med.* 2008; 49 (5): 694-9.
13. Tsuyuguchi N., Takami T., Sunada I., Iwai Y., Yamanaka K., Tanaka K. et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery – in malignant glioma. *Ann Nucl Med.* 2004; 18 (4): 291-6.
14. Yamane T., Sakamoto S., Senda M. Clinical impact of (11) C-methionine PET on expected management of patients with brain neoplasm. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37 (4): 685-90.
15. Тюрина А.Н., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Корниенко В.Н. Протонная 3D МР-спектроскопия серого и белого вещества головного мозга. Исследование 15 добровольцев. *Вопросы нейрохирургии.* 2018; 4: 4.
16. Выхрова Н. Б., Постнов А. А., Калаева Д. Б. Позитронно-эмиссионная томография с 11С-метионином и 18F-фтордезоксиглюкозой в неинвазивной дифференциальной диагностике анапластических астроцитом и глиобластом. *Радиология - практика.* 2020; 80 (2): 8-19.
17. Moller-Hartmann W. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology.* 2002; 44: 371-81.
18. Warren K. E. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in children with recurrent primary brain tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000; 18: 1020-1026.
19. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N. et al. Correlation of L-methyl-11C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas. *J. Neurooncol.* 2010; 99 (2): 217-225.
20. Viel T., Talasila K.M., Monfared P. et al. Analysis of the growth dynamics of angiogenesis-dependent and independent experimental glioblastomas by multimodal small-animal PET and MRI. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (7): 1135-1145.
21. Kato T., Shinoda J., Oka N. 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.
22. Nomura Y., Asano Y., Shinoda J. et al. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *J Neurooncol.* 2018; 138 (3): 649-658.

23. Falk Delgado A., Falk Delgado A. Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with 11C-methionine

PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis. *Br J Radiol.* 2018; 20170426.

References:

1. Law M., Yang S., Wang H., Babb J.S., Johnson G., Cha S., Knopp E.A., Zagzag D. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24 (10):1989-98.
2. Kornienko V.N., Pronin I.N. *Diagnostic neuroradiology, volume 1, Moscow.* 2008. 13-74. (In Russian).
3. Podoprigrora A.E., Pronin I.N., Fadeeva L.M. Proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of tumor and non-tumor lesions of the brain. *Journal "Questions of neurosurgery".* 2000; 3: 17-21. (In Russian).
4. Tyurina A.N., Pronin I.N., Fadeeva L.M., Batalov A.I. Proton 3D MR spectroscopy in the diagnosis of glial brain tumors. *Medical imaging.* 2019; 3: 8. (In Russian.).
5. Law I., Albert N., Arbizu J. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 46 (3): 540-557.
6. Skvortsova T.Yu., Zakhs D.V., Gurchin A.F. PET using [11C] methionine for assessment of cerebral gliomas. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.* 2016; 27 (4): 61-69. (In Russian).
7. Jung J., Ahn B. Current Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography of Brain Tumors. *Brain Tumor Res Treat.* 2018; 6 (2): 47.
8. Takei H., Shinoda J., Ikuta S. 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. *J Neurosurg.* 2019; 1-10.
9. Borbely K., Nyary I., Toth M., Ericson K., Gulyas B. Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. *J Neurol Sci.* 2006; 246 (1-2): 85-94. 10.1016/j.jns.2006.02.015
10. Sadeghi N., Salmon I., Tang B.N., Denolin V., Levivier M., Wikler D. et al. Correlation between dynamic susceptibility contrast perfusion MRI and methionine metabolism in brain gliomas: preliminary results. *J Magn Reson Imaging.* 2006; 24 (5): 989-94. 10.1002/jmri.20757
11. Sato N., Suzuki M., Kuwata N., Kuroda K., Wada T., Beppu T. et al. Evaluation of the malignancy of glioma using 11C-methionine positron emission tomography and proliferating cell nuclear antigen staining. *Neurosurg Rev.* 1999; 22 (4): 210-4.
12. Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y., Yamanaka K., Higashiyama S., Takami T. et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from

- radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med.* 2008; 49 (5): 694-9.
13. Tsuyuguchi N., Takami T., Sunada I., Iwai Y., Yamanaka K., Tanaka K. et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery – in malignant glioma. *Ann Nucl Med.* 2004; 18 (4): 291-6.
14. Yamane T., Sakamoto S., Senda M. Clinical impact of (11) C-methionine PET on expected management of patients with brain neoplasm. *Eur J Nucl MedMol Imaging.* 2010; 37 (4): 685-90.
15. Tyurina A.N., Pronin I.N., Zakharova N.E., Kornienko V.N. Proton 3D MR-spectroscopy of gray and white matter of the brain. A study of 15 volunteers. *Neurosurgery issues.* 2018; 4: 4 (in Russian)
16. Vikhrova N.B., Postnov A.A., Kalaeva D. B. Positron emission tomography with 11C-methionine and 18F-fluorodeoxyglucose in non-invasive differential diagnosis of anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Radiology is a practice.* 2020; 80 (2): 8-19 (in Russian)
17. Moller-Hartmann W. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology.* 2002; 44: 371-81.
18. Warren K. E. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in children with recurrent primary brain tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000; 18: 1020-1026.
19. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N. et al. Correlation of L-methyl-11C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas . *J. Neurooncol.* 2010; 99 (2): 217-225.
20. Viel T., Talasila K.M., Monfared P. et al. Analysis of the growth dynamics of angiogenesis-dependent and independent experimental glioblastomas by multimodal small-animal PET and MRI *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (7): 1135-1145.
21. Kato T., Shinoda J., Oka N. 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.
22. Nomura Y., Asano Y., Shinoda J. et al. Characteristics of time-activity curves obtained from dynamic 11C-methionine PET in common primary brain tumors. *J Neurooncol.* 2018; 138 (3): 649-658.
23. Falk Delgado A., Falk Delgado A. Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with 11C-methionine PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis. *Br J Radiol.* 2018; 20170426.