



ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике рецидивов и постлучевых изменений при метастатическом поражении головного мозга

Люосев А.С.¹, Долгушин М.Б.¹, Пронин А.И.¹, Оджарова А.А.¹, Михайлов А.И.¹, Бекашев А.Х.¹, Невзоров Д.И.¹, Нечипай Э.А.¹, Ильялов С.Р.²

¹ ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, Москва, Россия

² Центр стереотаксической радиохирургии Гамма-Нож ФГАУ "НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко" Минздрава России, Россия

PET/CT with ^{18}F -FET in Differential Diagnosis of Recurrence and Post-Radiation Changes in Metastatic Brain Lesions

Lyuosev A.S.¹, Dolgushin M.B.¹, Pronin A.I.¹, Odzharova A.A.¹, Mikhailov A.I.¹, Bekyashev A.Kh.¹, Nevzorov D.I.¹, Nechipai E.A.¹, Ilyalov S.R.²

¹ N.N. Blokhin RCRC, Moscow, Russia

² Stereotactic Radiosurgery Gamma Knife Center (Burdenko Neurosurgical Institute), Moscow, Russia

Цель исследования: оценка возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике рецидивов от постлучевых изменений у больных с метастатическим поражением головного мозга после стереотаксической радиохирургии (СРХ).

Материал и методы. В исследование были включены результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и МРТ-исследований 23 пациентов с метастазами в головном мозге опухолей различной первичной локализации после проведенной СРХ на аппарате Гамма-нож. Количество патологических очагов, в которых были измерены количественные показатели, составило 48. Всем пациентам была выполнена трехэтапная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и минимум два МР-исследования в динамике. ПЭТ/КТ была выполнена в три этапа: первый – сразу после внутривенного введения ^{18}F -ФЭТ, второй и третий этапы через 10 и 40 мин от момента введения соответственно. Данные оценивались визуально и с подсчетом показателей $\text{maxSUV}^{1,2,3}$ и $\text{TBR}^{1,2,3}$ соответственно трем этапам.

Результаты. Накопление РФП в патологических очагах в подавляющем большинстве случаев (98%) характеризовалось более высокими значениями $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ относительно неповрежденного вещества головного мозга и только в одном случае накопление не превышало фоновое. Средние значения $\text{TBR}_{1,2,3}$ были выше при рецидивах метастазов, чем при изменениях смешанного характера и лучевом некрозе. Определена значимость первого этапа сканирования с вычислением TBR_1 – при рецидиве значения превышали 2,0, при смешанных изменениях и некрозе значения были ниже 2,0.

Дополнительную информацию дает графический анализ динамики $\text{TBR}_{1,2,3}$, который также позволяет дифференцировать смешанные изменения и постлучевой некроз по вектору кривой.

Заключение. Комплексный анализ значения TBR_1 и типа кривой является более точным критерием, чем одиночный анализ $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ в патологическом участке. В случае выявления рецидива возможно определение наиболее активного участка, что играет важную роль при планировании проведения повторной СРХ. Выявление смешанного характера изменений имеет прогностический характер и в большинстве случаев подразумевает динамический контроль.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ^{18}F -ФЭТ, метастазы, головной мозг, некроз, стереотаксическая радиохирургия.

Summary. Evaluation of the potential of PET/CT with ^{18}F -FET in differential diagnosis recurrence from post-radiation changes in patients with metastatic brain lesions after stereotactic radiosurgery.

Materials and methods. The study included results of PET/CT with ^{18}F -FET and MRI studies of 23 patients with brain metastases of primary tumors different localization after Gamma knife. Number of lesions in which was measured quantitative indicators were 48. All patients underwent three-phase PET/CT with ^{18}F -FET and at least two dynamic MRI. PET/CT was performed in three stages: the first immediately after administration of ^{18}F -FET, the second and third



in 10 and 40 min after administration respectively. The data were evaluated visually with calculation of $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ and $\text{TBR}_{1,2,3}$ respectively to the three phases of the studies.

Results. Accumulation of ^{18}F -FET in the pathological lesions in the majority of cases (98%) were characterized by higher values of $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ relatively to the unaffected substance of the brain and only in one case the accumulation did not exceed background. The average values of the $\text{TBR}_{1,2,3}$ were higher in the recurrence of metastases than in mixed and radiation necrosis changes. Determined the significance of the first stage of the scan with calculation TBR_1 – values in the recurrence were higher than 2.0, than mixed changes and necrosis values that were below 2.0. Additional information gives graphical analysis of dynamics of $\text{TBR}_{1,2,3}$, which also allows to differentiate mixed changes and post-radiation necrosis by the vector curve.

Conclusion. Comprehensive analysis of TBR_1 values and curve type are more accurate criteria than single analysis $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ in the pathological area. In case of recurrence it is possible to determine the most active site, which plays an important role in planning for repeated radiosurgery. Identification of the mixed nature of changes have a predictive character and, in most cases, involve dynamic control.

Key words: PET/CT, ^{18}F -FET, metastases, MRI, necrosis, stereotactic radiosurgery.

Введение

Метастазирование злокачественных опухолей в головной мозг является тяжелым неврологическим осложнением онкологических заболеваний. Метастазы опухолей в головном мозге составляют до 50% всех злокачественных интракраниальных новообразований. Средняя продолжительность

жизни таких пациентов составляет 8–12 мес. Чаще метастазы обнаруживают у пациентов с диагностированной первичной опухолью. У 15% больных клинические симптомы метастатического поражения головного мозга являются первой манифестацией онкологического заболевания, а у 9% они остаются единственным проявлением болезни [1–4]. Любая злокачественная системная опухоль может метастазировать в головной мозг. У взрослых наиболее частыми источниками метастазов являются: рак легкого (36–64%), рак молочной железы (15–25%) и меланома (5–20%). Реже источниками метастазов в порядке убывания могут быть: колоректальная карцинома, рак почки, предстательной железы, яичек, яичников и саркомы [3–6]. По данным аутопсии, 60–85% метастазов в мозге являются множественными [1–4].

Улучшение результатов лечения солидных опухолей привело к росту числа больных, у которых может возникнуть метастатическое поражение головного мозга в течение заболевания. Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) и облучение всего головного мозга в сочетании с лекарственной терапией в лечении множественных метастазов сегодня являются методами выбора [7]. Можно отметить, что на фоне развития системных методов лечения отмечается увеличение продолжительности жизни пациентов с метастазами рака в головном мозге, поэтому повышаются риски повторного метастазирования или возникновения местного рецидива.

Для корреспонденции: Люосев Антон Сергеевич – 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 23. Отделение позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина”. Тел.: +7-909-626-82-81. E-mail: v24seven@gmail.com

Люосев Антон Сергеевич – научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ, Москва; **Долгушин Михаил Борисович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ, Москва; **Пронин Артем Игоревич** – научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ, Москва; **Оджарова Акгуль Атаевна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ, Москва; **Михайлов Азат Игоревич** – врач отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ, Москва; **Бекашев Али Хасьянович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением нейрохирургии НИИ КО ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ, Москва; **Невзорov Денис Игоревич** – инженер-радиохимик отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ КиЭР ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ, Москва; **Нечипай Эмилия Андреевна** – врач рентгенодиагностического отделения НИИ КиЭР ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ, Москва; **Ильялов Сергей Рустамович** – канд. мед. наук, врач Центра стереотаксической радиохирургии Гамма-Нож ФГАУ “НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” МЗ РФ, Москва.

Contact: Lyuosev Anton Sergeevich – 115478 Moscow, Kashirskoe shosse, 23. Department of positron emission tomography of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Phone: +7-909-626-82-81. E-mail: v24seven@gmail.com

Lyuosev Anton Sergeevich – medical doctor of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Dolgushin Mikhail Borisovich** – doct. of med. sci., head of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Prinin Artem Igorevich** – medical doctor of PET department of FSBH of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Odzharova Akgul Ataevna** – cand. of med. sci., medical doctor of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Mikhailov Azat Igorevich** – medical doctor of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Bekyashev Ali Khasyanovich** – doct. of med. sci., head of neurosurgery department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Nezorov Denis Igorevich** – engineer radiochemist of PET department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Nechipai Emiliya Andreyevna** – medical doctor of X-ray department of N.N. Blokhin RCRC, Moscow; **Ilyalov Sergey Rustamovich** – medical doctor of Stereotactic Radiosurgery Gamma Knife Center (Burdenko Neurosurgical Institute), Moscow.



МРТ с контрастным усилением является стандартом для первичной диагностики метастатических опухолей в головном мозге. В дифференциальной диагностике первичных опухолей, метастазов и постлучевых изменений чувствительность и специфичность МРТ достигают 83,3 и 91,1% соответственно [8]. В ряде случаев требуется внедрение дополнительных диагностических методов дифференциальной диагностики [9, 10]. В дополнение к МРТ включение в диагностический алгоритм методов ядерной медицины оказывается особенно актуально [2, 3, 5, 11, 12] в оценке ответа метастатических опухолей на лечение (выявления рецидивов и дифференциальной диагностики от постлучевых изменений) [13–16]. Одним из таких современных методов является ПЭТ/КТ.

Большая часть исследований по изучению новообразований в головном мозге была выполнена с применением ^{11}C -метионина (^{11}C -МЕТ) [17], хотя короткий период полураспада изотопа ^{11}C (20 мин) ограничивает возможность его применения лишь ПЭТ-центрами, имеющими собственный циклотрон [18]. Также к недостаткам ^{11}C -МЕТ можно отнести его повышенное накопление в неизменных железах внутренней секреции, в том числе в гипофизе. Описано повышенное накопление ^{11}C -МЕТ в очагах воспаления (захват радиофармпрепарата (РФП) макрофагами и гранулоцитами), в гематомах, при повреждении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что затрудняет дифференциальную диагностику опухолевых образований и может служить источником ложноположительных заключений [19]. Тем не менее, по данным литературы, ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ может быть эффективна в дифференциальной диагностике рецидива метастазов от лучевого некроза с чувствительностью 78–79% и специфичностью 75–100% [10, 20, 21].

Другим РФП на основе меченых изотопом ^{18}F аминокислот является ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ). Хотя характер накопления ^{18}F -ФЭТ в первичных опухолях головного мозга схож с накоплением ^{11}C -МЕТ и оба РФП предоставляют сопоставимую диагностическую информацию [16, 22], главным преимуществом ^{18}F -ФЭТ является более длительный период полураспада изотопа ^{18}F (109 мин), что позволяет проводить динамические или мультиэтапные исследования.

Цель исследования

Оценить диагностические возможности ПЭТ/КТ в режиме трехэтапного сканирования с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике рецидивного течения и постлучевых изменений у больных с метастатическим поражением головного мозга после СРХ.

Материал и методы

В исследование включены результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и МРТ-исследований 23 пациентов с метастазами в головном мозге опухолей различной первичной локализации после проведенной СРХ на аппарате Гамма-нож (дозы 20–44 Гр). Метастазы рака молочной железы были подтверждены у 9 (39%) пациентов, рака легкого – у 6 (26%), меланомы – у 3 (13%), рака почки – у 2 (9%), по одному больному, страдавшему раком пищевода, остеосаркомой большеберцовой кости и раком телом матки (в совокупности – 13%). В исследование включены данные 15 женщин и 8 мужчин, возраст больных составил 21–75 лет (средний – 53 года). Период наблюдения за пациентами составлял до 18 мес.

Все патологические очаги в зависимости от предполагаемой степени постлучевого патоморфоза были разделены на 3 группы: первая с “рецидивом” – наличие активно пролиферирующей опухолевой ткани, вторая – “смешанного характера” – наличие пролиферирующих опухолевых клеток на фоне преобладания некротических изменений и третья – “некроз” – отсутствие в патологическом узле опухолевых клеток [23–30].

Всем пациентам была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ и минимум 2 МР-исследования в динамике. ПЭТ/КТ проводили на аппарате Siemens Biographm CT, КТ-сканирование выполнялось в спиральном режиме с толщиной среза 1,2 мм (120 кВ, 300 мА/с), ПЭТ – на 4-рядном кольце детекторов на основе лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) – 21,6 см. Исследование проводили в 3 этапа: первый этап – сразу после внутривенного введения ^{18}F -ФЭТ, второй и третий этапы – через 10 и 40 мин от момента начала введения РФП соответственно. Длительность сканирования на первом этапе составила 3 мин/slab, на втором и третьем этапах – по 5 мин/slab соответственно. Вводимая активность составляла 200 МБк вне зависимости от массы тела пациента. Количественную оценку $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ и $\text{TBR}_{1,2,3}$ на всех трех этапах проводили offline на рабочей станции SyngoVia с использованием протокола Oncology. Количество патологических очагов, в которых были измерены количественные показатели, составило 48. При проведении измерений выделялся участок патологического накопления РФП в зоне интереса (Region of Interest – ROI). Измеряли 3 параметра накопления РФП в патологическом очаге и в контралатеральной области неизмененного головного мозга соответственно трем этапам исследования: maxSUV_1 – непосредственно после внутривенного введения РФП, maxSUV_2 – через 10 мин



от момента введения РФП и $\max\text{SUV}_3$ – через 40 мин. Дополнительно оценивалось отношение накопления РФП в патологическом очаге к неизмененному веществу головного мозга – Tumor to Brain (Background) Ratio (TBR), на каждом этапе, вычисляемое по формуле:

$$\text{TBR}_x = \max\text{SUV}_x / \max\text{SUVn}_x,$$

где $\max\text{SUV}$ – измеряемое патологическое накопление РФП в образовании, $\max\text{SUVn}$ – измеряемое накопление РФП в контралатерально расположенных неизмененных структурах головного мозга с захватом серого и белого вещества, x – этап сканирования. Максимальную степень патологического накопления ($\max\text{SUV}$) оценивали суммарно во всем объеме изменений с обязательным захватом наиболее активных участков. Подсчет $\max\text{SUVn}$ осуществлялся плоскостным способом – ROI, контралатерально участку поражения, исключая крупные артерии и вены (анатомическая корреляция с учетом данных МРТ). Проводили оценку как цифровых значений $\max\text{SUV}_{1,2,3}$ и $\text{TBR}_{1,2,3}$, так и их динамики от первого этапа к третьему в виде графического отображения кривых средствами Microsoft Excel.

Синтез ^{18}F -ФЭТ проводили на автоматизированном модуле с выделением радионуклида ^{18}F на анионообменном картридже с последующей смывкой в реакционный сосуд. Далее поочередно подавались реагенты для проведения синтеза: прекурсор (O-(2-[^{18}F]фторэтил)-L-тирозин), растворенный в ацетонитриле, раствор соляной кислоты для снятия защитных групп и буферный раствор спирта в воде для передачи на дальнейшую очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, после чего очищенный РФП передавался на фасовку. Для синтеза использовали только одноразовые материалы и специально подготовленные реагенты. Программа синтеза контролировала условия протекания химической реакции: время, температуру и давление.

До ПЭТ-сканирования всем пациентам проводилась МРТ. МР-исследования выполняли на томографе 3,0 T Siemens (Skyra). Стандартный МР-протокол включал T1, T2, DWI, T2-FLAIR последовательности до внутривенного введения контрастного вещества и T1vibe (толщина среза 1,2 мм) после внутривенного контрастирования (“Омни-скан” из расчета 0,2 мл/кг).

Результаты

В неповрежденных структурах головного мозга (фоновые показатели), как суб-, так и супратенториальной локализации, физиологическое накопление ^{18}F -ФЭТ характеризовалось относительно

невысокими значениями $\max\text{SUVn}$ с плавным непрерывным повышением от первого этапа к третьему (средние значения в сером и белом веществе составили 1,13/1,21/1,43). Показатели $\max\text{SUV}_{1,2,3}$ в исследуемых патологических изменениях превышали значения, полученные в неповрежденном веществе головного мозга, и только в одном случае накопление РФП в очаге некроза не превышало фоновое.

При анализе 48 патологических очагов были получены следующие результаты: рецидив был выявлен в 22 (46%) очагах, смешанные изменения – в 19 (40%) очагах, лучевой некроз – в 7 (14%) очагах. Пролиферирующая опухолевая ткань метастазов (рецидив) характеризовалась значительно более высоким уровнем накопления РФП на всех этапах исследования ($\max\text{SUV}_{1,2,3}$) по сравнению с изменениями смешанного характера и лучевым некрозом – средние значения составили $3,51 \pm 1,12$, $3,61 \pm 0,9$, $3,76 \pm 0,86$. Показатели $\max\text{SUV}_{1,2,3}$ в наблюдениях со смешанными и некротическими изменениями имели близкие количественные значения и коррелировали на трех этапах – средние значения составили $1,78 \pm 0,38$, $2,08 \pm 0,42$, $2,59 \pm 0,36$ и $1,69 \pm 0,41$, $2,11 \pm 0,35$, $2,71 \pm 0,49$ соответственно (рис. 1).

При числовой оценке значений $\text{TBR}_{1,2,3}$ с акцентом на значения на первом этапе исследования и их динамических изменений от первого этапа к третьему (тип кривой) были получены следующие 3 типа кривых: I тип – повышение на первом этапе и непрерывное снижение к третьему; II тип – повышение от первого этапа ко второму со сниже-

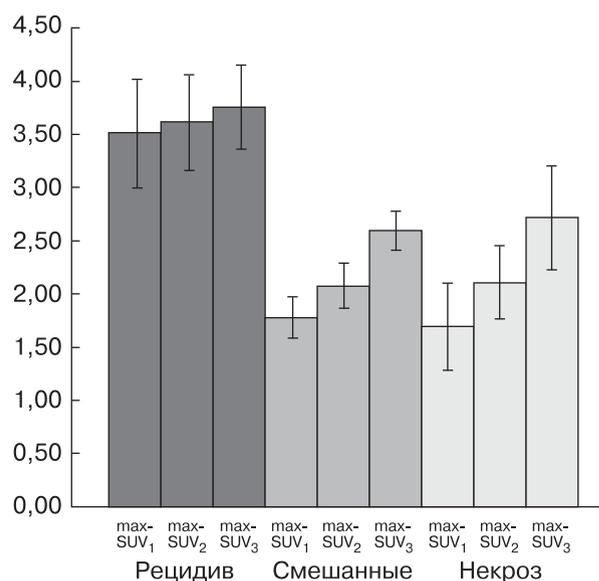


Рис. 1. Средние значения $\max\text{SUV}_{1,2,3}$ на трех этапах ПЭТ/КТ-сканирования в трех группах исследования.

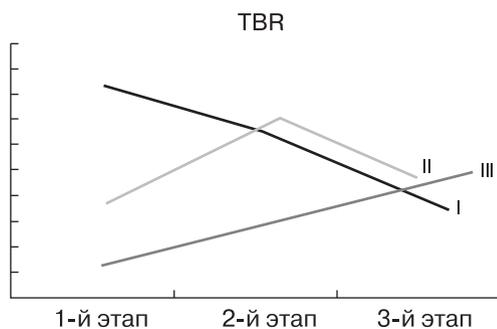
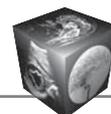


Рис. 2. Примеры типов кривых $TBR_{1,2,3}$. I тип – повышение на первом этапе и непрерывное снижение к третьему; II тип – повышение от первого этапа ко второму со снижением к третьему; III тип – непрерывное повышение от первого этапа к третьему.

нием к третьему; III тип – непрерывное повышение от первого этапа к третьему (рис. 2).

При динамическом анализе средних значений $TBR_{1,2,3}$ (рис. 3) с итоговым построением кривых была выявлена следующая закономерность:

- для рецидива характерна кривая I типа (рис. 4);
- для смешанных изменений характерен II тип кривой (рис. 5);

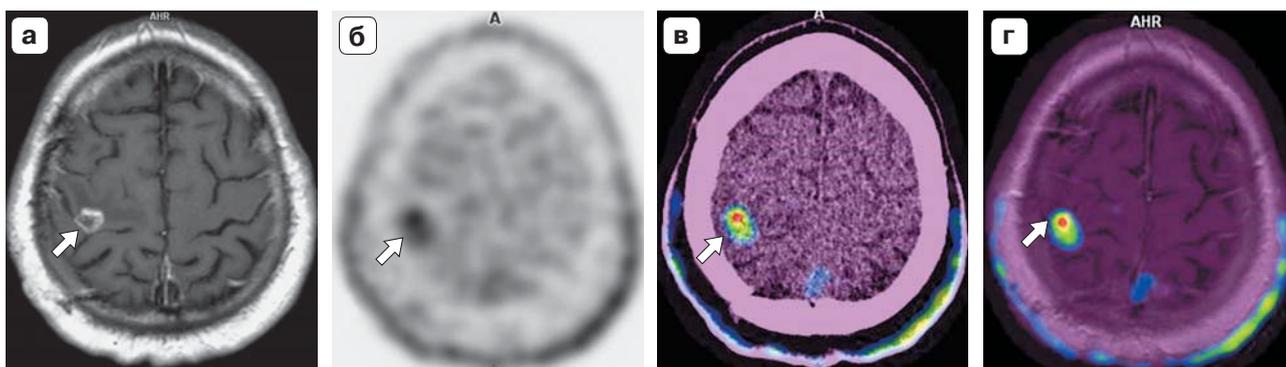


Рис. 4. Рецидив метастаза рака легкого. На МР-томограмме с контрастным усилением (а) в проекции ранее облученного метастаза в правой теменной доле определяется участок патологического накопления контрастного препарата (стрелка). При ПЭТ (б) и совмещенных ПЭТ/КТ (в) и ПЭТ/МРТ (г) изображениях в данной области определяется очаг патологического накопления РФП (стрелки). При анализе TBR отмечается снижение показателей $TBR_{1,2,3}$ от первого этапа к третьему (2,28/2,07/1,68) с наличием кривой I типа (д), что соответствует рецидиву опухоли (TBR_1 превышает значение 2,0). Хорошо визуализируется гетерогенное накопление РФП – наибольшая опухолевая активность отмечается в передних отделах. Рецидив был подтвержден при дальнейшем динамическом наблюдении.

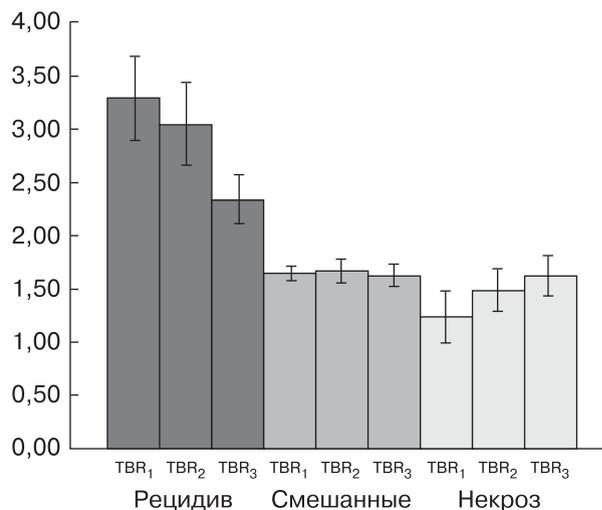
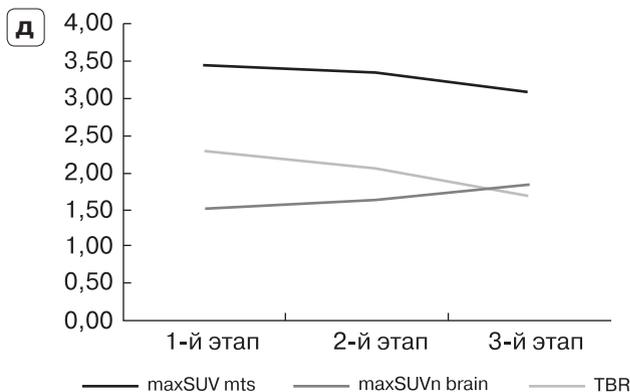


Рис. 3. Средние значения $TBR_{1,2,3}$ на трех этапах ПЭТ/КТ-сканирования в трех группах исследования.

• лучевой некроз всегда характеризовался кривой III типа (рис. 6).

При анализе первой и второй групп пациентов были получены следующие соотношения:

- при рецидиве определяли кривые как I, так и II типа (в 13 и 9 случаях – 59 и 41% соответственно);
- при смешанных изменениях также был отмечен I тип кривой (в 3 случаях или в 16%), однако



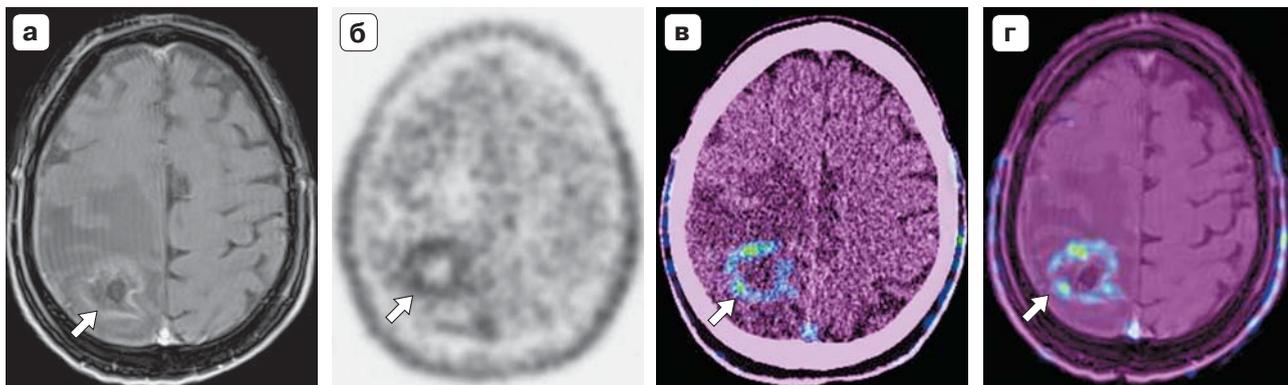


Рис. 5. Смешанные изменения. На МР-томограмме с контрастным усилением (а) на месте ранее облученного метастаза рака почки в правой теменной доле на фоне перифокального отека определяется участок патологического накопления контрастного препарата (стрелка). При ПЭТ в данной области определяется слабоповышенное накопление РФП (б). в, г – совмещенные ПЭТ/КТ- и ПЭТ/МРТ-изображения соответственно. При анализе $TBR_{1,2,3}$ отмечаются невысокие показатели от первого этапа к третьему (1,78/2,03/1,92) с формированием кривой II типа (д), значение TBR_1 не превышает 2,0.

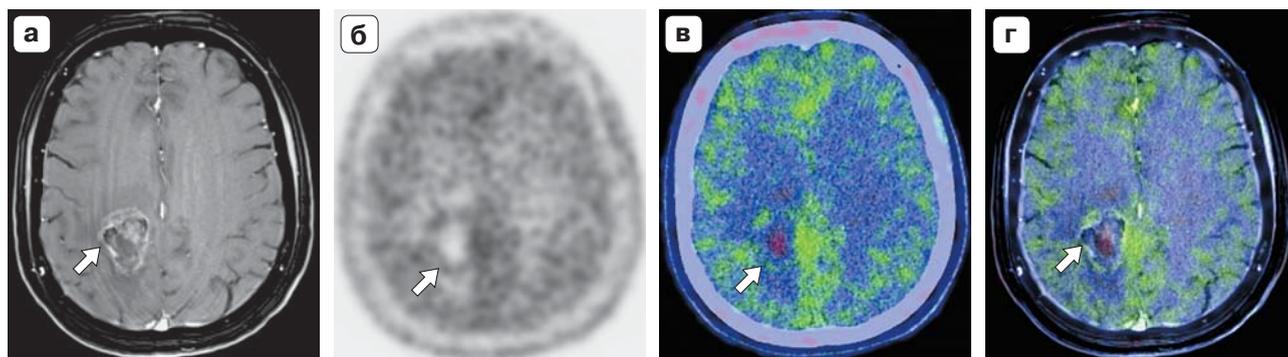
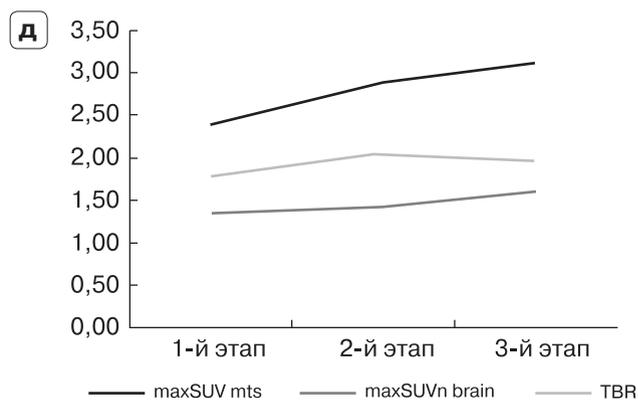
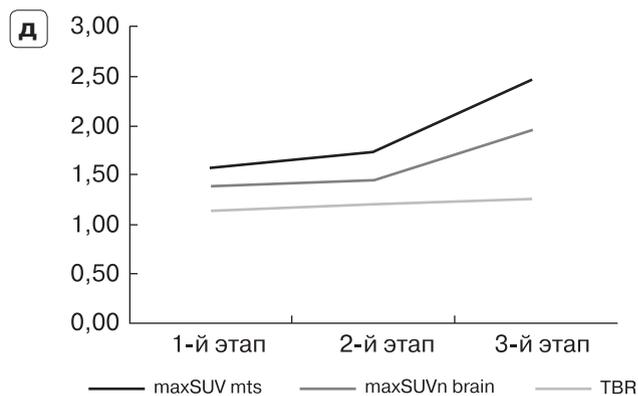


Рис. 6. Лучевой некроз. На МР-томограмме с контрастным усилением (а) на месте ранее облученного метастаза рака молочной железы у заднего рога правого бокового желудочка определяется объемное образование, неоднородно накапливающее контрастный препарат (стрелка). При ПЭТ (б) в данной области определяется неравномерное повышение накопления РФП с единичными очагами по периферии (стрелка). в, г – совмещенные ПЭТ/КТ- и ПЭТ/МРТ-изображения соответственно. При анализе $TBR_{1,2,3}$ отмечаются невысокие показатели от первого этапа к третьему (1,14/1,20/1,26) с формированием кривой III типа (д).





TBR₁ не превышал значение 2,0. Для них же был характерен и II тип кривой, в том числе в виде “зеркального” отображения – в 10 и 6 (53 и 31%) случаях соответственно.

В случаях некроза кривой, отличной от III типа, выявлено не было.

Полученные количественные данные TBR_{1,2,3} позволили установить, что наиболее точную оценку характера изменений (смешанные или некроз) дают показатели на первом этапе исследования (TBR₁). Значения TBR₁ не превышали 2,0 ни в случаях смешанных изменений, ни при некрозе. На втором и третьем этапах в большинстве случаев происходило пересечение значений TBR_{2,3}, что затрудняло их дифференцировку. В этих случаях вектор кривой TBR_{1,2,3} позволяет предположить генез изменений (см. рис. 2). То же касается и рецидива – TBR₁ ниже 2,0 не определяли ни в одном из 22 случаев, что уже без анализа вектора кривой давало понимание генеза патологического очага. Анализ вектора кривой только подтверждал полученные выводы.

Достоверно более высокие значения TBR₁ (6,58) были отмечены в рецидиве метастаза остеосаркомы, а самые низкие значения (2,28) – в резидуальной ткани метастаза рака легкого, которые во всех случаях превышали значения, полученные в зоне смешанных и постлучевых изменений, – 1,99 (метастаз меланомы) и 1,85 (метастаз рака почки) соответственно. По результатам исследования были выявлены средние значения TBR_{1,2,3}, которые составили: при рецидивах метастазов – $3,29 \pm 0,86$, $3,05 \pm 0,84$, $2,34 \pm 0,51$; при изменениях смешанного характера – $1,65 \pm 0,14$, $1,67 \pm 0,23$, $1,62 \pm 0,2$; при лучевом некрозе – $1,24 \pm 0,24$, $1,48 \pm 0,19$, $1,62 \pm 0,19$.

На рис. 6 представлено исследование больной с облученным метастазом в области заднего рога правого бокового желудочка – кривая III типа и невысокое значение TBR₁ не дают сомнения в некротическом генезе выявленных изменений.

Обсуждение

ПЭТ с применением различных РФП представляет уникальную диагностическую информацию о функциональном состоянии опухолей и других патологических изменений, в том числе неопухолевого характера, по ряду биологических процессов на клеточном уровне *in vivo*.

Методы лучевой диагностики (такие как МРТ и КТ) в первую очередь ориентированы на оценку структурных изменений и в большинстве случаев не позволяют определить природу выявленной патологии. По данным литературы, при МРТ, применяемой в динамическом наблюдении за паци-

ентами после проведенной СРХ, радиационно-индуцированные изменения (в том числе лучевой некроз) и локальный рецидив наблюдаются примерно у 20% пациентов и в обоих случаях характеризуются тенденцией к расширению зоны патологического накопления МР-контрастного препарата [31–33]. Одним из возможных вариантов в определении природы данных изменений остается открытая или стереотаксическая биопсия, имеющая точность более 95%, но являющаяся инвазивным методом с возможными осложнениями [34, 35]. Биопсия не проводится при невозможности доступа к участку патологических изменений. В связи с этим разработка неинвазивной методики в лучевой диагностике, способной предоставить актуальную информацию по данной проблеме, является первоочередной задачей. МРТ с различными приложениями (спектроскопия, ДВИ, перфузия и др.) позволяет получить достоверную первичную дифференциально-диагностическую информацию, но применение МРТ после различных лечебных воздействий осложняется изменением парамагнитных свойств тканей.

Для правильного понимания природы предполагаемых или выявленных изменений непосредственно в зоне облученного метастаза необходимо уточнить значения таких понятий, как рецидив, изменения смешанного характера и некроз, которые в период динамического наблюдения за больными проявляются в виде увеличения размеров патологического участка по данным МРТ с контрастным усилением с сопутствующим отеком и масс-эффектом. При рецидиве в зоне облученного метастаза выявляется активная опухолевая ткань. Смешанные изменения характеризуются наличием остаточной опухолевой ткани на фоне преобладающих изменений некротического характера, что подразумевает динамическое наблюдение. Некроз характеризуется отсутствием в патологическом участке активно пролиферирующих опухолевых клеток и может наблюдаться в достаточно широком диапазоне от нескольких месяцев до нескольких лет после проведения лучевой терапии и чаще связан с лучевым повреждением эндотелия сосудов [23–30].

Наиболее востребованным РФП в онкологии является ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ), но его высокое физиологическое накопление в неизменном головном мозге (фоновое накопление) и переменный уровень накопления в метастазах ограничивают применение для первичной диагностики метастатических поражений головного мозга [10, 36–38]. Данное ограничение касается и дифференциальной диагностики продолженного роста и лучевого некроза. Это привело к разра-



ботке и последующему внедрению других РФП, в частности на основе аминокислот и их аналогов [39, 40]. Основное преимущество применения РФП на основе аминокислот – их низкое фоновое накопление в головном мозге [41–43].

Все шире в нейровизуализации используется ^{18}F -ФЭТ, применение которого показало высокую специфичность получаемых диагностических данных для определения оптимального места биопсии и планирования лучевой терапии, а также для дифференциации изменений при подозрении на рецидив опухоли [43–46].

Известно, что поглощение РФП на основе аминокислот клетками является специфичным и осуществляется с помощью L-аминокислотных транспортеров [47, 48] – используемые при ПЭТ-диагностике меченые аминокислоты имеют общие механизмы транспортировки в опухолевые клетки, а именно системы LAT1-LAT4. Есть предположение, что ^{18}F -ФЭТ в первую очередь транспортируется при посредничестве LAT2 транспортной системы [49]. Благодаря повышенной активности “L-системы” в работе ГЭБ именно ^{18}F -ФЭТ представляется наиболее подходящим РФП в диагностике опухолей головного мозга [50]. Было отмечено, что в опухолевой ткани отмечается повышение накопления ^{18}F -ФЭТ в течение времени с дальнейшим достижением плато, что в сочетании с более продолжительным физиологическим повышением накопления в сером и белом веществе головного мозга обуславливает снижение значений TBR на последних этапах исследования [49, 51, 52], в нашем случае к третьему этапу.

В сравнительном исследовании В. Stöber и соавт. (2006) ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФЭТ в опухолевых и воспалительных клетках было отражено, что накопление ^{11}C -МЕТ значительно выше, чем ^{18}F -ФЭТ в обоих типах клеток. Интенсивность накопления ^{11}C -МЕТ в воспалительных клетках была выше, чем в опухолевых, в то время как фиксация ^{18}F -ФЭТ была выше именно в опухолевых клетках, нежели в клетках воспаления [16, 53]. По данным мировой литературы, растет активность клинического применения РФП на базе аминокислот, меченных именно изотопом ^{18}F , в том числе ^{18}F -тимидина (^{18}F -ФЛТ), ^{18}F -ДОПА [49, 54, 55].

Неопухолевые изменения, накапливающие МР-контрастный препарат за счет повреждения ГЭБ, обычно характеризуются либо полным отсутствием накопления ^{18}F -ФЭТ, либо его минимальными значениями [10, 56]. В мировой литературе существует сравнительно мало исследований определения диагностической значимости ^{18}F -ФЭТ при метастазах в головном мозге после проведения СРХ. Так, по данным R. Pichler и соавт. (2010)

[57], у 3 больных с гистологически подтвержденным рецидивом метастазов средний уровень накопления ^{18}F -ФЭТ составил $2,7 \pm 1,8$. В исследовании A.L. Grosu и соавт. (2011) [22] в случаях подтвержденных рецидивов метастазов (клинически или по данным биопсии) после СРХ ($n = 9$) средний уровень накопления ^{18}F -ФЭТ в патологическом очаге составил $2,1 \pm 0,6$. У 4 пациентов с подтвержденным лучевым некрозом средний уровень накопления ^{18}F -ФЭТ составил $1,5 \pm 0,3$. Эти данные сопоставимы с более поздним исследованием N. Galldiks и соавт. (2012) 31 пациента с рецидивом метастазов и лучевым некрозом, продемонстрировавших, что при значениях $\text{TBR} > 1,9$ (рецидив) точность исследования повышается до 93% [10].

По полученным данным, определение $\text{TBR}_{1,2,3}$ позволяет дифференцировать рецидивирующее течение метастатических опухолей в головном мозге от изменений смешанного характера и постлучевого некроза ввиду заметной разницы значений TBR_1 – рецидив характеризовался значениями $\geq 2,0$, значения ниже 2,0 определялись при двух последних патологиях. Анализ динамики $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ не предоставляет дополнительную информацию и лишен особого смысла в силу того, что все изменения в той или иной степени характеризовались повышением уровня накопления от первого этапа к третьему. Более достоверную информацию о характере изменений можно получить, анализируя тип кривой TBR (которые в свою очередь показали высокую диагностическую точность в случаях как первичной диагностики глиом, так и оценке их лечения и динамического наблюдения [58–63]), с акцентом на значение TBR на первом этапе (сразу после введения РФП), как было указано нами выше. Стоит добавить, что кривая II типа, наблюдаемая при рецидиве, связана с отсроченным пиковым накоплением РФП в опухоли от момента введения РФП – так называемый Time To Peak (ТТР) [10, 64]. Также необходимо отдельно подчеркнуть, что невысокие значения $\text{maxSUV}_{1,2,3}$ и $\text{TBR}_{1,2,3}$ могут быть связаны с невыраженным объемом изучаемой зоны (менее 1 см^3) – в таких случаях необходимо ориентироваться на тип кривой, а не количественные показатели.

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ показала высокую значимость в дифференциальной диагностике рецидива метастатической опухоли в головном мозге от изменений смешанного характера и лучевого некроза.

Рецидив характеризовался более высокими средними значениями maxSUV и TBR от первого



этапа к третьему в отличие от изменений смешанного характера и некроза.

Анализ значения TBR и характера кривой активность–время на трех этапах исследования позволяет нивелировать сопутствующие физиологические или постлучевые изменения в условно непораженном веществе мозга.

Наиболее точные данные о природе выявленных изменений дает анализ TBR₁ (первый этап исследования).

Значение TBR₁ ≥ 2,0 определялось при рецидиве метастазов, при смешанных изменениях и некрозе значение не превышало 2,0. Применение графического анализа динамики TBR_{1,2,3} (тип кривой) предоставляет дополнительную информацию о генезе изменений – при рецидиве метастазов наблюдались кривые I и II типов. Несмотря на то что смешанные и некротические изменения очень близки как по показателям maxSUV, так и TBR на трех этапах, анализ кривой и в этом случае позволяет провести дифференциацию – при первых наблюдались кривые I и II типов, при лучевом некрозе – только кривая III типа (с акцентом на TBR₁ < 2,0 при указанных изменениях).

Таким образом, комплексный анализ значения TBR₁ и типа кривой является более точным критерием, чем одиночный анализ maxSUV_{1,2,3} в патологическом участке.

В случае выявления рецидива ПЭТ/КТ-исследование с ¹⁸F-ФЭТ позволяет определить наиболее активный участок, что играет важную роль при планировании проведения повторной СРХ.

Выявление смешанного характера изменений и тип кривой TBR_{1,2,3} имеют прогностический характер и в большинстве случаев подразумевают динамический контроль.

Список литературы / References

- Gagliardi F.M., Mercuri S. Single metastases in the brain: late results in 325 cases. *Acta Neurochirurg.* 1983; 68 (3–4): 253–262.
- Oneschuk D., Bruera E. Palliative management of brain metastases. *Supportive care in cancer.* 1998; 6 (4): 365–372.
- Soffietti R., Ruda R., Mutani R. Management of brain metastases. *J. Neurol.* 2002; 249 (10): 1357–1369.
- Мельникова Е.А. Метастазы опухолей в головной мозг. *Нейрохирургия.* 2005; 3: 61–65.
Melnikova E.A. The metastatic tumors in the brain. *Neurokhirurgiya.* 2005; 3: 61–65. (In Russian)
- Vecht C.J. Clinical management of brain metastasis. *J. Neurol.* 1998; 245 (3): 127–131.
- Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования. *Злокачественные опухоли.* 2015; 4 (спец. выпуск. 2): 58–65.
- Golanov A.V., Banov S.M., Vetlova E.R. et al. Radiosurgical treatment of brain metastases. The results of a single-center retrospective study. *Zlokachestvennie opukholi* 2015; 4 (Special Issue 2): 58–65. (In Russian)
- Suh J.H. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *New Engl. J. Med.* 2010; 362 (12): 1119–1127.
- Kano H., Kondziolka D., Lobato-Polo J. et al. T1/T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effect safer stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery.* 2010; 66 (3): 486–492.
- Dooms G.C., Hecht S., Brant-Zawadzki M. et al. Brain radiation lesions: MR imaging. *Radiology.* 1986; 158 (1): 149–155.
- Galldiks N., Stoffels G., Filss C.P. et al. Role of O-(2-(18) F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET for differentiation of local recurrent brain metastasis from radiation necrosis. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (9): 1367–1374.
- Davis P.C., Hudgins P.A., Peterman S.B. et al. Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 1991; 12 (2): 293–300.
- Schellinger P.D., Meinck H.M., Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J. Neurooncol.* 1999; 44 (3): 275–281.
- Palumbo B. Brain tumour recurrence: brain single-photon emission computerized tomography, PET and proton magnetic resonance spectroscopy. *Nucl. Med. Communications.* 2008; 29 (8): 730–735.
- Kickingeder P., Dorn F., Blau T. et al. Differentiation of local tumor recurrence from radiation-induced changes after stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastasis: case report and review of the literature. *Radiat. Oncol.* 2013; 8 (1): 1–8.
- Galldiks N., Stoffels G., Ruge M.I. et al. Role of O-(2-(18) F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET as a diagnostic tool for detection of malignant progression in patients with low-grade glioma. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (12): 2046–2054.
- Palumbo B., Buresta T., Nuvoli S. et al. SPECT and PET serve as molecular imaging techniques and in Vivo biomarkers for brain metastases. *Int. J. Molec. Sci.* 2014; 15 (6): 9878–9893.
- Singhal T., Narayanan T.K., Jain V. et al. 11C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas. *Molec. Imaging Biol.* 2008; 10 (1): 1–8.
- Gulyas B., Halldin C. New PET radiopharmaceuticals beyond FDG for brain tumor imaging. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of...* 2012; 56 (2): 173–190.
- Позитронная эмиссионная томография: руководство для врачей: Под ред. А.М. Гранова, Л.А. Тютина. СПб.: Фолиант, 2008. 610 с.
Positron emission tomography: a guide for physicians. Eds A.M. Granov, L.A. Tyutin. SPb.: Foliant, 2008. 610 p. (In Russian)
- Tsuyuguchi N., Sunada I., Iwai Y. et al. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J. Neurosurg.* 2003; 98 (5): 1056–1064.



21. Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y. et al. Diagnostic accuracy of ¹¹C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J. Nuc. Med.* 2008; 49 (5): 694–699.
22. Grosu A.L., Astner S.T., Riedel E. et al. An Interindividual Comparison of O-(2-[¹⁸F] Fluoroethyl)-L-Tyrosine (FET)– and L-[Methyl-¹¹C] Methionine (MET)–PET in Patients With Brain Gliomas and Metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81 (4): 1049–1058.
23. Ильялов С.Р. Стереотаксическая радиохирургия внутримозговых метастазов рака с применением установки гамма-нож: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2008. 148 с.
24. Ilyalov S.R. Stereotactic radiosurgery of intracranial cancer metastases using gamma knife. *Diss. ... kand. med. nauk. M.*, 2015. 148 p. (In Russian)
25. Narang J., Jain R., Arbab A.S. et al. Differentiating treatment-induced necrosis from recurrent/progressive brain tumor using nonmodel-based semiquantitative indices derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR perfusion. *Neurooncology.* 2011; 29: nor075.
26. Patel T.R., McHugh B.J., Bi W.L. et al. A comprehensive review of MR imaging changes following radiosurgery to 500 brain metastases. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32 (10): 1885–1892.
27. Shah R., Vattoth S., Jacob R. et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics.* 2012; 32 (5): 1343–1359.
28. Verma N., Cowperthwaite M.C., Burnett M.G. et al. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neurooncology.* 2013; 16: nos307.
29. Ruzevick J., Kleinberg L., Rigamonti D. Imaging changes following stereotactic radiosurgery for metastatic intracranial tumors: differentiating pseudoprogression from tumor progression and its effect on clinical practice. *Neurosurg. Rev.* 2014; 37 (2): 193–201.
30. Насхлеташвили Д.Р., Абсаямова О.В., Алешин В.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. *Злокачественные опухоли.* 2015; 4 (спец. выпуск 2): 80–98.
31. Nashletashvili D.R., Absalyamova O.V., Aleshin V.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of metastatic brain tumors. *Zlokachestvennye opukholi.* 2015; 4 (Special Issue 2): 80–98. (In Russian)
32. Журавлева М.А. Возможности перфузионной КТ в оценке эффективности комбинированного лечения глиальных опухолей головного мозга: Дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. 182 с.
33. Zhuravleva M.A. Possibilities of perfusion CT in the evaluation of the effectiveness of the combined treatment of glial brain tumors: *Diss. ... kand. med. nauk. Spb.* 2015. 182 p. (In Russian)
34. Peterson A.M., Meltzer C.C., Evanson E.J. et al. MR Imaging Response of Brain Metastases after Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery 1. *Radiology.* 1999; 211 (3): 807–814.
35. Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47 (2): 291–298.
36. Ross D.A., Sandler H.M., Balter J.M. et al. Imaging changes after stereotactic radiosurgery of primary and secondary malignant brain tumors. *J. Neurooncol.* 2002; 56 (2): 175–181.
37. Kreth F.W., Muacevic A., Medele R. et al. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours – a prospective study. *Acta Neurochir.* 2001; 143 (6): 539–546.
38. Heper A.O., Erden E., Savas A. et al. An analysis of stereotactic biopsy of brain tumors and nonneoplastic lesions: a prospective clinicopathologic study. *Surg. Neurol.* 2005; 64: S82–S88.
39. Di Chiro G., DeLaPaz R.L., Brooks R.A. et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology.* 1982; 32 (12): 1323.
40. Bělohávek O., Šimonová G., Kantorová I. et al. Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur. J. Nucl. Med. Molecul. Imaging.* 2003; 30 (1): 96–100.
41. Lee H.Y., Chung J.K., Jeong J.M. et al. Comparison of FDG-PET findings of brain metastasis from non-small-cell lung cancer and small-cell lung cancer. *Ann. Nucl. Med.* 2008; 22 (4): 281–286.
42. Савинцева Ж.И., Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями. *Лучевая диагностика и терапия.* 2012; 1 (3): 15–23.
43. Savintseva Zh.I., Skvortsova T.Yu., Brodskaya Z.L. Modern neuroimaging techniques in the differential diagnosis of radiation injuries of the brain in patients with cerebral tumors. *Lučevaya diagnostikas i terapiya.* 2012; 1 (3): 15–23. (In Russian)
44. Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Современные стратегии лучевой диагностики при первичных опухолях головного мозга. *Практическая онкология.* 2013; 14 (3): 141–147.
45. Trofimova T.N., Trofimov E.A. Modern strategies for radiation diagnosis in primary brain tumors. *Practicheskaya Oncologiya.* 2013; 14 (3): 141–147. (In Russian)
46. von Schulthess G.K., ed. *Molecular anatomic imaging: PET-CT and SPECT-CT integrated modality imaging.* Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 150–152.
47. Hutterer M., Nowosielski M., Putzer D. et al. [¹⁸F]-fluoroethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neurooncology, but not all that glitters is glioma. *Neurooncology.* 2013; 341–351.
48. Unterrainer M., Schweisthal F., Suchorska B. et al. Serial ¹⁸F-FET PET imaging of primarily ¹⁸F-FET-negative glioma—does it make sense? *J. Nucl. Med.* 2016: jnumed-115.
49. Wyss M., Hofer S., Bruehlmeier M. et al. Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. *J. Neurooncol.* 2009; 95 (1): 87–93.
50. Piroth M.D., Pinkawa M., Holy R. et al. Integrated-boost IMRT or 3-D-CRT using FET-PET based auto-contoured target volume delineation for glioblastoma multiforme—a dosimetric comparison. *Radiat. Oncol.* 2009; 23; 4 (1):1.
51. Niyazi M., Geisler J., Siefert A. et al. FET–PET for malignant glioma treatment planning. *Radiother. Oncol.* 2011; 99 (1): 44–48.



47. Heiss P., Mayer S., Herz M. et al. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. *J. Nucl. Med.* 1999; 40 (8): 1367–1373.
48. Langen K.J., Jarosch M., Mühlensiepen H. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. *Nucl. Med. Biol.* 2003; 30 (5): 501–508.
49. Langen K.J., Hamacher K., Weckesser M. et al. O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl. Med. Biol.* 2006; 33 (3): 287–294.
50. del Amo E.M., Urtti A., Yliperttula M. Pharmacokinetic role of L-type amino acid transporters LAT1 and LAT2. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* 2008; 35 (3): 161–174.
51. Jensen M.L. Image Analysis of FET PET scans performed during Chemo-Radiotherapy of Glioblastoma Multiforme. Faculty of health sciences university of Copenhagen. 2012: 8–14.
52. Juhász C., Dwivedi S., Kamson D.O. et al. Comparison of amino acid positron emission tomographic radiotracers for molecular imaging of primary and metastatic brain tumors. *Molec. Imaging.* 2014; 13 (6): 7290–2014.
53. Stöber B., Tanase U., Herz M. et al. Differentiation of tumour and inflammation: characterisation of [methyl-3H] methionine (MET) and O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) uptake in human tumour and inflammatory cells. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging.* 2006; 33 (8): 932–939.
54. Floeth F.W., Sabel M., Stoffels G. et al. Prognostic value of 18F-fluoroethyl-L-tyrosine PET and MRI in small non-specific incidental brain lesions. *J. Nucl. Med.* 2008; 49 (5): 730–737.
55. Tonn J.C., Westphal M., Rutka J.T. (eds.). *Oncology of CNS tumors.* Springer Science & Business Media. 2010; 20: 345–361.
56. Pöpperl G., Götz C., Rachinger W. et al. Value of O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging.* 2004; 31 (11): 1464–1470.
57. Pichler R., Dunzinger A., Wurm G. et al. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions with unknown significance? *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging.* 2010; 37 (8): 1521–1528.
58. Weckesser M., Langen K.J., Rickert C.H. et al. O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging.* 2005; 32 (4): 422–429.
59. Pöpperl G., Kreth F.W., Herms J. et al. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J. Nucl. Med.* 2006; 47 (3): 393–403.
60. Pöpperl G., Kreth F.W., Mehrkens J.H. et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imaging.* 2007; 34 (12): 1933–1942.
61. Kunz M., Thon N., Eigenbrod S. et al. Hot spots in dynamic 18F-FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neurooncology.* 2011; 13 (3): 307–316.
62. Calcagni M.L., Galli G., Giordano A. et al. Dynamic O-(2-[18F] fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy. *Clin. Nucl. Med.* 2011; 36 (10): 841–847.
63. Piroth M.D., Liebenstund S., Galldiks N. et al. Monitoring of Radiochemotherapy in Patients with Glioblastoma Using O-(2-[18F] Fluoroethyl)-L-Tyrosine Positron Emission Tomography: Is Dynamic Imaging Helpful? *Molec. Imaging.* 2013; 12 (6): 7290–2013.
64. Pyka T., Gempt J., Ringel F. et al. Prediction of glioma recurrence using dynamic 18F-fluoroethyltyrosine PET. *Am. J. Neuroradiol.* 2014; 35 (10): 1924–1929.