

ПЭТ с ^{18}F -холином в диагностике глиальных опухолей головного мозга

Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Тулин П.Е., Вихрова Н.Б.,
Невзоров Д.И., Меньков М.А., Нечипай Э.А., Кобякова Е.А., Бекашев А.Х.

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

Use ^{18}F -choline PET in Cerebral Gliomas

Dolgushin M.B., Odzharova A.A., Tulin P.E., Vikhrova N.B.,
Nevzorov D.I., Menkov M.A., Nechipai E.A., Kobyakova E.A., Bekyashev A.H.

Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Цель исследования: оценить диагностическую ценность позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -холином у больных с глиальными опухолями головного мозга.

Материал и методы. В исследование включены результаты ПЭТ/КТ- и МРТ-исследований 28 пациентов с внутримозговыми опухолями: глиобластомы – у 8 (28,5%), анапластические астроцитомы – у 8 (28,5%), глиомы GrII – у 7 (25%), доброкачественные астроцитомы GrI – у 5 (18%). Всем пациентам была выполнена ПЭТ с ^{18}F -холином и минимум два МР-исследования в динамике. ПЭТ/КТ проводили на аппарате Biographm CT Siemens (КТ–300 мА, 120 кВ, КТ в спиральном режиме: шаг среза при реконструкции 1,2 мм, ПЭТ – на 4-рядном кольце детекторов на основе лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) 21,6 см, время сканирования на первом этапе 5 мин/slab, на втором – 10 мин/slab). Первый этап проводили сразу после внутривенного введения радиофармпрепарата

(РФП) с помощью автоматического инжектора для РФП Intego 2010, второй – через 45–55 мин. Вводимая активность составляла 300 МБк. Количественную оценку SUV(max) проводили offline на рабочей станции SyngoVia с использованием протокола Oncology.

Результаты. Самые высокие средние значения накопления РФП (maxSUV1) были получены в анапластических астроцитомах и глиобластомах – 5,07 и 4,89 соответственно, наибольший средний прирост значений maxSUV2 отмечался в глиобластомах – 15,46%, самые низкие значения maxSUV1 были в глиомах GrI–0,76.

Выводы. ПЭТ с использованием различных РФП предоставляет уникальную информацию о функциональном состоянии опухолей по ряду биологических процессов. ^{18}F -холин (N,N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний) – это мембранный маркер, который позволяет оценить активность формирования мембраны клетки. В непораженном веществе головного мозга ^{18}F -холин практически не накапливается. Методика двухэ-

Для корреспонденции: Долгушин Михаил Борисович – 115478 Москва, Каширское шоссе, 23, Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина. Тел. 8-903-148-7951. E-mail: mdolgushin@mail.ru

Долгушин Михаил Борисович – доктор мед. наук, заведующий отделением позитронной эмиссионной томографии РОНЦ им. Н.Н. Блохина; **Оджарова Акуль Атаевна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник позитронной эмиссионной томографии РОНЦ им. Н.Н. Блохина; **Тулин Павел Евгеньевич** – аспирант отделения позитронной эмиссионной томографии РОНЦ им. Н.Н. Блохина; **Вихрова Нина Борисовна** – клинический аспирант отдела лучевой диагностики и интервенционных методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н.Н. Блохина; **Невзоров Денис Ильич** – инженер-радиохимик отделения позитронной эмиссионной томографии РОНЦ им. Н.Н. Блохина; **Меньков Михаил Александрович** – инженер отделения позитронной эмиссионной томографии РОНЦ им. Н.Н. Блохина; **Нечипай Эмилия Андреевна** – клинический ординатор отдела лучевой диагностики и интервенционных методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н.Н. Блохина; **Кобякова Екатерина Алексеевна** – врач отдела лучевой диагностики и интервенционных методов диагностики и лечения РОНЦ им. Н.Н. Блохина; **Бекашев Али Хасьянович** – доктор мед. наук, заведующий отделением нейрохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Contact: Dolgushin Mikhail Borisovich – Kashirskoe shosse, 23, 115478, Blokhin Russian Cancer Research Center. Phone: 8-903-148-79-51. E-mail: mdolgushin@mail.ru

Dolgushin Mikhail Borisovich – doct. of med. sci., head of PET-department, N.N. Blokhin RCRC; **Odzharova Akgul Atayevna** – cand. of med. sci., senior researcher PET-department, N.N. Blokhin RCRC; **Tulin Pavel Yevgenyevich** – post-graduate student PET-department, N.N. Blokhin RCRC; **Vikhrova Nina Borisovna** – post-graduate student Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology, N.N. Blokhin RCRC; **Nevzorov Denis Ilich** – engineer radiochemist PET-department, N.N. Blokhin RCRC; **Menkov Mikhail Aleksandrovich** – engineer PET-department, N.N. Blokhin RCRC; **Nechipai Emiliya Andreyevna** – resident Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology, N.N. Blokhin RCRC; **Kobyakova Ekaterina Alekseyevna** – medical doctor Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology, N.N. Blokhin RCRC; **Bekyashev Ali Khasyanovich** – doct. of med. sci., head of the Neurosurgical Department, N.N. Blokhin RCRC.



тапного ПЭТ-сканирования с ^{18}F -холином головного мозга у больных с внутримозговыми опухолями позволила предположить степень их злокачественности, которая зависит как от уровня накопления РФП на первом этапе, так и от степени увеличения этих значений на втором этапе. Таким образом “прирост” значений maxSUV может иметь прогностическое значение в диагностике опухолевой активности образований.

Ключевые слова: ПЭТ, ^{18}F -холин, глиома, головной мозг.

Aim. To evaluate the diagnostic value of PET with ^{18}F -choline in patients with glial brain tumors.

Materials and Methods. The analysis was based on data generated from PET/CT and MRI examinations of 28 patients with intracerebral tumors: glioblastomas – 8 (28.5%) cases, anaplastic astrocytomas – 8 (28.5%) cases, glioma Gr1 – 7 (25%) cases, benign astrocytoma Gr1 – 5 (18%) cases. All patients with brain neoplasms underwent a selective brain ^{18}F -choline PET/CT and MRI follow up at minimum two time points: for at least 6 months. All two-stage PET/CT studies were performed with Biographm CT Siemens (multi-detector (64) helical CT scanner, 120 kV, 300 mA, slice thickness 1.2 mm; PET acquisitions occurred at 4 bed positions (48 lutetium based units each), scan slab – 21.6 cm, at the first stage 5 min / slab, the second 10 min / slab). The first registration was performed immediately after intravenous injection of the radiopharmaceutical (RP) using an automatic RP-injector Intego 2010. Then patient were scanned again with the same protocol 45–55 min after injection. Administered activity was 300 MBq. Images visually and semiquantitatively assessment, with maximum standardized uptake value registration (maxSUV1 – on the first stage and maxSUV2 – on the second), was performed offline on a Syngo Via workstation using Oncology protocol.

Results. The highest average maxSUV1 were observed in anaplastic astrocytomas and glioblastomas – 5.07 and 4.89, respectively, but the highest average growth (in %) of maxSUV2 observed in glioblastomas – 15.46%. The lowest maxSUV1 0.76 was registered in low-grade gliomas Gr1.

Conclusion. PET using different RP, provides unique information on the functional status of tumors for a variety of biological processes. ^{18}F -choline (N,N-dimethyl-N-18F-fluoromethyl-2-hydroxyethylammonium) is a marker of cell membrane lipid metabolism, so it could allow estimating the activity of cell membranes formation. An unaffected brain substance almost does not accumulate ^{18}F -choline. Two-stage PET technique of brain scanning with ^{18}F -choline enabled us to assume the gradate of malignancy of intracranial tumors - which depends on both the level of accumulation of RP in the first stage (maxSUV1) and the degree of uptake increase in the second stage (maxSUV2). Thus, the increment of maxSUV2 may be useful in the evaluation of tumor activity.

Key words: PET, ^{18}F -choline, glioma, brain.

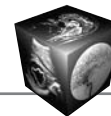
Введение

Выявление патологических изменений, в том числе опухолей, в структурах головного мозга при современных возможностях МРТ не составляет особых трудностей. Основной проблемой является определение природы выявленных изменений. В первую очередь – это проведение

дифференциальной диагностики между опухолевым и неопухолевым поражением, например между инсультом и внутримозговой опухолью, а при подозрении на неопластический генез изменений – определение степени злокачественности новообразования или его морфологической принадлежности. Активное внедрение в повседневную практику таких методик, как МР-спектроскопия, МР-перфузия, ДВИ, SWI, ASL [1, 2], а также КТ-перфузии, во многих случаях позволяют предположить гистологическую принадлежность опухоли, а также количественно оценить ее гемодинамические свойства [3–6]. МР- и КТ-методики дают возможность визуализировать уже произошедшие структурно-анатомические изменения в опухоли, такие как центральный некроз – повышение Lip-Lac-комплекса на МР-спектрах (Lip-липидный, Lac – лактат) [7–10], формирование патологических сосудистых структур (артериовенозные шунты) на SWI или повышение скорости кровотока – CBF (cerebral blood flow) в злокачественных опухолях. Однако спектр возможностей МР- и КТ-методик зачастую ограничивают небольшие размеры образований, наличие в них геморрагических включений, базальное или конвексальное расположение (близость к костным структурам), послеоперационные изменения и т.д. Вследствие этого полученные МР- и КТ-данные не всегда являются достаточными для проведения дифференциальной диагностики.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием различных радиофармпрепаратов (РФП) предоставляет уникальную информацию о функциональном состоянии опухолей по ряду биологических процессов, таких как метаболизм глюкозы, синтез белка / ДНК, скорость синтеза мембран клеток, ангиогенез или гипоксия и т.д. [11–15]. Оценка состояния этих процессов в мозге представляет определенный интерес при дифференциальной диагностике внутримозговых опухолей, в уточнении истинных границ опухоли, в дифференциации остаточной опухоли от индуцированных терапией некроза и отека мозгового вещества.

В ПЭТ-диагностике глиальных опухолей широкое распространение получили РФП, основанные на меченых аминокислотах, и прежде всего это ^{11}C -метионин, ^{18}F -тирозин, ^{18}F -тимидин [13, 15, 16]. Указанные препараты позволяют определить скорость транспорта аминокислот, участвующих в делении ядра клетки и формировании цепей ДНК, что дает возможность оценить пролиферативную активность тканей. Кроме того, низкий уровень поглощения перечисленных РФП в нормальной ткани головного мозга позволяет четко отграничить опухоль от непораженного вещества мозга.



В последние годы в ПЭТ-диагностике опухолей интерес вызывает РФП ^{18}F -холин (N,N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний) – мембранный маркер, который позволяет оценить активность формирования мембраны клетки. Холин включается в мембранные фосфолипиды в виде фосфатидилхолина, который является одним из основных компонентов липидов плазматических мембран в клетках млекопитающих и имеет важное значение для мембранной структурной стабильности и клеточной пролиферации. Как известно, клетки мозга взрослого человека практически не делятся, это касается и формирования их ядер и мембран, вероятно поэтому в непораженном мозговом веществе ^{18}F -холин или ^{11}C -холин практически не накапливаются [17–20]. Впервые этот факт был установлен S. Gauthier и соавт. в 1985 г., однако в этом исследовании не было уделено внимания внутримозговым опухолям [17]. Напротив, любые процессы, связанные с формированием “новых” клеток и их структурных элементов в веществе головного мозга, будь то воспаление или опухоль, находят свое отражение в повышенном накоплении указанного РФП.

Цель исследования

Оценить диагностическую ценность ПЭТ с ^{18}F -холином у больных с глиальными опухолями головного мозга.

Материал и методы

В исследование были включены результаты ПЭТ/КТ- и МРТ-исследований 28 пациентов с внутримозговыми опухолями: глиобластомами – у 8 (28,5%), анапластическими астроцитомами – у 8 (28,5%), глиомами GrII – у 7 (25%), доброкачественными астроцитомами GrI – у 5 (18%). Гистологическая верификация после хирургического удаления новообразований была проведена у 12 (43%) пациентов, по материалу пункционной биопсии – у 5 (18%), в остальных случаях диагноз основывался на данных динамических МРТ, включая МР-спектроскопию, ДВИ и КТ-перфузию. Всем пациентам была выполнена ПЭТ с ^{18}F -холином и минимум два МР-исследования в динамике.

ПЭТ/КТ-исследование проводили в два этапа на ПЭТ/КТ-томографе Biographm CT фирмы Siemens (КТ – 300 мА, 120 кВ, КТ в спиральном режиме: шаг среза при реконструкции 1,2 мм, ПЭТ – на 4-рядном кольце детекторов на основе лютеция (48 блоков на каждый), ширина одной зоны сканирования (slab) 21,6 см, время сканирования на первом этапе 5 мин/slab, на втором – 10 мин/slab). Первый этап исследования проводили сразу после внутривенного введения РФП пациенту, второй –

через 45–55 мин после автоматического. Препарат вводили с помощью автоматического инжектора для РФП Intego 2010. Вводимая активность составляла 300 МБк. Количественную оценку SUV(max) проводили offline на рабочей станции SyngoVia с использованием протокола Oncology. Оценивали два параметра накопления РФП: maxSUV1 – значения, фиксируемые на первом этапе (через 5 мин после введения), и maxSUV2 – в динамике (через 45–55 мин после внутривенного введения РФП). Исследовали следующие зоны: солидную часть опухоли, зону центрального некроза и контралатеральную сторону головного мозга.

Всем пациентам до ПЭТ-исследования выполняли МРТ на аппарате 3,0 Т фирмы Siemens (Skyra). Стандартный МР-протокол включал последовательности T1, T2, ДВИ, FLAIR до внутривенного введения контрастного вещества и T1vibe (ширина шага 1,2 мм) после введения (Омнискан из расчета 0,1 мг/кг).

Наработку радионуклида ^{18}F проводили на циклотроне IBACyclone18/9. В качестве мишенного вещества использовали обогащенную воду по изотопу ^{18}O (H_2^{18}O). Синтез РФП осуществляли на двух автоматизированных модулях синтеза IBA Synth ERAII, расположенных в защитном шкафу BBS. Процесс синтеза включал два основных этапа. На первом этапе происходит образование ^{18}F -фторбромметана [$\text{CH}_2^{18}\text{FBr}$] при реакции ^{18}F -фтора и дибромметана [CH_2Br_2]. На финальном этапе синтеза образуется ^{18}F -фторметилхолин [N,N-диметил-N- ^{18}F -фторметил-2-гидроксиэтиламмоний] из промежуточного продукта ^{18}F -фторбромметана и диметиламиноэтанола. Очистку продукта проводили его поочередной промывкой этанолом и водой.

Результаты

Физиологическое повышение накопления ^{18}F -холина отмечали в хориоидальных сплетениях головного мозга, крупных венозных синусах и гипофизе (рис. 1). По данным ряда авторов, необходимая концентрация холинсодержащих РФП (^{11}C -холина и ^{18}F -холина) в веществе головного мозга достигается очень быстро (от 2 мин) после внутривенного введения [21,22].

В первую очередь был проведен количественный анализ уровня накопления РФП в неизменном белом веществе больших полушарий головного мозга (далее – “норма” или фоновые значения). Средние значения на первом этапе сканирования (maxSUV1) в непораженном белом веществе головного мозга “в норме” составили 0,34.

У всех пациентов, включенных в анализируемую группу, отмечали снижение показателей maxSUV2 в непораженном веществе головного

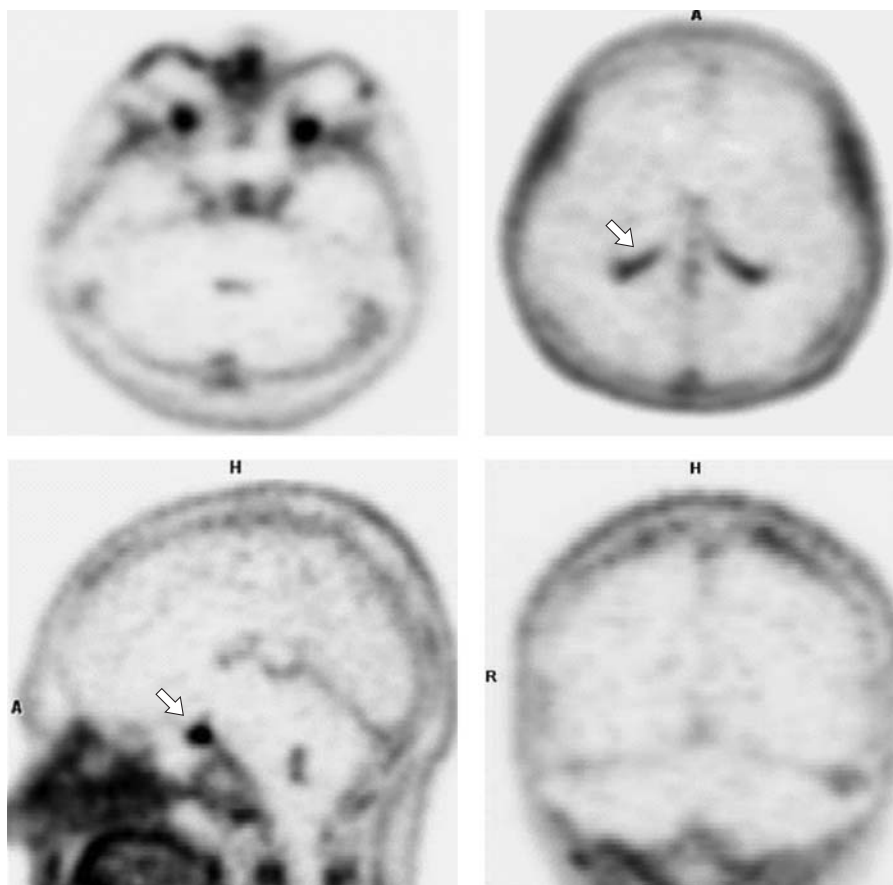


Рис. 1. ПЭТ-изображение головы с ^{18}F -холином в норме. Физиологическое накопление РФП в гипофизе и хориоидальных сплетениях головного мозга (стрелки).

мозга (до 0,18). Значения maxSUV1 в мозжечке и стволе головного мозга (субтенториально) относительно больших полушарий было ниже (0,3 и 0,37 соответственно), что, вероятно, связано с менее активным кровоснабжением структур задней черепной ямки (см. рис. 1).

В солидной структуре опухолей значения maxSUV1 во всех случаях выражено превышали показания, полученные в области неповрежденного вещества головного мозга, за исключением астроцитом Gr1, где значения maxSUV1 либо имели схожие показатели, либо превышали их незначительно. В некротических участках опухолей значения maxSUV1 были ниже, чем в солидных фрагментах образования. Средние абсолютные значе-

ния maxSUV1 в различных внутримозговых опухолях представлены на рис. 2.

В структуре доброкачественных глиом (GrI) средние значения maxSUV1 составляли 0,76, в 1 наблюдении показатели maxSUV1 были близкими к показателям в неповрежденном мозговом

Средние значения maxSUV в неизменной ткани головного мозга ("норма")

Средние значения maxSUV1 на 1 этапе	Средние отклонения maxSUV2 значений в неповрежденном белом веществе на 2 этапе
0,34	0,24

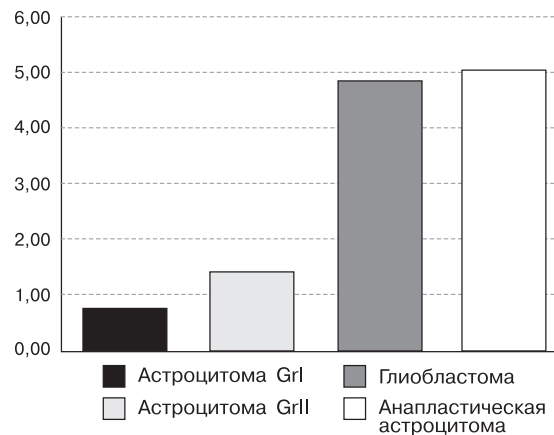


Рис. 2. Показатели maxSUV1 в солидных опухолях мозга различной степени злокачественности.

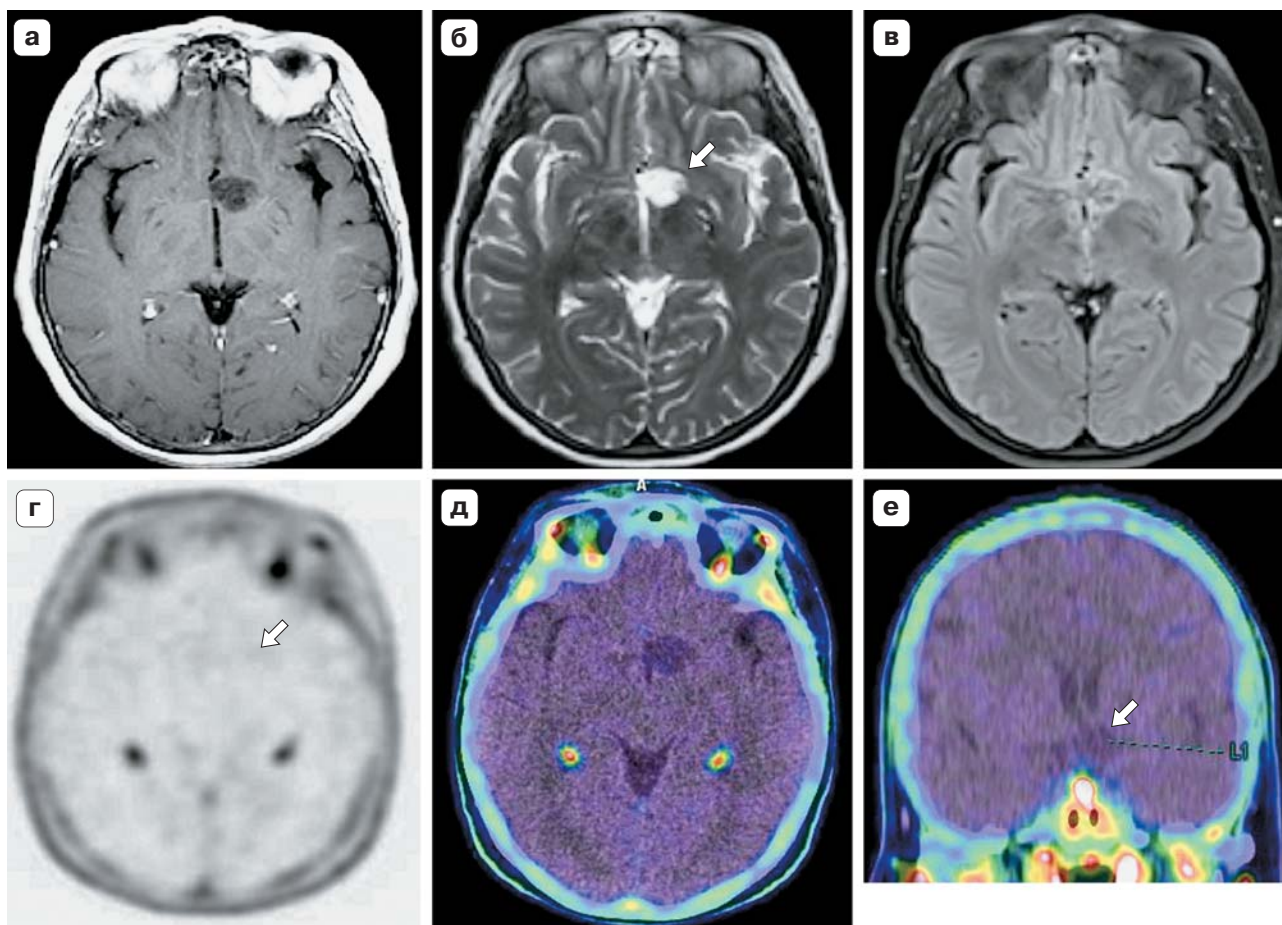
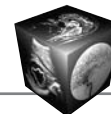


Рис. 3. МР- и ПЭТ-изображения с ^{18}F -холином головного мозга. Доброкачественная глиома гипоталамуса слева. МРТ в режиме T1 с контрастным усилением (а), в режимах T2 (б) и FLAIR (в). Образование не накапливает контрастное вещество, имеет повышенный сигнал в режиме T2 и гетерогенный в режиме FLAIR. На ПЭТ-изображениях образование не дифференцируется от мозгового вещества (г). Режимы fusion в аксиальной (д) и сагиттальной (е) проекциях. Значения maxSUV1 в проекции образования составили 0,4 и 0,42 на втором этапе maxSUV2 , на контралатеральной стороне головного мозга – 0,28 и 0,26 соответственно.

веществе (рис. 3). В данном случае указанные показатели maxSUV отражают крайне низкую пролиферативную активность опухоли, что не требует немедленного хирургического вмешательства [23]. Динамические МРТ-исследования в этих наблюдениях течение 6 мес не показали каких-либо изменений как со стороны размеров образований, так и структуры опухоли.

В глиальных опухолях GrII значения maxSUV1 превышали показатели “нормы”, средние значения maxSUV1 составили 1,43. Показатели maxSUV2 повышались неравномерно, в единичных наблюдениях достигали 16% относительно первичных значений. На рис. 4 представлено наблюдение пациента с диффузной глиомой ствола, распространяющейся на продолговатый мозг и мост (указано стрелкой). Образование характеризовалось умеренно повышенными значениями maxSUV1 – 1,54, но при этом отмечался довольно высокий прирост показателя

maxSUV2 до 1,69 (9,7%). Наблюдалось физиологическое накопление РФП в проекции хориоидальных сплетений IV желудочка.

У пациентов с анапластическими астроцитомами (GrIII) и глиобластомами (GrIV) значения maxSUV1 в солидной части опухолей значительно превышали показатели “нормы” и в среднем составляли 5,07 и 4,89 соответственно. Также отмечалось выраженное увеличение показателей maxSUV2 в динамике, что составило 11,27 и 15,46% соответственно. На рис. 5 и 6 представлены наблюдения двух пациентов с анапластической астроцитомой левой лобно-височной области и глиобластомой правой лобной области соответственно.

Солидная структура опухолей активно накапливала контрастное вещество при МРТ-исследовании. В 2 наблюдениях отмечалось несоответствие объема зоны патологического накопления контрастного вещества при МРТ (см. рис. 6) и зоны по-

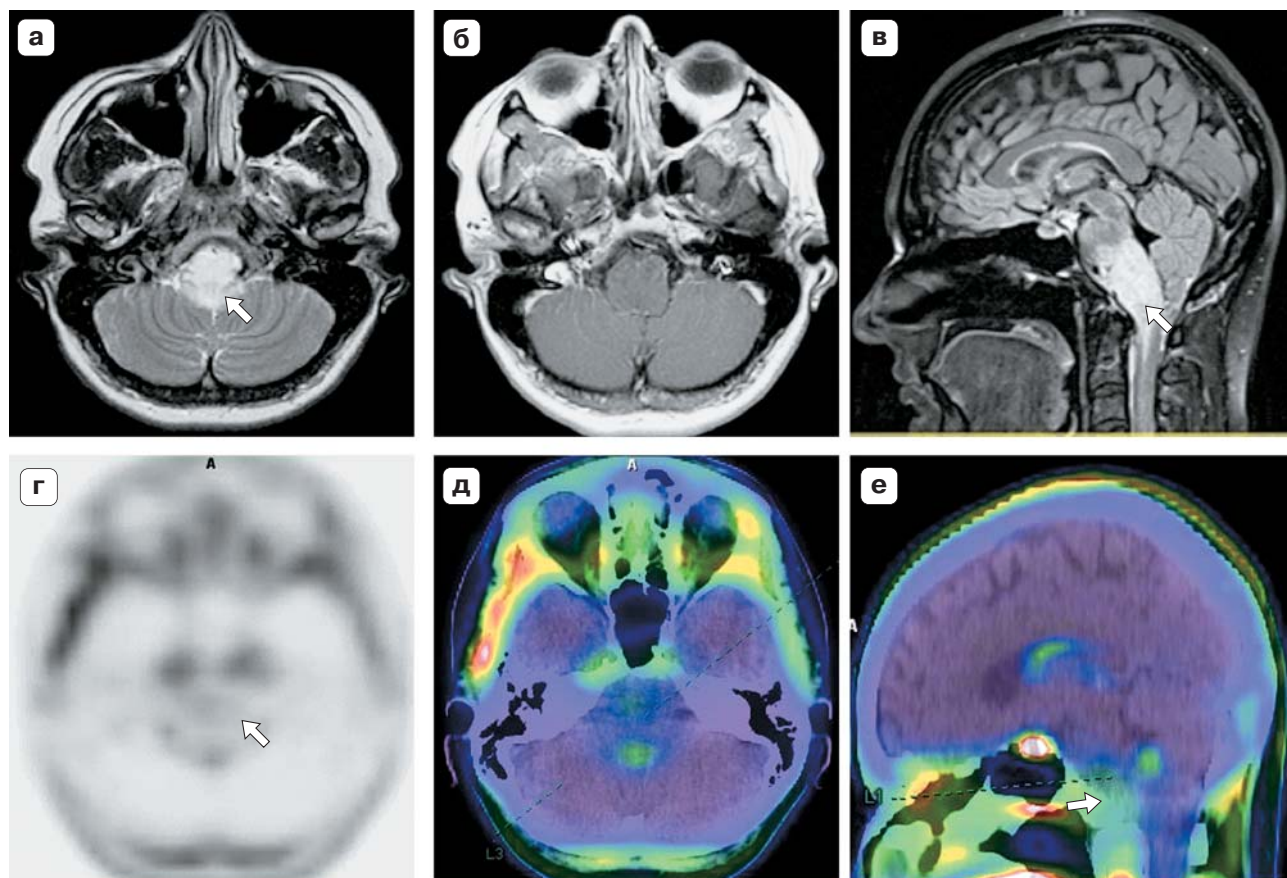


Рис. 4. МР- и ПЭТ-изображения с ^{18}F -холином. Диффузная глиома ствола головного мозга. При МРТ в режимах T2 (а), T1 с контрастным усилением (б) и FLAIR в проекции продолговатого мозга с переходом на мост выявляется диффузное образование повышенного сигнала в режимах T2 и FLAIR без признаков патологического накопления контрастного вещества. На ПЭТ-изображениях образование характеризуется умеренным повышением накопления РФП – 1,54 и на втором этапе 1,69. В проекции непораженной правой гемисферы мозжечка 0,6 и 0,41 соответственно.

вышенного накопления РФП (см. рис. 6, д), которая при ПЭТ была большей (стрелки), что соответствует инфильтративному распространению опухоли.

Необходимо отметить что, несмотря на схожие значения maxSUV_1 в солидной структуре анапластических астроцитом и глиобластом, в структуре последних повышение данных показателей на втором этапе (maxSUV_2) было всегда большим, и эти результаты позволяют подтвердить более высокую пролиферативную активность очагов злокачественного поражения. В свою очередь у пациентов с доброкачественными астроцитомами значения maxSUV_1 незначительно отличались от “нормы”. Это позволило предположить низкую пролиферативную активность опухоли, а следовательно, отсутствие необходимости назначения экстренного хирургического лечения, что нашло свое подтверждение в динамических МР-исследованиях в виде стабилизации картины. Однако даже незначительное повышение показателей все же свидетельствует в пользу активного опухолевого процес-

са, тем более если эти показатели повышались значительно при втором сканировании (рис. 7).

Таким образом, наличие гиперфиксации РФП в опухолях (по факту накопления) лишь отображает наличие гиперметаболической ткани, в которой происходит активное деление клеток. Проведение двухэтапного исследования с анализом увеличения значений maxSUV_2 на втором этапе позволило нам отметить четкую зависимость степени злокачественности глиальных опухолей от “прироста” значений РФП. Обращает на себя внимание довольно большой средний прирост значений в астроцитомах GrII, вероятно, связанный с выраженной гетерогенностью новообразований и потенциальным переходом в GrIII. Самые высокие показатели “прироста” были отмечены в глиобластомах.

Обсуждение

Отличительной особенностью радионуклидных методов, в том числе ПЭТ, является их изначальная ориентированность на визуальную и количест-

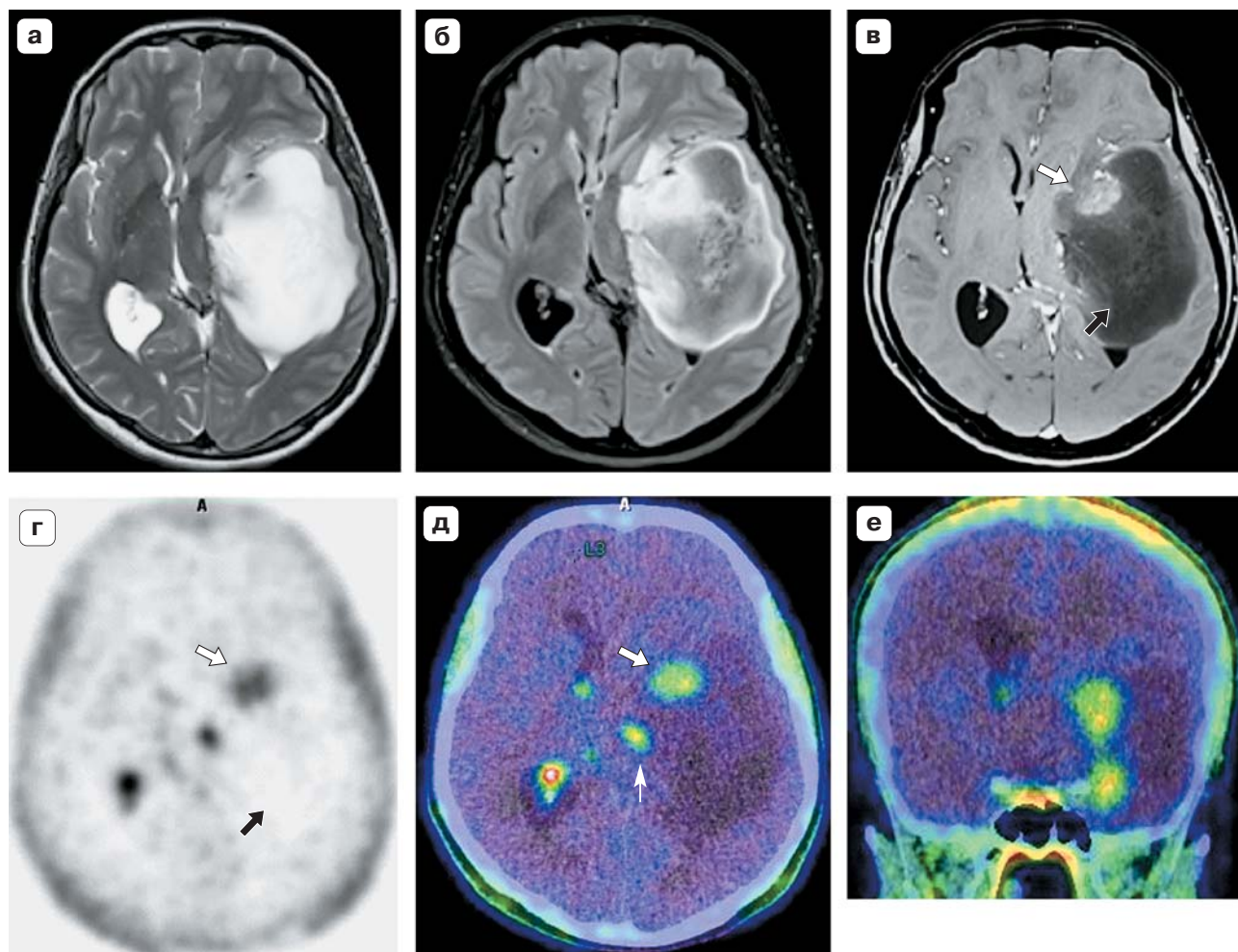
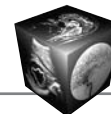


Рис. 5. МР- и ПЭТ-изображения с ^{18}F -холином. Гетерогенная анапластическая астроцитома левой височно-лобной области. При МРТ в режимах T2 (а), FLAIR (б) и T1 с контрастным усилением (в) в левой височно-лобной области выявляется крупное образование с участком патологического накопления контрастного вещества по переднемедиальному контуру. На ПЭТ-изображениях в участке, накапливающем контрастный препарат при МРТ, значения $\text{maxSUV1} - 3,74$, а $\text{maxSUV2} - 5,8$. Уровни накопления РФП в кистозной части опухоли: $\text{maxSUV1} - 0,8$, $\text{maxSUV2} - 1,1$, в правой лобной области (условно "норма"): $\text{maxSUV1} - 0,47$, $\text{maxSUV2} - 0,6$. Тонкой белой стрелкой указано накопление РФП в смещенном опухолью хориоидальном сплетении слева.

венную оценку биологических процессов в клетке. Так, если при МР- или КТ-перфузии мы опосредованно предполагаем степень злокачественности или жизнеспособности тканей опухоли по ее структурным характеристикам или гемодинамическим показателям, то ПЭТ с ^{18}F -холином оценивает интенсивность формирования клеточной мембраны, в том числе клеток сосудов, еще до формирования патологических сосудистых сетей, *in vivo*. Немаловажным является то, что при ПЭТ-исследованиях наличие металлических или иных инкорпорированных артефактов не является противопоказанием к проведению исследования и не дает искажений на изображениях, как при КТ или МРТ.

Клеточная мембрана, как правило, состоит из фосфолипидного бислоя. Фосфолипид или фосфо-

тидилхолин имеет гидрофильную "головку" и гидрофобный "хвост". Гидрофильные головки ориентированы на внешние слои мембраны (как на внутреннюю, так и на наружную поверхность клетки), гидрофобные хвосты – внутрь самой мембраны. Один из самых распространенных элементов клеточных мембран – холин. В состав фосфолипидов холин включается в форме фосфорилхолина. Одна из первых реакций АТФ-зависимого фосфорилирования в цепочки включения холина катализируется ферментом холинкиназой [24–26]. Фторхолин – это флюорометилированный аналог холина, состоящий из флюорометил-диметил-2-гидроксиэтиламина, меченный радиоактивным ^{18}F . В головном мозге кроме мембранных комплексов холин входит в состав ацетилхолина, участвующего в пе-

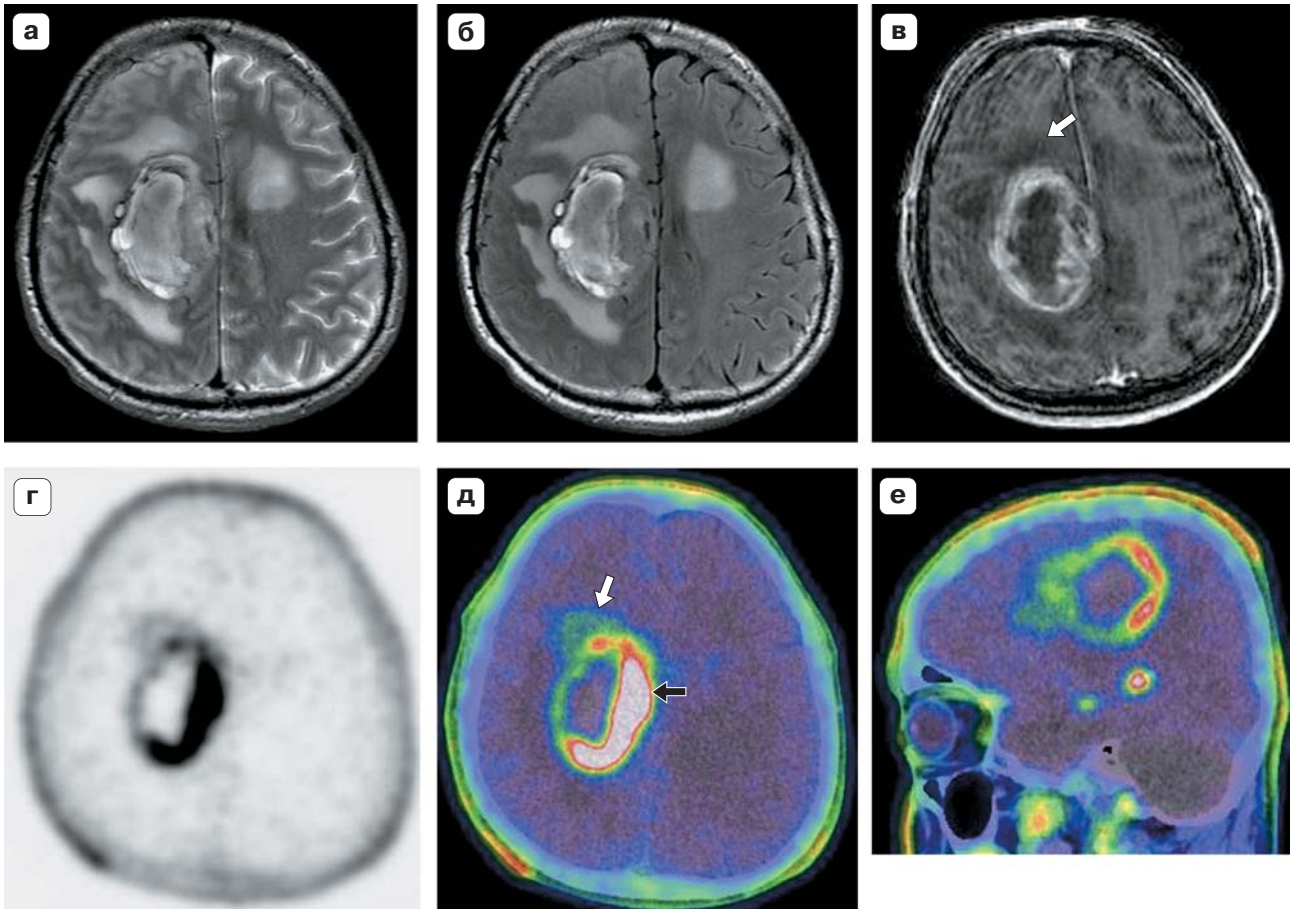


Рис. 6. МР- и ПЭТ-изображения с ^{18}F -холином. Глиобlastома правой лобной области. При МРТ в режимах T2 (а), FLAIR (б) и T1 с контрастным усилением (в) в правой лобной области выявляется крупное образование с признаками центрального некроза, активно, преимущественно по периферии накапливающее контрастное вещество. На ПЭТ-изображениях в проекции солидного участка опухоли парасагиттальной локализации отмечается выраженное повышение накопления РФП – 6,53, увеличивающееся в динамике –7,09 (черная стрелка). В участке опухоли по переднему полюсу образования на ПЭТ-изображениях (г), в режиме fusion в аксиальной (д) и сагиттальной (е) проекциях (белая стрелка), который не накапливает контрастное вещество при МРТ, значения maxSUV1 составили 3,9 и maxSUV2 – 4,2 на втором этапе сканирования, в зоне некротических изменений – 0,4 и 0,3 и в левой теменной области “норма” слева 0,99 и 0,81 соответственно.

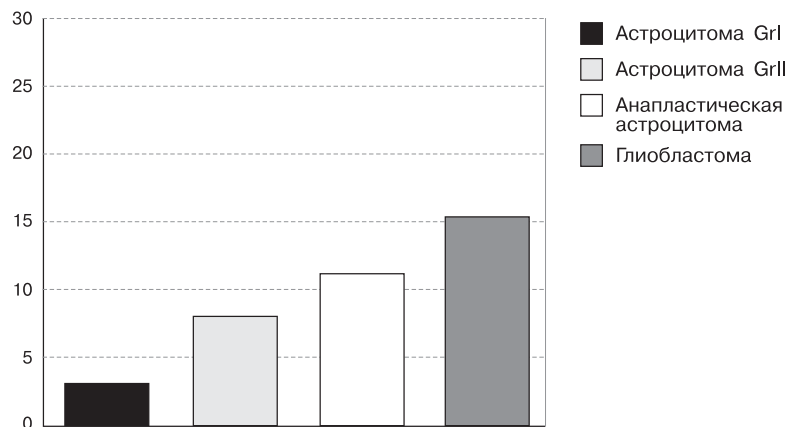
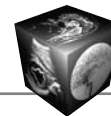


Рис. 7. Динамика изменений maxSUV2 относительно maxSUV1 (в %) в солидных опухолях мозга различной степени злокачественности на втором этапе исследования.



редаче импульсов в холинергических нервных окончаниях [27, 28]. Также в ряде работ отмечено, что довольно большое количество холина аккумулируется в эндотелии церебральных сосудов [18–20, 27], поэтому “фоновое” накопление препарата включает весь комплекс вышеуказанных структур.

Холин необходим клетке не только для процессов пролиферации, как строительный компонент мембран, но и для поддержания жизненных функций – транспорта веществ в клетку. Таким образом, при ПЭТ-исследованиях также можно предположить интенсивность транспорта веществ в клетку посредством определения активности функционирования мембраны, что не обязательно может быть связано с пролиферацией.

По данным некоторых авторов, повышенное накопление ^{18}F -холина отмечается при воспалительных изменениях (включая васкулиты различной этиологии) [15, 20, 29]. Мы предположили, что абсолютное накопление РФП и динамические изменения данного показателя во времени при данных нозологических формах различны. Так, в зонах воспалительных изменений накопление РФП происходит в относительно стабильных, в количественных значениях, гранулоцитах и макрофагах, что не должно приводить к увеличению показателей SUV. В доброкачественных внутримозговых опухолях и абсолютные показатели SUV, и динамические их изменения не должны быть высокими. В злокачественных же новообразованиях, клетки которых интенсивно делятся и постоянно испытывают потребность в структурных элементах мембран, и прежде всего в фосфотидилхолине, значения SUV должны быть высокими и повышающимися в динамике [30].

Первые ПЭТ-изображения опухолей с применением холинсодержащих РФП были представлены на примере новообразований головного мозга и простаты с использованием ^{11}C -холина [11, 31], однако короткий период полураспада РФП (20 мин) значительно ограничивал его использование в практике. Первое применение ^{18}F -холина с длительным периодом полураспада (110 мин) было продемонстрировано в работах T.R. DeGrados и др. и T. Hara и соавт. в 2001–2002 гг. [32, 33] при раке простаты. Первые работы по использованию холинсодержащих трейсеров в диагностике опухолей головного мозга начали публиковаться также относительно недавно – с 1997 г. [11, 12, 22, 37]. Авторами было отмечено, что концентрация РФП в соотношении 10 : 1 в опухоли и кортикальных отделах мозга достигается уже на 5-й минуте после введения ^{18}F -холина, что с диагностической точки зрения значительно превосходит возможности ^{18}F -ФДГ. Большой интерес представляют работы, относя-

щиеся к анализу результатов применения ^{18}F -холина в дифференциальной диагностике метастатических очагов, где были приведены не только более высокие значения SUV в метастатических опухолях, но и признаки перитуморального накопления РФП при глиобластомах, превышающего площадь патологического накопления контрастного вещества при МРТ, что подтверждает теорию инфильтративного распространения глиом [7, 14, 34–37].

Заключение

Методика двухэтапного ПЭТ-сканирования с ^{18}F -холином головного мозга у больных с внутримозговыми опухолями позволила нам предположительно оценивать степень злокачественности внутримозговых опухолей, которая зависит как от уровня накопления РФП на первом этапе, так и от степени увеличения этих значений на втором этапе исследования. Таким образом, “прирост” значений maxSUV может иметь прогностическое значение при изучении опухолевой активности образований. Полученные данные открывают широкие возможности ^{18}F -холина в неинвазивной оценке биологических свойств опухоли, оценке локального эффекта на фоне проводимой терапии, однако требуют дальнейшего корреляционного анализа с иммуногистохимическими и молекулярно-биологическими маркерами. Комплексное использование методов МРТ и ПЭТ с ^{18}F -холином, несомненно, повышает качество диагностики, а в некоторых случаях позволяет исключить необходимость выполнения биопсии очаговых новообразований головного мозга.

Список литературы

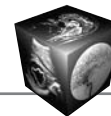
1. Haacke E.M., Mittal S., Wu Z. et al. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 19–30.
2. Пронин И.Н., Туркин А.М., Долгушин М.Б. и др. Тканевая контрастность, обусловленная магнитной восприимчивостью: применение в нейрорентгенологии. *Мед. виз.* 2011; 1: 8–12.
3. Schaefer P., Roccatagliata L., Ledezma C. et al. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27: 20–25.
4. Долгушин М.Б., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Корниенко В.Н. Метод КТ-перфузии в дифференциальной диагностике вторичного опухолевого поражения головного мозга. *Мед. виз.* 2007; 4: 100–106.
5. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Захарова Н.Е. и др. Перфузионная КТ: исследование мозговой гемодинамики в норме. *Мед. виз.* 2007; 3: 8–12.
6. Долгушин М.Б., Пронин И.Н. Перфузионная компьютерная томография в динамической оценке эффективности лучевой терапии при вторичном опухолевом



- поражении головного мозга. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008; 4: 36–46.
7. Burtcher I.M., Skagerberg G., Geijer B. et al. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: An evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 84–93.
 8. Подопригора А.Е., Пронин И.Н., Фадеева Л.М. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике опухолевых и неопухолевых поражений головного мозга. *Вопр. нейрохир.* 2000; 3: 7–20.
 9. Ando K., Ishikura R., Nagami Y. et al. Usefulness of Cho/Cr ratio in proton MR spectroscopy for differentiating residual/recurrent glioma from non-neoplastic lesions. *Nippon. Igaku Hoshasen Gakkai.* 2004; 64: 121–126.
 10. Hollingworth W., Medina L., Lenkinski R. et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy (MRS) for the characterization of brain tumors. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27: 7: 1404–1411.
 11. Hara T., Kosaka N., Shinoura N. et al. PET imaging of brain tumor with [methyl-¹¹C] choline. *J. Nucl. Med.* 1997; 38: 842–847.
 12. Shinoura, N., Nishijima M., Hara T. et al. Brain tumors: detection with C-11 choline PET. *Radiology.* 1997; 202; 2: 497–503.
 13. Langen K.J., Jarosch M., Muhlensiepen H. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. *Nucl. Med. Biol.* 2003; 30: 501–508.
 14. Kwee S.A., Ko J.P., Jiang C.S. et al. Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET. *Radiology.* 2007; 244: 557–565.
 15. Wyss M.T., Spaeth N., Biollaz G. et al. Uptake of 18F-Fluorocholine, 18F-FET, and 18F-FDG in C6 gliomas and correlation with 131I-SIP(L19), a marker of angiogenesis. *J. Nucl. Med.* 2007; 48; 4: 608–614.
 16. Wester H.J., Herz M., Weber W. et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 205–212.
 17. Gauthier S., Diksic M., Yamamoto L. et al. Positron emission tomography with [¹¹C] choline in human subjects. *Can. J. Neural. Sci.* 1985; 12: 214.
 18. Amane S.P., Honig M.A., Milner T.A. et al. Sites of acetylcholine synthesis and release associated with microvessels in cerebral cortex: ultrastructural and neurochemical studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1987; 7: 5330.
 19. Hamel E., Assumel-Luridin C., Edvinsson L. et al. Neuronal versus endothelial origin of vasoactive acetylcholine in pial vessels. *Brain Res.* 1987; 420: 391–396.
 20. Estrada C., Bready J., Berliner J., Cancilla P.A. Choline uptake by cerebral capillary endothelial cells in culture. *J. Neurochem.* 1990; 54: 1467–1473.
 21. Haubrich D.R., Wang P.F.L., Wedeking P.W. Distribution and metabolism of intravenously administered choline[methyl-³H] and synthesis in vivo of acetylcholine in various tissues of guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975; 193: 246–255.
 22. DeGrado T.R., Baldwin S.W., Wang S. et al. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 1805–1814.
 23. Moore K.R., Harnsberger H.R., Shelton C., Davidson H.C. “Leave me alone” lesions of the petrous apex. *Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19: 733–738.
 24. Katz-Brull R., Degani H. Kinetics of choline transport and phosphorylation in human breast cancer cells NMR application of the zero trans method. *Anticancer Res.* 1996; 16: 1375–1380.
 25. Nakagami K., Uchida T., Ohwada S. et al. Increased choline kinase activity and elevated phosphocholine levels in human colon cancer. *Jpn. J. Cancer Res.* 1999; 90: 419–424.
 26. Ramirez de Molina A., Rodriguez-Gonzalez A., Gutierrez R. et al. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 296: 580–583.
 27. Slack B.E., Richardson U., Nitsch R.M., Wurtman R.J. Dioctanoylglycerol stimulates accumulation of [methyl-¹⁴C]choline and its incorporation into acetylcholine and phosphatidylcholine in a human cholinergic neuroblastoma cell line. *Brain Res.* 1972; 585: 169–176.
 28. Yavin I. Regulation of phospholipid metabolism in differentiating cells from rat brain cerebral hemispheres in culture: patterns of acetylcholine, phosphocholine and cholinephosphoglycerides labeling from [¹⁴C] cholin. *J. Biol.* 1976; 251: 1392–1397.
 29. Galea E., Estrada C. Ouabaine-sensitive choline transport system in capillaries isolated from bovine brain. *J. Neurochem.* 1992; 59: 936–941.
 30. Vanpouille C., Le Jeune N., Kryza D. et al. Influence of multidrug resistance on (18)F-FCH cellular uptake in a glioblastoma model. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36 (8): 1256–1264.
 31. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J. Nucl. Med.* 1998; 39: 990–995.
 32. DeGrado T.R., Coleman R.E., Wang S. et al. Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: Initial findings in prostate cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 110–117.
 33. Hara T., Kosaka N., Kishi H. Development of (18)F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: Synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 187–199.
 34. Ohtani T., Kurihara H., Ishiuchi S. et al. Brain tumour imaging with carbon-11 choline: Comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 1664–1670.
 35. Provenzale J.M., McGraw P., Mhatre P. et al. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology.* 2004; 232: 451–460.
 36. Goebell E., Paustenbach S., Vaeterlein O. et al. Low-grade and anaplastic gliomas: Differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology.* 2006; 239: 217–222.
 37. Tan H., Chen L., Guan Y., Lin X. Comparison of MRI, F-18 FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clin. Nucl. Med.* 2011; 36 (11): 978–981.

References

1. Haacke E.M., Mittal S., Wu Z. et al. Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 19–30.
2. Pronin I.N., Turkin A.M., Dolgushin M.B. et al. Tissue Contrast Based on Magnetic Susceptibility: Application in Neuroradiology. *Meditsinskaya Vizualizatsiya*, 2011; 1: 8–12. (In Russian)
3. Schaefer P., Roccatagliata L., Ledezma C. et al. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27: 20–25.



4. Dolgushin M.B., Pronin I.N., Fadeeva L.M., Kornienko V.N. Perfusion Computed Tomography in Differential Diagnosis of Brain Metastases. *Meditsinskaya Vizualizatsiya*. 2007; 4: 100–106. (In Russian)
5. Pronin I.N., Fadeeva L.M., Zaharova N.E. et al. CT Perfusion: Evaluation of Cerebral Blood Flow in Normal Subject. *Meditsinskaya Vizualizatsiya*. 2007; 3: 8–12.
6. Dolgushin M.B., Pronin I.N. Perfusion Computed tomography in dynamic assessment of efficiency of radiation therapy in patient with secondary brain tumors. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina*. 2008; 4: 36–46. (In Russian)
7. Burtcher I.M., Skagerberg G., Geijer B. et al. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: An evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 84–93.
8. Podoprigora A.E., Pronin I.N., Fadeeva L.M. Proton MR Spectroscopy in diagnostics of brain lesions. *Voprosi neyrokhirurgii*. 2000; 3: 7–20. (In Russian)
9. Ando K., Ishikura R., Nagami Y. et al. Usefulness of Cho/Cr ratio in proton MR spectroscopy for differentiating residual/recurrent glioma from non-neoplastic lesions. *Nippon. Igaku Hoshasen Gakkai*. 2004; 64: 121–126.
10. Hollingworth W., Medina L., Lenkinski R. et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy (MRS) for the characterization of brain tumors. *Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27: 7: 1404–1411.
11. Hara T., Kosaka N., Shinoura N. et al. PET imaging of brain tumor with [methyl-¹¹C] choline. *J. Nucl. Med.* 1997; 38: 842–847.
12. Shinoura, N., Nishijima M., Hara T. et al. Brain tumors: detection with C-11 choline PET. *Radiology*. 1997; 202; 2: 497–503.
13. Langen K.J., Jarosch M., Muhlensiepen H. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. *Nucl. Med. Biol.* 2003; 30: 501–508.
14. Kwee S.A., Ko J.P., Jiang C.S. et al. Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET. *Radiology*. 2007; 244: 557–565.
15. Wyss M.T., Spaeth N., Biollaz G. et al. Uptake of 18F-Fluorocholine, 18F-FET, and 18F-FDG in C6 gliomas and correlation with 131I-SIP(L19), a marker of angiogenesis. *J. Nucl. Med.* 2007; 48; 4: 608–614.
16. Wester H.J., Herz M., Weber W. et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 205–212.
17. Gauthier S., Diksic M., Yamamoto L. et al. Positron emission tomography with [¹¹C] choline in human subjects. *Can. J. Neural. Sci.* 1985; 12: 214.
18. Amane S.P., Honig M.A., Milner T.A. et al. Sites of acetylcholine synthesis and release associated with microvessels in cerebral cortex: ultrastructural and neurochemical studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1987; 7: 5330.
19. Hamel E., Assumel-Luridin C., Edvinsson L. et al. Neuronal versus endothelial origin of vasoactive acetylcholine in pial vessels. *Brain Res.* 1987; 420: 391–396.
20. Estrada C., Bready J., Berliner J., Cancilla P.A. Choline uptake by cerebral capillary endothelial cells in culture. *J. Neurochem.* 1990; 54: 1467–1473.
21. Haubrich D.R., Wang P.F.L., Wedeking P.W. Distribution and metabolism of intravenously administered choline[methyl-³H] and synthesis in vivo of acetylcholine in various tissues of guinea pigs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975; 193: 246–255.
22. DeGrado T.R., Baldwin S.W., Wang S. et al. Synthesis and evaluation of (¹⁸F)-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 1805–1814.
23. Moore K.R., Harnsberger H.R., Shelton C., Davidson H.C. “Leave me alone” lesions of the petrous apex. *Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19: 733–738.
24. Katz-Brull R., Degani H. Kinetics of choline transport and phosphorylation in human breast cancer cells NMR application of the zero trans method. *Anticancer Res.* 1996; 16: 1375–1380.
25. Nakagami K., Uchida T., Ohwada S. et al. Increased choline kinase activity and elevated phosphocholine levels in human colon cancer. *Jpn. J. Cancer Res.* 1999; 90: 419–424.
26. Ramirez de Molina A., Rodriguez-Gonzalez A., Gutierrez R. et al. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 296: 580–583.
27. Slack B.E., Richardson U., Nitsch R.M., Wurtman R.J. Dioctanoylglycerol stimulates accumulation of [methyl-¹⁴C]choline and its incorporation into acetylcholine and phosphatidylcholine in a human cholinergic neuroblastoma cell line. *Brain Res.* 1972; 585: 169–176.
28. Yavin I. Regulation of phospholipid metabolism in differentiating cells from rat brain cerebral hemispheres in culture: patterns of acetylcholine, phosphocholine and choline-phosphoglycerides labeling from [¹⁴C] cholin. *J. Biol.* 1976; 251: 1392–1397.
29. Galea E., Estrada C. Ouabaine-sensitive choline transport system in capillaries isolated from bovine brain. *J. Neurochem.* 1992; 59: 936–941.
30. Vanpouille C., Le Jeune N., Kryza D. et al. Influence of multidrug resistance on (¹⁸F)-FCH cellular uptake in a glioblastoma model. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36 (8): 1256–1264.
31. Hara T., Kosaka N., Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J. Nucl. Med.* 1998; 39: 990–995.
32. DeGrado T.R., Coleman R.E., Wang S. et al. Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: Initial findings in prostate cancer. *Cancer Res.* 2001; 61: 110–117.
33. Hara T., Kosaka N., Kishi H. Development of (¹⁸F)-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: Synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 187–199.
34. Ohtani T., Kurihara H., Ishiuchi S. et al. Brain tumor imaging with carbon-11 choline: Comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 1664–1670.
35. Provenzale J.M., McGraw P., Mhatre P. et al. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2004; 232: 451–460.
36. Goebell E., Paustenbach S., Vaeterlein O. et al. Low-grade and anaplastic gliomas: Differences in architecture evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2006; 239: 217–222.
37. Tan H., Chen L., Guan Y., Lin X. Comparison of MRI, F-18 FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clin. Nucl. Med.* 2011; 36 (11): 978–981.