

УДК 616.073:616.006.4

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-1-49-58>

© Скворцова Т.Ю., Савинцева Ж.И., Захс Д.В., Тюрин Р.В., Гурчин А.Ф., Холявин А.И., Трофимова Т.Н., 2021 г.

## СРАВНЕНИЕ РАДИОТРЕЙСЕРОВ КЛАССА АМИНОКИСЛОТ L-[МЕТИЛ-<sup>11</sup>C]МЕТИОНИНА И O-2-[<sup>18</sup>F]ФТОРЭТИЛ-L-ТИРОЗИНА В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЕТОДОМ ПЭТ/КТ

<sup>1,2</sup>Т. Ю. Скворцова\*, <sup>1</sup>Ж. И. Савинцева, <sup>1</sup>Д. В. Захс, <sup>1</sup>Р. В. Тюрин, <sup>1</sup>А. Ф. Гурчин, <sup>1</sup>А. И. Холявин, <sup>1,2</sup>Т. Н. Трофимова

<sup>1</sup>Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** В диагностике опухолей центральной нервной системы при помощи позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) радиофармпрепарат L-[метил-<sup>11</sup>C]метионин (Мет) долгое время рассматривался как препарат выбора. Однако появилось все больше логистических аргументов для внедрения в диагностику фторированных аминокислот, в частности, O-2-[<sup>18</sup>F]фторэтил-L-тирозина (ФЭТ), для которого в нашем институте разработан собственный метод радиохимического синтеза. Цель исследования заключалась в сравнительном анализе Мет и ФЭТ в визуализации глиальных опухолей головного мозга при помощи ПЭТ/КТ. **Материалы и методы.** ПЭТ/КТ с Мет и ФЭТ выполнена 36 больным (15 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 28 до 73 лет с подозрением на внутримозговую опухоль. Верифицированный диагноз подтвердил глиальную (31) или иную опухоль (3), воспалительный процесс (2). Анализ ПЭТ/КТ включал визуальное сопоставление изображений, вычисление индекса накопления (ИН) и метаболического объема опухоли для Мет и ФЭТ. **Результаты.** Визуальный и количественный анализ результатов показал, что захват ФЭТ в опухоли и контрастность опухоль/мозг схожи с аналогичными параметрами при ПЭТ с Мет. Значимых различий в количественных показателях опухолевого захвата обоих радиотрейсеров в опухолях разной степени злокачественности не обнаружено. Установлена сильная значимая корреляция ( $r=0,9$ ) между индексами накопления Мет и ФЭТ и отсутствие различий между метаболическими объемами опухоли при использовании одинаковых значений отсечки фона для обоих радиотрейсеров. ROC-анализ установил одинаковую информативность Мет и ФЭТ в разграничении глиом низкой и высокой степени злокачественности (площадь под кривой 0,884 и 0,881 соответственно). **Заключение.** Радиотрейсера класса аминокислот обеспечивают сопоставимую диагностическую информацию в предоперационной визуализации глиом при помощи ПЭТ/КТ, что позволяет рекомендовать ФЭТ как адекватную альтернативу Мет для ПЭТ-центров, не имеющих собственного циклотрона.

**Ключевые слова:** ПЭТ/КТ, L-[метил-<sup>11</sup>C]метионин (Мет), O-2-[<sup>18</sup>F]фторэтил-L-тирозин (ФЭТ), опухоли головного мозга, глиома

\*Контакт: Скворцова Татьяна Юрьевна, [tanya@ihb.spb.ru](mailto:tanya@ihb.spb.ru)

© Skvortsova T.Yu., Savintceva Z.I., Zakhs D.V., Tyurin R.V., Gurchin A.F., Kholiyavin A.I., Trofimova T.N., 2021

## COMPARISON OF AMINO ACID RADIOTRACERS L-[METHYL-<sup>11</sup>C]METHIONINE AND O-2-[<sup>18</sup>F]FLUOROETHYL-L-TYROSINE FOR PET/CT IMAGING OF CEREBRAL GLIOMAS

<sup>1,2</sup>Tatyana Yu. Skvortsova\*, <sup>1</sup>Zhanna I. Savintceva, <sup>1</sup>Dmitrii V. Zakhs, <sup>1</sup>Roman V. Tyurin, <sup>1</sup>Alexander F. Gurchin, <sup>1</sup>Andrey I. Kholiyavin, <sup>1,2</sup>Tatyana N. Trofimova

<sup>1</sup>N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

**Introduction.** The radiotracer L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine (Met) has long been considered the tracer of choice in CNS tumors diagnosis using positron emission tomography, combined with computed tomography (PET/CT). However, there are more and more logistic arguments for the introduction of fluorinated amino acids into diagnostics, in particular, O-2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl-L-tyrosine (FET), for which our institute has developed its own method of radiochemical synthesis. The aim of the study was to compare amino acid radiotracers L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine (Met) and O-2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl-L-tyrosine (FET) in the imaging of cerebral gliomas using PET/CT. **Materials and methods.** PET/CT studies using Met and FET were performed in 36 patients (15 men and 21 women) aged 28 to 73 years with suspected intracerebral tumor before surgery or biopsy. Pathohistological study verified gliomas (n=31) or other tumors (n=3), inflammatory process (n=2). The analysis of results included visual comparison of images, calculation of the tumor-to-brain ratio (TBR) and metabolic tumor volume for Met and PET. **Results.** Visual and quantitative analysis of the scans revealed that tumor uptake pattern of FET was similar to those of Met. No significant differences were found in the TBR of both radiotracers in tumors of different grades of malignancy. A strong significant correlation ( $r=0,9$ ) was revealed between the TBR of Met and FET in gliomas. There were no significant differences between tumor metabolic volumes when using the same cutoff values for both radiotracers. The ROC analysis established the same diagnostic value of Met and FET in differentiating low and high grade gliomas (area under curve 0,884 and 0,881, respectively). **Conclusion.** Amino acid

radiotracers provide comparable diagnostic information in preoperative imaging of gliomas using PET/CT, which makes it possible to recommend FET as an adequate alternative to Met for PET centers without on-site cyclotron.

**Key words:** PET/CT, L-[methyl- $^{11}\text{C}$ ]methionine (MET), O-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl-L-tyrosine (FET), brain tumors, glioma

\*Contact: Skvortsova Tatyana Yurievna, tanya@ihb.spb.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Скворцова Т.Ю., Савинцева Ж.И., Захс Д.В., Тюрин Р.В., Гурчин А.Ф., Холявин А.И., Трофимова Т.Н. Сравнение радиотрейсеров класса аминокислот L-[метил- $^{11}\text{C}$ ]метионина и O-2-[ $^{18}\text{F}$ ]фторэтил-L-тирозина в диагностике глиальных опухолей головного мозга методом ПЭТ/КТ // *Лучевая диагностика и терапия*. 2021. Т. 12, № 1. С. 49–58, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-1-49-58>.

**Conflict of interests:** the author stated that there is no potential conflict of interests.

**For citation:** Skvortsova T.Yu., Savintceva Z.I., Zakhs D.V., Tyurin R.V., Gurchin A.F., Kholyavin A.I., Trofimova T.N. Comparison of amino acid radiotracers L-[methyl- $^{11}\text{C}$ ]methionine and O-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl-L-tyrosine for PET/CT imaging of cerebral gliomas // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021. Vol. 12, No 1. P. 49–58, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2021-12-1-49-58>.

**Введение.** Уже более тридцати лет радиофармпрепараты (РФП) группы аминокислот используются в качестве туморотропных радиотрейсеров для визуализации опухолей головного мозга при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Почти все аминокислоты, меченные изотопом углерода-11, были испытаны в качестве потенциальных РФП для диагностики опухолей центральной нервной системы (ЦНС), но наибольшее распространение получил L-[метил- $^{11}\text{C}$ ]метионин (Met), главным образом вследствие наиболее удобных параметров его радиохимического синтеза и приемлемой стоимости производства. За прошедшие годы накоплен значительный коллективный опыт, в основном в ПЭТ-центрах Европы и Азии, по клиническому использованию ПЭТ с Met для решения трудных вопросов диагностики в нейроонкологии. Комплементарное применение ПЭТ с Met как дополнение к ключевому методу обнаружения опухолей ЦНС — магнитно-резонансной томографии с использованием методики контрастного усиления (КУ) — помогает повысить эффективность диагностики опухоли и предоставить клиницисту широкий спектр информации, способствующей более рациональному подходу в выборе и планировании дальнейшей лечебной тактики.

Однако существенным недостатком такого РФП, как Met, является использование в качестве радиоактивной метки углерода-11. Период полураспада углерода-11, равный 20 минутам, не позволяет его транспортировать и требует наличия циклотрона и радиохимического производства в едином комплексе с позитронно-эмиссионным томографом. Соответственно отдельно расположенные томографы, работающие на привезенных РФП, произведенных в других учреждениях, не могут использовать Met. Эти ограничения послужили толчком для развития препаратов класса аминокислот, в которых в качестве радиоактивной метки использовался фтор-18 с периодом полураспада 109 минут. С течением времени появляется все больше аргументов для внедрения в ПЭТ-диагностику опухолей головного мозга фторированных аминокислот, что актив-

но претворяется в жизнь в европейских странах [1, с. 1435; 2, с. 540]. Наиболее широкое распространение получили производные тирозина, в частности, O-2-[ $^{18}\text{F}$ ]фторэтил-L-тирозина (ФЭТ). Эта тенденция порождает клинический запрос на аргументированное заключение, основанное на внутрисубъектном сопоставлении радиофармпрепаратов класса аминокислот для решения научных и практических вопросов нейроонкологии.

**Цель исследования** состояла в сравнительном анализе результатов ПЭТ/КТ, выполненной с наиболее распространенными РФП класса аминокислот — Met и ФЭТ — у больных с подозрением на опухоль головного мозга, а также сопоставление диагностической информативности радиотрейсеров в обнаружении опухоли и суждении о степени ее злокачественности.

**Материалы и методы.** В анализ были включены 36 пациентов в возрасте от 28 до 73 лет, обследованных в нашей лаборатории в 2019–2020 гг. в связи с подозрением на опухоль головного мозга. Критериями включения в выборку служили возраст пациента старше 18 лет, подозрение на опухоль головного мозга по результатам предварительно выполненной МРТ с КУ, предоперационное обследование при помощи ПЭТ/КТ с Met и ФЭТ, гистологическая верификация диагноза после резекции или биопсии патологического образования. Подробная характеристика пациентов суммирована в табл. 1. У одной пациентки диагностирована мультифокальная глиома в виде двух изолированных образований в правой и левой лобных долях, что увеличило общее число очаговых поражений до 37.

Исследования выполнены на совмещенном ПЭТ/КТ сканере Discovery 710 (General Electric), включающем позитронно-эмиссионный томограф, комбинированный с рентгеновским компьютерным томографом, имеющим 16-срезовую конфигурацию. Пространственное разрешение ПЭТ/КТ-сканера составляет 5 мм. Сбор данных осуществляли в 3D-режиме с использованием времяпролетной технологии. ПЭТ/КТ с Met и ПЭТ/КТ с ФЭТ выполнены

Таблица 1

## Характеристика больных

Table 1

## Characteristics of patients

Показатель	Значение
Пол: мужской/женский, абс. число	15/21
Возраст, среднее ± стандартное отклонение, годы	49 ± 12
Диагноз (n=37), абс. число:	
диффузная глиома	31
ганглиоглиома	1
первичная лимфома центральной нервной системы	2
метастаз	1
лимфоцитарный васкулит	1
абсцесс мозга	1
Гистоструктура диффузной глиомы, абс. число:	
астроцитомы Grade II	8
анапластическая астроцитомы Grade III	8
глиобластома Grade IV	13
олигодендроглиомы Grade II	1
анапластическая олигодендроглиомы Grade III	1
Степень злокачественности диффузной глиомы, абс. число:	
Grade II	9
Grade III–IV	22
Лечение, абс. число:	
резекция/стереотаксическая биопсия	26/11

либо в один день с интервалом не менее 3 часов, необходимых для полного распада углерода-11, либо с интервалом между двумя исследованиями не более 14 дней.

ПЭТ/КТ исследования с Мет были выполнены в статическом (n=18) или динамическом режимах (n=18). Для анализа использовано стандартное 10-минутное изображение, полученное при начале скана через 10 минут после внутривенного введения 5–8 мК и Мет в зависимости от массы тела пациента. При динамическом режиме вначале выполнялась низкодозная КТ, затем пациента перемещали в ПЭТ-часть томографа. В установленной позиции проводили внутривенную инъекцию Мет и одновременно запускали сканирование продолжительностью 40–50 минут. В анализ включали результирующее изображение с 10-й по 20-ю минуту.

Все ПЭТ/КТ-исследования с ФЭТ выполнены в динамическом режиме. После низкодозной КТ пациента перемещали в ПЭТ-часть томографа. После внутривенной инъекции ФЭТ запускали ПЭТ-сканирование в виде динамической серии — 12 фреймов по 5 секунд, 6×10 секунд, 6×30 секунд, 3×60 секунд, и далее 7×300 секунд — общей продолжительностью 40 минут. Для анализа использованы суммированные изображения с 20-й по 40-ю минуту сканирования. Для более точного сравнения захвата радиотрейсеров дополнительно было создано изображение с 10-й по 20-ю минуту, как и при использовании Мет.

*Радиохимический синтез радиофармпрепаратов.* Изотопы углерода-11 и фтора-18 получали на медицинском компактном циклотроне, установлен-

ном в ИМЧ РАН. Препарат [<sup>11</sup>C-метил]-L-метионин, меченный изотопом углерода-11 (T<sub>1/2</sub>=20 мин), получали on-line <sup>11</sup>C-метилированием-L-гомоцистеинтиолактона гидрохлорида (лактона) на картридже с сорбентом для твердофазной экстракции tC18 по ранее разработанной методике [3, с. 195]. Синтез Мет осуществляли на полностью автоматизированном модуле, разработанном в ИМЧ РАН. Фтор-18 в химической форме [<sup>18</sup>F]фторида был получен при облучении водной мишени циклотрона, содержащей мишенное сырье — воду, обогащенную изотопом кислород-18 ([<sup>18</sup>O]H<sub>2</sub>O). Препарат ФЭТ был синтезирован на автоматизированном модуле TRACERlab FX Npro (GE Healthcare) по собственной технологии с использованием нового предшественника — основания Шиффа комплекса Ni(II) с (S)-тирозином [4, с. 4996] и нового высокоэффективного межфазного катализатора тетрабутиламмония тозилата [5, с. 135]. ФЭТ производится с высоким радиохимическим выходом — 40% (с поправкой на распад радиоактивного изотопа), время синтеза 35 мин. Препарат удовлетворяет всем требованиям фармакопеи по качеству, включая высокое содержание L-изомера 92%.

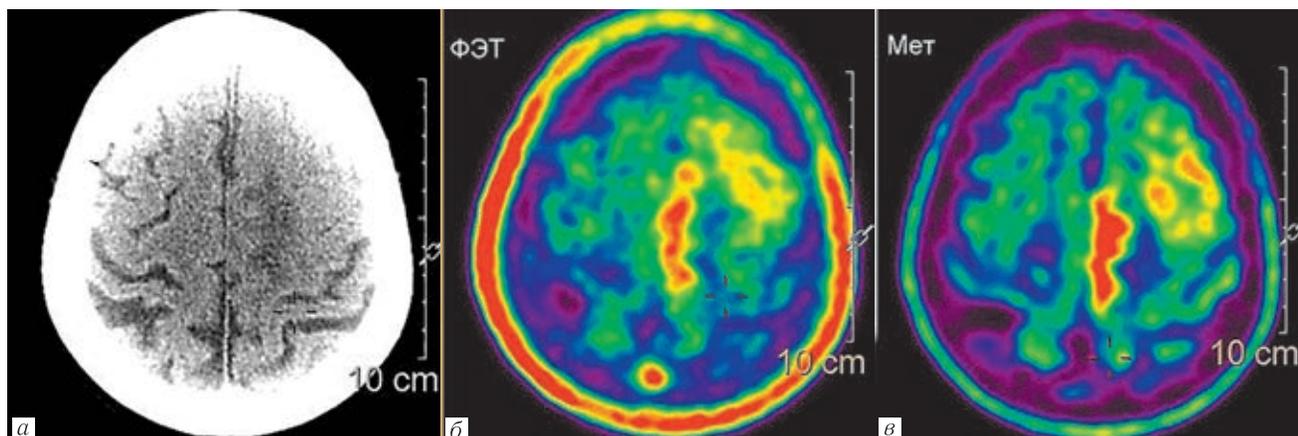
*Анализ результатов* выполнен с использованием рабочей станции AW4,0 и сервера клинических приложений AWS 3/2 (GE, США). Анализу подвергнуты статические изображения, без оценки динамики захвата радиотрейсеров в опухоли в зависимости от времени. При визуальном анализе изображений захват радиотрейсеров был оценен как позитивный или негативный. Далее при позитивном скане следовал количественный анализ с вычислением индекса захвата РФП и метаболического объема опухоли.

Все вычисления выполнены на основе измерения величины SUV (от англ. standardized uptake value — стандартизированный уровень захвата). Оценку захвата обоих РФП в опухоли проводили с помощью трех областей интереса (ОИ). Первую ОИ диаметром около 10 мм располагали в области максимальной фиксации РФП в опухоли и измеряли среднее значение SUV (Омакс). Вторую и третью область интереса в опухоли получали на основе автоматического оконтуривания всего объема очага патологически повышенного захвата РФП. На основе объемной области интереса вычисляли два показателя: среднее значение SUV в опухоли (Оср) и так называемую величину пика в опухоли (Опк). Пик представляет максимальное среднее значение SUV в ОИ объемом 1 см<sup>3</sup>, которую программа находит автоматически внутри заданного объема ткани. В качестве референтного региона использовали кору контралатерального полушария. ОИ диаметром 10 мм располагали в коре контралатеральной лобной доли (К) на уровне зрительных бугров. Для расчета референтного значения пика сферу диаметром 2 см располагали в лобной доле. На основе измеренных значений SUV для каж-

нием метаболического объема для обеих пороговых величин ИН.

*Статистический анализ* включал описательную статистику для всех переменных. Проверка данных на нормальность распределения выполнена с помощью теста Шапиро–Уилка. Для оценки значимости различий количественных показателей между группами глиом с высокой и низкой степенью анаплазии использовался критерий Манна–Уитни, для сравнения параметров Мет и ФЭТ — критерий Вилкоксона для парных сравнений. Для анализа корреляций применялся коэффициент корреляции Спирмена. Для определения операционных характеристик методов выполнено построение кривых ошибок (ROC curve — receiver operating characteristic curve). Величина  $p < 0,05$  рассматривалась как значимая.

**Результаты и их обсуждение.** *Физиологический захват радиотрейсеров.* При внутрисубъектном сравнительном анализе результатов ПЭТ/КТ с двумя РФП установлены различия в физиологическом распределении радиотрейсеров в нормальных структурах головного мозга и смежного экстракраниального пространства, которое попадает в область



**Рис. 1.** Диффузная астроцитома Grade II. КТ. Очаговое поражение левой лобной доли (а). При ПЭТ/КТ с ФЭТ (б) и ПЭТ/КТ с Мет (в) образование характеризуется повышенным захватом ФЭТ (ИН=1,4) и Мет (ИН=1,8). Очаговая гиперфиксация обоих радиотрейсеров имеет сходство по величине, распространенности и внутриопухолевому распределению, при котором наиболее высокий захват Мет и ФЭТ наблюдается в медиальной части глиомы

**Fig. 1.** Diffuse astrocytoma Grade II. CT shows hypodense focal lesion in the left frontal lobe (a). PET/CT demonstrates focal increased uptake of FET, TBRFET=1,4 (б) and Met, TBRMet=1,8 (в). A high uptake of both radiotracers is similar in size, prevalence and intratumoral distribution, in which the highest uptake of Met and FET is observed in the medial part of the glioma

дого радиотрейсера было рассчитано три варианта индекса накопления (ИН) путем деления SUV в опухоли на SUV в референтном регионе. ИНмакс вычислялся как отношение Омакс/К. ИН опухоли (ИНоп) рассчитывался как отношение Оср/К. ИНпк представлял отношение величин пика в опухоли и контралатеральной коре. Метаболический объем рассчитывали на основе пороговых значений ИНмакс, равных 1,3 и 1,6. Для этого среднее значение SUV в лобной доле (Кср) умножали на 1,3 или 1,6 и на основе полученной величины проводили автоматическое оконтуривание очага гиперфиксации Мет и ФЭТ с определе-

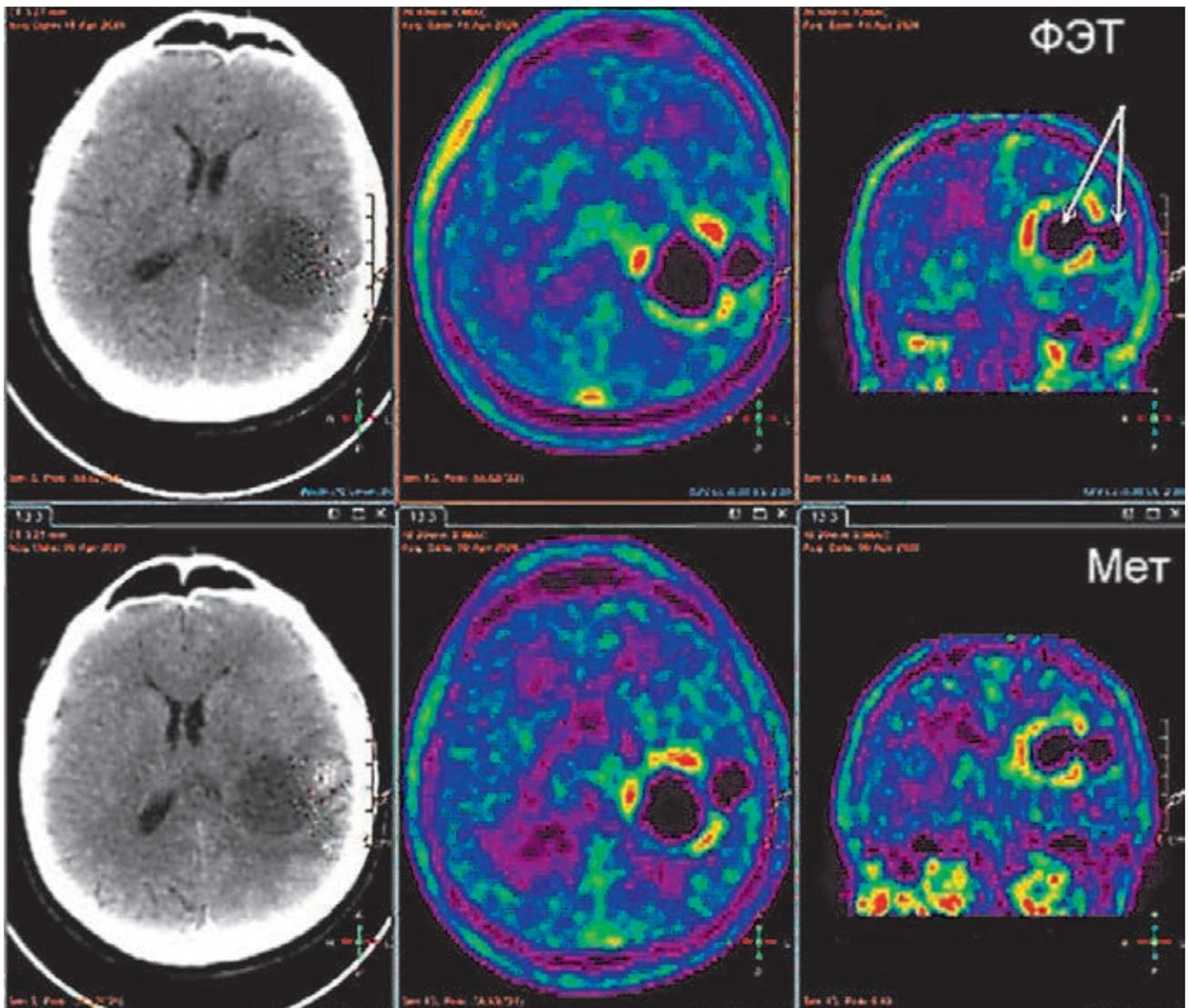
сканирования. В структурах полушарий большого мозга, мозжечка и ствола мозга различий в нормальном распределении радиотрейсеров не обнаружено. Однако, в отличие от Мет, физиологически повышенный захват ФЭТ отсутствует в гипофизе, слезных и околоушных железах. Длительная фиксация ФЭТ наблюдается в крупных венозных синусах твердой мозговой оболочки. По этой причине даже на относительно позднем статическом скане с 20-й по 40-ю минуту после введения ФЭТ визуализируются верхний сагиттальный синус, поперечный и кавернозные синусы. По сравнению с Мет более

высокий захват ФЭТ отмечен в мышцах головы, но в костях основания черепа уровень поглощения ФЭТ низкий, в то время как захват Мет повышен.

*Анализ захвата радиотрейсеров в церебральной опухоли.* По результатам патогистологического и иммуногистохимического исследований у 34 пациентов подтвержден диагноз опухоли головного мозга, у одной больной диагностирован лимфоцитарный васкулит. Одна пациентка была обследована в связи с развитием множественных абсцессов головного мозга в послеоперационном периоде.

Повышенный захват Мет установлен во всех опухолях головного мозга, за исключением одной диффузной глиомы. При ПЭТ с ФЭТ также визуализиро-

ваны все опухоли, кроме другой диффузной астроцитомы. При этом негативная глиома при ПЭТ с Мет демонстрировала слегка повышенный захват ФЭТ ( $IN_{FET}=1,44$ ), а ФЭТ-негативная глиома была визуализирована при ПЭТ с Мет ( $IN=1,63$ ). Как правило, оба радиотрейсера одинаково хорошо визуализировали не только ядро опухоли, но и ее инфильтративное распространение. Также отмечено совпадение паттернов роста глиальных опухолей по результатам ПЭТ с обоими РФП (рис. 1, 2). В 69% опухолей ( $n=24$ ) наблюдалось полное совпадение интенсивности и паттернов захвата Мет и ФЭТ. В 31% наблюдений ( $n=11$ ) отмечено непринципиальное преимущество одного из радиотрейсеров в виде большей конт-



**Рис. 2.** Глиобластома левой лобной доли. При ПЭТ/КТ с ФЭТ (верхний ряд) и ПЭТ/КТ с Мет (нижний ряд) глиома визуализируется в виде очага высокого накопления ФЭТ ( $IN=2,1$ ) и Мет ( $IN=2,3$ ) с одинаковым кольцевидным паттерном гиперфиксации аминокислот и центральными аметаболическими участками, обусловленными некрозом и геморрагией (стрелки). Низкодозная КТ показывает анатомо-функциональное совпадение изображений, разница в плотности кровоизлияния на КТ обусловлена 8-дневным интервалом между исследованиями

**Fig. 2.** Glioblastoma in the left frontal lobe. On PET/CT with FET (top row) and PET/CT with Met (bottom row), glioma is visualized as a focus of high accumulation of the radiotracers ( $TBR_{FET}=2,1$ ,  $TBR_{Met}=2,3$ ) with the same ring-shaped pattern of increased uptake and central ametabolism (arrows) due to necrosis and hemorrhage (arrows). Low-dose CT shows anatomical and functional match of images, the difference in hemorrhage density on CT is due to an 8-day interval between studies

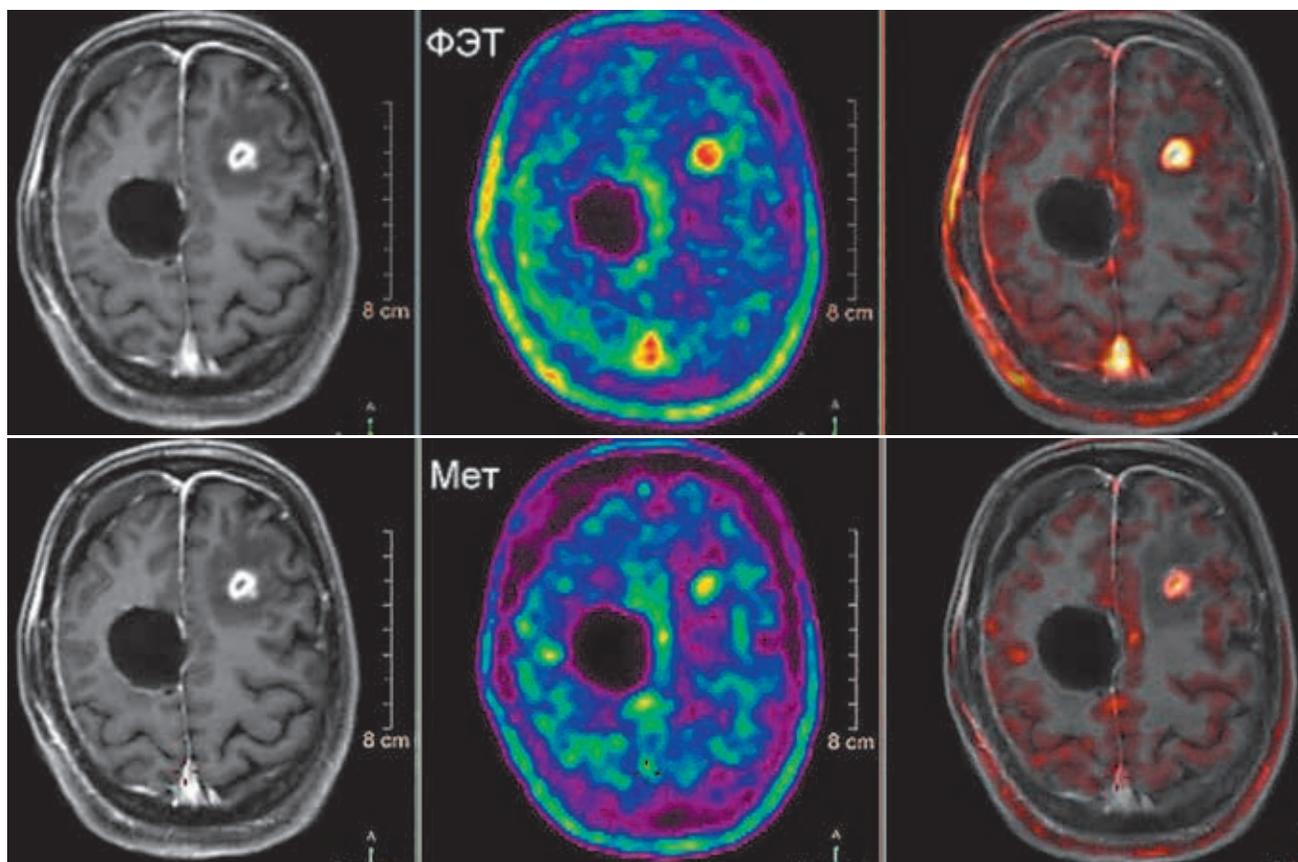
растности между опухолью и мозговым веществом: в 6 — контур поражения был более четкий при ПЭТ-Мет, в 5 — при ПЭТ-ФЭТ. Не было также полного соответствия между долевым объемом очагов максимального накопления в опухолевой массе и внутри-опухолевой локализацией фокусов максимального накопления Мет и ФЭТ. Все эти мелкие различия не имели диагностического значения.

При церебральном васкулите локальное поражение мозга характеризовалось высоким захватом обоих РФП. Послеоперационный абсцесс также визуализирован в виде очага гиперфиксации как Мет, так и ФЭТ.

Таким образом, из 35 опухолей только в двух новообразованиях не было выявлено отчетливо повышенного захвата обоих РФП. Патологически высокий захват двух радиотрейсеров наблюдался не только в опухолях, но и в очагах воспаления (рис. 3).

С учетом разницы в стандартной методике сканирования между Мет и ФЭТ традиционный индекс накопления — ИНмакс — был вычислен для изображений, реконструированных в двух временных интервалах — стандартный скан для ФЭТ с 20-й по 40-ю минуту и скан с 10-й по 20-ю минуту.

Как видно из табл. 2, независимо от методики вычисления ИН в злокачественных опухолях наблюдался более высокий захват Мет и ФЭТ по сравнению с доброкачественными глиомами. Наблюдаемые различия ИН Мет, равно как и ИН ФЭТ, между доброкачественными и злокачественными опухолями были статистически значимыми для всех анализируемых индексов ( $p < 0,001$ ). При сравнении интенсивности захвата Мет и ФЭТ в опухолях головного мозга (рис. 4) выявлена значимая линейная корреляция между индексами накопления обоих радиотрейсеров: для ИНмакс ( $r = 0,90$ ,



**Рис. 3.** Абсцесс левой лобной доли после удаления опухоли правой лобной доли. Аксиальные T1-ВИ с КУ, ПЭТ и совмещенные МРТ/ПЭТ-изображения. При ПЭТ с ФЭТ (верхний ряд) и ПЭТ с Мет (нижний ряд) определяется очаг высокого накопления радиотрейсера, точно совпадающий с абсцессом левой лобной доли на МРТ. Более интенсивный захват отмечен для ФЭТ ( $ИН_{ФЭТ} = 1,9$ ), но не Мет ( $ИН_{Мет} = 1,5$ )

**Fig. 3.** Abscess in the left frontal lobe after removal of the tumor in the right frontal lobe. Axial contrast-enhanced T1-WI, PET and fused MRI/PET images. PET with FET (top row) and PET with Met (bottom row) identify a similar high radiotracer uptake corresponded to the abscess in the left frontal lobe on MRI. More intense tracer accumulation was noted for FET ( $TBR_{FET} = 1,9$ ), but not Met ( $TBR_{Met} = 1,5$ )

*Количественный анализ интенсивности захвата МЕТ и ФЭТ в очаговых поражениях головного мозга.* Описательная статистика индексов накопления Мет и ФЭТ в доброкачественных и злокачественных опухолях представлена в табл. 2.

$p < 0,05$ ), для ИНоп ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,05$ ) и ИНпк ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,05$ ). Значимых различий между индексами Мет и ФЭТ не найдено (рис. 5).

Вместе с тем при сравнении ИНмакс, рассчитанного для 10-минутного и 20-минутного скана с ФЭТ

Таблица 2

Индексы накопления метионина и фторэтил-L-тирозина в доброкачественных и злокачественных опухолях

Table 2

Tumor-to brain ratios of Met and FET in low-grade and high-grade tumors

Индекс накопления	Опухоли Grade I–II			Опухоли Grade III–IV		
	Мет	ФЭТ20–40	ФЭТ10–20	Мет	ФЭТ20–40	ФЭТ10–20
ИНмакс, среднее ± ст.откл. медиана (25–75%)	2,03±0,52 1,95 (1,63–2,63)	1,87±0,49 1,79 (1,44–2,30)	1,87±0,47 1,71 (1,53–2,17)	3,36±1,14 3,20 (2,71–4,20)	3,17±1,18 2,91 (2,49–3,53)	3,35±1,27 3,03 (2,72–3,66)
ИНОп, среднее ± ст.откл. медиана (25–75%)	1,51±0,30 1,44 (1,32–1,67)	1,43±0,24 1,32 (1,27–1,54)	—	2,07±0,53 1,95 (1,74–2,39)	2,07±0,68 1,97 (1,62–2,33)	—
ИНпк, среднее ± ст.откл. медиана (25–75%)	1,90±0,48 1,7 (1,44–2,30)	1,76±0,46 1,78 (1,40–2,02)	—	3,19±1,16 3,02 (2,34–4,40)	2,93±1,06 2,86 (2,25–3,19)	—

Примечание: ст. откл. — стандартное отклонение, 25–75% — межквартильный интервал; ФЭТ20–40 — реконструкция ФЭТ-скана с 20-й по 40-ю минуту исследования; ФЭТ10–20 — реконструкция ФЭТ-скана с 10-й по 20-ю минуту исследования.

статистически значимые различия установлены в подгруппе злокачественных глиом (p=0,005) в виде более высоких значений ИН в раннем времен-

ном интервале. Более высокий захват ФЭТ по сравнению с МЕТ зафиксирован в воспалительных фокусах. При лимфоцитарном васкулите ИНмет составил 1,97,

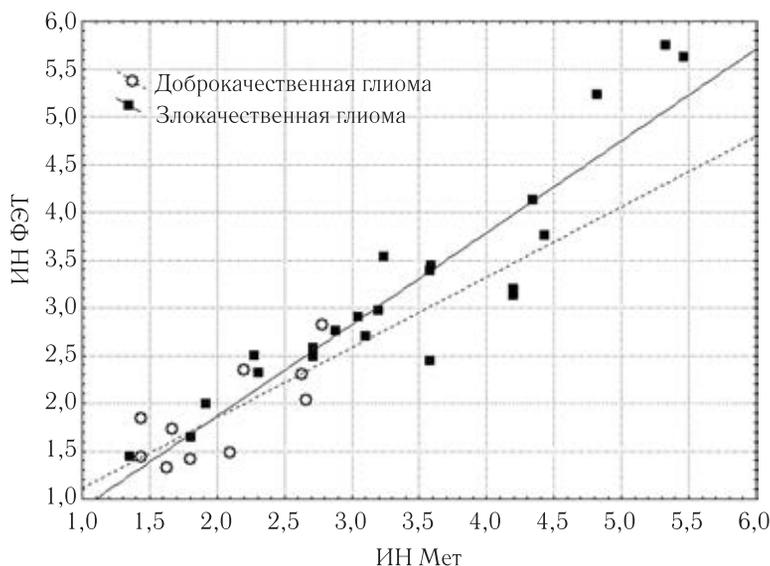


Рис. 4. Корреляция между ИНмакс для метионина и фторэтил-L-тирозина в зависимости от степени злокачественности глиомы

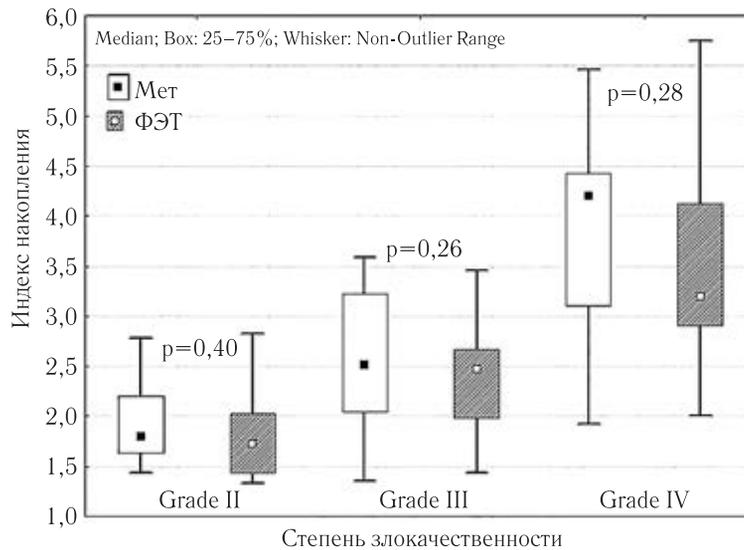
Fig. 4. Correlations between FET TBRmax and Met TBRmax in low-grade (circle) and high-grade (square) gliomas

ном интервале. При доброкачественных глиомах различий ИН ФЭТ при скане в интервале 10–20 минут и 20–40 минут не выявлено (p=0,87). С учетом этих различий мы дополнительно сопоставили ИНмакс Мет с ИНмакс ФЭТ для временного интервала сканирования с 10-й по 20-ю минуту. Ни для всей выборки, ни для подгрупп доброкачественных или злокачественных глиом различий между индексами не найдено (p>0,05).

При сопоставлении величин ИНмакс для Мет и ФЭТ у каждого пациента установлено, что по всей выборке медиана разницы между ИН Мет и ИН ФЭТ составила 4%, а разброс ИН ФЭТ по отношению к ИН Мет колебался от –47% до +43%. Однако у 60% пациентов разница индексов составила менее 9%.

а ИНфэт достиг 2,8. При абсцессах мозга контрастность между абсцессом и нормальным веществом головного мозга также оказалась выше для ФЭТ. Например, ИНмакс ФЭТ в абсцессе мозга был 2,1 (в интервале 10–20 минут) и 1,9 (в интервале 20–40 минут), а ИНмакс Мет — 1,5 (в интервале 10–20 минут).

Определение метаболического объема опухоли. Метаболический объем опухолей был вычислен для ПЭТ-позитивных глиом при двух общепринятых пороговых значениях ИН, равных 1,3 и 1,6 [2, с. 547]. Результаты вычислений объема глиом для Мет и ФЭТ представлены в таблице 3. Анализ показал значимые различия метаболического объема глиом при использовании разных пороговых величин ИН для Мет и ФЭТ (p<0,00001). Однако, как видно из таблицы 3,



**Рис. 5.** ИНмакс для метионина и фторэтил-L-тирозина в глиомах разной степени злокачественности (медиана и межквартильный интервал)

**Fig. 5.** TBRmax of Met and FET in gliomas Grade II, Grade III and Grade IV

при одинаковой отсечке фона значимых различий в метаболическом объеме опухолей не получено, что соответствовало визуальному совпадению границ образований.

ностических возможностей обоих РФП в визуализации опухолевой ткани в послеоперационном периоде и дифференциации продолженного роста церебральной опухоли и лучевых поражений головного

Таблица 3

**Сравнение метаболического объема глиомы при исследованиях с Met и ФЭТ (медиана и межквартильный интервал, значение p)**

Table 3

**Comparison of metabolic tumor volume using Met and FET (median, 25–75% range, p-value)**

Глиома	MTV (ИН=1,3)		p	MTV (ИН=1,6)		p
	Met	ФЭТ		Met	ФЭТ	
Глиомы Grade I–II	9,27 (7,7–28,0)	1,79 (1,44–2,30)	0,64	4,7 (3,2–34,4)	3,6 (2,8–17,9)	0,27
Глиомы Grade III–IV	34,6 (16,9–57,31)	49,0 (27,6–77,1)	0,08	25,2 (12,2–41,7)	27,7 (16,1–55,7)	0,05
Все опухоли	29,5 (11,6–55,24)	35,4 (12,4–71,2)	0,27	21,6 (8,3–42,1)	21,1 (8,1–28,2)	0,07

*Информативность ПЭТ/КТ для определения степени злокачественности церебральной опухоли.* Для определения информативности ПЭТ/КТ с Met или ФЭТ в разграничении злокачественных и доброкачественных глиом был использован ROC-анализ. Результаты анализа для обоих радиотрейсеров представлены в табл. 4. Значимых различий в информативности метода между двумя радиотрейсерами аминокислот не обнаружено ни для ИНмакс, ни для ИНоп, ни для ИНпк ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в представленном исследовании впервые на дооперационном этапе проведен сравнительный анализ возможностей визуализации опухолей головного мозга методом совмещенной ПЭТ/КТ с наиболее распространенными радиотрейсерами класса аминокислот — Met и ФЭТ. В мировой практике в 2000 и 2011 гг. опубликовано два подобных исследования, выполненных на небольших группах пациентов с церебральными глиомами и метастазами после их хирургического или комбинированного лечения. Эти исследования показали схожесть диаг-

нозистических возможностей обоих РФП в визуализации опухолевой ткани в послеоперационном периоде и дифференциации продолженного роста церебральной опухоли и лучевых поражений головного

мозга [6, с. 543; 7, с. 1050]. За прошедшие годы произошел значительный рост ПЭТ-исследований с ФЭТ, многие центры в России начинают свою деятельность уже не с Met, а с ФЭТ, что требует понимания сопоставимости результатов ПЭТ с этими аминокислотами.

Анализ корегистрированных результатов ПЭТ с ФЭТ и Met, выполненный в каждом наблюдении, позволил провести точное внутрисубъектное сопоставление визуализационных и количественных параметров ПЭТ-изображений, а гистологическая верификация диагноза послужила основой для сравнительного анализа диагностической информативности ПЭТ с обоими РФП в суждении о степени анаплазии церебральной опухоли. Полученные результаты показали тесную взаимосвязь показателей интенсивности и объема для Met и ФЭТ в предоперационной ПЭТ-диагностике глиом. Подтверждена значимая сильная корреляция между индексами накопления обоих радиотрейсеров. Нами впервые вычислена индивидуальная разница между ИНмет и ИНфэт для каждой

## Результаты ROC-анализа для выявления злокачественной глиомы

Table 4

## Results of ROC-analysis in glioma grading

Показатель ROC-анализа	ИН <sub>Макс</sub>		ИН <sub>Ноп</sub>		ИН <sub>пк</sub>	
	Мет	ФЭТ	Мет	ФЭТ	Мет	ФЭТ
Площадь под кривой	0,884	0,881	0,838	0,859	0,838	0,876
Чувствительность/специфичность, %	78/100	78/90	86/80	87/78	59/100	82/90
Пороговая величина ИН	>2,66	>2,35	>1,67	>1,54	>2,58	>2,1

опухоли. Медиана разницы между ИН<sub>мет</sub> и ИН<sub>фэт</sub> составила 4%, но разброс ИН<sub>фэт</sub> по отношению к референтному значению ИН<sub>мет</sub> был более 40% как в сторону превышения, так и в сторону более низкой величины. Ни в одном случае эта внутрисубъектная разница между индексами не повлияла на диагностическое суждение об опухоли и степени ее анаплазии, т.е. не влияла на информативность технологии, что указывает на взаимозаменяемость Мет и ФЭТ в диагностике церебральных опухолей и уточнении злокачественного потенциала глиом. Вместе с тем с учетом индивидуальной вариабельности индексов не рекомендуется заменять Мет на ФЭТ (и наоборот) для выявления динамических изменений метаболического статуса опухоли в процессе мониторинга лечения. Впервые сопоставлен и изучен метаболический объем опухоли при использовании Мет и ФЭТ. На основе проведенного анализа установлено, что использование разных пороговых величин ИН для МЕТ (ИН=1,3) и ФЭТ (ИН=1,6) согласно европейским рекомендациям [2, с. 547] ведет к искусственному занижению объема опухоли при ПЭТ-ФЭТ. Согласованный результат достигается при использовании одинаковых пороговых величин ИН для обоих РФП.

Оценку диагностической информативности Мет и ФЭТ в определении степени злокачественности глиомы на небольшой выборке пациентов нельзя считать точной, поэтому интерес представляло именно сравнение диагностических параметров ROC-анализа между двумя РФП. Мы сопоставили наиболее распространенные методики расчета отношения между опухолью и нормальной тканью мозга, принятые в нейроонкологии. Независимо от методики, со всеми индексами прослеживалась схожая взаимосвязь с гистоструктурой опухоли и одинаковая информативность в уточнении степени ее злокачественности. Сходство визуализационных способностей радиотрейсеров можно объяснить одинаковым механизмом их опухолевого захвата, в основе которого лежит ускоренный транспорт аминокислот через клеточную мембрану, при этом основные белки-транспортёры, как для Мет, так и для ФЭТ, относятся к системе L [8, с. 126; 9, с. 221]. В отличие от Мет, который повторяет в организме метаболический путь естественного метионина, ФЭТ только поступает в клетку и далее не метаболизируется, однако это различие не повлияло на диагностику

церебральной опухоли и лишней раз подтвердило, что в ранние сроки ПЭТ-исследования в основе опухолевой гиперфиксации Мет лежит ускоренный транспорт, а не метаболизм аминокислоты.

В нейроонкологии сформировалось мнение о преимуществе ФЭТ для дифференциации опухоли и абсцесса мозга. В отличие от Мет, для которого характерна гиперфиксация в очагах воспаления, ФЭТ имеет более высокую специфичность в уточнении природы образования с кольцевидным типом контрастирования на МРТ вследствие низкого захвата ФЭТ клетками воспалительного процесса, что подтверждено экспериментальными результатами [10, с. 1044; 11, с. 334]. Этот факт связывают с селективным транспортом ФЭТ с помощью 2 подтипа системы транспорта аминокислот L (LAT2). Экспрессия LAT2 характерна для опухолевых, но не для воспалительных клеток [12, с. 415]. Однако в клиническом наблюдении гиперфиксация ФЭТ была отмечена в 2 из 5 абсцессов мозга [13, с. 779]. Факт повышенного захвата аминокислот в абсцессе мозга связывают с выраженной воспалительной реакцией в виде реактивного астроглиоза, активации микроглии, макрофагальной и лимфоидной инфильтрации, которые сопровождаются повышенной экспрессией LAT 1 и 2 подтипов [14, e3]. При этом клеточная популяция, ответственная за захват аминокислоты, может быть разной. В эксперименте показано, что повышенный захват меченых аминокислот в демаркационной зоне церебральной ишемии был обусловлен гиперфиксацией ФЭТ в реактивных астроцитах, а Мет — в макрофагах [15, с. 1034]. Возможно, с этим связаны и неоднозначные результаты ПЭТ. Наши два наблюдения не показали преимущества ФЭТ в сравнении с Мет в разграничении опухоли и воспаления, наоборот, более интенсивный захват радиотрейсера в абсцессе мозга и васкулите был установлен именно для ФЭТ, что заставляет относиться с осторожностью к его высокой специфичности в дифференциальной диагностике контрастно-позитивных очаговых поражений мозга.

**Заключение.** Радиотрейсеры класса аминокислот обеспечивают схожую диагностическую информацию в предоперационной визуализации опухолей головного мозга. Индивидуальные расхождения между индексами метионина и фторэтил-L-тирозина не влияют на общие закономерности захвата амино-

кислот в церебральных опухолях и одинаково хорошую информативность радиотрейсеров в обнаружении опухоли и уточнения степени ее злокачественности. Для определения метаболического объема опухоли целесообразно использовать одинаковые

пороговые величины индекса накопления для обоих радиофармпрепаратов.

**Благодарность.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-01015 мк.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Galldiks N., Langen K.J., Pope W.B. What is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors // *Neuro-Oncology*. 2015. Vol. 17, No. 11. P. 1334–1444. doi: 10.1093/neuonc/nov118.
2. Law I., Albert N.I., Arbizu J., Boellaard R., Drzezga A., Galldiks N., Fougère C., Langen K.-J., Lopci E., Lowe V., McConathy J., Quick H.H., Sattler B., Schuster D.M., Tonn J.-C., Weller M. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0 // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2019. Vol. 46. P. 540–557. doi: 10.1007/s00259-018-4207-9.
3. Gomzina N.A., Kuznetsova O.F. L-[Methyl-<sup>11</sup>C]-methionine of high enantiomeric purity production via online-<sup>11</sup>C-methylation of L-homocysteine thiolactone hydrochloride // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2011. Vol. 37, No. 2. P. 191–197.
4. Krasikova R.N., Kuznetsova O.F., Fedorova O.S. No carrier added synthesis of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine via a novel type of chiral enantiomerically pure precursor, NiII complex of a (S)-tyrosine Schiff base // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 4994–5003.
5. Orlovskaya V., Fedorova O., Nadprojskii M., Krasikova R. A fully automated azeotropic drying free synthesis of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([<sup>18</sup>F]FET) using tetrabutylammoniumtosylate // *Appl. Radiat. Isot.* 2019. Vol. 152. P. 135–139. doi: 10.1016/j.apradiso.2019.07.006.
6. Weber W.A., Wester H.J., Grosu A.L., Grosu A.L., Herz M., Dzewas B., Feidmann H.-J., Molls M., Stocklin G., Schweiger M. O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 27. P. 542–549.
7. Grosu A.L., Astner S.T., Riedel E., Nieder C., Wiedenmann N., Heinemann F., Schwaiger M., Molls M., Wester H.-J., Weber W.A. An interindividual comparison of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[Methyl-<sup>11</sup>C]Methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. P. 1049–1058. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.002.
8. Langen K.J., Stoffels G., Filss K., Heinzel A., Stegmayr C., Lohmann P. et al. Imaging of amino acid transport in brain tumours: Positron emission tomography with O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) // *Methods*. 2017. Vol. 130. P. 124–134. doi: 10.1016/j.ymeth.2017.05.019.
9. Okubo S., Zhen H.N., Kawai N., Nishiyama Y., Haba R., Tamiya T. Correlation of L-methyl-<sup>11</sup>C-methionine (MET) uptake with L-type amino acid transporter 1 in human gliomas // *J. Neurooncol.* 2010. Vol. 99, No. 2. P. 217–225. doi: 10.1007/s11060-010-0117-9.
10. Rau F.C., Weber W.A., Wester H.J., Herz M., Becker I., Kruger A., Achwaiger M., Senekowitsch-Schmidtke R. O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET): a tracer for differentiation of tumour from inflammation in murine lymph nodes // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2002. Vol. 29. P. 1039–1046. doi: 10.1007/s00259-002-0821-6.
11. Fedorova O.S., Kuznetsova O.F., Shatik S.V., Stepanova M.A., Belokon' Iu.N., Maleev V.I., Krasikova R.N. (<sup>18</sup>F)-labeled tyrosine derivatives: synthesis and experimental studies on accumulation in tumors and abscesses // *Bioorg. Khim.* 2009. Vol. 35, No. 3. P. 334–343. doi: 10.1134/s1068162009030042.
12. Pauleit D., Stoffels G., Schaden W., Hamacher K., Bauer D., Tellmann L., Herzog H., Bröer S., Coenen H., Langen K.J. PET with O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) in peripheral tumours: first clinical results // *J. Nucl. Med.* 2005. Vol. 46. P. 411–416.
13. Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M., Reifenberger G., Stoffels G., Stummer W., Rommel F., Hamacher K., Langen K.J. <sup>18</sup>F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47, No. 5. P. 776–782.
14. Hutterer M., Bumes E., Riemenscheider M.J., Grosse J., Hellwig D., Galldiks N., Langen K.J., Hau P. AIDS-related central nervous system toxoplasmosis with increased <sup>18</sup>F-fluoroethyl-L-tyrosine amino acid PET uptake due to LAT1/2 expression of inflammatory cells // *Clin. Nucl. Med.* 2017. Vol. 42, No. 12. P. e506–e508. doi: 10.1097/RLU.0000000000001873.
15. Salber D., Stoffels G., Pauleit D., Reifenberger G., Sabel M., Shah N.J., Hamacher K., Coenen H.H., Langen K.J. // *Nucl. Med. Biol.* 2006. Vol. 33, P. 1029–1035. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2006.09.004.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 15.02.2021 г.

### Авторский вклад в подготовку статьи:

Вклад в концепцию и план исследования — Т.Ю.Скворцова, Т.Н.Трофимова. Вклад в сбор данных — Д.В.Захс, Р.В.Тюрин, А.Ф.Гурчин, А.И.Холявин. Вклад в анализ данных и выводы — Т.Ю.Скворцова, Ж.И.Савинцева. Вклад в подготовку рукописи — Т.Ю.Скворцова, Ж.И.Савинцева.

### Сведения об авторах:

**Скворцова Татьяна Юрьевна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; доцент научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: tanya@ihb.spb.ru; ORCID 0000–0003–0598–7576; SPIN-код 6699–3597;

**Савинцева Жанна Игоревна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейровизуализации федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: jeanna.mgi@ihb.spb.ru; ORCID 0000–0001–9306–2101; SPIN-код 6620–9449;

**Захс Дмитрий Владимирович** — врач-радиолог, заведующий кабинетом ПЭТ/КТ отделения лучевой диагностики клиники федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: zakhs@ihb.spb.ru; ORCID 0000–0002–5420–1145; SPIN-код 1385–1352;

**Тюрин Роман Викторович** — заведующий нейрохирургическим отделением клиники ИМЧ РАН; e-mail: tyurin@ihb.spb.ru;

**Гурчин Александр Феликсович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; ORCID 0000–0002–3843–7967;

**Холявин Андрей Иванович** — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией стереотаксических методов федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; e-mail: kholuavin@ihb.spb.ru; ORCID 0000–0003–1934–5458, SPIN-код 9603–0722;

**Трофимова Татьяна Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт мозга человека им. Н.П.Бехтерева» Российской академии наук; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9; директор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; e-mail: trofimova-tn@avaclinic.ru; ORCID 0000–4871–2341; SPIN-код 9733–2755.