

УДК 616—073.756.8:616.831—006"313"

Позитронная эмиссионная томография в нейроонкологии: клиническое применение и перспективные направления развития

Власенко А.Г., Макеев С.С., Минтон М.А.

Отделение радиологии медицинского факультета Вашингтонского Университета, г. Сент Луис, США

Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, нейроонкология, опухоли мозга, диагностика.

К стандартным методам, применяемым в диагностике опухолей мозга, относятся компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ультразвуковые методы исследования. С их помощью оценивают размеры опухоли, ее границы, плотность, васкуляризацию, относительное содержание в ней жиров и воды. При анализе биоптата или операционного материала можно определить степень пролиферации клеток и экспрессию опухолевых генов. Однако структурно-анатомическая характеристика опухоли не дает представления о ее биологической активности, а биопсия сообщает информацию лишь о небольшом участке, не позволяя оценить опухоль в целом, и в ряде случаев может быть ошибочной из-за значительной ее гетерогенности.

Мониторинг эффективности проводимого лечения в нейроонкологии в настоящее время основывается преимущественно на оценке изменения размеров опухоли [32]. В то же время даже при успешном лечении опухоль уменьшается в размерах в более поздние сроки, и этому предшествуют значительные физиологические и биохимические изменения [79], в том числе снижение степени пролиферации опухоли и (или) темпов гибели опухолевых клеток, что может длиться от нескольких недель до нескольких месяцев от начала такого лечения. Кроме того, даже в случае гибели опухоли на ее месте может развиваться фиброзная ткань, которую бывает трудно отличить с помощью лишь "анатомических" методов исследования.

Из всех существующих в настоящее время методов исследования лишь однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) позволяют неинвазивно изучать локальные биологические свойства опухоли и вещества мозга, не нарушая при этом естественных биохимических процессов.

ПЭТ имеет ряд значительных преимуществ перед ОФЭКТ, заключающихся, в первую очередь, в более высокой чувствительности и разрешающей способности, а также в более точной количественной оценке динамики накопления радиофармпрепарата в опухоли [37, 46, 78]. Кроме того, в нейроонкологии при проведении ПЭТ применяется больше различных радиофармпрепаратов [18, 46].

Основной принцип метода. Принцип действия ПЭТ основан на регистрации обоих разнонаправленных фотонов, возникающих в результате аннигиляции позитрона, испускаемого изотопом, при его столкновении с электроном. Такая регистрация обеспечивается спаренными (расположенными друг против друга) детекторами, объединенными в кольцевые цепи. Информация, поступающая от каждой пары детекторов, используется для реконструкции изображений (томографических срезов) [80]. Возможна как качественная оценка получаемых изображений (визуальное сопоставление накопления радиофармпрепарата в симметричных участках мозга), так и полуколичественная (определение уровня радиоактивности с поправкой на массу и рост больного, введенную дозу радиофармпрепарата или соотношение активности в опухоли к таковой в неповрежденной мозговой ткани) или количественная оценка.

Короткоживущие позитрониспускающие изотопы с низкой атомной массой (^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , ^{13}N , ^{68}Ga , ^{82}Rb и некоторые другие) используются для производства радиофармпрепаратов, сходных с веществами, участвующими в клеточном обмене. Кроме того, с помощью ПЭТ возможно оценивать различные функциональные аспекты опухолей мозга, включая проницаемость капилляров, мозговой кровотока и объем крови, pH, обмен кислорода и глюкозы, обмен аминокислот, синтез белков, уровень

гипоксии в опухолевых клетках, а также некоторые гены и рецепторы, связанные с развитием опухоли.

Использование короткоживущих изотопов при ПЭТ-исследованиях и, следовательно, необходимость наличия циклотрона для производства таких изотопов в непосредственной близости от диагностического центра ограничивают широкое применение ПЭТ в клинической практике. Однако исследование метаболизма глюкозы, при котором в качестве радиофармпрепарата используют ^{18}F -флуоридоксиглюкозу (^{18}F -ФДГ), может выполняться и вдали от циклотрона, поскольку период полураспада ^{18}F составляет почти 2 ч. Еще больший период полураспада (4,2 дня) имеет ^{124}I , используемый при оценке темпа пролиферации опухолей.

Одним из перспективных направлений развития ПЭТ является производство радиофармпрепаратов, являющихся аналогами лекарственных средств, используемых в онкологии. Примером такого подхода могут служить ПЭТ-исследования с применением ^{14}N -цисплатины [26] и ^{11}C -BCNU [82]. К сожалению, в настоящее время такого рода исследования представляют преимущественно теоретический интерес, поскольку низкая эффективность химиотерапевтических средств значительно уменьшает практическую ценность разработок в этом направлении.

Исследование проницаемости капилляров, мозгового кровотока, обмена кислорода и рН имеет ограниченное клиническое значение при опухолях мозга, поскольку не всегда обладает достаточной информативностью и в ряде случаев может быть успешно заменено более удобным и менее дорогим магнитно-резонансным исследованием [7].

Обмен глюкозы. Неопластическая дегенерация сопровождается усилением гликолиза вследствие прогрессирующего нарушения цикла трикарбоновых кислот [85]. Кроме того, глюкоза служит источником углерода для усиленно делящихся клеток опухоли, при этом активируется глюкозофосфатный путь [86]. Полная остановка цикла трикарбоновых кислот и переход на неокислительное фосфорилирование приводит к увеличению потребления глюкозы в 19 раз на каждую АТФ, поскольку при расщеплении глюкозы до лактата образуется только 2 АТФ, тогда как в цикле трикарбоновых кислот расщепление 1 молекулы глюкозы до C_k и H_2k приводит к образованию 38 АТФ [88]. Потребление глюкозы еще больше усиливается при активации гексозомонофосфатного шунта. Эти два фактора увеличивают потребление глюкозы по мере прогрессирования неопластической дегенерации.

пластической дегенерации. Резкое усиление сигнала в ответ на ^{18}F -ФДГ, используемую для получения ПЭТ-изображения, позволяет легко отличить злокачественную опухоль даже небольшого размера от окружающих тканей.

ПЭТ-исследования с применением ^{18}F -ФДГ использовались при классификации и дифференциальной диагностике первичных опухолей мозга, прогнозировании исхода, выборе тактики лечения и оценке его эффективности [2, 10, 15, 29, 48, 84, 85]. Уровень обмена глюкозы в злокачественных опухолях может равняться таковому или превышать его в неизменном сером веществе мозга, в то время как относительно доброкачественные опухоли демонстрируют накопление ФДГ, сопоставимое с таковым в белом веществе мозга. Кроме того, накопление ФДГ не имеет непосредственной взаимосвязи с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, что позволяет выявлять и оценивать степень активности опухолей, не накапливающих контрастное вещество [10].

Уровень накопления ^{18}F -ФДГ может иметь важное прогностическое значение. Увеличение накопления ее свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания, и, несмотря на проводимое лечение, такие больные умирают гораздо раньше, чем больные с пониженным уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в области опухоли [2, 49, 65, 71]. Следует отметить также, что применение ^{18}F -ФДГ в ПЭТ позволяет выявить фазу перехода опухоли к более агрессивному развитию, о чем свидетельствует резкое повышение уровня метаболизма ^{18}F -флуоридоксиглюкозы при повторных ПЭТ исследованиях [23].

Повторные ПЭТ-исследования с использованием ФДГ, проведенные в послеоперационный период, позволяют уточнить наличие остатков опухоли или ее рецидива, а также отличить рецидив опухоли от некротических изменений, обусловленных лучевой терапией, что часто бывает затруднительно сделать с помощью магнитно-резонансного исследования [17, 36, 60, 64].

Важное значение имеет применение ^{18}F -ФДГ при ПЭТ с целью дифференциальной диагностики опухолей и очагов неопухолевой природы, в частности лимфомы и токсоплазмоза у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). В обоих случаях на МР-изображениях отмечается сходная картина, в то время как на ПЭТ-изображениях лимфому характеризует повышение, а токсоплазмоз — понижение накопления ^{18}F -ФДГ [31].

Повышенное накопление ^{18}F -ФДГ регистри-

ровалось при менингиомах [16] и аденомах гипофиза [14, 24].

Следует, однако, заметить, что увеличение накопления ^{18}F -ФДГ не является строго специфичным признаком и может наблюдаться при воспалительных процессах, эпилептической активности и процессах заживления ткани [76, 77].

В области онкологии было предложено использовать различные радиофармпрепараты для ПЭТ-исследования не только метаболизма глюкозы, но и клеточной пролиферации [6, 9, 12, 19, 73, 83], обмена аминокислот, биосинтеза белков и клеточных оболочек [30], тканевой гипоксии [42, 43, 68], экспрессии генов [1, 25, 54, 62, 81] и рецепторов опухоли [41, 45, 46, 50].

Клеточная пролиферация. Неконтролируемая пролиферация является одной из основных характеристик опухоли. Исследование пролиферации опухоли с помощью ПЭТ является фактически единственным способом оценки эффективности цитостатических химиопрепаратов, поскольку при лечении цитостатиками размеры опухоли могут не изменяться и другие методы исследования, позволяющие оценить лишь структурные особенности, могут быть малоинформативными [66].

Для синтеза ДНК требуется 4 нуклеозидных трифосфата: ТТФ, АТФ, ЦТФ и ГТФ. Поскольку тимидин является единственным основанием, которое не входит в состав РНК, было логично выбрать его в качестве агента для исследования клеточной пролиферации [8]. Тимидин попадает в клетку с помощью облегченного энергонезависимого транспорта. Там он фосфорилируется с помощью тимидинкиназы до тимидинмонофосфата, а затем последовательно фосфорилируется до ТТФ и используется в синтезе ДНК. Этот путь называется экзогенным, поскольку клетка использует тимидин, поступающий извне [8, 79]. Большая часть тимидина, используемого клетками, образуется эндогенным путем из урацила с помощью тимидилатсинтетазы. Известно, что уровень тимидинкиназы и тимидилатсинтетазы увеличивается в 5—10 раз во время S-фазы деления клетки [8, 79].

В клинических исследованиях использовали тимидин, меченный ^{11}C [12, 19, 83], что в большинстве случаев позволяло визуализировать различные опухоли мозга. Однако эти исследования с тимидином *in vivo* имели два недостатка: 1) после включения в реакции катаболизма меченый тимидин уже не может встраиваться в ДНК, следовательно, только незначительная часть введенной дозы действительно попадает в делящиеся клетки; 2) мече-

ные продукты обмена тимидина создают фон, мешающий правильной интерпретации получаемых данных. Кроме того, период полураспада ^{11}C составляет 20 мин, что в значительной степени ограничивает клиническое применение радиофармпрепаратов, созданных на его основе.

В дальнейшем были предложены аналоги тимидина, позволяющие преодолеть эти недостатки. Одним из направлений была разработка аналогов тимидина, меченных более долгоживущими изотопами, чтобы можно было получать качественные изображения опухоли после выведения меченых продуктов распада радиофармпрепарата. Были разработаны и изучены три аналога тимидина: ^{18}F -флуородооксиуридин (^{18}F -ФУДР, [^{18}F]-fluorodeoxyuridine, FUDR; период полураспада — 110 мин), ^{124}I -йододооксиуридин (^{124}I -ИУДР, [^{124}I]-iododeoxyuridine, IUdR; период полураспада — 4,2 дня) и ^{76}Br -бромодооксиуридин (^{76}Br -БУДР, [^{76}Br]-bromodeoxyuridine, BUdR; период полураспада — 16 ч) [3, 28, 34]. В настоящее время опубликованы предварительные результаты клинического исследования ^{18}F -ФУДР у 12 больных и ^{124}I -ИУДР — у 20 больных с опухолями мозга [6, 39]. Отмечена удовлетворительная визуализация злокачественных опухолей с помощью обоих радиофармпрепаратов. При использовании ^{124}I -ИУДР через 24 ч после его введения оставался значительный фон из-за остаточных меченых продуктов распада радиофармпрепарата. Было предложено проводить исследования в поздние сроки для получения более качественного и точного изображения растущей части опухоли.

Были разработаны более устойчивые аналоги тимидина, меченные ^{18}F : деоксифлуоротимидин (ФЛТ, [^{18}F]-3T-deoxy-3T-fluorothymidine, FLT) и ^{18}F -флуорометиларабинофуранозилурацил (ФМАУ, [^{18}F]-2-fluoro-5-methyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil, FMAU) [9, 73]. Эти радиофармпрепараты имеют хорошие предварительные оценки и в ближайшие годы должны будут пройти клинические испытания.

Обмен аминокислот. Из радиофармпрепаратов, созданных на основе меченных различными изотопами аминокислот, наиболее широкое применение получил метионин, меченный ^{11}C . Предложенный изначально для изучения степени синтеза белков [20], ^{11}C -метионин в большей степени отражает состояние трансмембранного транспорта клеток [35] и накапливается в участках мозга с нарушением гематоэнцефалического барьера [69]. Несмотря на отсутствие убедительных данных относительно прогностической ценности накопления ^{11}C -

метионина, он превосходит ^{18}F -ФДГ по возможности более точного определения границ опухоли и хорошо визуализирует относительно доброкачественные опухоли с низким уровнем метаболизма [13, 40, 60, 61, 70]. Хорошая визуализация опухолей отмечалась также при ПЭТ-исследованиях с применением ^{11}C -холина [30, 74], ^{11}C -тирозина [89], и ^{18}F -тирозина [33].

Тканевая гипоксия. Клетки в состоянии гипоксии, особенно те, которые остались жизнеспособными после уменьшения тканевой концентрации кислорода до 0,1% и ниже, становятся, по данным, полученным *ex vivo*, значительно более резистентными к воздействию ионизирующей радиации, чем клетки, нормально снабжаемые кислородом [75]. Более того, элементы гипоксии обнаруживали в большинстве моделей трансплантированных опухолей у животных. Предполагается, что многие опухоли у человека содержат клетки, находящиеся в состоянии гипоксии, и эти клетки плохо поддаются лучевой терапии. Были разработаны вещества, преимущественно из группы нитроимидазолов, обладающие высоким сродством к гипоксической ткани. Эти вещества могут служить для получения изображения опухоли, поскольку в среде с низким содержанием кислорода они последовательно восстанавливаются и образуют ковалентные связи с макромолекулами и при этом захватываются клетками, находящимися в состоянии гипоксии. Эти вещества не представляют опасности для организма, поскольку для получения изображения достаточна очень низкая доза радиофармпрепарата.

Первым препаратом, используемым для количественной оценки клеток, находящихся в состоянии гипоксии, с помощью ПЭТ был меченый ^{18}F -флуороимидонидазол (^{18}F -ФМИЗО, [^{18}F]-1-(2-nitroimidazolyl)-2-hydroxy-3-fluoropropane, FMISk) [27]. У 60 больных со злокачественными опухолями мозга элементы гипоксии были обнаружены в 88% опухолей [42, 43, 68]. В этих случаях не была выявлена корреляция между объемом опухоли и объемом ее гипоксической части. Выраженность гипоксии была различной даже у опухолей, сходных по гистологическим характеристикам и локализации. В настоящее время проводятся клинические испытания нового радиофармпрепарата для оценки гипоксии опухолей — меченного ^{60}Cu диацетилбисметилтиосемикарбазона (^{60}Cu -АТСМ, ^{60}Cu -diacetyl-bis-N4-methylthiosemicarbazone, АТСМ) [11, 47, 52]. Следует отметить, что применение вышеупомянутых радиофармпрепаратов пока было исследовано преимущественно при опухолях соматической локализации.

Визуализация экспрессии генов. Одной из причин низкой эффективности химиопрепаратов и метода лучевой терапии, применяемых при опухолях, является отсутствие у них свойства избирательного воздействия лишь на злокачественные ткани. При этом страдают здоровые, не пораженные опухолью ткани организма. В результате выраженность токсического воздействия на организм диктует ограничение доз препаратов и объема лучевой терапии, что приводит к неудовлетворительным результатам лечения. Для преодоления этой проблемы было предложено использовать специальные гены (называемые “самоубийцами”, поскольку они вызывают в конечном итоге гибель клеток, в которых сами находятся), позволяющие неактивному веществу превратиться в активный химиотерапевтический препарат только после достижения им клеток-мишеней [55]. Такой подход в настоящее время пытаются использовать при опухолях мозга путем доставки гена в ткани с помощью вирусного агента [67, 72]. Неинвазивная визуализация доставки гена и информация о его распределении и степени экспрессии будут способствовать оптимизации молекулярно-генетических методов лечения опухолей.

Существуют два основных направления визуализации экспрессии генов: 1) с помощью эндогенных (присущих организму) генов; и 2) с помощью трансгенов (генов, искусственно перенесенных в клетку извне с помощью транспортного средства, которым могут быть аденовирусы, ретровирусы, липосомы или плазмиды).

Примером трансгенного способа является применение фермента тимидинкиназы herpes simplex type 1 (HSV1-ТК) и ганцикловира. Ген HSV1-ТК, включенный в аденовирус, вводят внутривенно, и он попадает в клетки, где (в случае его экспрессии) вырабатывается фермент HSV1-ТК. После этого внутривенно вводят меченый радиоактивным изотопом (^{18}F) ганцикловир. Клетки, вырабатывающие HSV1-ТК, чувствительны к токсическому воздействию ганцикловира, поскольку HSV1-ТК фосфорилирует его, после чего ганцикловир захватывается этими клетками. Затем происходит дополнительное фосфорилирование ганцикловира другими внутриклеточными ферментами и он включается в состав клеточной ДНК, приводя к терминации формирования цепи. Клетки млекопитающих, вырабатывающие только свои собственные тимидинкиназы, не подвергаются токсическому влиянию ганцикловира, потому что не вызывают его фосфорилирования. Поскольку ганцикловир связан с радиоактивной меткой, он позволяет визуализировать эксп-

рессию гена HSV1-ТК. Для визуализации опухолей с помощью ПЭТ в экспериментах на животных были созданы различные аналоги ганцикловира, а также другие агенты, способные взаимодействовать с HSV1-ТК [1, 54, 81]. Экспрессию генов пытаются исследовать также, анализируя взаимодействия дофаминовых D_2 -рецепторов с их антагонистами, например с ^{18}F -флуороэтилспирепероном (^{18}F -ФЭСП, [^{18}F]-fluoroethylspiperone, FESP) [45]. В настоящее время создаются методы оценки экспрессии генов у больных с новообразованиями и проводятся клинические испытания этих методов лечения опухолей мозга [67, 72]. Данное направление будет способствовать выбору оптимального режима введения лекарственного препарата, мониторингованию экспрессии генов и оценке реакции опухоли на лечение.

Пробы с “антисмысловыми” олигодеоксинуклеотидами (называемыми так, потому что соответствуют определенному “смысловому” участку ДНК или мРНК) использовали для оценки экспрессии эндогенных онкогенов путем гибридизации небольших (15—20 оснований) меченых нуклеотидов с мРНК [25, 62]. В настоящее время фармацевтическими компаниями, заинтересованными в создании новых химиотерапевтических средств, ведутся интенсивные разработки путей стабилизации антисмысловых олигонуклеотидов, их доставки в клетки и преодоления побочных реакций. Опыт этих исследований будет использован в создании более совершенных способов получения ПЭТ-изображений с помощью антисмысловых олигонуклеотидов.

Рецепторы. Радиофармпрепараты, связывающиеся с различными клеточными рецепторами, разработаны преимущественно для изучения соматических опухолей [41, 46, 50]. Следует, однако, отметить, что ПЭТ позволяет провести дифференциальную диагностику между аденомами гипофиза, менингиомами и другими опухолями, локализующимися в области турецкого седла. Для этого используют радиофармпрепараты, накапливающиеся в гипофизе, но не в других образованиях, такие как лиганды дофаминовых D_2 -рецепторов ^{11}C -метилспиреперон (^{11}C -НМСП, [^{11}C]-N-methylspiperone, NMSP) и ФЭСП [44, 53]. ФЭСП применяют также в экспериментах для анализа экспрессии генов [45].

Картирование функционально значимых зон. Одной из наиболее перспективных областей применения ПЭТ в клинической нейроонкологии является определение функционально значимых участков мозга перед проведением нейрохирургической операции. Для этого исследования используются специальные акти-

вационные пробы и методики, основанные на оценке изменений мозгового кровотока с помощью меченой ^{15}O воды (H_2^{15}O) [21, 22, 51]. Когда оперативное вмешательство планируется вблизи участков мозга, ответственных за жизненно важные функции, такие, как речь и движения, картирование таких участков с помощью ПЭТ помогает избежать их повреждения [5, 58]. ПЭТ-картирование речевых зон превосходит по информативности и точности применявшиеся ранее способы, например речевую пробу Вады [63]. Одновременное ПЭТ-картирование речевых и двигательных зон успешно использовалось при планировании резекции опухолей, расположенных вблизи этих областей: ни в одном случае не было отмечено неврологического дефицита в послеоперационный период [38, 56, 57].

Регистрация изображений. Несмотря на то, что во многих случаях постановка диагноза и выбор тактики лечения не могут основываться исключительно на данных ПЭТ, она в значительной степени дополняет информацию, полученную с помощью других методов исследования. Для того, чтобы более точно оценить функциональное состояние какого-либо анатомического образования, в настоящее время широко используют комплексную регистрацию ПЭТ- и МРТ- или КТ-изображений, а также изображений, полученных при повторных ПЭТ-исследованиях. При этом изображения переориентируются таким образом, что вновь полученные ПЭТ-, МРТ- и (или) КТ-срезы соответствуют друг другу, то есть находятся в одной плоскости. Существует множество способов регистрации и совмещения изображений [59, 84, 85, 87, 90]. В настоящее время разработана комбинированная установка, позволяющая провести ПЭТ- и КТ-исследования без изменения положения больного с последующей регистрацией и совмещением изображений [4]. Такие мультимодальные системы, сочетающие возможности различных методов диагностики, имеют большие перспективы и должны получить распространение уже в недалеком будущем.

Список литературы

1. Alauddin M.M., Conti P.S., Mazza S.M. et al. 9-[(3-[^{18}F]-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)-methyl]guanine (^{18}F -FHPG): A potential imaging agent of viral infection and gene therapy using PET // Nucl Med Biol. — 1996. — V. 23. — P. 787—792.
2. Alavi J.B., Alavi A., Chawluk J. et al. Positron emission tomography in patients with glioma

- a predictor of prognosis // *Cancer*. — 1988. — V. 62. — P.1074—1078.
3. *Bergstrom M., Ku L., Fasth K.J. et al.* In vitro and animal validation of bromine-76-bromodeoxyuridine as a proliferation marker // *J Nucl Med*. — 1998. — V. 39. — P. 1273—1279.
 4. *Beyer T., Townsend K.W., Brun T. et al.* A combined PET/CT scanner for clinical oncology // *J Nucl Med*. — 2000. — V. 41. — P. 1369—1379.
 5. *Bittar R.G., Klivier A., Sadikot A.F., Andermann F. et al.* Presurgical motor and somatosensory cortex mapping with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography // *J Neurosurg*. — 1999. — V. 91. — P. 915—921.
 6. *Blasberg R.G., Roelcke U., Weinreich R. et al.* Imaging brain tumor proliferative activity with [¹²⁴I]iododeoxyuridine // *Cancer Res*. — 2000. — V. 60. — P. 624—635.
 7. *Brunetti A., Alfano B., Soricelli A. et al.* Functional characterization of brain tumors: an overview of the potential clinical value // *Nucl Med Biol*. — 1996. — V. 6. — P. 699—715.
 8. *Cleaver J.E.* Thymidine metabolism and cell kinetics // *Front Biol*. — 1967. — V. 6. — P. 43—100.
 9. *Conti P.S., Allaudin F.M., Fissekis J.R., Watanabe K.A.* Synthesis of [18F]—2T-fluoro—5-methyl—1-beta- κ -arabinofuranosyluracil ([18F] FMAU) // *J Nucl Med*. — 1999. — V. 40. — P. 83P.
 10. *Kavis W.K., Boyko K.B., Hoffman J.M. et al.* [¹¹F]2-fluoro—2-deoxyglucose-positron emission tomography correlation of gadolinium-enhanced MR imaging of central nervous system neoplasia // *AJNR*. — 1993. — V. 14. — P. 515—523.
 11. *Kehdashti F., Mintun M.A., Lewis J.S. et al.* Evaluation of tumor hypoxia with Cu—60 ATSM and PET // *J Nucl Med*. — 2000. — V. 41. — S. 5. — 34P.
 12. *Ke Reuck J., Santens P., Goethals P. et al.* [Methyl—11C]thymidine positron emission tomography in tumoral and non-tumoral cerebral lesions // *Acta Neurol Belg*. — 1999. — V. 99. P. 118—125.
 13. *Kerlon J.M., Chapon F., Noel M.H. et al.* Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlations between in vivo metabolic pattern and histopathology // *Eur J Nucl Med*. — 2000. — V. 27. — P. 778—787.
 14. *Ke Souza B., Brunetti A., Fulham M.J. et al.* Pituitary microadenomas: a PET study // *Radiology*. — 1990. — V.177. — P. 39—44.
 15. *Ki Chiro G., Ke La Paz R., Brooks R.A. et al.* Glucose utilization of cerebral gliomas measured by 18-fluorodeoxyglucose and PET // *Neurology*. — 1982. — V. 32. — P. 1323—1329.
 16. *Ki Chiro G., Hatazawa J., Katz K.A., Rizzoli H.V., Ke Michele K.J.* Glucose utilization and intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study // *Radiology*. — 1987. — V. 164. — P. 521—526.
 17. *Koyle W.K., Budinger T.F., Valk P.E. et al.* Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by [18F]FDG and 82Rb positron emission tomography // *J Comput Assist Tomogr*. — 1987. — V. 11. — P. 563—570.
 18. *Eary J.* Nuclear medicine in oncology diagnosis // *Lancet*. — 1999. — V. 354. — P. — 853—857.
 19. *Eary J.F., Mankoff K.A., Spence A.M. et al.* 2-[c-11]-thymidine imaging of malignant brain tumors // *Cancer Res*. — 1999. — V. 59. — P. 615—621.
 20. *Ericson K., Blomqvist G., Bergstrom M. et al.* Application of a kinetic model on the methionine accumulation in intracranial tumors studied with positron emission tomography // *Acta Radiol*. — 1987. — V. 28. — P. 505—509.
 21. *Fox P.T., Mintun M.A.* Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of H215 κ tissue activity // *J Nucl Med*. — 1989. — V. 30. P. 141—149.
 22. *Fox P.T., Mintun M.A., Raichle M.E., Herscovitch P.* A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with H2(15) κ and positron emission tomography // *J Cereb Blood Flow Metab*. — 1984. — V. 4. — P. 329—333.
 23. *Francavilla T.L., Miletich R.S., Ki Chiro G. et al.* Positron emission tomography in the detection of malignant degeneration of low-grade gliomas // *J Neurosurg*. — 1989. — V. 24. — P. 1—5.
 24. *Francavilla T.L., Miletich R.S., Ke Michele K. et al.* Positron emission tomography of pituitary macroadenomas: hormone production and effects of therapies // *J Neurosurg*. — 1991. — V.28. — P. 826—833.
 25. *Gambhir S.S., Barrio J.R., Herschman H.R., Phelps M.E.* Imaging expression: principles and assays // *J Nucl Card*. — 1999. — V. 6. — P. 219—233.
 26. *Ginos J.Z., Cooper A.J.L., Khawan V. et al.* [N-13] Cisplatin PET to assess pharmacokinetics of intra-arterial versus intravenous

- chemotherapy for malignant brain tumors // *J Nucl Med.* — 1987. — V. 28. — P. 1844—1852.
27. Grierson J.R., Link J.M., Mathis C.A. et al. A radiosynthesis of fluorine-18 fluoromisonidazole // *J Nucl Med.* — 1989. — V. 30. — P. 343—350.
 28. Guenther I., Wyer L., Knust E.J. et al. Radiosynthesis and quality assurance of 5-[124I]-iodo-2T-deoxyuridine for functional PET imaging of cell proliferation // *Nucl Med Biol.* — 1998. — V. 25. — P. 359—365.
 29. Hanson M.W., Glantz M.J., Hoffman J.M. et al. FK6-PET in the selection of brain lesions for biopsy // *J Comput Assist Tomogr.* — 1991. — V. 15. — P. 796—801.
 30. Hara T., Kosaka N., Shinoura N., Kondo T. PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline // *J Nucl Med.* — 1997. — V. 38. — P. 842—847.
 31. Hoffman J.M., Waskin H.A., Schifter T. et al. FK6-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS // *J Nucl Med.* — 1993. — V. 34. — P. 567—575.
 32. Husband J.E. Monitoring tumor response // *Eur Radiol.* — 1996. — V. 6. — P. 775—785.
 33. Inoue T., Shibasaki T., Kriuchi N. et al. ¹⁸F alfa-methyl tyrosine PET studies in patients with brain tumors // *J Nucl Med.* — 1999. — V. 40. — P. 399—405.
 34. Ishiwata K., Takahashi T., Iwata R. et al. Tumor diagnosis by PET: potential of seven tracers examined in five experimental tumors including an artificial metastasis model // *Nucl Med Biol.* — 1992. — V. 19. — P. 611—618.
 35. Ishiwata K., Kubota K., Murakami M. et al. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? // *J Nucl Med.* — 1993. — V. 34. — P. 1936—1943.
 36. Janus T.J., Kim E.E., Tilbury R. et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary malignant brain tumors // *Ann Neurol.* — 1993. — V. 33. — P. 540—548.
 37. Jones T. The role of positron emission tomography within the spectrum of medical imaging // *Eur J Nucl Med.* — 1996. — V. 23. — P. 207—211.
 38. Junck L., Minoshima S., Ross K.A. et al. PET activation studies to localize cortical function in patients with brain tumors // *Human Brain Mapping.* — 1995. — V. 1. — 346 P.
 39. Kameyama M., Ishiwata K., Tsurumi Y. et al. Clinical application of ¹⁸F-FUDR in glioma patients — PET study of nucleic acid metabolism // *J Neuro-oncol.* — 1995. — V. 23. — P. 53—61.
 40. Kaschten B., Stevenaert A., Sadzot B. et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine // *J Nucl Med.* — 1998. — V. 39. — P. 778—785.
 41. Katzenellenbogen J.A., Coleman R.E., Hawkins R.A. et al. Tumor receptor imaging: proceedings of the National Cancer Institute workshop, review of current work, and prospective for further investigations // *Clin Cancer Res.* — 1995. — V. 1. — P. 921—932.
 42. Koh W., Rasey J.S. et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [18-F] fluoro-isonidazole // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 1992. — V. 22. — P. 199—212.
 43. Koh W., Bergmann K.S. et al. Evaluation of oxygenation status during fractionated radiotherapy in human non-small cell lung cancers using [18F] fluoromisonidazole positron emission tomography // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 1995. — V. 33. — P. 391—398.
 44. Lucignani G., Losa M., Moresco R.M. et al. Differentiation of clinically non-functioning pituitary adenomas from meningiomas and craniopharyngiomas by positron emission tomography with [¹⁸F]fluoro-ethyl-spiperone // *Eur J Nucl Med.* — 1997. — V. 24. — P.1149—1155.
 45. MacLaren K.C., Gambhir S.S., Satyamurthy N. et al. Repetitive non-invasive imaging of the dopamine K2 receptor as a reporter gene in living animals // *Gene Ther.*—1999. — V.6. — P.785—791.
 46. Mankoff K.A., Kehdashti F., Shields A.F. Characterizing tumors using metabolic imaging: a PET imaging of cellular proliferation and steroid receptors // *Neoplasia.* — 2000. — V. 2. — P. 71—88.
 47. McCarthy K.W., Bass L.A., Cutler P.K. et al. High purity production and potential applications of copper-60 and copper-61 // *Nucl Med Biol.* — 1999. — V. 26. — P. 351—358.
 48. Mineura K., Yashuda T., Kowada M. et al. PET evaluation of histologic malignancy in gliomas using oxygen-15 and fluorine-18-fluorodeoxyglucose // *Neurol Res.* — 1986. — V. 8. — P.164—168.
 49. Mineura K., Sasajima T., Kowada M. et al. Perfusion and metabolism in predicting the survival of patients with cerebral gliomas // *Cancer.* — 1994. — V. 73. — P. 2386—2394.
 50. Mintun M.A., Welch M.J., Siegel B.A. et al. Breast

- cancer: PET imaging of estrogen receptors / / Radiology. — 1988. — V. 169. — P. 45—48.
51. Mintun M.A., Fox P.T., Raichle M.E. A highly accurate method of localizing regions of neuronal activation in the human brain with positron emission tomography // J Cereb Blood Flow Metab. — 1989. — V. 9. — N1. — P. 96—103.
 52. Mintun M.A., Berger K.L., Kehdashti F. et al. Kinetic analysis of the novel hypoxic imaging agent [⁶⁰Cu] ATSM in human neoplasms // J Nucl Med. — 2000. — V. 41. — P. 5. — 58P.
 53. Momose T., Teramoto A., Nishikawa J. et al. Clinical application of 11C-NMSP to the patients with pituitary adenoma other than prolactinoma // Kaku Igaku. — 1993. — V. 30. — P. 627—35.
 54. Monclus M., Luxen A., Cool V. et al. Development of a positron emission tomography radiopharmaceutical for imaging thymidine kinase gene expression: Synthesis and in vitro evaluation of 9-(3-[¹⁸F]-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine // Bioorg Med Chem. — 1997. — V. 7. — P. 1879—1882.
 55. Moolten F.L. Suicide genes for cancer therapy // Sci Med. — 1997. — V. 4. — P. 16—25.
 56. Muller R.A., Chugani H.T., Muzik κ. et al. Language-related cerebro-cerebellar activation patterns after early brain damage: a ¹⁵κ-water PET study // Human Brain Mapping. — 1995. — V.—1. — P.358.
 57. Nariai T., Senda M., Ishii K. et al. Functional brain mapping with PET for glioma removal // Human Brain Mapping. — 1995. — V. 1. — P. 343.
 58. Nariai T., Senda M., Ishii K. et al. Three-dimensional imaging of cortical structure, function and glioma for tumor resection // J Nucl Med. — 1997. — V. 38. — P. 1563—1568.
 59. Nelson S.J., Kay M.R., Buffone P.J. et al. Alignment of volume MR images and high resolution [¹⁸F]fluorodeoxyglucose PET images for the evaluation of patients with brain tumors // J Comput Assist Tomogr. — 1997. — V. 21. — P. 183—191.
 60. Kogawa T., Kanno I., Shishido F. et al. Clinical value of PET with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-¹¹C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury / / Acta Radiol. — 1991. — V. 32. — P. 197—202.
 61. Kogawa T., Inugami A., Hatazawa J. et al. Clinical positron emission tomography for brain tumors: comparison of fluorodeoxyglucose F18 and L-methyl-¹¹C-methionine // AJNR. — 1996. — V.17. — P. 345—353.
 62. Pan G., Gambhir S.S., Phelps M.E. et al. Synthesis of fluorinated nucleosides for antisense oligodeoxynucleotide imaging with PET // J Nucl Med. — 1997. — V. 38. — P.134.
 63. Pardo J.V., Fox P.T. Preoperative assessment of the cerebral hemispheric dominance for language with CBF PET // Human Brain Mapping. — 1993. — V. 1. — P. 57—68.
 64. Patronas N.J., Ki Chiro G., Brooks R.A. et al. [¹⁸F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain // Radiology. — 1982. — V. 144. — P. 885—889.
 65. Patronas N.J., Ki Chiro G., Kufta C. et al. Prediction of survival in glioma patients by means of PET // J Neurosurg. — 1985. — V. 62. — P. 816—822.
 66. Price P., Harte R., Wells P. et al. The potential of tracer kinetic studies in drug development programs: a new investigational area for cancer research // Krug Inf J.—1997. — V.31. — P.1045—1049.
 67. Ram Z., Culver K.W., Kshiro E.M. et al. Therapy of malignant brain tumors by intratumoral implantation of retroviral vector-producing cells // Nature Med. — 1997. — V. 3. P. 1354—1361.
 68. Rasey J.S., Koh W. et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [¹⁸F] fluoromisonidazole: A pretherapy study of 37 patients // Int J Radiat Oncol Biol Phys. — 1996. — V. 36. — P. 417—428.
 69. Roelcke U., Radu E.W., von Ammon K. et al. Alteration of blood-brain barrier in human brain tumors: comparison of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose, [¹¹C]methionine and rubidium-82 using PET // J Neurol Sci. — 1995. — V. 132. — P. 20—27.
 70. Sasaki M., Kuwabara Y., Yoshida T. et al. A comparative study of thallium-201 SPET, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumors // Eur J Nucl Med.—1998. — V. 25. — P. 1261—1269.
 71. Schifter T., Hoffman J.M., Hanson M.W. et al. Serial FDG-PET studies in the prediction of survival in patients with primary brain tumors//J Comput assist Tomogr.—1993. — V.17. — P.509—561.
 72. Shand N., Weber F., Mariani L. et al. A phase 1—2 clinical trial of gene therapy for recurrent glioblastoma multiforme by tumor transduction with the herpes simplex thymidine kinase gene followed by ganciclovir // Human Gene Therapy. — 1999. — V. 10. — P. 2325—2335.

73. Shields A.F., Grierson J.R., Kohmen B.M. et al. Imaging proliferation in vivo with [18F] FLT and positron emission tomography // *Nat Med.* — 1998. — V. 4. — P. 1334—1336.
74. Shinoura N., Nishijima M., Hara T. et al. Brain tumors: detection with ¹¹C-choline PET // *Radiology.* — 1997. — V. 202. — P. 497—503.
75. Silverman K.H.S., Hoh C.K., Setzer M.A. et al. Evaluating tumor biology and oncological disease with positron-emission tomography / *Semin Radiat Oncol.* — 1998. — V. 8. — P. 183—196.
76. Smith T.A. FKG uptake, tumor characteristics and response to therapy: a review // *Nucl Med Commun.* — 1998. — V. 19. — P. 97—105.
77. Strauss L. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnosis of oncological patients // *Eur J Nucl Med.* — 1996. — V. 23. — P. 1409—1415.
78. Strauss L., Conti P. The application of PET in clinical oncology // *J Nucl Med.* — 1991. — V. 32. — P. 623—647.
79. Tannock I.F., Hill R.P. *The Basic Science of Oncology.* McGraw-Hill, New York, 1992.
80. Ter-Pogossian M.M. The origins of positron emission tomography // *Semin Nuc Med.* — 1992. — V. 3. — P. 140—149.
81. Tjuvaev J.G., Finn R., Watanabe K. et al. Noninvasive imaging of herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression: A potential method for monitoring clinical gene therapy // *Cancer Res.* — 1996. — V. 56. — P. 4087—4096.
82. Tyler J.L., Yamamoto Y.L., Kiksic M. et al. Pharmacokinetics of superselective intraarterial and intravenous ¹¹C-BCNU evaluated with PET // *J Nucl Med.* — 1986. — V. 27. — P. 775—780.
83. Vander Borgh T, Pauwels S, Lambotte L et al. Brain tumor imaging with PET and 2-[carbon-11]thymidine // *J Nucl Med.* — 1994. — V. 35. — P. 974—982.
84. Vlasenko A.G., Beattie B.J., Krol G.S., Blasberg R.G. Spatial and volumetric relationship between FKG hypermetabolism and Gd-КТРА enhancement in patients with recurrent glioma // *J Nuc Med.* — 2000. — V. 41. — S. 5. — P. 217—218.
85. Vlasenko A.G., Thiessen B., Beattie B.J. et al. Evaluation of early response to SU101 target-based therapy in patients with recurrent supratentorial malignant gliomas using FKG PET and Gd-КТРА MRI // *J Neuro-oncol.* — 2000. — V. 46. — P. 249—259.
86. Weber G. Enzymology of cancer cells // *N Engl J Med.* — 1977. — V. 296. — P. 541—551.
87. West J., Fitzpatrick J.M., Wang M.Y. et al. Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques // *J Comput Assist Tomogr.* — 1997. — V. 21. — P. 554—566.
88. White A., Handler P., Smith E. *Principles of Biochemistry.* 5th ed. McGraw-Hill: New York; 1973. — 441P.
89. Willemsen A.T.M., Waarde A., van Paans A.M.J. et al. In vivo protein synthesis rate determination in primary or recurrent brain tumors using L-[1-¹¹C]tyrosine and PET // *J Nucl Med.* — 1995. — V. 36. — P. 411—419.
90. Woods R.P., Grafton S.T., Holmes C.J., Cherry S.R., Mazziotta J.C. Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation // *J Comput Assist Tomogr.* — 1998. — V. 22. — P. 139—152.

Позитронна емісійна томографія в нейроонкології: клінічне застосування та перспективні напрями розвитку

Власенко А. Г., Макеев С. С., Мінтон М. А.

Роль функціональних методів нейровізуалізації мозкових пухлин з метою з'ясування їх патофізіологічних механізмів в обстеженні нейроонкологічних пацієнтів дедалі зростає. Позитронна емісійна томографія (ПЕТ) дозволяє проводити неінвазивні діагностичні виміри без втручання у локальні біологічні процеси, що відбуваються у мозкових пухлинах та оточуючих тканинах. У цій статті висвітлено можливості ПЕТ-дослідження деяких важливих аспектів біології пухлини, таких, як енергетичний метаболізм, клітинна проліферація, метаболізм амінокислот, гіпоксія тканини, рецептори та генна експресія. Крім цього, автори розглядають роль ПЕТ у клінічній нейроонкології та нейрохірургії, а також найбільш перспективні напрями розвитку цього методу стосовно удосконалення діагностики та визначення шляхів лікування мозкових пухлин.

Positron emission tomography in neurooncology: clinical applications and promising strategies

Vlasenko A.G., Makeyev S.S., Mintun M.A.

The role of functional neuroimaging techniques in the understanding the pathophysiological mechanisms of brain tumors and in assessment of neuro-oncological patients is increasingly important. Positron emission tomography (PET) allows non-invasive measuring without disturbing the local biological process in the brain tumor and surrounding tissue. In this review, we highlight PET approaches to imaging some important aspects of tumor biology including energetic metabolism, cell proliferation, amino acids metabolism, tissue hypoxia, receptors and gene expression. We also discuss the role of PET in clinical neuro-oncology and neurosurgery and most promising strategies and developments of PET applied to brain tumor diagnosis and treatment.