

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-72-87

УДК 616.831-006.6-073.756.8

## **ВОЗМОЖНОСТИ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Иващенко И.М., Шнякин П.Г., Катаева А.А., Павлова И.С.,  
Григорян К.В., Ширванян М.А.*

*В диагностике новообразований на дооперационном и послеоперационном этапах позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является самым информативным методом лучевой диагностики, основным преимуществом которого является определение не только структуры и локализации опухолей (как в случае МРТ – магнитно-резонансная томография и МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография), но также и метаболических процессов в них, что дает возможность диагностировать опухолевый процесс на самых ранних сроках, а также разграничить продолженный рост опухоли от псевдопрогрессии на фоне постлучевых некрозов. В настоящее время существует достаточно широкий спектр радиофармпрепаратов, используемых для ПЭТ, при этом наибольшее клиническое значение находят <sup>18</sup>F-ФДГ и ПС-МЕТ (<sup>18</sup>F-фтордиоксиоглюкоза и ПС-метионин). В представленном обзоре описывается место позитронно-эмиссионной томографии в диагностике злокачественных опухолей головного мозга, а также указывается на чувствительность разных радиофармпрепаратов при разной патологии головного мозга, что имеет важное значение при все более широком внедрении данного метода диагностики в клиническую практику.*

***Ключевые слова:** ПЭТ; глиальные опухоли; радиофармпрепарат.*

## **POSSIBILITIES OF POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF MALIGNANT BRAIN TUMORS (LITERATURE REVIEW)**

*Ivashchenko I.M., Shnyakin P.G., Kataeva A.A., Pavlova I.S.,  
Grigoryan K.V., Shirvanyan M.A.*

*In the diagnosis of neoplasms at the preoperative and postoperative stages, positron emission tomography (PET) is the most informative method of radiation di-*

*agnosis, the main advantage of which is the determination of not only the structure and localization of tumors (as in the case of MRI and MSCT), but also the metabolic processes in them, which makes it possible to diagnose the tumor process at the earliest possible time, and also to delimit the continued growth of the tumor from pseudo-progression against the background of post-radiation necrosis. Nowadays, there is a fairly wide range of radiopharmaceuticals used for PET, with 18F-FDG and 11C-MET (18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine) being the most clinically important. This review describes the location of positron emission tomography in the diagnosis of malignant brain tumors, and also points out the sensitivity of various radiopharmaceuticals with different brain pathologies, which is important with the ever wider introduction of this diagnostic method into clinical practice.*

**Keywords:** PET; glial tumors; radiopharmaceutical.

Прогрессирующая статистика заболеваемости в отношении опухолей головного мозга (1,4% – 13,6 человек на 100 тыс. населения – в общей структуре онкологических заболеваний в 2008 г, 1,5% – в 2014 г. по данным ВОЗ) увеличивает потребность в своевременной диагностике новообразований и подборе оптимального лечения для данной категории пациентов [28, 33].

Совершенствование методов лучевой диагностики дает возможность решить поставленные задачи, изучив не только структурные особенности опухолей головного мозга (МРТ – магнитно-резонансная томография и КТ – компьютерная томография), но и биохимические и молекулярные особенности (ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография и ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография) новообразований, что необходимо для понимания течения патологического процесса.

Значительные ресурсы направляются на создание учреждений позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на территории России. До недавнего времени, вплоть до 2009 г., в стране функционировало только 4 ПЭТ-центра и 3 отделения ПЭТ диагностики. На сегодняшний момент, в рамках реализации государственных программ или государственно-частного партнёрства в стране, определено финансирование на создание более 40 учреждений ПЭТ, из которых функционируют 7 ПЭТ-центров и 4 отделения ПЭТ. Динамика увеличения числа ПЭТ-томографов с 1990 по 2012 год даёт наглядное представление о том, что интерес к технологиям ПЭТ растет в РФ с большой интенсивностью.

В современной нейроонкологической практике динамику опухолевого роста оценивают изменением размеров опухоли, опуская предшествующие биохимические и физиологические процессы, происходящие в неопластических клетках, что приводит к ошибочным заключениям.

Методика ПЭТ получила развитие благодаря открытию радиоактивных индикаторов и принципов томографии: в 1950 году Майкл Тер Погосян выдвинул идею о том, что с помощью изображения позитрона, испускающего нуклиды, можно получить трехмерную модель физиологического распределения химического состава. С создания первой ПЭТ в 1952 году, идет ее непрерывное усовершенствование и разработка методов улучшения и оптимизации технологических процессов, на что повлиял ряд факторов:

- 1) большинство метаболических процессов в теле происходят достаточно быстро, чтобы следить за ними с помощью короткоживущих радионуклидов;
- 2) несмотря на короткое время жизни изотопов, стала возможной быстрая радиоактивная маркировка сложных молекул;
- 3) за счет проникающего излучения, возникающего при распаде позитронов, стало возможным определение локализации этих позитронов [40].

До 1968 года в установках ПЭТ использовались датчики, позволяющие получить двухмерное изображение, с 1970 года стало возможным получение третьей координаты опухоли с помощью расчётов.

Принцип действия ПЭТ основан на регистрации обоих разнонаправленных фотонов, возникающих в результате аннигиляции позитрона, испускаемого изотопом, при его столкновении с электроном. Методы структурной визуализации – МРТ и КТ – позволяют оценить локализацию, распространенность поражения, взаимоотношение с внутри- и вне-мозговыми структурами [34], но возникают следующие сложности при использовании этих методов исследования [15]:

- дифференциальная диагностика заболеваний головного мозга различной этиологии;
- определение степени злокачественности опухоли [22]. Наличие характерных симптомокомплексов для глиом не может являться достоверным критерием оценки степени неоплазии;
- дифференциальная диагностика продолженного роста опухоли и зоны лучевого некроза [3, 29];
- по данным МРТ не всегда удается оценить истинный объем опухолевого образования [20], (перитуморозный отек, воспалительная инфильтрация близлежащих тканей и т.д.) [39].

Методы молекулярной визуализации не могут являться скрининговыми методами диагностики в силу проблем экономического, техни-

ческого и организационного характера. Но ПЭТ и ОФЭКТ позволяют расширить и дополнить представления об опухолевом процессе на диагностическом [2, 24] и на послеоперационном этапах. Относительно этих двух методов более информативным и экономически целесообразным методом исследования является ПЭТ [41], который позволяет дать не только качественную, но и количественную оценку полученных изображений.

На предоперационном этапе показаниями к проведению ПЭТ пациентам являются:

- необходимость дополнительной информации о степени васкуляризации опухоли, истинных границах новообразования, при недостаточной информативности данных МРТ или КТ;
- потребность в дополнительных методах обследования для дифференциальной диагностики в случае нестандартной клинической картины заболевания;
- прогнозирование ответа на хирургическое вмешательство с последующим курсом ЛТ (лучевая терапия) [4, 8, 12, 13, 17] (ИН – индекс накопления  $1,9 >$  прогнозирование ответа на хирургическое вмешательство медиана выживаемости: 5 месяцев, при  $ИН < 1,4$  – 18 месяцев) [37].

Возрастающая популярность прицельной стереотаксической лучевой терапии делает необходимым проведение ПЭТ: разный уровень накопления метионина в самой опухоли позволяет определить наиболее злокачественные ее участки [19, 30].

На послеоперационном этапе показанием к проведению ПЭТ является дифференциальная диагностика зон лучевого некроза (ЛН) и продолженного роста (ПРО) опухоли [9, 10, 32]: на МРТ-контроле, являющимся стандартом, ПРО и ЛН имеют схожие диагностические критерии, что затрудняет дифференциальную диагностику [7, 36].

Существует достаточно широкий спектр радиофармпрепаратов (РФП), используемых для ПЭТ в РФ (в РНЦРХТ (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий) прошли регистрацию или экспертизу: 18F-ФДГ, 11C-бутират натрия, 13N-аммоний и 11C-L-метионин; проходят экспертизу и находятся на стадии доклинических испытаний: 11C-ацетат, 11C-холин[14], 11C-тирозин, 18F-этилтирозин[6]) [38]. В нейрохирургической практике наибольшее распространение получили 18F-ФДГ, 11C-L-метионин [21] и 11C-бутират натрия (Табл. 1) [35]. Также представляет интерес 18F-ФЭТ (18F-фторэтилтирозин), проходящий стадию клинических испытаний [18].

Таблица 1.

**Преимущества и недостатки радиофармпрепаратов**

РФП	Преимущества	Недостатки
18F-ФДГ	<p>1) Достоверные различия между глиомами I-II степени злокачественности от глиом III-IV.</p> <p>2) Определение скорости гликолиза в опухоли в качестве прогностического критерия (высокая скорость – неблагоприятный прогностический признак).</p> <p>3) Диф. диагностика зоны постлучевого некроза и продолженного роста опухоли (гипометаболизм глюкозы/гиперметаболизм)</p> <p>4) Оценка эффективности нехирургического лечения глиом высокой степени злокачественности (критерий – снижение метаболизма глюкозы)</p>	<p>1) Не определяется повреждение ГЭБ (гематоэнцефалический барьер)</p> <p>2) Не определяется степень васкуляризации опухоли</p> <p>3) В низко злокачественных участках глиальных опухолей WHO III/IV, а также в глиомах WHO I-II и большинстве метастазов наблюдается малый захват препарата, что затрудняет их выявление</p> <p>4) Зависимость ИН (отношение опухоль/неизменная кора ГМ) от метаболизма глюкозы в непораженном веществе головного мозга</p> <p>5) Невозможность дифференцировать глиомы III от IV степени</p>
11C-МЕТ	<p>1) Высокое накопление в опухолях и низкое в головном мозге дает четкую визуализацию зоны отека</p> <p>2) Высокая чувствительность и специфичность при диагностике глиом различной степени злокачественности</p> <p>3) Возможность выбора мишени для стереотаксической биопсии</p> <p>4) Диф. диагностика зоны постлучевого некроза и продолженного роста опухоли (снижение/увеличение очагового накопления РФП)</p>	<p>1) Повышенное накопление в неизменных железах внутренней секреции, в том числе в гипофизе</p> <p>2) Повышенное накопление РФП в очагах воспаления</p> <p>3) Повышенное накопление во внутримозговых гематомах при повреждении ГЭБ дает ложноположительные результаты продолженного роста опухоли</p>
18F-ФЭТ	<p>1) Более длинный T1/2, чем у 18F-ФДГ, что расширяет диагностические возможности</p> <p>2) Более высокая специфичность, поскольку 18F-ФЭТ не накапливается в МФ и агранулоцитах (в отличие от 11C-МЕТ)</p> <p>3) Возможность определения степени ангиогенеза и плотности опухолевых клеток</p> <p>4) Возможность определения степени злокачественности глиом по скорости захвата РФП</p>	Находится в стадии доклинических испытаний

*Окончание табл. 1.*

11С-Бу- тират натрия	1) Позволяет оценить васкуляризацию и скорость метаболических процессов одновременно 2) Накапливается в гиперваскуляризованных доброкачественных глиомах	Находится в стадии доклинических испытаний
----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------

Первым широко используемым РФП, синтезированным в России, стал 18F-ФДГ. Прямая связь между агрессивностью роста опухоли мозга и ее гликолитической активностью лежит в основе применения 18F-ФДГ для выявления самой опухоли, определения степени ее злокачественности и дальнейшего прогноза. Однако 18F-ФДГ не является специфическим туморотропным препаратом: глиальные опухоли с низкой степенью злокачественности могут характеризоваться нормальным уровнем потребления глюкозы; возникает проблема определения степени злокачественности: глиомы grade III-IV легко дифференцируются от глиом grade I-II, но между I и II и между III и IV grade статистически значимых различий провести не удастся. Также на фоне потребления самим головным мозгом глюкозы, глиальные опухоли (обычно низкой степени злокачественности) могут иметь схожий индекс накопления 18F-ФДГ с корой.

В связи с этим в российской и мировой практике возникла потребность в разработке более специфичных РФП. С этой стороны хорошо себя зарекомендовала группа аминокислот и их аналогов, к которой относятся 11С-МЕТ (специфичность до 94% [23]) и 18F-ФЭТ [25, 27], (РФП на стадии клинических испытаний). В многочисленных исследованиях [16, 26] 11С-МЕТ в сравнении с другими РФП обладает следующими преимуществами:

1) Высокое накопление 11С-МЕТ непосредственно в опухолевой ткани и низкое накопление в непораженных клетках головного мозга позволяют четко визуализировать границы поражения [31], что особенно актуально в дифференциации зоны ЛН и ПРО [1, 11].

2) Высокая специфичность в отношении глиом различной степени злокачественности позволяет использовать 11С-МЕТ как основной РФП в ПЭТ-диагностике опухолей головного мозга, позволяя уже на предоперационном этапе определить степень неоплазии [5].

ПЭТ, как метод первичной диагностики глиальных опухолей, еще не получил широкого применения, но все большая потребность в определении групп пациентов, максимально дающих положительный результат

на терапию, увеличивает необходимость проведения ПЭТ на дооперационном этапе лечения. На послеоперационном этапе проведение ПЭТ необходимо для дифференциации зон лучевого некроза и продолженного роста опухоли. Оптимальным РФП для этих целей является  $^{11}\text{C}$ -МЕТ, позволяющий получить наиболее полную информацию (из сертифицированных РФП) о глиальных опухолях.

Подытоживая все вышесказанное, в таблице 1 представлены сводные данные по преимуществам и недостаткам использования различных радиофармпрепаратов в клинической практике.

### *Список литературы*

1. Andreas H. Jacobs A.H., Thomas, A. Lutz W. Kracht L.W., Li H., Dittmar C., Garlip G., Galldiks N., MD1, Klein J.C., Sobesky J., Hilker R., Vollmar S., Herholz K., Wienhard K., Wolf-Dieter Heiss. W.D.  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-L-Thymidine and  $^{11}\text{C}$ -Methylmethionine as Markers of Increased Transport and Proliferation in Brain Tumors // *Journal of nuclear medicine*, 2005, vol. 46, no. 12, pp. 1948–1958.
2. Berntsson S.G., Falk A., Savitcheva I., Godau A., Zetterling M., Hesselager G., Alafuzoff I., Larsson E.M., Smits A. Perfusion and diffusion MRI combined with  $^{11}\text{C}$ -methionine PET in the preoperative evaluation of suspected adult low-grade gliomas // *J Neurooncol*, 2013, vol. 114, no. 2, pp. 241–249.
3. Brandsma D., Stalpers L., Taal W., Sminia P., van den Bent M.J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas // *Lancet Oncol*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 453–461.
4. Charnley N., West C.M., Barnett C.M., et al. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, vol. 66, pp. 331–338.
5. Chen W. Clinical Applications of PET in Brain Tumors // *J Nucl Med*, 2007, vol. 48, no. 9, pp. 1468–1481.
6. Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M., et al. Prognostic value of O-(2- $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma // *J Nucl Med*, 2007, vol. 48, pp. 519–527.
7. Fougère C., Suchorska B., Bartenstein P., Kreth F.W., Tonn J.C. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations // *Neuro Oncol*, 2011, vol. 13, no. 8, pp. 806–819.
8. Galldiks N., Ullrich R., Schroeter M., Volumetry of [ $^{11}\text{C}$ ]-methionine PET uptake and MRI contrast enhancement in patients with recurrent glioblastoma multiforme // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, vol. 37, pp. 84–92.

9. Galldiks N., Langen K.J., Pope W.B. From the clinician's point of view – what is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors // *Neuro Oncol*, 2015, vol. 17, no. 11, pp. 1434–1444.
10. Galldiks N., Ullrich R., Schroeter M., Fink G.R., Kracht L.W., Imaging biological activity of a glioblastoma treated with an individual patient-tailored, experimental therapy regimen // *J Neurooncol*, 2009, vol. 93, no. 3, pp. 425–430.
11. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheenen R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with Tc-99m-HMPAO-labelled leucocytes in musculoskeletal infections // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, vol. 40, no. 11, pp. 1760–1769.
12. Grosu A.L., Piert M., Weber W.A., et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning // *Strahlenther Onkol*. 2005, vol. 181, pp. 483–499.
13. Grosu A.L., Weber W.A., Riedel E., et al. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 63, pp. 64–74.
14. Huang Z., Zuo C., Guan Y., et al. Misdiagnoses of 11C-choline combined with 18F-FDG PET imaging in brain tumours // *Nucl Med Commun*, 2008, vol. 29, pp. 354–358.
15. Jacobs A.H., Kracht L.W., Gossmann A., et al. Imaging in neurooncology // *NeuroRx*. 2005, vol. 2, pp. 333–347.
16. Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H, Yoshimura S, Maruyama T, Muragaki Y, Iwama T. Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography // *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 1176–82.
17. Lee I.H., Piert M., Gomez-Hassan D., et al. Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 73, pp. 479–485.
18. Mehrkens J.H., Popperl G., Rachinger W., et al. The positive predictive value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment // *J Neurooncol*. 2008, vol. 88, pp. 27–35.
19. Miwa K., Matsuo M., Shinoda J., Yokoyama K, Kato T., Okumura A., Ueda T., Yamada J., Yano H., Iwama T. Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using 11C-methionine PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy by intensity modulated radiation therapy // *Radiat Oncol*. 2014, vol. 9, pp. 181.



20. Miwa K., Shinoda J., Yano H., Okumura A., Iwama T., Nakashima T., et al. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, vol. 75, pp. 1457–1462.
21. Nariai T., Tanaka Y., Wakimoto H., Aoyagi M., Tamaki M., Ishiwata K., et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma // *J Neurosurg*, 2005, vol. 103, no. 3, pp. 498–507.
22. Nojiri T, Nariai T, Aoyagi M, Senda M, Ishii K, Ishiwata K, Ohno. Contributions of biological tumor parameters to the incorporation rate of l-[methyl-11C] methionine into astrocytomas and oligodendrogliomas // *J Neurooncol*, 2009, vol. 93, no. 2, pp. 233–241.
23. Norbert Galldiks N., Lutz W. Kracht, Frank Berthold, Hrvoje Miletic, Johannes C. Klein, KarlHerholz, Andreas H. Jacobs, Wolf-Dieter Heiss. [11C]-l-Methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors // *J Neurooncol*, 2010, vol. 96, no. 2, pp. 231–239.
24. Padma M.V., Said S., Jacobs M., et al. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas // *J Neurooncol*, 2003, vol. 64, no. 3, pp. 227–237.
25. Pope W.B., Lai A., Nghiemphu P., Mischel P., Cloughesy T.F. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy // *Neurology*, 2006, vol. 66, no. 8, pp. 1258–1260.
26. Singhal T., Narayanan T.K., Jacobs M.P., Bal C., Mantil J.C. 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI // *Journal of Nuclear*, 2012, vol. 53, no. 11, pp. 1709–1715.
27. Stockhammer F, Misch M, Horn P, Koch A, Fonyuy N, Plotkin M. Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas // *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, vol. 151, pp. 1377–1383.
28. Tabatabai G, Stupp R, van den Bent M.J., Hegi M.E., Tonn J.C., Wick W., Weller M. Molecular diagnostics of gliomas: the clinical perspective // *Acta Neuropathol*. 2010, vol. 120, no. 5, pp. 585–592.
29. Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y., Yamanaka K., Higashiyama S., Takami T., Ohata K. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy // *J Nucl Med*. 2008, vol. 49, no. 5, pp. 694–699.
30. Tsien C., Brown D., Normolle D., Schipper M., Morand P., Junck L., Heth J., Gomez-Hassan D., TenHaken R., Chenevert T., Cao Y., Lawrence T. Concurrent Temozolomide and Dose-Escalated Intensity Modulated Radiation Thera-

- py in Newly Diagnosed Glioblastoma // *Clinical Cancer Research*, 2012, vol. 18, no. 1, pp. 273–279.
31. Ullrich R.T., Kracht L., Brunn A., et al. Methyl-L-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma // *J Nucl Med*, 2009, vol. 50, no. 12, pp. 1962–1968.
  32. Van Laere K., Ceysens S., Van Calenbergh F., de Groot T., Menten J., Flamen P., Bormans G., Mortelmans L. Direct of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005, vol. 32, no. 1, pp. 39–51.
  33. Weller M., Cloughesy T., Perry J.R., Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma – are we there yet // *Neuro Oncol*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 4–27.
  34. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group // *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, no. 11, pp. 1963–1972.
  35. Yamaguchi S., Terasaka S., Kobayashi H., Narita T., Hirata K., Shiga S., Usui R., Tanaka S., Kubota K., Murata J., Asaoka K. Combined use of positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose and (11)C-methionine for preoperative evaluation of gliomas // *No Shinkei Geka*. 2010, vol. 38, no. 7, pp. 621–628.
  36. Yang I., Aghi M.K. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence // *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, vol. 6, pp. 648–657.
  37. Возможности использования методов молекулярной визуализации с комплексом современных радиофармацевтических препаратов в нейроонкологии / Тютин Л.А., Станжевский А.А., Панфиленко А.Ф., Костеников Н.А., Илющенко Ю.П. // *Вопросы онкологии*. 2013. Т. 59. №4. С. 420–427.
  38. Гранов А.М., Тютин Л.А., Станжевский А.А. Применение технологий ядерной медицины в неврологии, психиатрии и нейрохирургии // *Вестник РАМН*. 2012. № 9. С. 13–18.
  39. Журавлева А., Шершевер А. С., Бенцион Д. Л. Возможности перфузионной КТ в оценке результатов комбинированного и комплексного лечения глиом головного мозга // *Лучевая диагностика и терапия*. 2012. № 2 С. 81–84).
  40. Марусина М.Я., Казначеева А.О. Современные виды томографии. СПб.: СПбГУ ИТМО, 2006. 132 с.
  41. Трофимова Т.Н., Трофимов Е. А. Современные стратегии лучевой диагностики при первичных опухолях головного мозга // *Практическая онкология*. 2013 Т. 14, №3 С. 141–147.

### References

1. Andreas H. Jacobs A.H., Thomas, A. Lutz W. Kracht L.W., Li H., Dittmar C., Garlip G., Galldiks N., MD1, Klein J.C., Sobesky J., Hilker R., Vollmar S., Herholz K., Wienhard K., Wolf-Dieter Heiss. W.D. 18F-Fluoro-L-Thymidine and 11C-Methylmethionine as Markers of Increased Transport and Proliferation in Brain Tumors. *Journal of nuclear medicine*, 2005, vol. 46, no. 12.
2. Berntsson S.G., Falk A., Savitcheva I., Godau A., Zetterling M., Hesselager G., Alafuzoff I., Larsson E.M., Smits A. Perfusion and diffusion MRI combined with 11C-methionine PET in the preoperative evaluation of suspected adult low-grade gliomas. *J Neurooncol*, 2013, vol. 114, no. 2, pp. 241–249.
3. Brandsma D., Stalpers L., Taal W., Sminia P., van den Bent M.J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 453–461.
4. Charnley N., West C.M., Barnett C.M., Brock C., Bydder G.M., Glaser M., Newlands E.S., Swindell R., Matthews J., Price P. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, vol. 66, pp. 331–338.
5. Chen W. Clinical Applications of PET in Brain Tumors. *J Nucl Med*, 2007, vol. 48, no. 9, pp. 1468–1481.
6. Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M., Stoffels G., Reifenberger G., Riemenschneider M.J., Jansen P., Coenen H.H., Steiger H.J., Langen K.J. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med*, 2007, vol. 48, pp. 519–527.
7. Fougère C., Suchorska B., Bartenstein P., Kreth F.W., Tonn J.C. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol*, 2011, vol.13, no. 8, pp. 806–819.
8. Galldiks N, Ullrich R, Schroeter M., Volumetry of [(11)C]-methionine PET uptake and MRI contrast enhancement in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, vol. 37, pp. 84–92.
9. Galldiks N., Langen K.J., Pope W.B. From the clinician's point of view – what is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors. *Neuro Oncol*, 2015, vol. 17, no. 11, pp. 1434–1444.
10. Galldiks N., Ullrich R., Schroeter M., Fink G.R., Kracht L.W., Imaging biological activity of a glioblastoma treated with an individual patient-tailored, experimental therapy regimen. *J Neurooncol*, 2009, vol. 93, no. 3, pp. 425–430.
11. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheenen R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell

- scintigraphy with Tc-99m-HMPAO-labelled leucocytes in musculoskeletal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, vol. 40, no. 11, pp. 1760–1769.
12. Grosu A.L., Piert M., Weber W.A., Jeremic B., Picchio M., Schratzenstaller U., Zimmermann F.B., Schwaiger M., Molls M. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol*. 2005, vol. 181, pp. 483–499.
  13. Grosu A.L., Weber W.A., Riedel E., Jeremic B., Nieder C., Franz M., Gumprecht H., Jaeger R., Schwaiger M., Molls M. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 63, pp. 64–74.
  14. Huang Z., Zuo C., Guan Y., Zhang Z., Liu P., Xue F., Lin X. Misdiagnoses of 11C-choline combined with 18F-FDG PET imaging in brain tumours. *Nucl Med Commun*, 2008, vol. 29, pp. 354–358.
  15. Jacobs A.H., Kracht L.W., Gossmann A., Ruger M.A., Thomas A.V., Thiel A., Herholz K. Imaging in neurooncology. *NeuroRx*. 2005, vol. 2, pp. 333–347.
  16. Kato T., Shinoda J., Nakayama N., Miwa K., Okumura A., Yano H., Yoshimura S., Maruyama T., Muragaki Y., Iwama T. Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 1176–82.
  17. Lee I.H., Piert M., Gomez-Hassan D., Junck L., Rogers L., Hayman J., Ten Haken R.K., Lawrence T.S., Cao Y., Tsien C. Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 73, pp. 479–485.
  18. Mehrkens J.H., Popperl G., Rachinger W., Herms J., Seelos K., Tatsch K., Tonn J.C., Kreth F.W. The positive predictive value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment. *J Neurooncol*. 2008, vol. 88, pp. 27–35.
  19. Miwa K., Matsuo M., Shinoda J., Yokoyama K., Kato T., Okumura A., Ueda T., Yamada J., Yano H., Iwama T. Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using 11C-methionine PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy by intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2014, vol. 9, pp. 181.
  20. Miwa K., Shinoda J., Yano H., Okumura A., Iwama T., Nakashima T., Sakai N. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, vol. 75, pp. 1457–1462.
  21. Nariai T., Tanaka Y., Wakimoto H., Aoyagi M., Tamaki M., Ishiwata K., et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg*, 2005, vol. 103, no. 3, pp. 498–507.

22. Nojiri T, Nariai T, Aoyagi M, Senda M, Ishii K, Ishiwata K, Ohno. Contributions of biological tumor parameters to the incorporation rate of l-[methyl-11C] methionine into astrocytomas and oligodendrogliomas. *J Neurooncol*, 2009, vol. 93, no. 2, pp. 233-241.
23. Norbert Galldiks N., Lutz W. Kracht, Frank Berthold, Hrvoje Miletic, Johannes C. Klein, KarlHerholz, Andreas H. Jacobs, Wolf-Dieter Heiss. [11C]-l-Methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors. *J Neurooncol*, 2010, vol. 96, no. 2, pp. 231–239.
24. Padma M.V., Said S., Jacobs M., Hwang D.R., Dunigan K., Satter M., Christian B., Ruppert J., Bernstein T., Kraus G., Mantil J.C. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol*, 2003, vol. 64, no. 3, pp. 227–237.
25. Pope W.B., Lai A., Nghiemphu P., Mischel P., Cloughesy T.F. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology*, 2006, vol. 66, no. 8, pp. 1258–1260.
26. Singhal T., Narayanan T.K., Jacobs M.P., Bal C., Mantil J.C. 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI. *Journal of Nuclear*, 2012, vol. 53, no. 11, pp. 1709–1715.
27. Stockhammer F, Misch M, Horn P, Koch A, Fonyuy N, Plotkin M. Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, vol. 151, pp. 1377–1383.
28. Tabatabai G, Stupp R, van den Bent M.J., Hegi M.E., Tonn J.C., Wick W., Weller M. Molecular diagnostics of gliomas: the clinical perspective. *Acta Neuropathol.* 2010, vol. 120, no. 5, pp. 585–592.
29. Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y., Yamanaka K., Higashiyama S., Takami T., Ohata K. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med.* 2008, vol. 49, no. 5, pp. 694–699.
30. Tsien C., Brown D., Normolle D., Schipper M., Morand P., Junck L., Heth J., Gomez-Hassan D., TenHaken R., Chenevert T., Cao Y., Lawrence T. Concurrent Temozolomide and Dose-Escalated Intensity Modulated Radiation Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, 2012, vol. 18, no. 1, pp. 273–279.
31. Ullrich R.T., Kracht L., Brunn A., Herholz K., Frommolt P., Miletic H., Deckert M., Heiss W.D., Jacobs A.H. Methyl-L-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. *J Nucl Med*, 2009, vol. 50, no. 12, pp. 1962–1968.
32. Van Laere K I, Ceyskens S., Van Calenbergh F., de Groot T., Menten J., Flamen P., Bormans G., Mortelmans L. Direct of 18F-FDG and 11C-methionine PET

- in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005, vol. 32, no. 1, pp. 39–51.
33. Weller M., Cloughesy T., Perry J.R., Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma – are we there yet. *Neuro Oncol*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 4–27.
  34. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, no. 11, pp. 1963–1972.
  35. Yamaguchi S., Terasaka S., Kobayashi H., Narita T., Hirata K., Shiga S., Usui R., Tanaka S., Kubota K., Murata J., Asaoka K. Combined use of positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose and (11)C-methionine for preoperative evaluation of gliomas. *No Shinkei Geka*. 2010, vol. 38, no. 7, pp. 621–628.
  36. Yang I., Aghi M.K. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, vol. 6, pp. 648–657.
  37. Tyutin L.A., Stanzhevskiy A.A., Panfilenko A.F., Kostenikov N.A., Ilyushchenko Yu.R. Vozmozhnosti ispolzovaniya metodov molekulyarnoy vizualizatsii s kompleksom sovremennykh radiofarmatsevticheskikh preparatov v neyronkologii [Possibilities of using molecular imaging methods with a complex of modern radiopharmaceuticals in neurooncology]. *Voprosy onkologii* [Problems in oncology]. 2013, vol. 59, no. 4, pp. 420–427.
  38. Granov A.M., Tyutin L.A., Stanzhevskiy A.A. Primenenie tekhnologiy yadernoy meditsiny v nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii [Application of nuclear medicine technologies in neurology, psychiatry and neurosurgery]. *Vestnik RAMN* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2012, no. 9: pp. 13–18.
  39. Zhuravleva A, Shershever A. S., Bentsion D. L. Vozmozhnosti perfuzionnoy KT v otsenke rezul'tatov kombinirovannogo i kompleksnogo lecheniya gliom golovnogo mozga [Possibilities of perfusion CT in the evaluation of the results of combined and complex treatment of brain gliomas]. *Luchevaya diagnostika i terapiya* [Radiation diagnosis and therapy]. 2012, no. 2, pp. 81–84.
  40. Marusina M.Ya., Kaznacheeva A.O. Sovremennye vidy tomografii [Modern types of tomography] Ucheb. posobie. SPb: SPbGU ITMO, 2006. 132 p.
  41. Trofimova T.N., Trofimov E. A. Sovremennye strategii luchevoi diagnostiki pri pervichnykh opukholyakh golovnogo mozga [Modern strategies of radiation diagnosis in primary brain tumors ]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology], 2013, vol. 14, no. 3, pp. 141–147.

**ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ**

**Иващенко Игорь Михайлович**, врач-нейрохирург высшей категории отделения нейрохирургии краевой клинической больницы г. Красноярска.  
*Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»*  
ул. Партизана Железняка, 3, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

**Шнякин Павел Геннадьевич**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, заместитель руководителя регионального сосудистого центра ККБ г. Красноярска, главный нейрохирург Красноярского края  
*Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого*  
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация  
*shnyakinpavel@mail.ru*

**Катаева Анна Андреевна**, студент  
*Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого*  
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

**Павлова Ирина Сергеевна**, студент  
*Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого*  
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

**Григорян Кнарик Врежовна**, студент  
*Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого*  
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

**Ширванян Мария Андраниковна**, студент  
*Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого*

---

*ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация*

#### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Ivashchenko Igor Mikhaylovich**, Neurosurgeon of the Highest Qualification of Department of Surgery at Krasnoyarsk regional clinical hospital  
*Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital  
3, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

**Shnyakin Pavel Gennadevich**, MD, Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Deputy Head of the Regional Vascular Center at Krasnoyarsk  
*Regional Clinical Hospital, Chief Neurosurgeon of Krasnoyarsk Region  
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky  
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation  
shnyakinpavel@mail.ru*

**Kataeva Anna Andreevna**, Student  
*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky  
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

**Pavlova Irina Sergeevna**, Student  
*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky  
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

**Grigoryan Knarik Vrezhovna**, Student  
*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky  
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

**Shirvanyan Mariya Andranikovna**, Student  
*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky  
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*