

Роль позитронной эмиссионной томографии в оценке гемодинамики опухолей головного мозга

А.А. Станжевский, д. м. н., руководитель научно-организационного отдела, радиолог;

А.Ф. Панфиленко, к. м. н., вед. науч. сотр. отдела лучевой диагностики;

Л.А. Тютин, д. м. н., профессор, руководитель отдела лучевой диагностики, заместитель директора по научной работе;

Ю.Р. Илющенко, науч. сотр. отдела лучевой диагностики

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»

Министерства здравоохранения РФ,

пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

Role of positron emission tomography in the hemodynamic evaluation of brain tumors

A.A. Stanzhevskiy, MD, PhD, DSc, Head of Scientific-organizational Department, Radiologist;

A.F. Panfilenko, MD, PhD, Leading Research Associate of Department of Radiology;

L.A. Tyutin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Radiology,

Deputy Director for Science;

Yu.R. Ilyushchenko, Research Associate of Department of Radiology

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies,

Ministry of Health of the RF,

poselok Pesochnyy, ul. Leningradskaya, 70, St. Petersburg, 197758,

Russian Federation

Представлен анализ литературы, посвященной использованию позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с различными радиофармпрепаратами (РФП) в оценке мозгового кровотока, перфузии, а также состояния гематоэнцефалического барьера с целью изучения биологических свойств, диагностики, дифференциальной диагностики, стадирования и оценки эффективности лечения новообразований головного мозга. Детально описаны основные количественные показатели перфузии и мозгового кровотока, которые можно определять с помощью ПЭТ, представлено их сопоставление с морфологическими критериями оценки ангиогенеза и степени васкуляризации опухолевой ткани.

Известно, что развитие опухоли является многофакторным процессом. Ведущие его звенья – гипоксия опухолевых клеток и ангиогенез [1]. Гипоксия опухоли обычно рассматривается как состояние пониженной доступности кислорода или уменьшенного парциального напряжения O_2 (давление кислорода, величина pO_2) – ниже критических значений, сопровождающееся появлением и нарастанием клинических, биологических и/или молекулярных эффектов, характерных для злокачественных ново-

образований. Установлено, что гипоксия тесно связана с феноменом неоангиогенеза, в результате которого происходит формирование сети капилляров опухоли из эндотелиальных клеток, выстилающих мелкие вены [2]. Неоангиогенез является необходимым условием для роста опухолевого очага, достигшего в диаметре 2–4 мм [1, 3].

О неоангиогенезе и гипоксии опухоли головного мозга можно косвенно судить по уровню мозгового кровотока в опухолевой ткани [4]. Мозговой кровоток

The review analyzes the literature on the use positron emission tomography (PET) with various radiopharmaceuticals in the assessment of cerebral blood flow, perfusion, the blood-brain barrier in order to investigate the biological properties, diagnosis, differential diagnosis, staging of brain neoplasms and in the evaluation of the efficiency of their treatment. The main qualitative perfusion and cerebral blood flow indicators that can be identified by PET are described in detail and compared with morphological criteria for estimation of angiogenesis and the degree of tumor tissue vascularization.

традиционно характеризуется двумя показателями: скоростью кровотока в единицу времени (например, мл/мин) и уровнем

Ключевые слова:

позитронная эмиссионная томография, опухоли головного мозга, радиофармпрепарат, перфузия, мозговой кровоток, гематоэнцефалический барьер

Index terms:

positron emission tomography, brain tumors, radiopharmaceutical, perfusion, cerebral blood flow, blood-brain barrier

тканевой перфузии, которая выражается как объем крови, протекающий через определенное количество ткани за единицу времени [5, 6]. К основным параметрам мозгового кровотока относятся его скорость (СМК, cerebral blood flow – CBF) и объем (ОМК, cerebral blood volume – CBV) [6, 7]. Оба показателя широко используются при анализе перфузионных изображений, полученных с помощью лучевых методов визуализации.

СМК можно охарактеризовать как количество крови, которая проходит через капилляры заданного объема ткани за единицу времени (мл/100 г/мин). Эта характеристика описывает насыщение тканей кислородом и питательными веществами, хотя и не отражает их количество в крови или транспорт через гематоэнцефалический барьер. В узком смысле термин «перфузия» относится именно к данному показателю кровотока [4].

ОМК представляет собой общий объем крови в выбранном участке мозговой ткани (мл/100 мл (г) ткани). Этот показатель является индикатором вазодилатации, которая играет важную роль в кровоснабжении тканей и находится в обратной зависимости от резистентности микрососудистого русла [4]. Объем крови в опухоли – один из важнейших показателей, который можно определять с помощью технологий лучевой визуализации. Известно, что уровень регионального объема крови в опухолевой ткани отражает выраженность ее васкуляризации и коррелирует со степенью злокачественности глиальных опухолей [8, 9]. При этом объем крови в опухоли позволяет косвенно судить о показателе микрососудистой плотности. Связь между выраженностью микрососудистой плотности и агрессивностью опухоли в настоящее время пытаются объяснить несколькими факторами: солидные опухоли состоят из двух взаимозависимых компонентов – злокаче-

ственных клеток и стромы. Уровень микрососудистой плотности отражает формирование стромальных элементов опухоли; эндотелиальные клетки стромы стимулируют рост опухолевых клеток. Их число увеличивается по мере повышения плотности сосудов в опухолевой ткани; опухоли с высокой плотностью сосудов обладают большей способностью образовывать ангиогенные клоны, которые могут трансформироваться в метастазы [10].

Исследования, проведенные на животных, позволили выявить достоверную сильную корреляционную зависимость между уровнем церебрального объема крови и выраженностью микрососудистой плотности в глиальных опухолях [11]. Это обусловлено тем, что церебральный объем крови в опухоли возрастает вследствие увеличения числа и размера сосудистых компонентов опухоли ткани.

Изучение мозгового кровотока и перфузии в веществе мозга и опухолевой ткани возможно путем определения уровня поглощения кислорода и его метаболизма. Первые экспериментальные исследования, посвященные изучению этого вопроса, были проведены S.S. Kety и C.F. Schmidt в конце 1940-х гг. [12–14]. На основании данных, полученных путем построения кривых концентрации оксида азота в артериальной и венозной крови, были рассчитаны средние значения однопроходной фракции извлечения кислорода из притекающей артериальной крови и СМК. Путем умножения указанных выше показателей на концентрацию кислорода в артериальной крови были получены средние величины уровня обмена кислорода (УОК), мл/мин/100 г. Позднее, в конце 1950-х гг. прошлого века, с учетом результатов этого исследования был выполнен ряд экспериментальных работ на животных с целью определения регионального перфузии головного мозга методом автордиографии *ex vivo* [6].

В первой работе, посвященной этой проблеме, для определения значений регионального мозгового кровотока использовался инертный газ ¹³¹I-трифторметан [14]. На основании проведенных исследований в 1955 г. была опубликована статья, в которой представлены значения перфузии в 28 структурах головного мозга, полученные путем изучения срезов мозга кошки [15]. В следующем десятилетии стало возможным изучение перфузии головного мозга в клинических условиях. Для этого использовали ксенон-133 – инертный свободно диффундирующий газ, который вводился пациентам ингаляционным путем [16, 17]. Несколько ранее для исследования перфузии головного мозга в эксперименте был применен ультракороткоживущий позитронизлучающий радионуклид кислород-15. Исследования проводились на животных-опухоленосителях (крысах), с ингаляционным введением молекулярного кислорода-15 (¹⁵O₂) и последующим изучением гистологического материала методом автордиографии [18]. Эти же авторы десятилетием позже впервые в мире представили данные об использовании кислорода-15 для изучения его экстракции и региональной перфузии головного мозга у человека [7]. Исследование выполняли путем вдыхания препарата, а его распределение регистрировали с помощью пары детекторов. Следует, однако, отметить, что несколько ранее были опубликованы работы, в которых кислород-15 (в виде ¹⁵O₂ или C¹⁵O₂) использовался для регистрации регионального клиренса указанных РФП с целью измерения кислородного обмена и перфузии легких у добровольцев [14].

С развитием технологии позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) стало возможным изучение перфузии головного мозга *in vivo* с визуализацией распределения кислорода-15 в его веществе и количественным анализом полученных данных.

Значения СМК, ФИК и УОК, полученные в группе контроля и у пациентов с опухолями головного мозга (глиальными опухолями и метастазами) с помощью ПЭТ с $H_2^{15}O$

Количественный критерий	Серое вещество в контрольной группе	Серое вещество, контралатеральное опухоли	Ткань опухоли	Белое вещество, контралатеральное опухоли	Белое вещество в контрольной группе
СМК, мл/100 мл/мин	42,8±8,4	39,6±4,9	24,2±14,8	22,7±5,6	24,0±4,3
ОМК, мл/100 мл	3,8±0,5	4,1±0,6	3,4±1,3	2,5±0,6	2,5±0,3
УОК, мл/мин/100 г	3,0±0,4	3,0±0,4	1,0±0,5	1,52±0,4	1,6±0,3
ФИК, %	42,3±7,4	43,3±4,4	21,6±3,8	38,8±5,2	40,2±7,0

В 1983 г. была опубликована статья, в которой впервые были представлены теоретические аспекты измерения кровотока методом Kety–Schmidt, адаптированного к ПЭТ [19]. Иными словами, методика определения регионального мозгового кровотока с помощью автордиографии была адаптирована для применения в условиях *in vivo*.

К настоящему времени основными РФП для определения перфузии головного мозга являются различные вещества, содержащие кислород-15 ($^{15}O_2$, $C^{15}O_2$, $H_2^{15}O$) [6, 15, 20]. Это обусловлено прежде всего коротким периодом полураспада данного радионуклида (2,1 мин), что сопоставимо с временными рамками процессов утилизации кислорода, протекающих в организме [15]. Способ введения и процедура исследования зависят от радиофармпрепарата. $H_2^{15}O$ вводится внутривенным способом [15]. $C^{15}O_2$ вводят ингаляционно, путем вдыхания РФП в течение 8–10 мин [6, 20]. В сосудистой сети легких под воздействием фермента карбонангидразы из $C^{15}O_2$ образуется $H_2^{15}O$. Для количественной обработки данных в качестве входной функции, как правило, используется концентрация РФП в образце артериальной крови, с последующим построением перфузионных карт и расчетом регионального мозгового кровотока по методу Kety–Schmidt [15, 20].

В настоящее время ПЭТ с РФП на основе кислорода-15 в нейроонкологической клинике применяется достаточно редко, в основном для сопоставления

полученных данных с результатами перфузионной МСКТ или МРТ [6]. Большинство имеющихся работ были выполнены в 80-х–90-х годах прошлого века. Тем не менее ПЭТ с $H_2^{15}O$ остается «золотым стандартом» для неинвазивной оценки перфузионных изменений в нормальных тканях и при различных патологических состояниях, в том числе в условиях опухолевого роста [15]. Достоинством этого метода является возможность количественного анализа СМК. Кроме того, ПЭТ позволяет оценить ОМК (в % или мл/100 мл образца ткани), который отражает объем сосудистого пространства относительно общего объема выбранного участка ткани. В нормальных условиях эти два показателя, как правило, находятся в строгой корреляции, однако в опухолевой ткани взаимосвязь между ними может существенно нарушаться. Наряду с СМК и ОМК с помощью $H_2^{15}O$ удается неинвазивным путем оценить фракцию извлечения кислорода (ФИК) из притекающей артериальной крови, которая представляет собой производную от регионального захвата ^{15}O [6, 20]. Еще одним количественным критерием оценки перфузии методом ПЭТ является уровень обмена кислорода [6, 15, 21]. Как было отмечено выше, эта величина представляет собой производную от ФИК, СМК и концентрации кислорода в плазме крови.

Значения СМК, ФИК и УОК, полученные в группе контроля и у пациентов с опухолями головного мозга, представлены в таблице 1 [22].

По результатам анализа в глиомах головного мозга и метастатических очагах наблюдается снижение ФИК, несмотря на достаточное снабжение их кислородом. Вероятнее всего, это обусловлено увеличением интенсивности анаэробного гликолиза в опухолевой ткани по мере ее роста. Учитывая уменьшение ФИК, можно предположить, что УОК в этих образованиях будет также заметно снижаться, несмотря на то, что СМК может оставаться неизменной или незначительно уменьшаться. Уровень мозгового кровотока при этом может варьировать в заметных пределах – от 6 до 164 мл/100 мл/мин. В таблице 2 представлены значения СМК в злокачественных и доброкачественных глиальных опухолях по данным ПЭТ и перфузионной МСКТ [23].

Согласно приведённым данным, достоверные различия в уровне регионального мозгового кровотока между доброкачественными и злокачественными опухолями глиального ряда были получены только при использовании перфузионной МСКТ, в то время как величины СМК по данным ПЭТ с $H_2^{15}O$ между группами достоверно не различались. Аналогичные результаты наблюдались в исследовании, в котором сопоставлялись возможности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований головного мозга с помощью перфузионной МРТ с использованием последовательностей SE-EPI и GE-EPI [23–27]. Применение последовательности

Значения СМК в опухолях глиального ряда различной степени злокачественности

Степень злокачественности опухоли (по классификации ВОЗ, 2007)	Значения СМК (m±SD)			Нормализованные значения СМК* (m±SD)	
	ПЭТ	МСКТ	r ²	ПЭТ	МСКТ
I–II	18,4±8,3	32,9±15,8	0,35±0,5	1,2±0,4	1,1±0,4
III–IV	21,5±7,0	81,5±15,4	0,11±0,1	1,6±0,5	2,7±0,5

*Нормализованные значения СМК к белому веществу головного мозга.

SE-EPI не позволило достоверно разграничить опухоли различной степени злокачественности. В то же время при GE-EPI МРТ выявлены достоверные различия в уровне мозгового кровотока между злокачественными и доброкачественными глиомами. Отсутствие достоверной зависимости уровня СМК от степени злокачественности опухоли по данным ПЭТ с РФП на основе кислорода-15 и перфузионной SE-EPI МРТ может быть обусловлено тем, что данные методы лучевой визуализации отражают преимущественно капиллярный кровоток в опухолевой ткани, то есть микроциркуляторный компонент сосудистого русла опухоли. В большей степени полученные с помощью указанных технологий данные могут быть использованы для оценки патофизиологического и метаболического микроокружения опухолевых клеток, в том числе их проницаемости для химиопрепаратов [23]. Перфузионная КТ и МРТ с GE-EPI-последовательностью, в свою очередь, позволяют оценить состояние всех сосудов опухолевого очага, в том числе не функционирующих. Возможность оценки всех сегментов сосудистого русла опухоли увеличивает зависимость измеряемого уровня кровотока от степени васкуляризации опухолевой ткани, которая, как правило, находится в прямой корреляции с агрессивностью и злокачественностью глиальных опухолей. Кроме того, эти технологии лучевой диагностики дают возможность определения эффективности специфической терапии, на-

правленной на подавление неоплазии [23, 27].

Незначительное число работ посвящено изучению возможностей ПЭТ с H₂¹⁵O в оценке эффективности терапии опухолей головного мозга [22, 28]. В исследовании К.Н. Plate et al. показано, что лечение дексаметазоном приводит к снижению показателей СМК и ОМК в опухолевом очаге и контралатеральном полушарии, в то время как ФИК повышается, а уровень УОК практически не изменяется [10]. Под воздействием лучевой терапии и химиотерапии происходит снижение величин ОМК, ФИК и УОК в опухолевой ткани. При этом в сером веществе контралатерального полушария наблюдается незначительное увеличение СМК и ОМК в течение первого месяца после окончания курса лучевой терапии. Уменьшение значений СМК, ОМК и ФИК в области поражения через 3–31 мес после завершения лучевого лечения может рассматриваться как признак эффективности проводимых лечебных мероприятий [28].

Перспективным перфузионным РФП для исследования головного мозга с помощью позитронной эмиссионной томографии является ¹³N-аммоний. В 1976 г. М.Е. Phelps et al. впервые применили этот РФП для изучения перфузии различных структур головного мозга у здоровых волонтеров [29]. В этой же работе в эксперименте на макаках-резус было показано, что накопление препарата коррелирует с плотностью капилляров и уровнем мозгового кровотока. ¹³N-ам-

моний попадает в ткань через тонкую стенку мелких сосудов (капилляров), имеющих большую площадь поверхности. Сопоставление распределения ¹⁴CO-гемоглобина и ¹³N-аммония показало, что последний прежде всего отражает капиллярную перфузию опухоли и практически не накапливается в структурах, содержащих преимущественно крупные сосуды (например, в артериовенозных мальформациях). Экстракция ¹³N-аммония тканью головного мозга из капиллярного русла нелинейно увеличивается с ростом мозгового кровотока и в первую очередь зависит от его величины, а также показателя проницаемости в области интереса и активности глутаматсинтетазы [30]. Под ее воздействием ¹³N-аммоний вступает в реакцию с глутаминовой кислотой и накапливается в клетках в виде ¹³N-глутамина. Гиперфиксация РФП в опухоли определяется двумя основными факторами: капиллярным кровотоком и метаболическими свойствами клеток опухолевой ткани. Кроме того, некоторое значение может иметь нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, которое наблюдается при опухолях головного мозга, особенно злокачественных глиомах [30, 31].

В работе G.J. Pilkington et al. было выявлено положительное окрашивание клеток образованных глиального ряда на глутаматсинтетазу с использованием непрямого иммунопероксидазного метода, а также метода ПАП (пероксидаза-антипероксидаза). При этом выраженность окраши-

вания находилась в прямой корреляции со степенью дифференцировки опухолевых клеток [32]. Сходные данные были получены в работах J. Akimoto et al. [33]. Представленные результаты могут являться подтверждением того, что накопление ^{13}N -аммония в опухолевой ткани происходит посредством глутамин-глутаматного метаболического пути и зависит от активности глутаматсинтазы.

В последние годы в литературе появились работы, свидетельствующие об эффективности использования ^{13}N -аммония для оценки степени злокачественности новообразований головного мозга, а также дифференциальной диагностики продолженного роста опухоли и зоны лучевых повреждений. Так, исследование, проведенное Z. Xiangsong et al., показало, что для глиом низкой степени дифференцировки характерны высокие значения индекса накопления РФП (отношение гиперфиксации препарата в опухоли к его захвату контралатеральными неизменёнными отделами головного мозга) и индекса перфузии (средние значения индекса накопления на первых 12 кадрах серии динамических ПЭТ-изображений) [30]. Данные показатели в группе пациентов с анапластическими астроцитомами и мультиформными глиобластомами составили $5,92 \pm 2,27$ и $5,22 \pm 1,67$ ($p < 0,01$) соответственно. Для доброкачественных образований глиального ряда показатели индекса накопления и индекса перфузии соответственно определялись на уровне $1,66 \pm 0,61$ ($p < 0,01$). Кроме того, отмечались достоверные различия этих показателей в группах пациентов с глиомами высокой степени дифференцировки и неопухолевыми изменениями вещества головного мозга (радиационный некроз, постинсультные изменения, энцефалит).

Аналогичные данные были получены в более позднем исследовании, выполненном этими же

авторами [31]. В этой работе ПЭТ с ^{13}N -аммонием позволяла проводить дифференциальную диагностику рецидива злокачественных астроцитарных опухолей и зон радиационного некроза с высоким уровнем достоверности и более точно, чем позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Совпадение данных ПЭТ с результатами анализа гистологического материала, полученного с помощью стереотаксической биопсии или хирургического вмешательства, по данным Z. Xiangsong et al., составило 100 и 75% соответственно.

Высокая эффективность ПЭТ с ^{13}N -аммонием в дифференциальной диагностике постлучевых изменений и продолженного роста глиом может быть объяснена существенным различием сосудистого компонента при указанных патологических состояниях. Злокачественные опухоли характеризуются высокой ангиогенной активностью с наличием большого числа незрелых сосудов, для которых свойственна повышенная извитость и высокая проницаемость вследствие особенностей выстилающего их эндотелия [1, 11]. Кроме того, в них отсутствуют базальные мембраны и перicyты, а также элементы гладкой мускулатуры. В зоне радиационных поражений наблюдается фибриноидный некроз средних и мелких артерий с проявлениями сосудистой пролиферации. Исследования с моделированием острого лучевого поражения, выполненные у крыс, показали, что в зоне воспаления, расположенной вокруг фокуса некроза, отмечается снижение перфузии с одновременным увеличением метаболизма аминокислот, глюкозы, холина и, соответственно, гиперфиксацией в этой области ^{18}F -фторэтилтирозина, ^{18}F -фтордезоксиглюкозы и ^{18}F -фторхолина [34]. Полученные данные позволяют предположить, что более широкое использование ПЭТ с ^{13}N -аммонием в нейроонкологической кли-

нике позволит увеличить эффективность диагностики опухолей головного мозга различной степени злокачественности, а также дифференциальной диагностики рецидивов злокачественных новообразований и участков лучевых повреждений.

Известно, что развитие опухолевого процесса в веществе головного мозга сопровождается выраженным в той или иной степени нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера [35]. Гематоэнцефалический барьер представляет собой комплекс, состоящий из эндотелиальных клеток капилляров, перицитов, астроглиальных клеток и периваскулярных макрофагов. Основной его функцией является поддержание гомеостаза головного мозга. Гематоэнцефалический барьер защищает нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную [36]. Иными словами, он выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из кровеносного русла в мозг поступают питательные вещества, а в обратном направлении выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани. Вследствие существования гематоэнцефалического барьера только определенные вещества могут попадать во внеклеточное вещество головного мозга [37]. Факторы роста опухоли повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера. Одним из важнейших сигнальных белков, увеличивающих его проницаемость и регулирующих процессы неангиогенеза, является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Исследование образцов опухолевой ткани головного мозга, полученных из операционного материала, показало сильную корреляцию между проницаемостью капилляров, объемом сосудистой сети опухоли и уровнем матричной РНК, кодирующей VEGF [1, 35].

Оценка состояния гематоэнцефалического барьера при опухолях головного мозга методами ядерной медицины стала возможной уже с 70-х годов прошлого века. С этой целью успешно применяются радиофармпрепараты, меченные ^{99m}Tc , в частности ^{99m}Tc -пертехнетат, накопление которого в области поражения гематоэнцефалического барьера [9]. В 1980-е гг. в зарубежной литературе появился ряд работ, свидетельствующих о возможности использования для этих целей позитронной эмиссионной томографии с генераторным РФП $^{82}\text{RbCl}$ [38–40]. Ион $^{82}\text{Rb}^+$ по своим физико-химическим и биологическим свойствам представляет аналог иона $^{42}\text{K}^+$ [38]. Основным механизмом, обеспечивающим аккумуляцию $^{82}\text{Rb}^+$ в опухолях головного мозга, является активный трансмембранный перенос иона $^{82}\text{Rb}^+$ с помощью Na^+/K^+ -насоса. В норме гематоэнцефалический барьер практически не проницаем для ионов K^+ . Транспорт калия через гематоэнцефалический барьер регулируется посредством АТФ-аз, расположенных на мембранах эндотелиоцитов [37]. При повреждении гематоэнцефалического барьера его проницаемость для ионов K^+ резко возрастает.

Одним из первых исследований, касающихся применения $^{82}\text{RbCl}$ для оценки состояния гематоэнцефалического барьера, была работа С.-К. Yen и Т.Ф. Vudinger [38]. В серии экспериментов на обезьянах авторы показали, что захват $^{82}\text{Rb}^+$ и $^{86}\text{Rb}^+$ в веществе мозга резко увеличивается при повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера путем инфузии в сонную артерию 3 М раствора мочевины. Эти же авторы обследовали с помощью ПЭТ с $^{82}\text{RbCl}$ 8 пациентов с различными гистологическими типами опухолей головного мозга. Сопоставление полученных ПЭ-томограмм с результатами КТ с контрастным усилением показало, что, как

правило, гиперфиксация РФП наблюдалась в образованиях, интенсивно накапливающих контрастный препарат при КТ. На основании анализа графиков время-активность удалось обнаружить, что в участках вещества мозга с интактным гематоэнцефалическим барьером концентрация $^{82}\text{Rb}^+$ достигала пика и затем резко снижалась, что отражало прохождение РФП через капилляры (капиллярная фаза). Затем активность уменьшалась более постепенно (фаза вымывания) до фонового уровня. В областях с поврежденным гематоэнцефалическим барьером, соответствующих расположению опухоли, характер кривых время-активности был совершенно иным. Активность быстро достигала пика, однако резкого снижения кривой, как в случае неизмененных участков головного мозга, не наблюдалось. После начального снижения активность РФП в опухоли оставалась постоянной, отражая накопление препарата в зоне повреждения гематоэнцефалического барьера.

В случае минимального нарушения гематоэнцефалического барьера у пациентов с опухолями головного мозга выход препарата в ткани оказался слабовыраженным. Эта фракция диагностического агента может визуализироваться, только если концентрация препарата, находящегося в крови, снизится до чрезвычайно низких значений. В связи с этим чувствительность ПЭТ с $^{82}\text{RbCl}$ в определении степени проницаемости гематоэнцефалического барьера выше по сравнению с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с препаратами, меченными ^{99m}Tc , так как последние характеризуются более медленным вымыванием из крови и относительно меньшим захватом в опухолевой ткани [38].

Отдельно стоит остановиться на тех случаях, когда гиперфиксация $^{82}\text{RbCl}$ наблюдается в опухолях, не накапливающих контрастный препарат по дан-

ным КТ или МРТ. Это явление может быть объяснено тем, что ионы Rb (так же как и TcO_4^-) меньше по размеру молекул контрастного вещества. В связи с этим при незначительном нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера ионы Rb могут беспрепятственно проникать в вещество мозга в отличие от более крупных молекул контрастных препаратов [39]. Эту гипотезу подтверждают результаты ряда исследований на животных с повреждением гематоэнцефалического барьера путем инфузии гиперосмолярных веществ [40, 41].

Вопрос о возможности косвенного определения злокачественности опухолей глиального ряда с помощью $^{82}\text{RbCl}$ по уровню его накопления в очаге поражения остается дискуссионным. В ранних работах, посвященных этой проблеме, было показано, что для глиом степень повреждения гематоэнцефалического барьера не коррелирует с выраженностью анаплазии опухолевых клеток по классификации J.F. Kernohan [38]. В нашем исследовании индекс накопления препарата был заметно выше в злокачественных глиальных опухолях по сравнению с доброкачественными (19,2 и 1,25 соответственно) [42]. Этот вопрос нуждается в дальнейшем детальном изучении в условиях эксперимента и клинических исследованиях.

Таким образом, очевидно, что позитронная эмиссионная томография является эффективным методом оценки гемодинамики опухолей головного мозга. С помощью ПЭТ можно изучать ключевые механизмы патогенеза опухолевого процесса, такие как уровень регионального мозгового кровотока, капиллярная перфузия, метаболизм опухолевой ткани, а также степень проницаемости гематоэнцефалического барьера. Все эти показатели оказывают существенное влияние на прогноз заболевания и оценку эффективности терапии. Полученные данные открывают ог-

ромные возможности для раннего выявления, дифференциальной диагностики, изучения биологических свойств опухоли и своевременной оценки эффективности проводимого лечения.

Литература

1. Das S., Marsden P.A. Angiogenesis in glioblastoma. *New Engl. J. Med.* 2013; 369: 1561–3.
2. Mustafa D., Swagemakers S., French P., Luider T.M., van der Spek P., Kremer A., Kros J.M. Structural and expression differences between the vasculature of pilocytic astrocytomas and glioblastomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72: 1171–81.
3. Jain R., Gutierrez J., Narang J. et al. In vivo correlation of tumor blood volume and permeability with histological and molecular angiogenic markers in gliomas. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 388–94.
4. Vaupel P., Kallinowski F., Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Research.* 1989; 49: 6449–65.
5. Wintermark M., Sesay M., Barber E. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J. Neuroradiol.* 2005; 32: 294–314.
6. Granov A., Tyutin L., Schwarz Th. (eds). Positron emission tomography. Heidelberg: Springer; 2013.
7. Jain R. Perfusion CT imaging of brain tumors: an overview. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 1570–7.
8. Aronen H.J., Pardo F.S., Kennedy D.N. et al. High microvascular blood volume is associated with high glucose uptake and tumor angiogenesis in human gliomas. *Clin. Cancer Research.* 2000; 6: 2189–200.
9. Schillaci O., Spanu A., Madeddu G. [^{99m}Tc] sestamibi and [^{99m}Tc] tetrofosmin in oncology: SPET and fusion imaging in lung cancer, malignant lymphomas and brain tumors. *Quart. J. Nucl. Med. Molec. Imag.* 2005; 49: 143–4.
10. Plate K.H., Breier G., Weich H.A. et al. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature.* 1992; 359: 845–8.
11. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am. J. Pathol.* 1995; 147: 9–19.
12. Kety S.S. Quantitative determination of cerebral blood flow in man. *Statist. Meth. Med. Research.* 1948; 1: 204–17.
13. Schmidt C.F., Kety S.S. Recent studies of cerebral blood flow and cerebral metabolism in man. *Transact. Assoc. Am. Physic.* 1947; 60: 52–8.
14. Kety S.S. The measurement of cerebral blood flow by means of inert diffuse tracers. *Keio J. Med.* 1994; 43: 9–14.
15. Landau W.M., Freygang W.H. Jr, Roland L.P., Sokoloff L., Kety S.S. The local circulation of the living brain; values in the unanesthetized and anesthetized cat. In: Transactions of the American Neurological Association. 1955–1956. 80th Meeting: 125–9.
16. Veall N., Mallett B.L. The Xe133 inhalation technique for regional cerebral blood flow studies. *Strahlentherapie Sonderb.* 1967; 65: 166–73.
17. Veall N., Mallett B.L. Regional cerebral blood flow determination by 133-Xe inhalation and external recording: the effect of arterial recirculation. *Clin. Science.* 1966; 30: 353–69.
18. Portnow L.H., Vaillancourt D.E., Okun M.S. The history of cerebral PET scanning: from physiology to cutting-edge technology. *Neurology.* 2013; 80: 952–6.
19. Herscovitch P., Markham J., Raichle M.E. Brain blood flow measured with intravenous H₂¹⁵O. Theory and error analysis. *J. Nucl. Med.* 1983; 24: 782–9.
20. Vallabhajosula S. Molecular imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. NY, USA: Springer.
21. Grüner J.M., Paamand R., Højgaard L., Law I. Brain perfusion CT compared with ¹⁵O-H₂O-PET in healthy subjects. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imag.* 2011; 1: 1–28.
22. Leenders K.L. PET: blood flow and oxygen consumption in brain tumors. Review. *J. Neurooncol.* 1994; 22: 269–73.
23. Grüner J.M., Paamand R., Kosteljanetz M., Broholm H., Højgaard L., Law I. Brain perfusion CT compared with ¹⁵O-H₂O PET in patients with primary brain tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imag.* 2012; 39: 1691–701.
24. Covarrubias D.J., Rosen B.R., Lev M.H. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist.* 2004; 9: 528–37.
25. Boxerman J.L., Hamberg L.M., Rosen B.R., Weisskoff R.M. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magnetic Reson. Med.* 1995; 34: 555–66.
26. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M., Ikushima I., Hirai T., Okuda T. et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *Am. J. Roengenol.* 1998; 171: 1479–86.
27. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M., Ushio Y., Takahashi M. Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1306–15.
28. Leenders K.L., Beaney R.P., Brooks D.J., Lammertsma A.A., Heather J.D., McKenzie C.G. Dexamethasone treatment of brain tumor patients: effects on regional cerebral blood flow, blood volume, and oxygen utilization. *Neurology.* 1985; 35: 1610–6.
29. Phelps M.E., Hoffman E.J., Coleman R.E., Welch M.J., Raichle M.E., Weiss E.S. et al. Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. *J. Nucl. Med.* 1976; 17: 603–12.
30. Xiangsong Z., Changhong L., Weian C., Dong Z. PET imaging of cerebral astrocytoma with ¹³N-ammonia. *J. Neurooncol.* 2006; 78: 145–51.
31. Xiangsong Z., Weian C. Differentiation of recurrent astrocytoma from radiation necrosis: a pilot study with ¹³N-NH₃ PET. *J. Neurooncol.* 2007; 82: 305–11.
32. Pilkington G.J., Lantos P.L. The role of glutamine synthetase in the diagnosis of cerebral tumours. *Neuropathol. Applied Neurobiol.* 1982; 8: 227–36.
33. Akimoto J., Itoh H., Miwa T., Ikeda K. Immunohistochemical study of glutamine synthetase expression in early glial development. *Brain Research Develop. Brain Research.* 1993; 72: 9–14.
34. Spaeth N., Wyss M.T., Weber B., Scheidegger S., Lutz A., Verwey J. et al. Uptake of ¹⁸F-fluorocholine, ¹⁸F-fluoroethyl-L-tyrosine, and ¹⁸F-FDG in acute cerebral radia-

- tion injury in the rat: implications for separation of radiation necrosis from tumor recurrence. *J. Nucl. Med.* 2004; 45: 1931–8.
35. Provenzale J.M., Mukundan S., Dewhirst M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *Am. J. Roengenol.* 2005; 185: 763–7.
 36. Pinzón-Daza M.L., Campia I., Kopecka J., Garzón R., Ghigo D., Riganti C. Nanoparticle- and liposome-carried drugs: new strategies for active targeting and drug delivery across blood-brain barrier. *Current Drug Metabolism.* 2013; 14: 625–40.
 37. Laamertsma Brooks D.J., Beaney R.P., Laamertsma A.A., Leenders K.L., Horlock P.L., Kensett M.J. et al. Quantative measurement of blood-brain barrier permeability using rubidium-82 and positron emission tomography. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.* 1984; 4: 535–45.
 38. Yen C-K., Yano Y., Budinger T.F., Friedland R.P., Derenzo S.E., Huesman R.H., O'Brien H.A. Brain tumor evaluation using Rb-82 and positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* 1982; 23: 532–7.
 39. Lammertsma A.A., Brooks D.J., Frackowiak R.S.J., Heather J.D., Jones T. A method to quantitate the fractional extraction of rubidium 82 across the blood-brain barrier using positron emission tomography. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.* 1984; 4: 523–34.
 40. Studer R.K., Welch D.M., Siegel B.A. Transient alteration of the blood-brain barrier: effect of hypertonic solutions administered via carotid artery injection. *Exp. Neurol.* 1974; 44: 266–73.
 41. Thompson A.M. Hyperosmotic effects on brain uptake of non-electrolytes. In: Crone C., Lassen N.A. (eds). *Capillary Permeability*. Copenhagen: Munksgaard; 1969: 459–68.
 42. Гранов А.М., Тютин Л.А., Костеников Н.А., Рыжкова Д.В., Жуйков Б.Л., Мостова М.И. и др. Первый опыт использования $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ генератора в онкологической клинике. *Лучевая диагностика и терапия.* 2012; 4: 31–9.
 2. Mustafa D., Swagemakers S., French P., Luijder T.M., van der Spek P., Kremer A., Kros J.M. Structural and expression differences between the vasculature of pilocytic astrocytomas and glioblastomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72: 1171–81.
 3. Jain R., Gutierrez J., Narang J. et al. In vivo correlation of tumor blood volume and permeability with histological and molecular angiogenic markers in gliomas. *Am. J. Neuro-radiol.* 2011; 32: 388–94.
 4. Vaupel P., Kallinowski F., Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Research.* 1989; 49: 6449–65.
 5. Wintermark M., Sesay M., Barber E. et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J. Neuroradiol.* 2005; 32: 294–314.
 6. Granov A., Tyutin L., Schwarz Th. (eds). *Positron emission tomography*. Heidelberg: Springer; 2013.
 7. Jain R. Perfusion CT imaging of brain tumors: an overview. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 1570–7.
 8. Aronen H.J., Pardo F.S., Kennedy D.N. et al. High microvascular blood volume is associated with high glucose uptake and tumor angiogenesis in human gliomas. *Clin. Cancer Research.* 2000; 6: 2189–200.
 9. Schillaci O., Spanu A., Madeddu G. [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibi and [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] tetrofosmin in oncology: SPET and fusion imaging in lung cancer, malignant lymphomas and brain tumors. *Quart. J. Nucl. Med. Molec. Imag.* 2005; 49: 143–4.
 10. Plate K.H., Breier G., Weich H.A. et al. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature.* 1992; 359: 845–8.
 11. Weidner N. Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. *Am. J. Pathol.* 1995; 147: 9–19.
 12. Kety S.S. Quantitative determination of cerebral blood flow in man. *Statist. Meth. Med. Research.* 1948; 1: 204–17.
 13. Schmidt C.F., Kety S.S. Recent studies of cerebral blood flow and cerebral metabolism in man. *Transact. Assoc. Am. Physic.* 1947; 60: 52–8.
 14. Kety S.S. The measurement of cerebral blood flow by means of inert diffuse tracers. *Keio J. Med.* 1994; 43: 9–14.
 15. Landau W.M., Freygang W.H. Jr, Roland L.P., Sokoloff L., Kety S.S. The local circulation of the living brain; values in the unanesthetized and anesthetized cat. In: *Transactions of the American Neurological Association.* 1955–1956. 80th Meeting: 125–9.
 16. Veall N., Mallett B.L. The Xe133 inhalation technique for regional cerebral blood flow studies. *Strahlentherapie Sonderb.* 1967; 65: 166–73.
 17. Veall N., Mallett B.L. Regional cerebral blood flow determination by 133-Xe inhalation and external recording: the effect of arterial recirculation. *Clin. Science.* 1966; 30: 353–69.
 18. Portnow L.H., Vaillancourt D.E., Okun M.S. The history of cerebral PET scanning: from physiology to cutting-edge technology. *Neurology.* 2013; 80: 952–6.
 19. Herscovitch P., Markham J., Raichle M.E. Brain blood flow measured with intravenous H_2^{15}O . Theory and error analysis. *J. Nucl. Med.* 1983; 24: 782–9.
 20. Vallabhajosula S. *Molecular imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT*. NY, USA: Springer.
 21. Grüner J.M., Paamand R., Højgaard L., Law I. Brain perfusion CT compared with ^{15}O - H_2O -PET in healthy subjects. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imag.* 2011; 1: 1–28.
 22. Leenders K.L. PET: blood flow and oxygen consumption in brain tumors. Review. *J. Neurooncol.* 1994; 22: 269–73.
 23. Grüner J.M., Paamand R., Kosteljanetz M., Broholm H., Højgaard L., Law I. Brain perfusion CT compared with ^{15}O - H_2O PET in patients with primary brain tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imag.* 2012; 39: 1691–701.
 24. Covarrubias D.J., Rosen B.R., Lev M.H. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist.* 2004; 9: 528–37.
 25. Boxerman J.L., Hamberg L.M., Rosen B.R., Weisskoff R.M. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magnetic Reson. Med.* 1995; 34: 555–66.
 26. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M., Ikushima I., Hirai T., Okuda T.

References

1. Das S., Marsden P.A. Angiogenesis in glioblastoma. *New Engl. J. Med.* 2013; 369: 1561–3.

- et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *Am. J. Roengenol.* 1998; 171: 1479–86.
27. Sugahara T., Korogi Y., Kochi M., Ushio Y., Takahashi M. Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1306–15.
 28. Leenders K.L., Beaney R.P., Brooks D.J., Lammertsma A.A., Heather J.D., McKenzie C.G. Dexamethasone treatment of brain tumor patients: effects on regional cerebral blood flow, blood volume, and oxygen utilization. *Neurology.* 1985; 35: 1610–6.
 29. Phelps M.E., Hoffman E.J., Coleman R.E., Welch M.J., Raichle M.E., Weiss E.S. et al. Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. *J. Nucl. Med.* 1976; 17: 603–12.
 30. Xiangsong Z., Changhong L., Weian C., Dong Z. PET imaging of cerebral astrocitoma with ¹³N-ammonia. *J. Neurooncol.* 2006; 78: 145–51.
 31. Xiangsong Z., Weian C. Differentiation of recurrent astrocytoma from radiation necrosis: a pilot study with ¹³N-NH₃ PET. *J. Neurooncol.* 2007; 82: 305–11.
 32. Pilkington G.J., Lantos P.L. The role of glutamine synthetase in the diagnosis of cerebral tumours. *Neuropathol. Applied Neurobiol.* 1982; 8: 227–36.
 33. Akimoto J., Itoh H., Miwa T., Ikeda K. Immunohistochemical study of glutamine synthetase expression in early glial development. *Brain Research Develop. Brain Research.* 1993; 72: 9–14.
 34. Spaeth N., Wyss M.T., Weber B., Scheidegger S., Lutz A., Verwey J. et al. Uptake of ¹⁸F-fluorocholine, ¹⁸F-fluoroethyl-L-tyrosine, and ¹⁸F-FDG in acute cerebral radiation injury in the rat: implications for separation of radiation necrosis from tumor recurrence. *J. Nucl. Med.* 2004; 45: 1931–8.
 35. Provenzale J.M., Mukundan S., Dewhirst M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *Am. J. Roengenol.* 2005; 185: 763–7.
 36. Pinzón-Daza M.L., Campia I., Kopecka J., Garzón R., Ghigo D., Riganti C. Nanoparticle- and liposome-carried drugs: new strategies for active targeting and drug delivery across blood-brain barrier. *Current Drug Metabolism.* 2013; 14: 625–40.
 37. Laamertsma Brooks D.J., Beaney R.P., Laamertsma A.A., Leenders K.L., Horlock P.L., Kensett M.J. et al. Quantative measurement of blood-brain barrier permeability using rubidium-82 and positron emission tomography. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.* 1984; 4: 535–45.
 38. Yen C-K., Yano Y., Budinger T.F., Friedland R.P., Derenzo S.E., Huesman R.H., O'Brien H.A. Brain tumor evaluation using Rb-82 and positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* 1982; 23: 532–7.
 39. Lammertsma A.A., Brooks D.J., Frackowiak R.S.J., Heather J.D., Jones T. A method to quantitate the fractional extraction of rubidium 82 across the blood-brain barrier using positron emission tomography. *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.* 1984; 4: 523–34.
 40. Studer R.K., Welch D.M., Siegel B.A. Transient alteration of the blood-brain barrier: effect of hypertonic solutions administered via carotid artery injection. *Exp. Neurol.* 1974; 44: 266–73.
 41. Thompson A.M. Hyperosmotic effects on brain uptake of non-electrolytes. In: Crone C., Lassen N.A. (eds). *Capillary Permeability.* Copenhagen: Munksgaard; 1969: 459–68.
 42. Granov A.M., Tyutin L.A., Kostnikov N.A., Ryzhkova D.V., Zhuykov B.L., Mostova M.I. et al. First experience of ⁸²Sr/⁸²Rb generator using in oncology practice. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2012; 4: 31–9 (in Russian).

Поступила 10.02.2014