

<https://doi.org/10.52560/2713-0118-2021-4-34-48>

## Сопоставление совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с $^{11}\text{C}$ -метионином и индекса пролиферации Ki-67 в оценке агрессивности церебральных глиом

Т. Ю. Скворцова<sup>\*,1,3</sup>, Ж. И. Савинцева<sup>1</sup>, Д. В. Захс<sup>1</sup>, А. Ф. Гурчин<sup>1</sup>,  
А. И. Холявин<sup>1</sup>, Ю. М. Забродская<sup>2</sup>, Т. Н. Трофимова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН (ИМЧ РАН), Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ)

### Correlation of $^{11}\text{C}$ -Methionine Combined Positron Emission and Computed Tomography and Ki-67 Proliferation Index in Pretreatment Assessment of Cerebral Gliomas

T. Yu. Skvortsova<sup>\*,1,3</sup>, Zh. I. Savintceva<sup>1</sup>, D. V. Zakhs<sup>1</sup>, A. F. Gurchin<sup>1</sup>,  
A. I. Kholiyavin<sup>1</sup>, Yu. M. Zabrodskaya<sup>2</sup>, T. N. Trofimova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> N. P. Bechtereva Institute of the human brain of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

<sup>2</sup> A. L. Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of Federal State Budgetary Institution «V. A. Almazov National Medical Research Centre», Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University

### Реферат

Целью работы было изучение зависимости между скоростью транспорта и метаболизма аминокислот в церебральных глиомах, измеренной при предоперационной совмещенной позитронно-

*\* Скворцова Татьяна Юрьевна*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН, доцент образовательного и научно-клинического центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» СПбГУ. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 9. Тел.: +7 (921) 582-45-47. Электронная почта: tanya@ihb.spb.ru ORCID.org/0000-0003-0598-7576

*Skvortsova Tatiana Yurievna*, Ph. D. Med., Senior Researcher of Neuroimaging Laboratory, IHB RAS, Associate Professor of the Clinical Research and Education Center «Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine», St. Petersburg State University. Address: 9, ul. Academica Pavlova, St. Petersburg, 197376, Russia. Phone number: +7 (921) 582-45-47. E-mail: tanya@ihb.spb.ru ORCID.org/0000-0003-0598-7576

эмиссионной и компьютерной томографии с  $^{11}\text{C}$ -метионином (ПЭТ-Мет), и пролиферативной активностью опухоли по результатам иммуногистохимического исследования экспрессии антигена Ki-67.

Ретроспективному анализу подвергнуты результаты ПЭТ-Мет 236 взрослых больных с глиальными опухолями головного мозга до начала лечения. У всех пациентов диагноз был верифицирован при патогистологическом и иммуногистохимическом исследованиях операционного материала. Оценка интенсивности захвата  $^{11}\text{C}$ -метионина базировалась на вычислении индекса накопления (ИНмет), который рассчитывали путем деления накопленной активности радиофармпрепарата в опухоли (область интереса диаметром 10 мм) на величину активности в контралатеральной коре головного мозга. Для анализа взаимосвязи между ИНмет и экспрессией маркера Ki-67 использован корреляционный анализ.

Анализ результатов показал, что ИНмет возрастает с увеличением агрессивности глиальной опухоли. Значимые различия ИНмет выявлены между глиомами II и III степени злокачественности, равно так и между опухолями III и IV степени анаплазии ( $p < 0,001$ ). ИНмет был выше в олигодендроглиальных опухолях по сравнению с диффузными астроцитомами ( $p < 0,001$ ), но различия не были связаны с пролиферативной активностью этих опухолей. Корреляционный анализ выявил значимую корреляцию между ИНмет и экспрессией Ki-67 ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ , Spearman rank test). При отдельном анализе гистологических подгрупп значимая корреляция между ИНмет и индексом Ki-67 была найдена для астроцитом ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), олигодендроглиом ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ) и смешанных глиом ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ). При анализе подгрупп глиом в зависимости от степени их анаплазии корреляция установлена только для подгруппы злокачественных глиом ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Внутрисубъектное сопоставление обоих биомаркеров установило расхождение между ИНмет и индексом Ki-67 в 22 % глиом (высокий ИН и низкая экспрессия Ki-67 и наоборот), что может быть обусловлено особенностями биологии глиом либо техническими причинами.

ИНмет в глиальных опухолях головного мозга коррелирует с их пролиферативной активностью, что обосновывает использование ПЭТ-Мет для предоперационного суждения о степени злокачественности опухоли. При расхождении данных двух рассматриваемых методов следует опираться на тот показатель, который предполагает более высокую агрессивность опухоли.

**Ключевые слова:** перфузионная компьютерная томография, острый панкреатит, панкреонекроз.

## Abstract

The purpose of the study was to explore the correlation between  $^{11}\text{C}$ -methionine (Met) uptake measured by combined positron emission and computed tomography (PET/CT) in newly diagnosed cerebral gliomas and tumor proliferative activity as measured by Ki-67 labeling index (Ki-67 LI).

The results of PET/CT with  $^{11}\text{C}$ -methionine (PET-Met) of 236 adult patients with pretreated glial brain tumors were included in retrospective analysis. The final diagnosis of glioma according to WHO classification of CNS tumors (2007) was based on both histology and immunohistochemistry using Ki-67 antibodies. On PET-Met tumor-to normal brain uptake ratio (TBR) was calculated by dividing maximum Met uptake in the tumor (hot spot 10 mm in diameter) to activity concentration in the contralateral cortex. The Spearman rank correlation test was used to analyze the relationships between TBR and Ki-67 LI.

PET-Met analysis showed that TBR increases with an increase in the aggressiveness of the glial tumor. The differences of TBR values between gliomas grade II vs III and grade III vs IV were significant ( $p < 0,001$ ). Among grades II-III gliomas Met uptake was significantly higher in oligodendroglial and mixed gliomas than in astrocytomas ( $p < 0,001$ ), but the differences did not depend on Ki-67 LI. Correlation analysis demonstrated significant correlation between Ki-67 LI and TBR values ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ , Spearman rank test). With analyzing glioma subgroups TBR values correlated with Ki-67 LI in diffuse astrocytomas ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), oligodendrogliomas ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ), oligoastrocytomas ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ) and in high-grade gliomas ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ) but not in low-grade gliomas. Comparison between TBR value and Ki-67 LI in each glioma showed a lack of coincidence in 22 % of cases (high Met uptake but low Ki-67 LI and vice versa). The main reasons for such discrepancies were tumor molecular biology or incorrect biopsy target.

Met uptake in diffuse gliomas correlates with proliferative activity which justifies the use of PET-Met for glioma grading. In case of mismatch between two biomarkers one should rely on the indicator that implies a higher aggressiveness of the glioma.

**Key words:** Positron-Emission Tomography,  $^{11}\text{C}$ -Methionine, Glioma, Brain, Proliferative Index, Ki-67 Labeling Index.

## Актуальность

Глиальные опухоли представляют вторую по частоте встречаемости группу среди всех первичных опухолей головного мозга, но составляют подавляющее большинство среди их злокачественных форм [7].

Их диагностику можно условно разделить на 2 этапа.

I этап — применение неинвазивных методик, среди которых первое место занимает магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием контрастного вещества. МРТ, имеющая высокое пространственное разрешение и превосходную тканевую чувствительность, является методом выбора для обнаружения и дифференциального диагноза опухолей головного мозга, но может быть ограничена в определении гистоструктуры и биологической агрессивности церебральных глиом, оценке их распространенности и гистологической неоднородности. Более углубленное понимание опухоли требует дополнительной информации о патофизиологии опухолевого заболевания. Наряду с МРТ в последние десятилетия важную роль в первичной диагностике церебральных глиом играет позитронно-эмиссионная томография в комбинации с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с радиотрейсерами класса аминокислот [6]. Большинство глиом характеризуются активацией транспорта и метаболизма аминокислот, что отличает их от нормального вещества

мозга и позволяет визуализировать опухолевый процесс. Наиболее известным радиофармпрепаратом (РФП) из группы аминокислот является  $^{11}\text{C}$ -метионин.

II этап диагностики включает в себя непосредственное исследование образцов опухолевой ткани после хирургического лечения или стереотаксической биопсии с определением гистоструктуры опухоли, степени ее злокачественности с формулировкой окончательного диагноза согласно классификации ВОЗ. В дополнение к стандартной патоморфологической оценке гистоструктуры церебральной опухоли активно применяются дополнительные маркеры, позволяющие уточнить биологическую активность опухолевого поражения и определить его прогноз. Одним из важных компонентов фенотипа опухоли является ее пролиферативная активность. Антигены, экспрессия которых связана с клеточным циклом, ассоциированы с клеточным ядром — структурой, активно участвующей в процессе деления клеток. Наиболее известным из ядерных антигенов является белок Ki-67. Антиген Ki-67 был первоначально определен с помощью моноклонального антитела Ki-67, которое было получено путем иммунизации мышей ядрами клеточной линии лимфомы Ходжкина L428 [2]. Последующее изучение показало, что белок Ki-67 присутствует в ядрах клеток, находящихся во всех активных фазах клеточного цикла, но отсутствует

в клетках в состоянии покоя (G0-период), следовательно, экспрессия белка Ki-67 прямо отражает определенное физиологическое состояние клетки.

Факт экспрессии антигена Ki-67 во всех пролиферирующих клетках сделал этот белок полезным маркером для определения фракции роста данной клеточной популяции. Фракция Ki-67-позитивных клеток, иными словами, индекс мечения этого пролиферативного маркера (индекс Ki-67) часто коррелирует с клиническим течением онкологического заболевания, включая опухоли ЦНС [1].

Считается, что совместное определение патоморфологической картины опухоли и экспрессии Ki-67 дает объективное представление о степени злокачественности глиальной опухоли и прогнозе заболевания. Изучение взаимосвязи между неинвазивным исследованием скорости транспорта аминокислот в церебральных глиомах и их пролиферативной активностью поможет уточнить роль ПЭТ/КТ в формировании предоперационного суждения о биологической агрессивности глиомы.

**Цель:** изучение корреляционной зависимости между скоростью транспорта и метаболизма аминокислот в церебральных глиомах, измеренной при предоперационной ПЭТ/КТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином (ПЭТ-Мет), и пролиферативной активностью опухоли по результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ) экспрессии антигена Ki-67 в образцах опухоли после хирургического вмешательства.

## Материалы и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты результаты ПЭТ-Мет 236 больных (111 мужчин и 125 женщин) в возрасте

от 18 до 75 лет (медиана 40 лет) с глиальными опухолями головного мозга до начала лечения. У всех пациентов диагноз был верифицирован при патогистологическом исследовании операционного материала. Согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС (2007), новообразования подразделялись на астроцитарные глиомы ( $n = 182$ ), среди них диффузная астроцитома Grade II ( $n = 101$ ), анапластическая астроцитома Grade III ( $n = 54$ ) и глиобластома Grade IV ( $n = 22$ ), а также пилоцитарная астроцитома ( $n = 2$ ) и плеоморфная ксантоастроцитома ( $n = 3$ ). У 54 больных диагностированы олигодендроглиальные и смешанные глиомы Grade II ( $n = 23/13$ ) или Grade III ( $n = 12/6$ ). К доброкачественным (Grade I–II) были отнесены 142 глиомы, и 94 опухоли демонстрировали злокачественный фенотип (Grade III–IV).

ПЭТ-исследования выполнены на совмещенном ПЭТ/КТ-сканере компании Philips (Нидерланды), включающем позитронно-эмиссионный томограф GEMINI TF, комбинированный с рентгеновским компьютерным томографом, имеющим 16-срезовую конфигурацию. Сканирование продолжительностью 10 мин начиналось через 10 мин после внутривенного введения 220–370 МБк  $^{11}\text{C}$ -метионина. Радиофармпрепарат L-[метил- $^{11}\text{C}$ ]метионин синтезировали в радиохимической лаборатории нашего института путем метилирования L-гомоцистеинтиолактона с выделением конечного продукта методом твердофазной экстракции. Анализ результатов осуществляли на диагностической рабочей станции томографа и с помощью программного пакета PhilipsIntelliSpace Portal 8,0. Оценка интенсивности захвата  $^{11}\text{C}$ -метионина базировалась на вычислении индекса накопления (ИН-

мет), который рассчитывали путем деления накопленной активности РФП в опухоли на величину активности в референтном участке, который располагали в контралатеральной коре головного мозга.

Все больные после комплексного обследования подверглись стереотаксической биопсии опухоли или хирургической резекции. Биоптаты фиксировали 10 %-ным нейтральным формалином, обезвоживали стандартным способом и заливали в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование пролиферативной активности проводилось иммуногистохимическим (ИГХ) методом с использованием моноклональных антител к антигену Ki-67, системы визуализации EnVision (Dako). Положительная ИГХ-реакция проявлялась в виде коричневого ядерного окрашивания, оценка результата реакции проводилась путем подсчета количества окрашенных ядер (%) на 100 клеток в 10 полях зрения в каждом случае, с последующим формулированием патогистологического заключения.

Статистический анализ включал описательную статистику для всех переменных: вычисление групповых средних значений, стандартного отклонения, медианы, 95 %-ных доверительных интервалов среднего и крайних величин разброса данных.

Критерий Шапиро — Уилка показал отличия распределений биомаркеров от нормального, поэтому для анализа данных были выбраны непараметрические критерии. Для оценки значимости различий количественных показателей между подгруппами был использован критерий Манна — Уитни (Mann — Whitney U test). Для поиска корреля-

ции между двумя количественными переменными использован коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank test). Уровень  $p < 0,05$  рассматривался как значимый.

Кроме статистического анализа мы сопоставили результаты ПЭТ/КТ и ИГХ у каждого пациента на предмет соответствия между ПЭТ-синдромом предполагаемой гистоструктуры (степени злокачественности) глиомы и ее пролиферативной активностью с учетом патоморфологического диагноза. Результат рассматривали как совпадающий в случае соответствия ИНмет верифицированной гистоструктуре глиомы и индексу Ki-67. При индексе пролиферации менее 7 % совпадающее значение ИНмет для астроцитарных опухолей не должно было превышать 1,9.

С учетом более высокого захвата  $^{14}\text{C}$ -метионина в олигодендроглиомах для них пороговое значение ИНмет было увеличено до 2,6. При индексе Ki-67 выше 7 %, типичном для высокой степени анаплазии, для совпадений были приняты значения ИНмет  $\geq 1,9$ . При индексе Ki-67, равном 7 % (в единичных случаях до 10 %), ориентиром было соответствие величины ИНмет гистологической степени анаплазии глиомы.

При отсутствии соответствия между ИНмет и индексом Ki-67 результаты относили к расхождению между биомаркерами. Расхождения могли быть двух типов: высокий ИНмет в глиоме, характерный для злокачественного процесса, и низкая пролиферативная активность или низкий ИНмет и высокий индекс Ki-67.

## Результаты и их обсуждение

На первом этапе работы были уточнены основные характеристики накопления

<sup>11</sup>C-метионина в глиальных опухолях разной структуры, которые суммированы в таблице.

При рассмотрении глиом, согласно степени их злокачественности, установлено, что в глиомах Grade II ИНмет составил  $1,69 \pm 0,64$  (среднее и стандартное отклонение), в глиомах Grade III —  $2,43 \pm 1,07$  и достигал  $3,52 \pm 1,06$  в глиобластомах. Анализ пролиферативной активности в доброкачественных и злокачественных глиомах подтвердил высокую экспрессию антигена Ki-67 в злокачественных глиомах (среднее значение и его стандартное отклонение составили  $14 \pm 9 \%$ , медиана  $10 \%$ ) по сравнению с доброкачественными опухолями (среднее значение и стандартное отклонение составили  $5 \pm 2 \%$ , медиана  $5 \%$ ). Различия ИНмет между глиомами Grade II-III были значимы ( $p < 0,00001$ ), равно так и между опухолями Grade III-IV ( $p < 0,0001$ ). ИНмет был значимо выше в олигодендроглиальных глиомах по сравнению с диффузными астроцитомами ( $p < 0,001$ ), смешанные глиомы занимали промежуточное положение (рис. 1, а, б). Различия между гистологическими подгруппами глиом

сохранялись и при анализе опухолей только низкой степени злокачественности ( $p = 0,0002$ ). В глиомах III степени злокачественности более высокий захват РФП также наблюдался в анапластических олигодендроглиомах ( $p = 0,004$ ). Значимых различий индекса Ki-67 между астроцитарными и олигодендроглиальными опухолями не установлено как по всей выборке ( $p = 0,3$ ), так и при отдельном анализе доброкачественных и злокачественных глиом ( $p > 0,1$ ).

При анализе корреляции между ИНмет и экспрессией Ki-67 установлено, что интенсивность транспорта и метаболизма аминокислот в глиальных опухолях возрастает параллельно с увеличением их пролиферативной активности, что документируется значимой корреляцией между индексом пролиферации и ИНмет ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ). При отдельном анализе гистологических подгрупп значимая корреляция между ИНмет и индексом Ki-67 была найдена для всех видов глиом (рис. 2, а – в). Интенсивность захвата <sup>11</sup>C-метионина коррелировала с пролиферативной активностью в астроцитарных глиомах ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), в олигоастроцитомах

#### Индекс накопления <sup>11</sup>C-метионина в гистологических подгруппах глиом

Вид глиомы	Grade	Статистический показатель			
		Среднее и ст. откл. ( $M \pm \sigma$ )	95 %-ный ДИ среднего	Медиана ( $M_c$ )	Разброс
Астроцитарные опухоли	I-II (n = 106)	$1,59 \pm 0,56$	1,48–1,70	1,52	0,7–3,36
	III-IV (n = 76)	$2,60 \pm 1,17$	2,33–2,87	2,36	1,0–6,30
Олигодендроглиальные опухоли	II (n = 23)	$2,22 \pm 0,81$	1,85–2,59	2,20	1,0–4,70
	III (n = 12)	$3,00 \pm 1,09$	2,33–3,66	2,82	1,71–5,10
Смешанные глиомы	II (n = 13)	$1,67 \pm 0,63$	1,30–2,02	1,46	1,0–2,90
	III (n = 6)	$2,80 \pm 0,92$	1,66–3,77	2,37	1,80–4,50

Примечание: ДИ – доверительный интервал, стандартное отклонение.

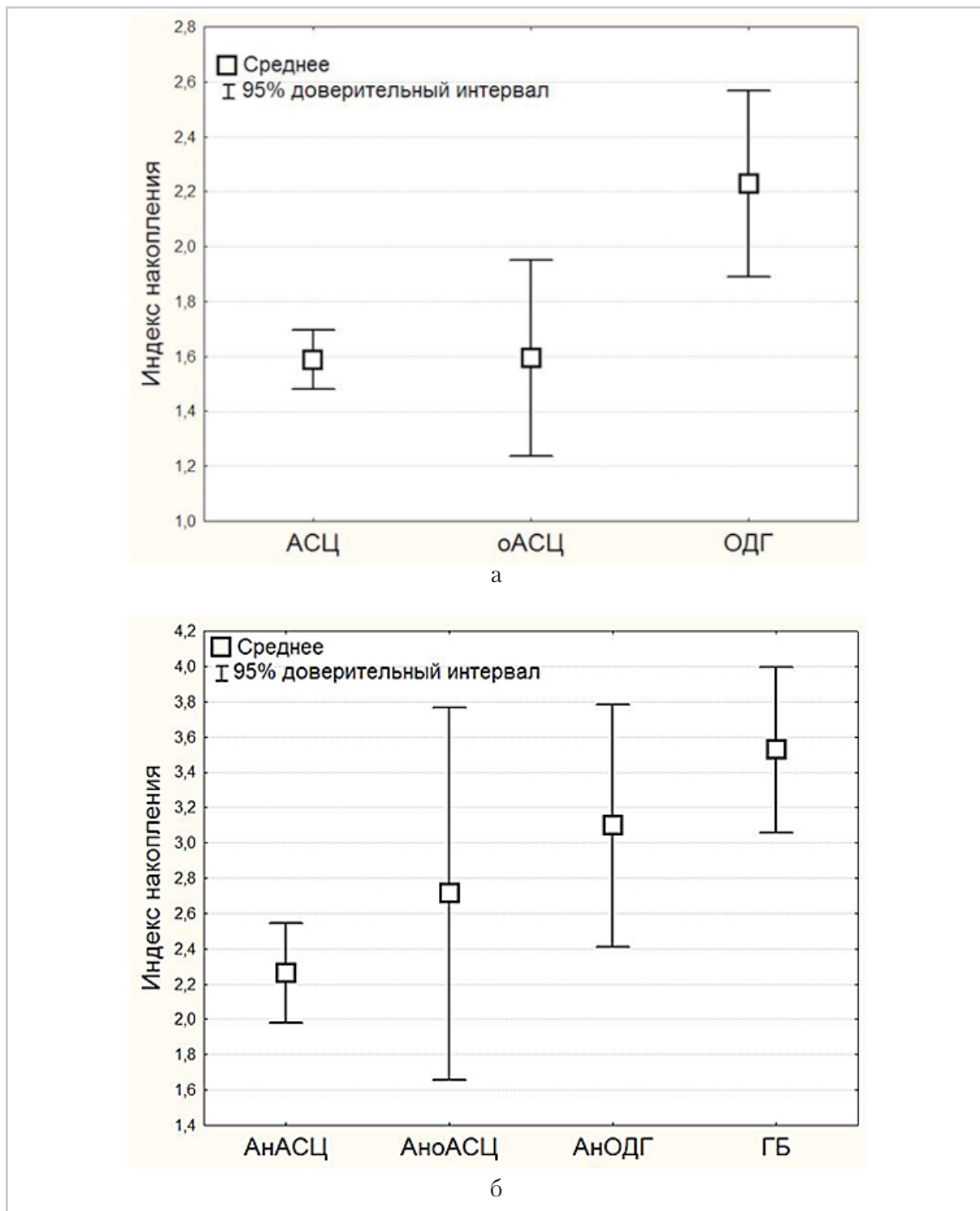


Рис. 1. Индекс накопления <sup>14</sup>С-метионина (среднее и 95 %-ный доверительный интервал среднего) в доброкачественных (а) и злокачественных глиомах (б), где АСЦ – астроцитарные опухоли; ОДГ – олигодендроглиальные опухоли; оАСЦ – смешанные глиомы (олигоастроцитомы); АнаСЦ – анапластические астроцитомы; АноАСЦ – анапластические олигоастроцитомы; АноДГ – анапластические олигодендроглиомы; ГБ – глиобластомы

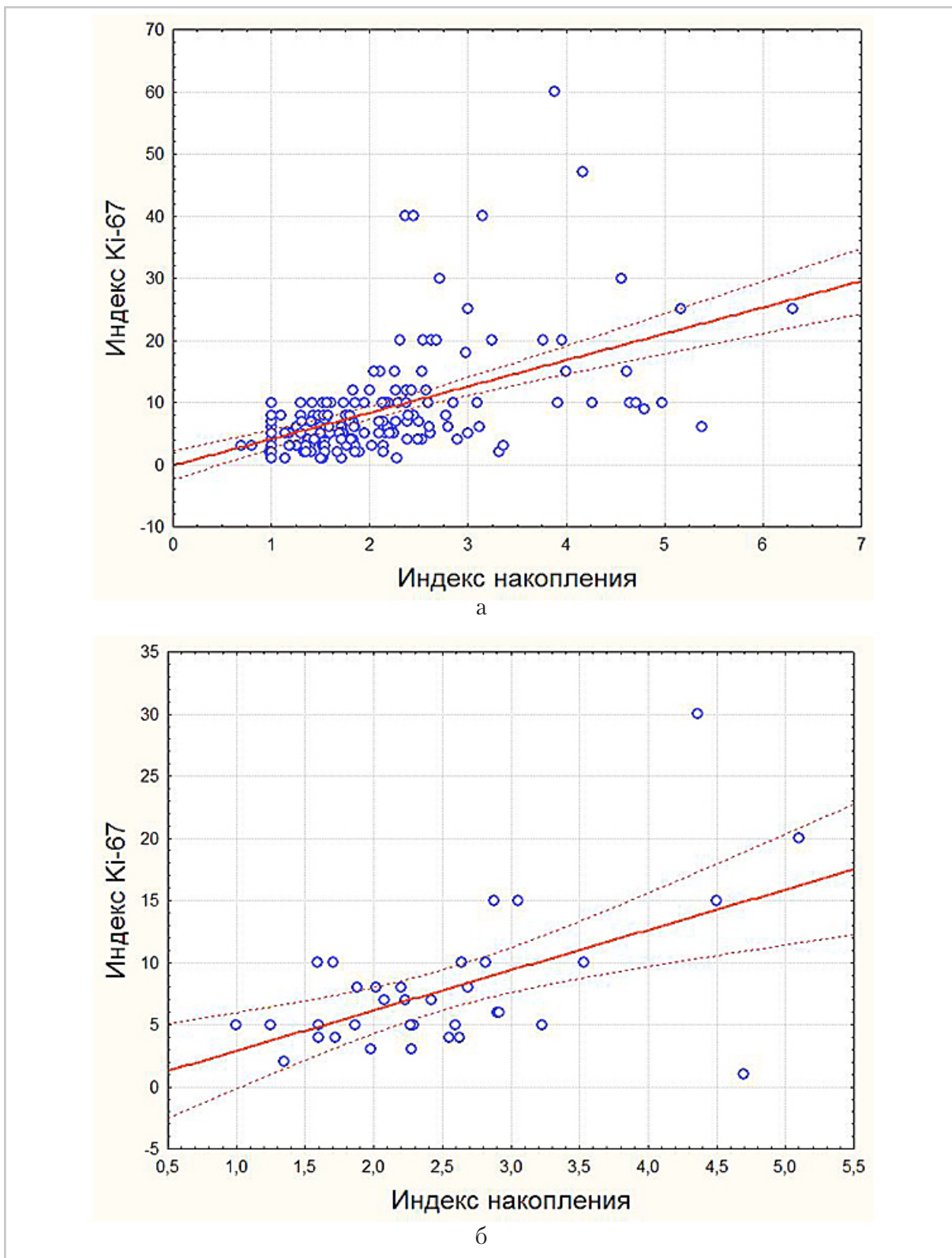


Рис. 2. Графики зависимости между индексом накопления  $^{11}\text{C}$ -метионина и индексом Ki-67 в астроцитарных (а) и олигодендроглиальных (б) опухолях (продолжение)



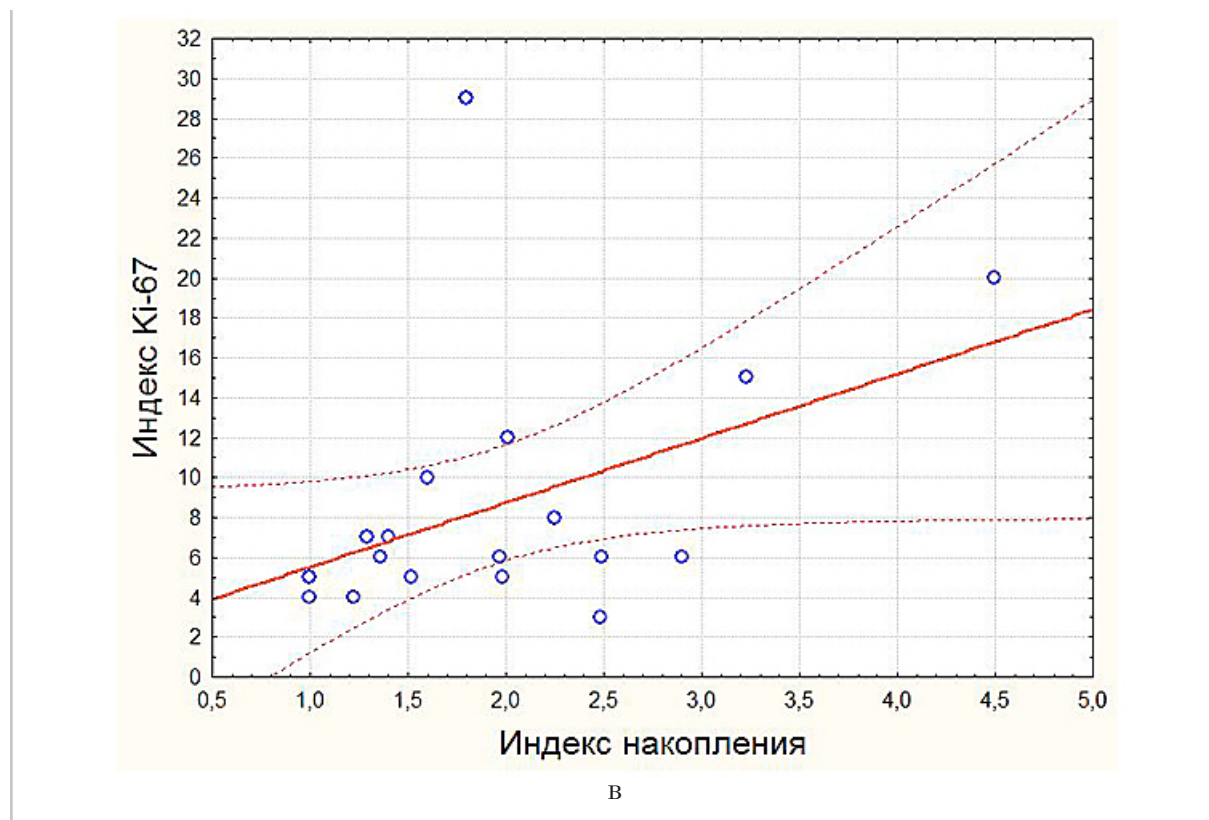


Рис. 2. Графики зависимости между индексом накопления  $^{11}\text{C}$ -метионина и индексом Ki-67 в смешанных опухолях ( $\vartheta$ ) (окончание)

( $r = 0,47$ ,  $p < 0,05$ ), чуть ниже этот показатель был для олигодендроглиальных опухолей ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ). При анализе подгрупп глиом в зависимости от степени их анаплазии слабая значимая корреляция между ИНмет и индексом Ki-67 установлена только для подгруппы злокачественных глиом ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,0001$ ). Внутри подгруппы доброкачественных глиом зависимость между биомаркерами не обнаружена ( $r = 0,10$ ,  $p = 0,23$ ), что было справедливым также при внутригрупповом анализе астроцитом, олигодендроглиом или олигоастроцитом низкой степени злокачественности.

Внутрисубъектное сопоставление ИНмет в глиоме и экспрессии ядерного антигена Ki-67 в образцах опухоли показало, что у большинства больных

(78 %) суждение об агрессивности глиомы по каждому из ее маркеров совпало (рис. 3, 4).

Однако в 22 % ( $n = 52$ ) наблюдений имелось существенное расхождение между двумя биомаркерами. В 29 наблюдениях высокий ИН  $^{11}\text{C}$ -метионина был характерен для злокачественной глиомы, однако ИГХ установила низкую пролиферативную активность опухоли (рис. 5). В 23 наблюдениях, наоборот, низкое значение ИНмет не соответствовало высокой экспрессии Ki-67 и отнесению глиомы к III степени злокачественности (рис. 6).

В нашей выборке не найдено расхождений между изучаемыми показателями при рассмотрении глиобластом, но их общее количество было небольшое ( $n = 22$ ).

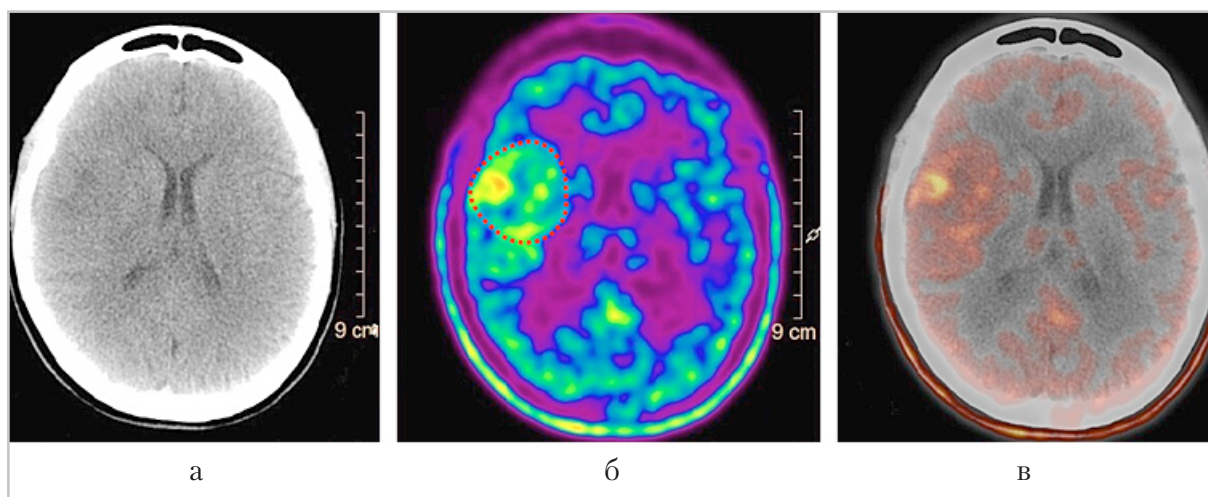


Рис. 3. КТ-, ПЭТ- и совмещенные ПЭТ/КТ-изображения (*а – в*) головного мозга в аксиальной проекции пациента 34 лет с диффузной астроцитомой Grade II, индекс Ki-67 5–7 %. В правой лобной доле и островке намечается очаг неоднородной гиперфиксации  $^{11}\text{C}$ -метионина, ИН = 1,55 (*б, контур*), совпадающий с очагом измененной плотности вещества мозга (*а, в*) и соответствующий представлению о доброкачественной глиоме

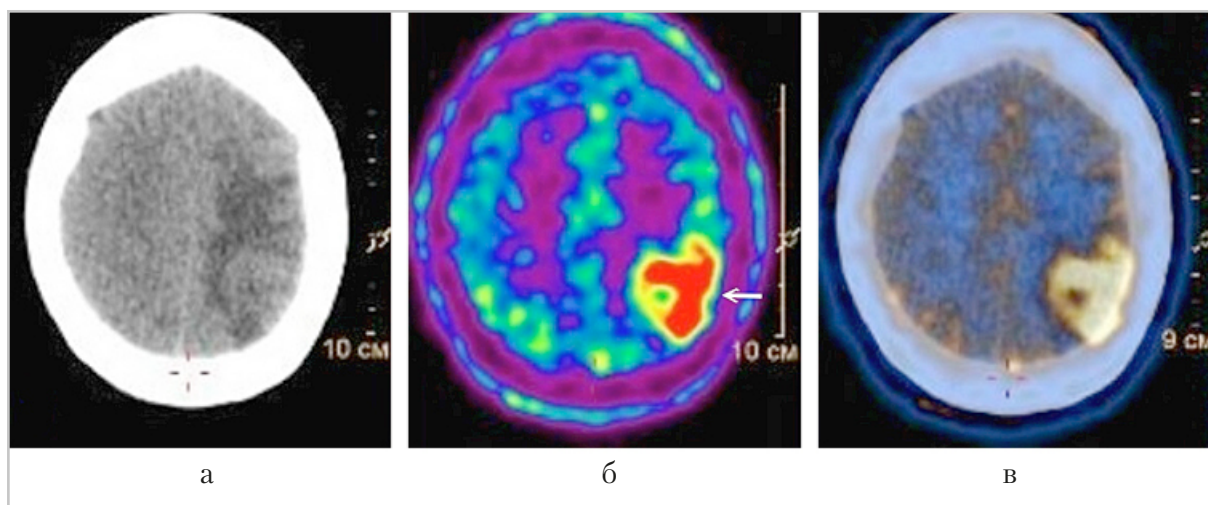


Рис. 4. КТ-, ПЭТ- и совмещенные ПЭТ/КТ-изображения (*а – в*) головного мозга в аксиальной проекции пациента 46 лет с глиобластомой Grade IV, индекс Ki-67 20–25 %. В левой теменной доле визуализируется очаг гиперфиксации  $^{11}\text{C}$ -метионина, ИН = 3,0 (*б, стрелка*), совпадающий с очаговым изоденсным образованием, окруженным зоной отека на компьютерной томограмме (*а, в*) и соответствующий представлению о злокачественной глиоме

### Обсуждение

Патогистологическое исследование остается «золотым стандартом» установления гистоструктуры глиомы и степе-

ни ее анаплазии. Активное внедрение в рутинную диагностику ИГХ-методов с определением маркеров пролиферации помогает сформировать окончатель-

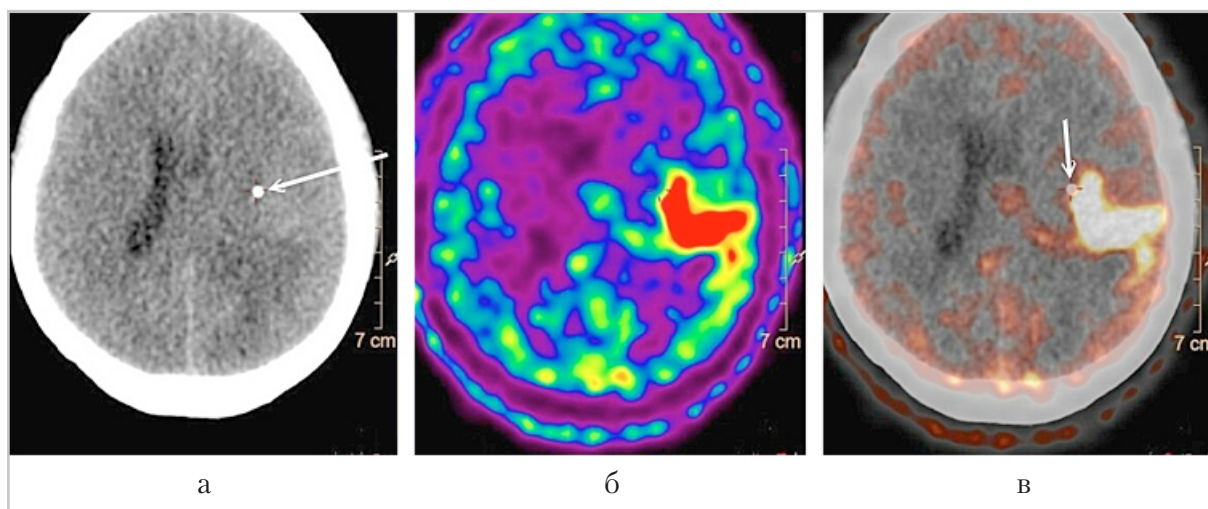


Рис. 5. КТ-, ПЭТ- и совмещенные ПЭТ/КТ-изображения (*а – в*) головного мозга в аксиальной проекции пациента 37 лет с астроцитомой Grade II, индекс Ki-67 1-3%. На компьютерной томограмме визуализируется метка, маркирующая место взятия биопсии (*а, стрелка*). При совмещении компьютерной и ПЭ-томограмм (*в, стрелка*) видно краевое положение метки относительно очага высокого накопления  $^{11}\text{C}$ -метионина (ИН = 2,8, до биопсии 1,92) (*б*), соответствующего злокачественной глиоме. Безрецидивный период составил 4 мес

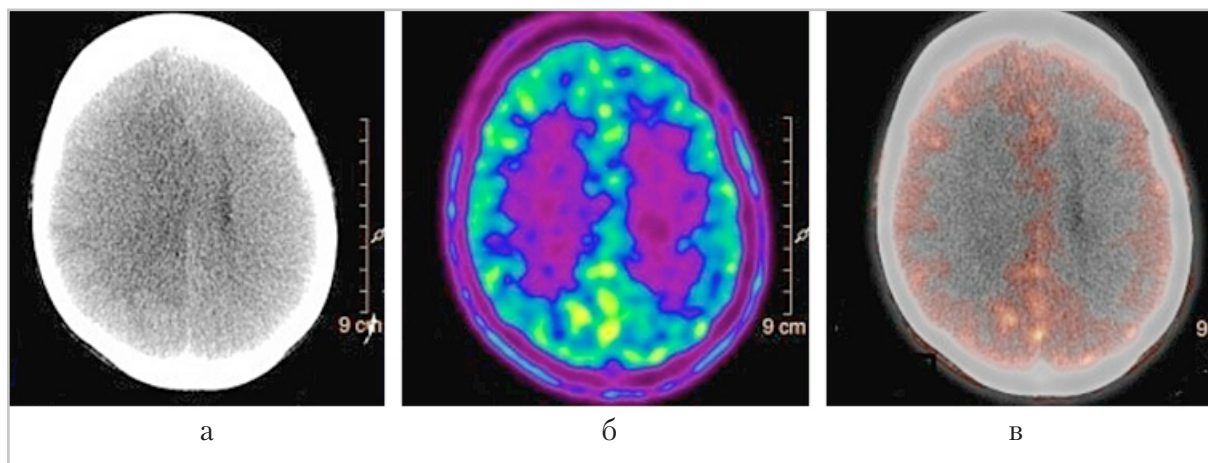


Рис. 6. КТ- (*а*), ПЭТ- (*б*) и совмещенные ПЭТ/КТ-изображения (*а – в*) головного мозга в аксиальной проекции пациента 37 лет с анапластической астроцитомой Grade III, индекс Ki-67 10 %. На компьютерной томограмме определяется зона пониженной плотности в правой лобной доле, вызывающая сдавление правого бокового желудочка (*а*). Захват  $^{11}\text{C}$ -метионина в структурах мозга не изменен (ИН = 1,0), опухоль не визуализируется (*б, в*). Пациент жив 44 мес без рецидива

ный диагноз, оценить прогноз болезни и обосновать план лечения. Однако глиомы относятся к опухолям со значи-

тельной неоднородностью структуры и даже степени анаплазии внутри одного поражения. Частое использование сте-

реотаксической биопсии для верификации диагноза и определенные ограничения при резекции опухоли ведут к возможным погрешностям в выборе участка опухоли для анализа, малому количеству операционного материала для исследования, что может привести к ошибочным заключениям о гистоструктуре глиомы и ее агрессивности. По этой причине представление о согласованности неинвазивных маркеров глиомы и ИГХ-показателей имеет важное практическое значение. Проведенный анализ подтвердил хорошо известную зависимость между интенсивностью захвата  $^{11}\text{C}$ -метионина в диффузных глиомах и степенью их злокачественности, а также более высокую фиксацию РФП в олигодендроглиомах по сравнению с астроцитарными глиомами. При анализе зависимости между скоростью транспорта аминокислот в глиомах, измеренной при ПЭТ-Мет, и их пролиферативной активностью установлена значимая корреляция между индексом Ki-67 и ИНмет. Полученный результат согласуется с зарубежными публикациями, в которых установлена значимая корреляционная зависимость между изучаемыми биомаркерами примерно той же силы ( $r = 0,43-0,49$ ) [9, 10]. Наличие значимой корреляции между экспрессией Ki-67 и интенсивностью захвата  $^{11}\text{C}$ -метионина в глиоме обосновывает использование ПЭТ/КТ с этим РФП в качестве неинвазивного маркера темпа роста опухоли. При отдельном анализе глиом Grade I-II зависимости между индексом пролиферации и интенсивностью захвата аминокислоты не установлено. Иными словами, и при негативном уровне захвата  $^{11}\text{C}$ -метионина в доброкачественной глиоме, и при его повышенном накоплении индекс Ki-67, как правило, был на

уровне менее 5 %. Тем не менее ранее в исследовании T. Kato et al. (2008) была найдена значимая корреляция между ИНмет и индексом пролиферации для однородной выборки из 21 доброкачественной астроцитомы, что, по мнению авторов, может отражать склонность доброкачественных астроцитов с повышенным захватом  $^{11}\text{C}$ -метионина к более агрессивному поведению, но это гипотеза не была подкреплена анализом течения заболевания [4]. Полученные в настоящем исследовании результаты показали, что оба биомаркера изменяются в глиальных опухолях в одном направлении и интенсивность транспорта аминокислот в глиомах возрастает параллельно с увеличением индекса пролиферации. Это наблюдение было справедливым как для астроцитарных, так и для олигодендроглиальных опухолей. Кроме того, на основании анализа захвата  $^{11}\text{C}$ -метионина и пролиферативной активности в группах астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей установлено, что более высокий захват  $^{11}\text{C}$ -метионина в олигодендроглиомах по сравнению с астроцитомами не зависит от пролиферативной активности опухолей.

Надо подчеркнуть, что, в отличие от другого радиотрейсера — 3-деокси-3-[ $^{18}\text{F}$ ]фтортимидина (ФЛТ), являющегося аналогом нуклеозида тимидина и накопление которого сильно коррелирует с индексом пролиферации, ускоренное деление клеток не является механизмом повышенного захвата  $^{11}\text{C}$ -метионина в опухоли. Для РФП класса аминокислот основным механизмом их гиперфиксации является ускоренный транспорт в клетки опухоли, при этом основными факторами, которые обеспечивают реализацию

этого механизма, считаются плотность микрососудов и плотность клеток опухоли [5, 8]. В глиомах эти важные биологические факторы взаимосвязаны, их выраженность возрастает параллельно с увеличением темпов опухолевого роста, что позволяет рассматривать ИНмет в качестве суррогатного маркера агрессивности глиомы. Дополнительным аргументом в пользу этого вывода является значимая корреляция ( $r = 0,56$ ), обнаруженная между захватом  $^{11}\text{C}$ -метионина и ФЛТ — ПЭТ-маркера скорости пролиферации в глиальных опухолях [3].

Внутрисубъектное сопоставление результатов ПЭТ/КТ и ИГХ показало согласованность между обоими биомаркерами у 78 % больных. Однако у 22 % опухолей представление об агрессивности по результату ПЭТ-Мет различалось с верифицированным гистологическим диагнозом. Высокий захват  $^{11}\text{C}$ -метионина в глиоме не вполне соответствовал ее низкой пролиферативной активности или, наоборот, низкий ИН не коррелировал с повышенным индексом Ki-67. В основе расхождений могут лежать как особенности биологии глиальной опухоли, включая их выраженную гистологическую неоднородность, так и технические причины выполнения биопсии опухоли и анализа опухолевых образцов. Хорошо известны биологические отличия олигодендроглиом, которые часто характеризуются более высоким ИНмет по сравнению с астроцитарными глиомами. Именно с учетом этих особенностей пороговое значение ИНмет для анализа совпадений в олигодендроглиомах было установлено выше, чем для астроцитарных глиом. Анализ подтвердил, что более высокий захват  $^{11}\text{C}$ -метионина в олигодендроглиомах

по сравнению с астроцитомами не связан с пролиферативной активностью опухолей. Отклонения от типичного паттерна накопления  $^{11}\text{C}$ -метионина также могут быть связаны с некоторыми гистологическими подтипами глиом, такими, как пилоцитарная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома. В ряде случаев очевидных причин для рассогласования двух биомаркеров не наблюдалось, что может быть отражением сложной и неоднородной молекулярной биологии неопластического процесса и разной биологической основы сравниваемых показателей. К техническим причинам можно отнести взятие материала из краевой зоны опухоли, субоптимальный выбор мишени для биопсии в структуре опухоли, малое количество материала для анализа при стереотаксической биопсии, что может привести к недооценке пролиферативной активности глиомы.

### Заключение

Оба изученных биомаркера изменяются в глиальных опухолях в одном направлении, и интенсивность транспорта аминокислот в глиомах возрастает параллельно с увеличением индекса пролиферации, что справедливо как для астроцитарных, так и для олигодендроглиальных опухолей. Значимая корреляция между ИНмет и экспрессией Ki-67 обосновывает использование метаболического индекса в качестве суррогатного маркера скорости роста опухоли и ее биологической агрессивности. Расхождения между ПЭТ и ИГХ, установленные в 22 % глиом, могут быть вызваны как объективными различиями природы показателей, так и техническими причинами и требуют индивидуального анализа.

## Список литературы/ References

1. *Chen W.J., He D.S., Tang R.H., Ren F.H.* Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J. of Cancer Prevention*. 2015. V. 16. No. 2. P. 411–420.
2. *Gerdes J., Schwab U., Lemke H., Stein H.* Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int. J. Cancer*. 1983. V. 31. No. 1. P. 13–20.
3. *Hatakeyama T., Kawai N., Nishiyama Y. et al.* <sup>11</sup>C-methionine (MET) and <sup>18</sup>F-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008. V. 35. No. 11. P. 2009–2017.
4. *Kato T., Shinoda J., Oka N. et al.* Analysis of <sup>11</sup>C-methionine uptake in low-grade gliomas and correlation with proliferative activity. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008. V. 29. No. 10. P. 1867–1871.
5. *Langen K.J., Stoffels G., Filss K. et al.* Imaging of amino acid transport in brain tumours: Positron emission tomography with O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET). *Methods*. 2017. V. 130. P. 124–134.
6. *Law I., Albert N. I., Arbizu J. et al.* Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radio-labelled amino acids and <sup>18</sup>F-FDG: version 1.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2019. V. 46. No 3. P. 540–557.
7. *Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G. et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncol.* 2020. V. 22 (Suppl. 5). P. 1–96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200
8. *Roodakker K.R., Alhuseinalkhudhur A., Al-Jaff M. et al.* Region-by-region analysis of PET, MRI, and histology in en bloc-resected oligodendrogliomas reveals intra-tumoral heterogeneity. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2019. V. 46. No 3. P. 569–579.
9. *Sato N., Suzuki M., Kuwata N. et al.* Evaluation of the malignancy of glioma using <sup>11</sup>C-methionine positron emission tomography and proliferating cell nuclear antigen staining. *Neurosurg. Rev.* 1999. V. 22. No. 4. P. 210–214.
10. *Tanaka K., Yamamoto Y., Maeda Y. et al.* Correlation of 4-[methyl-<sup>11</sup>C]thiothymidine uptake with Ki-67 immunohistochemistry and tumor grade in patients with newly diagnosed gliomas in comparison with <sup>11</sup>C-methionine uptake. *Ann. Nucl. Med.* 2016. V. 30. No. 2. P. 89–96.

## Сведения об авторах

**Скворцова Татьяна Юрьевна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН, доцент образовательного и научно-клинического центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» СПбГУ. Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. Тел.: +7 (921) 582-45-47. Электронная почта: tanya@ihb.spb.ru ORCID.org/0000-0003-0598-7576

**Skvortsova Tatiana Yurievna**, Ph. D. Med., Senior Researcher of the Neuroimaging Laboratory, IHB RAS, Associate Professor, Clinical Research and Education Center «Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine», St. Petersburg State University. Address: 9, ul. Academica Pavlova, St. Petersburg, 197376, Russia. Phone number: +7 (921) 582-45-47. E-mail: tanya@ihb.spb.ru ORCID.org/0000-0003-0598-7576

**Савинцева Жанна Игоревна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН. Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9. Тел.: +7 (812) 670-76-75. E-mail: jeanna.mri@ihb.spb.ru; ORCID.org/0000-0001-9306-2101

**Savintceva Zhanna Igorevna**, Ph. D. Med., Researcher of the Neuroimaging Laboratory, IHB RAS.  
Address: 9, ul. Academica Pavlova, St. Petersburg, 197376, Russian Federation.  
Phone number: +7 (812) 670-76-75. E-mail: jeanna.mri@ihb.spb.ru

**Захс Дмитрий Владимирович**, заведующий кабинетом ПЭТ/КТ отделения лучевой диагностики клиники ИМЧ РАН.  
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9.  
Тел.: +7 (812) 670-76-75. E-mail: zakhs@ihb.spb.ru  
ORCID.org/0000-0002-5420-1145

**Zakhs Dmitriy Vladimirovich**, Head of the Nuclear Medicine Department, IHB RAS.  
Address: 9, ul. Academica Pavlova, St. Petersburg, 197376, Russia.  
Phone number: +7(812) 670-76-75, E-mail: zakhs@ihb.spb.ru

**Гурчин Александр Феликсович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН.  
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9.  
Тел.: +7 (812) 670-76-75. E-mail: gurchin@ihb.spb.ru  
ORCID.org/0000-0002-3843-7967

**Gurchin Aleksandr Feliksovich**, Ph. D. Med., Senior Researcher of the Neuroimaging Laboratory, IHB RAS.  
Address: 9, ul. Academica Pavlova, St. Petersburg, 197376, Russia.  
Phone number: +7 (812) 670-76-75. E-mail: gurchin@ihb.spb.ru

**Холявин Андрей Иванович**, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией стереотаксических методов ИМЧ РАН.  
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 9.  
Тел.: 8 (812) 670-76-75. E-mail: kholyavin@ihb.spb.ru  
ORCID.org/0000-0003-1934-5458

**Kholyavin Andrey Ivanovich**, M. D. Med., Chief of the Laboratory of Stereotactic Methods, IHB RAS.  
Address: 9, ul. Academica Pavlova, St. Petersburg, 197376, Russia.  
Phone number: +7 (812) 670-76-75. E-mail: kholyavin@ihb.spb.ru

**Забродская Юлия Михайловна**, доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова.  
191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12.  
Тел.: +7 (812) 273-91-33. E-mail: zabrjulia@yandex.ru

**Zabrodskaya Yuliya Mihaylovna**, M. D. Med., Chief of the Research Laboratory of CNS Pathomorphology, Polenov Neurosurgical Research Institute, branch of «V. A. Almazov National Medical Research Centre», Ministry of Healthcare of Russia.  
Address: 12, ul. Mayakovskogo, St. Petersburg, 191014, Russia.  
Phone number: +7 (812) 273-91-33. E-mail: zabrjulia@yandex.ru

**Трофимова Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации ИМЧ РАН, директор образовательного и научно-клинического центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» СПбГУ.  
197376, Санкт-Петербург, Академика Павлова, д. 9.  
Тел.: +7 (812) 670-76-75. E-mail: Trofimova-TN@avaclinic.ru  
ORCID.org/0000-4871-2341

**Trofimova Tatiana Nikolaevna**, M. D. Med. Professor, Chief Researcher of the Neuroimaging Laboratory, IHB RAS; Director of the Clinical Research and Education Center «Radiation diagnostics and nuclear medicine» St. Petersburg State University.  
Address: 9, ul. Academica Pavlova, St. Petersburg, 197376, Russia.  
Phone number: +7 (812) 670-76-75. E-mail: trofimova-tn@avaclinic.ru

**Финансирование исследования и конфликт интересов.**

*Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*