

Современные методы радионуклидной диагностики опухолей и неопухолевой патологии головного мозга

Зельчан Р.В.^{1,2}, Медведева А.А.¹, Рыбина А.Н.¹, Брагина О.Д.^{1,2}, Рябова А.И.¹, Чернов В.И.^{1,2}, Чойнзонов Е.Л.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждается мировой опыт применения методов ядерной медицины в диагностике опухолей головного мозга и его неопухолевых изменений. Рассматриваются основные группы применяемых сегодня радиофармацевтических препаратов (РФП) для визуализации злокачественных опухолей головного мозга, диагностики когнитивных нарушений и нарушений системы нейротрансмиссии методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии.

В сравнительном аспекте освещаются современные подходы к применению методов радионуклидной диагностики в нейроонкологии и неврологии, отражаются основные тенденции в производстве новых, более специфичных РФП для визуализации опухолей головного мозга различной степени злокачественности и диагностики неопухолевых заболеваний мозга. Обсуждаются преимущества и недостатки применяемых сегодня методик и РФП для визуализации заболеваний центральной нервной системы в зависимости от клинической ситуации и конкретных диагностических задач.

Представлены консолидированные рекомендации ведущих научных школ нейроонкологии по применению методов ядерной медицины у пациентов с опухолями головного мозга на этапах лечения и динамического наблюдения. Рассмотрен опыт отечественных научных школ в разработке РФП для нейроонкологии. Освещены особенности разработки и применения новых РФП у пациентов с опухолями головного мозга и нейродегенеративных заболеваний. Обзор выполнен на анализе литературы, входящей в базы данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health и РИНЦ.

Ключевые слова: ядерная медицина, опухоль головного мозга, деменция, радионуклидная диагностика, радиофармацевтический препарат.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме «Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе меченой ^{99m}Tc производной глюкозы для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний». Шифр «2015-14-№ 08-0008». Государственный контракт 14. № 08.11.0033 от 19.05.2015.

Для цитирования: Зельчан Р.В., Медведева А.А., Рыбина А.Н., Брагина О.Д., Рябова А.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. Современные методы радионуклидной диагностики опухолей и неопухолевой патологии головного мозга. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 131–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-131-142>.

Modern methods for radionuclide diagnosis of tumors and non-tumor pathologies of the brain

Zelchan R.V.^{1,2}, Medvedeva A.A.¹, Bragina O.D.^{1,2}, Ribina A.N.¹, Ryabova A.I.¹, Chernov V.I.^{1,2}, Choynzonov E.L.¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University 30, Lenina Av., 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The review analyzes the global experience in the application of nuclear medicine techniques for diagnosis of tumors and non-tumor pathologies of the brain. The main groups of radiopharmaceuticals currently used for imaging of malignant brain tumors and diagnosis of cognitive impairments and neurotransmitter system disturbances by means of single-photon emission computed tomography and positron emission tomography are described.

Modern approaches to the application of methods for radionuclide diagnosis in neuro-oncology and neurology are compared, and the main trends in production of new, more specific radiopharmaceuticals for visualizing brain tumors of various degrees of malignancy and diagnosing non-tumor pathologies of the brain are described. The review discusses the advantages and disadvantages of currently used techniques and radiopharmaceuticals for imaging of central nervous system disorders, depending on the clinical situation and specific diagnostic tasks.

In addition, the review presents consolidated recommendations of the leading scientific schools in neuro-oncology on the use of nuclear medicine techniques in patients with brain tumors at the stages of treatment and follow-up. The presented article examines the experience of domestic scientific schools in the development of radiopharmaceuticals for neuro-oncology. The features of the development and use of new radiopharmaceuticals in patients with brain tumors and neurodegenerative diseases are highlighted. The review is based on the analysis of literature included in the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, and RSCI databases.

Key words: nuclear medicine, brain tumor, dementia, radionuclide diagnosis, radiopharmaceutical.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the federal targeted program “Development of the pharmaceutical and medical industry in the Russian Federation up to 2020 and beyond” on the topic “Preclinical trials of the radiopharmaceutical on the basis of ^{99m}Tc-labeled glucose derivative for radionuclide diagnosis of cancers” (Code 2015-14-№ 08-0008. State contract 14. № 08.11.0033 of 19.05.2015).

For citation: Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Ribina A.N., Ryabova A.I., Chernov V.I., Choynzonov E.L. Modern methods for radionuclide diagnosis of tumors and non-tumor pathologies of the brain. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 131–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-131-142>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ядерные технологии достаточно прочно закрепились в современной медицинской науке и практике ведущих клиник мира в целом и нашей страны в частности. Основной сферой применения методов ядерной медицины по-прежнему остается онкология, неврология и кардиология. Радионуклидные исследования успешно используются для первичной диагностики опухолей головного

мозга, оценки эффективности комбинированного лечения и как объективный метод контроля над заболеванием на этапах динамического наблюдения, а также для ранней диагностики нарушений нейротрансмиттерной системы центральной нервной системы и различных видов деменций [1–3].

Указанные методы позволяют изучать активность различных ферментов, синтез и метаболизм нейромедиаторов, плотность рецепторов и экспрессию различных генов [4–6]. Современные методики

радионуклидной визуализации дают возможность не только провести дифференциальную диагностику патологических изменений в головном мозге, но и уточнить их биологическую природу.

Согласно данным многочисленных исследований, наибольшее практическое применение для диагностики опухолей головного мозга методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) получили такие радиофармацевтические препараты (РФП), как ^{99m}Tc -МИБИ, ^{201}Tl -хлорид, меченные ^{123}I аминокислоты. При ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ, как правило, удается визуализировать первичные злокачественные опухоли головного мозга и гиперваскуляризированные доброкачественные новообразования [7]. Основным лимитирующим фактором ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в визуализации опухолей головного мозга является выраженность кровотока в опухоли. Степень аккумуляции ^{99m}Tc -МИБИ в злокачественных опухолях варьирует в широких пределах и, как правило, не коррелирует со степенью злокачественности опухоли и ее гистологическим типом [8–10]. Несмотря на это, некоторые авторы утверждают, что гиперинтенсивное накопление ^{99m}Tc -МИБИ характерно для мультиформных глиобластом, а высокие значения индекса накопления препарата в этом типе опухоли позволяют дифференцировать ее от других злокачественных новообразований головного мозга [11, 12].

В связи с неспецифическим накоплением ^{99m}Tc -МИБИ в зонах постлучевых изменений, его применение весьма ограничено при динамическом наблюдении пациентов после лучевой терапии опухолей головного мозга [13]. Хотя некоторые исследователи свидетельствуют об обратном и допускают применение ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ для оценки эффективности химиолучевого лечения злокачественных опухолей головного мозга и раннего выявления рецидива у данной группы пациентов [14, 15].

Огромный интерес с точки зрения диагностики опухолей головного мозга методом ОФЭКТ по-прежнему представляют меченные йодом-123 (^{123}I) различные аминокислоты. Наибольшее количество работ посвящено изучению диагностических возможностей ОФЭКТ со следующими аминокислотами, меченными йодом-123: α -метил-L-тирозин и L-фенилаланин [16–18]. Было показано, что уровень аккумуляции ^{123}I - α -метил-L-тирозина в опухоли несколько выше, чем у ^{123}I -L-фенилаланина, и не зависит от плотности опухолевых клеток. При ОФЭКТ с указанными аминокислотами, меченными йодом-123, удается эффективно визуализировать глиомы различной степени злокачественности (Grade I–IV), при этом метастазы в головной мозг, например

рака легкого, и неопухолевые поражения головного мозга не накапливают данные радиотрейсера.

Отмечено, что при визуализации глиом Grade I–II методом ОФЭКТ с ^{123}I -L-фенилаланином чаще встречаются ложноотрицательные результаты. Таким образом, чувствительность ОФЭКТ с мечеными йодом-123 аминокислотами, по данным разных исследований, составляет 78–90%, а специфичность достигает 100% [19–21].

В конце прошлого столетия активно изучалась возможность применения таллия-201 (^{201}Tl) для диагностики опухолей головного мозга методом ОФЭКТ. В многочисленных клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность ОФЭКТ с ^{201}Tl в выявлении внутримозговых опухолей со средними показателями чувствительности и специфичности 95 и 87–93% соответственно. Некоторыми авторами показано, что степень аккумуляции ^{201}Tl в злокачественных глиомах значительно выше, чем в глиомах низкой степени злокачественности и доброкачественных образованиях головного мозга, что позволяет производить их дифференциальную диагностику [22–27]. Следует отметить, что в настоящее время ^{201}Tl не используется, а масштабных исследований по изучению возможности применения ОФЭКТ с другим изотопом таллия – ^{199}Tl , который выгодно отличается низкой лучевой нагрузкой на пациента, в диагностике опухолей головного мозга не проводилось.

Безоговорочное лидерство среди методов ядерной медицины в диагностике опухолей головного мозга в последние годы удерживает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с различными РФП [28–31]. Основным радиофармацевтическим препаратом для ПЭТ является ^{18}F -ФДГ. Указанный РФП обладает удобными для диагностического процесса физико-химическими характеристиками, включая относительно длительный период полураспада (110 мин), что позволяет производить его транспортировку в ближайшие ПЭТ-центры, не оснащенные циклотронами.

Уже в первых работах по применению ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в визуализации опухолей головного мозга было продемонстрировано, что усиление метаболизма глюкозы в опухоли коррелирует со степенью ее злокачественности и агрессивностью течения опухолевого процесса в целом. По результатам работ разных исследователей было принято консолидированное решение считать уровень метаболизма глюкозы в интактном сером и белом веществе головного мозга фоновым и отталкиваться от него как при визуальной оценке результатов исследования, так и при расчете количественных показателей ПЭТ [32, 33].

В многочисленных исследованиях были продемонстрированы различия в уровнях аккумуляции ^{18}F -ФДГ в опухолях головного мозга I–IV степени злокачественности. Так, уровень аккумуляции ^{18}F -ФДГ в опухолях низкой степени злокачественности чаще оказывается на уровне аккумуляции в интактном белом веществе или ниже, а уровень аккумуляции в опухолях высокой степени злокачественности чаще равен или выше уровня накопления в сером веществе головного мозга [34]. Данная особенность затрудняет визуализацию опухолей головного мозга низкой степени злокачественности и интерпретацию результатов исследования. Также следует отметить, что специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ остается на невысоком уровне. Например, уровень SUV_{max} при первичной лимфоме головного мозга значительно превышает таковой при глиобластоме [35, 36].

Неоднозначными остаются результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике глиом III–IV степени злокачественности и метастазов в головной мозг, потому значения SUV_{max} в указанных образованиях часто оказывается одинаковым. По мнению многих авторов, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет значительные ограничения в дифференциации глиом и различных неопухолевых поражений головного мозга, таких как абсцессы головного мозга, опухолеподобные демиелинизирующие процессы, воспалительные изменения, вызванные грибковыми инфекциями, и нейросаркоидоз. Все перечисленные патологические процессы, как и опухолевое поражение, так или иначе, приводят к усилению метаболизма глюкозы, что затрудняет интерпретацию результатов исследования [37].

На определенном историческом этапе ПЭТ головного мозга с ^{18}F -ФДГ имела большое значение при выборе участка опухолевой ткани для прицельной стереотаксической биопсии, потому как большинство глиальных опухолей (82%) характеризуются гетерогенностью. При этом следует отметить, что визуализация такой опухолевой дифференцировки абсолютно недоступна традиционным методам лучевой диагностики – компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, даже с применением контрастных методик и ультрасовременных программных алгоритмов [38–42].

Учитывая сложность и многоэтапность лечебного процесса пациентов с опухолями головного мозга, оценка эффективности проводимого лечения и своевременное выявление рецидива заболевания остаются одной из важнейших проблем современной нейроонкологии. В исследованиях было показано, что изменение уровня аккумуляции ^{18}F -ФДГ в

опухоли головного мозга после лучевой терапии или химиолучевого лечения коррелирует с ответом опухоли на терапию, т.е. снижение уровня метаболизма ^{18}F -ФДГ свидетельствует об эффективности проводимого лечения [43–46].

Известно, что опухолевые клетки в силу усиленной пролиферации характеризуются повышенным метаболизмом, в том числе и усиленным синтезом белка, для обеспечения которого необходимо поступление достаточного количества аминокислот. Следует отметить, что меченные различными изотопами аминокислоты не отличаются по своим физико-химическим свойствам от природных аминокислот и являются их полными биологическими аналогами. В нейровизуализации меченные аминокислоты обладают существенным преимуществом перед ^{18}F -ФДГ, которое заключается в крайне низком уровне физиологической аккумуляции в интактных структурах головного мозга, в том числе коре и базальных ядрах. Первым РФП на основе аминокислоты стал меченый углеродом-11 метионин (^{11}C -МЕТ). С этого времени ^{11}C -МЕТ стал самым распространенным РФП, применяемым в онкологии, после ^{18}F -ФДГ [47, 48].

В большинстве случаев при ПЭТ с ^{11}C -МЕТ удается визуализировать опухоли головного мозга различной степени злокачественности (Grade I–IV по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)), с достаточно четким определением границ опухолевого поражения и нормальной ткани головного мозга, а также отграничивать зону отека и истинной опухолевой инфильтрации [49]. По данным разных авторов, усредненные показатели чувствительности и специфичности ПЭТ с ^{11}C -МЕТ в визуализации опухолей головного мозга различной степени злокачественности составляют 89–90 и 94–100% соответственно [50–52].

Некоторые исследователи утверждают, что при использовании исключительно визуальной оценки результатов ПЭТ с ^{11}C -МЕТ, не прибегая к определению количественных показателей, чувствительность и специфичность метода в визуализации опухолей головного мозга составляют 94 и 56,5% соответственно. При этом точность метода при указанном подходе составляет 84,4%, а уровень положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности – 86,3 и 76,5% соответственно. Определение полуколичественных показателей ПЭТ головного мозга с ^{11}C -МЕТ в большинстве случаев способствует дифференциальной диагностике между опухолевым поражением и доброкачественными изменениями, а также позволяет определить степень злокачественности глиальных опухолей головного мозга по классификации ВОЗ [53–55].

При изучении возможности использования ПЭТ с ^{11}C -МЕТ в дифференциальной диагностике между глиомами низкой степени злокачественности (Grade I–II) и высокой степени злокачественности (Grade III–IV) по классификации ВОЗ, исследователи также ориентировались на уровень аккумуляции ^{11}C -МЕТ в опухоли. Оказалось, что степень накопления ^{11}C -МЕТ в глиомах Grade III–IV достоверно выше, чем в опухолях низкой степени злокачественности.

Еще одним важным аспектом применения ПЭТ с ^{11}C -МЕТ в диагностике опухолей головного мозга является возможность использования уровня аккумуляции препарата в опухоли в качестве прогностического фактора течения заболевания. Было установлено, что высокий уровень захвата ^{11}C -МЕТ в первичной опухоли головного мозга до начала лечения свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Также следует отметить, что снижение уровня захвата ^{11}C -МЕТ в процессе консервативной терапии достоверно отражает эффективность проводимого лечения [56–58].

Согласно литературным данным, ПЭТ с ^{11}C -МЕТ эффективно используется для динамического наблюдения пациентов с доброкачественными глиомами головного мозга, а индекс накопления препарата в опухоли отражает степень ее малигнизации. Считается, что достижение порогового значения индекса накопления ^{11}C -МЕТ в опухоли свидетельствует о ее переходе в группу злокачественных глиом, что требует смены тактики ведения пациента с пассивного подхода на активный радикальный вариант [59–62].

Своевременное выявление рецидива злокачественных глиом по-прежнему является достаточно важным аспектом лечения пациентов с опухолями головного мозга. Большинство авторов утверждают, что ПЭТ с ^{11}C -МЕТ способна выявлять рецидив опухоли даже на фоне посттерапевтических изменений с чувствительностью 88% и специфичностью 85% [63].

Таким образом, ПЭТ с ^{11}C -МЕТ сегодня широко используется в онкологической практике на всех этапах наблюдения и лечения пациентов с опухолями головного мозга. Данный метод считается сейчас рутинным и достаточно эффективным, а его доступность для населения постоянно растет.

Еще одним РФП на основе меченых аминокислот, доказавшим свою эффективность в диагностике опухолей головного мозга, является ^{18}F -фторэтил-L-тирозин (^{18}F -ФЭТ). Указанный РФП, как и ^{11}C -МЕТ, отличается низкоинтенсивным фоновым накоплением в неизмененных структурах и отделах головного мозга. Кроме того, ^{18}F -ФЭТ в меньшей степени захватывается макрофагами и гранулоцитами по срав-

нению с ^{11}C -МЕТ, что, в свою очередь, ведет к повышению специфичности ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в выявлении опухолей головного мозга [64].

Основным диагностическим отличием использования ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ для визуализации объемных образований головного мозга является возможность оценки динамических характеристик накопления препарата в опухоли помимо привычных индексов аккумуляции в зоне интереса. Использование данных динамического протокола сканирования при ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ позволяет провести дифференциальную диагностику между глиомами Grade I–II и Grade III–IV, а также высказаться о наличии рецидива опухоли, достоверно дифференцируя его от зон лучевого некроза [65, 66].

Особенное значение это имеет в клинических ситуациях, когда у пациента с подозрением на глиому Grade II отсутствует накопление контраста при магнитно-резонансной томографии. Примерно в 40% случаев у таких пациентов обнаруживается анапластический очаг при ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ. Применение кинетических характеристик метода повышает его чувствительность и специфичность до 95% [67]. По данным разных авторов, усредненные показатели чувствительности и специфичности ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в диагностике опухолей головного мозга составляют 94 и 100% соответственно.

Многие авторы также рекомендуют ориентироваться на индекс накопления препарата в опухоли при ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ. В ряде работ освещается роль ПЭТ с ^{18}F -ФЭТ в планировании лучевой терапии у пациентов с опухолями головного мозга. Авторы утверждают, что применение ^{18}F -ФЭТ при планировании лучевой терапии снижает погрешность в определении границ опухоли и, тем самым, повышает эффективность лучевой терапии [68–70].

В последние годы изучается возможность использования для диагностики опухолей головного мозга синтетического аналога аминокислоты – L-6-[^{18}F] фтор-3,4-диоксифенилаланин (^{18}F -ДОФА) [71]. Исследования показали, что чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ДОФА в выявлении злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга составляет 96%, а специфичность – около 40%. При этом специфичность метода позволяет значительно повысить использование пороговых значений индекса накопления – опухоль/полосатое тело. Так же было показано, что при ПЭТ с ^{18}F -ДОФА удается провести дифференциальную диагностику рецидива злокачественных глиом и постлучевого некроза [72].

Помимо доказавших свою эффективность меченных различными изотопами аминокислот для

визуализации опухолей головного используются и другие синтетические аналоги биологических молекул. Так, для оценки пролиферативной активности опухолевых клеток был предложен РФП на основе тимидина – 3-дезоксидезокси-3-[^{18}F]-фтортимидин (^{18}F -ФЛТ). В исследованиях показано, что степень накопления ^{18}F -ФЛТ в опухоли коррелирует с уровнем экспрессии Ki-67 [73]. ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ может использоваться для оценки степени злокачественности глиом, прогнозирования течения заболевания, планирования лучевой терапии. Особое значение ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ имеет при определении прогноза у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга [74]. Основным недостатком ^{18}F -ФЛТ является зависимость его накопления от степени повреждения гематоэнцефалического барьера и выраженности кровотока в опухоли.

Кроме того, в настоящее время существуют РФП для визуализации опухолей головного мозга, применение которых основано на оценке гипоксии опухолевых клеток, например [^{18}F]-фтормизонидазол (^{18}F -FMISO). В исследованиях на группе у пациентов со злокачественными глиомами до проведения хирургического и лучевого лечения была показана эффективность этого препарата в определении точных границ опухоли, а также оценке степени выраженности гипоксии [75]. К недостаткам ^{18}F -FMISO можно отнести высокое фоновое накопление препарата, из-за которого существует необходимость проведения отсроченного исследования через 2–4 ч после внутривенного введения.

В настоящее время синтезировано несколько РФП для оценки уровня экспрессии рецепторов VEGF. Это, прежде всего, [^{64}Cu]-DOTA-VEGF (DEE), [^{89}Zr]-ранибизумаб, а также [^{11}C]-гефитиниб ([^{11}C]-иресса) [76, 77]. Предварительные исследования показали эффективность этих РФП в диагностике опухолей различной локализации, в том числе и головного мозга, а также в оценке эффективности их лечения. Наряду с указанными выше препаратами, ведется разработка РФП для оценки состояния адгезивных рецепторов класса $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ интегринов. К РФП, имеющим высокую тропность к $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ интегринам, относятся, в частности, [^{18}F]-галакто-аргинилглицил-аспарагиновая кислота, [^{64}Cu]-DOTA-E[E(c(RGDfK)) $_2$] $_2$, а также ряд производных аргинилглицил-аспарагиновой кислоты [78, 79]. В настоящее время указанные препараты находятся на разных этапах разработки и изучения, поэтому широкого применения в клинике они пока не нашли.

Анализируя вышеизложенную информацию, можно смело утверждать, что ПЭТ с различными РФП достаточно прочно закрепились в алгоритмах

диагностики опухолей головного мозга на всех этапах лечения и наблюдения таких пациентов. Безусловными лидерами среди всех РФП применяемых в нейроонкологии сегодня остаются препараты на основе меченных аминокислот. Подтверждением этому могут служить рекомендации Европейской ассоциации нейроонкологов по клиническому использованию ПЭТ при глиомах головного мозга на различных этапах ведения пациентов (рис.).

Несмотря на высокую диагностическую эффективность ПЭТ с различными препаратами, широкое применение этого метода в нашей стране ограничено из-за высокой стоимости диагностической процедуры и сложности цикла изготовления циклотронных РФП. С этих позиций представляет интерес разработка новых РФП на основе технеция-99m, широко используемого в многочисленных центрах ОФЭКТ. Например, применение РФП на основе глюкозы, меченых технецием-99m, позволит на молекулярном уровне изучать биохимические процессы, протекающие в организме за счет включения производных глюкозы в нормальные и патологические метаболические процессы, и получать информацию, по уникальности и достоверности не уступающую ПЭТ-исследованиям.

В ряде исследований установлено, что наиболее перспективными для мечения радиоактивным изотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ производными глюкозы, которые сохраняют биохимические свойства самой глюкозы, являются 1-тио-D-глюкоза, 5-тио-D-глюкоза, глюкозамин, а также их соли или гидраты [80–83]. В доступных литературных источниках описаны результаты экспериментального применения различных производных глюкозы, меченых $^{99\text{m}}\text{Tc}$, на моделях опухолевого поражения у животных. При этом авторы отмечают высокую эффективность таких препаратов [84, 85].

Основываясь на мировых тенденциях в производстве радиофармацевтических препаратов и исходя из собственного опыта разработки препаратов для радионуклидной диагностики, коллективом авторов НИИ онкологии Томского НИМЦ при тесном сотрудничестве с Национальным исследовательским Томским политехническим университетом был разработан новый препарат на основе меченого технецием-99m производного глюкозы для радионуклидной диагностики злокачественных новообразований – « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза» [86–88]. В ходе I фазы клинических исследований продемонстрирована безопасность и эффективность применения препарата « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза» для визуализации опухолей головного мозга методом ОФЭКТ [89].

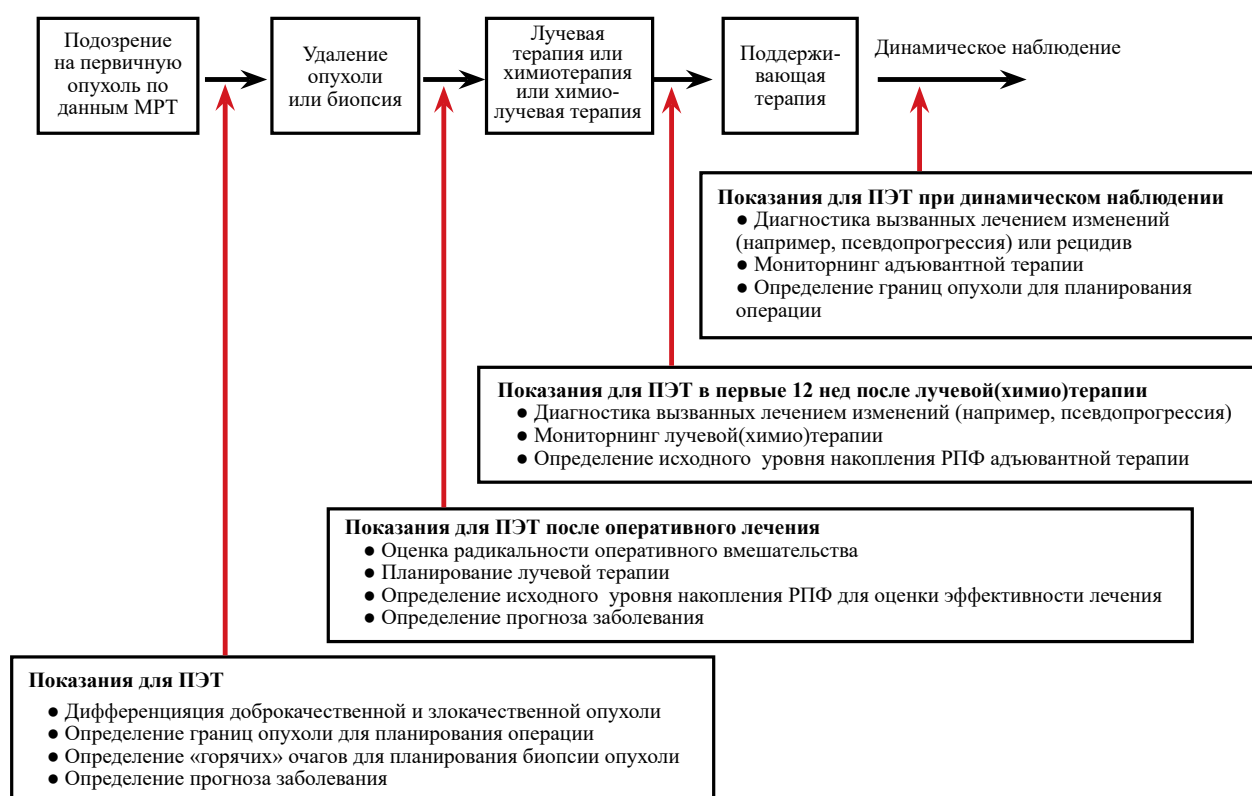


Рисунок. Общие рекомендации Европейской ассоциации нейроонкологов по клиническому использованию ПЭТ с мечеными аминокислотами при глиомах головного мозга, 2016 г.

В неврологии ПЭТ с ^{18}F -ФДГ также достаточно эффективно используется для диагностики различных патологических изменений головного мозга. В последние годы было продемонстрировано, что чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике болезни Альцгеймера (БА) составляют до 94 и 73% соответственно. Также велика предикторная роль ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании развития когнитивных нарушений [90]. Важным диагностическим признаком при этом является снижение аккумуляции ^{18}F -ФДГ в ассоциативной коре.

Для БА характерно снижение метаболизма ^{18}F -ФДГ в коре височных и теменной долей, задних поясных извилин, а при деменции с тельцами Леви – наличие гипометаболизма в коре затылочной доли. Болезнь Гентингтона характеризуется изменением метаболизма глюкозы в лентиккулярных ядрах и головках хвостатых ядер. Специфичной картиной при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ обладает и постинсультная деменция, характеризующаяся множеством очагов гипометаболизма в коре головного мозга и мозжечке. Ранним диагностическим признаком при болезни Пика и других лобно-височных деменций является выраженное снижение метаболизма глюкозы в коре лобных долей головного мозга [91–93].

Достаточно успешно ПЭТ применяется для дифференциальной диагностики различных видов деменции. Известно, что деменция с тельцами Леви сопровождается развитием паркинсонизма в отличие от БА. Поэтому при использовании препарата ^{18}F -DOPA (дигидроксифенилаланин) в большинстве случаев удается дифференцировать БА и деменцию с тельцами Леви [94].

Возможность изучения состояния пресинаптической допаминергической системы при ПЭТ с ^{18}F -DOPA позволяет на доклиническом этапе диагностировать болезнь Паркинсона (БП). Основным диагностическим критерием при этом служит снижение уровня метаболизма ^{18}F -DOPA в полосатом теле. Указанный препарат отражает активность фермента допадекарбоксилазы и уровень допамина в нейронах полосатого тела [95]. Некоторые авторы утверждают, что ПЭТ с ^{18}F -DOPA позволяет не только выявлять уменьшение числа нейронов в стриатонигральной системе у пациентов с БП, но и предсказывать развитие данного заболевания. Это возможно в связи с тем, что клинические проявления БП возникают при гибели около 60–70% допаминергических нейронов [96]. Также ПЭТ с ^{18}F -DOPA используют для оценки эффективности лечения БП, кроме того,

уровень накопления ^{18}F -ДОРА зависит от выраженности двигательных нарушений, но никак не отражает выраженность когнитивных нарушений у таких пациентов.

Наиболее перспективными РФП для диагностики БА и других нейродегенеративных заболеваний сегодня являются маркеры β -амилоидного пептида ($\text{A}\beta$), повышенное отложение которого является основным звеном патогенеза БА. Предложенный питтсбургскими учеными РФП вещество В – [^{11}C] PiB, меченное углеродом-11, стало первым $\text{A}\beta$ -селективным радиолигандом для ПЭТ визуализации отложений амилоида в ассоциативной коре головного мозга. Кроме того, в клинических исследованиях было показано, что у пациентов без деменции также наблюдалось накопление [^{11}C] PiB в ассоциативной коре мозга. Это, в свою очередь, в дальнейшем подтвердило предикторную роль ПЭТ с [^{11}C] PiB в диагностике БА. Сегодня достаточно активно идут разработки специфичных РФП для радионуклидной диагностики нейродегенеративных заболеваний.

Известно, что разработано второе поколение ПЭТ-индикаторов $\text{A}\beta$ – бензофуран, производные бензоксазола и имидазобензотиазола, а также другие индикаторы амилоида. Некоторые соединения удалось пометить ^{18}F , что упростит их клиническое применение. Большинство соединений показали свою эффективность в доклинических исследованиях и находятся на стадии клинических испытаний, поэтому исчерпывающей информации об эффективности таких соединений в доступной литературе пока нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя представленную информацию, можно утверждать, что высокотехнологичные методы ядерной медицины весьма лаконично интегрировались в тенденции развития современной неврологии и нейроонкологии. Ни одна ведущая клиника, занимающаяся проблемами лечения опухолей центральной нервной системы или различных видов деменций, сегодня не обходится без методов радионуклидной диагностики в своей практике. Немаловажное значение имеет и тот факт, что научным коллективам отечественной физической школы, школы онкологии и ядерной медицины в целом удастся идти в ногу со временем в своих научных изысканиях, а по некоторым позициям быть впереди ведущих школ мира.

ЛИТЕРАТУРА

- Katsanos A.H., Alexiou G.A., Fotopoulos A.D., Jabbour P., Kyritsis A.P., Sioka C. Performance of ^{18}F -FDG, ^{11}C -Methionine, and ^{18}F -FET PET for Glioma Grading: A Meta-analysis. *Clin. Nucl. Med.* 2019; 44 (11): 864–869. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002654.
- Horky L.L., Treves S.T. PET and SPECT in brain tumors and epilepsy. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011; 22 (2): 169–1884. DOI: 10.1016/j.nec.2010.12.003.
- Roelcke U. Imaging brain tumors with PET, SPECT, and ultrasonography. *Handb. Clin. Neurol.* 2012; 104: 135–142. DOI: 10.1016/B978-0-444-52138-5.00010-4.
- Inubushi M., Tatsumi M., Yamamoto Y. et al. European research trends in nuclear medicine. *Ann. Nucl. Med.* 2018; 32 (9): 579–582. DOI: 10.1007/S12149-018-1303-7.
- Lotan E., Friedman K.P., Davidson T., Shepherd T.M. Brain ^{18}F -FDG-PET: Utility in the Diagnosis of Dementia and Epilepsy. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (3): 178–184.
- Karpuz M., Silindir-Gunay M., Ozer A.Y. Current and future approaches for effective cancer imaging and treatment. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2018; 33 (2): 39–51. DOI: 10.1089/GBR.2017.2378.
- Terada H., Kamata N. Contribution of the combination of (^{201}Tl)SPECT and ($^{99\text{mTc}}$)T(c)O(4)(-) SPECT to the differential diagnosis of brain tumors and tumor-like lesions. A preliminary report. *J. Neuroradiol.* 2003; 30 (2): 91–94.
- Le Jeune F.P., Dubois F., Blond S., Steinling M. Sestamibi technetium-99m brain single-photon emission computed tomography to identify recurrent glioma in adults: 201 studies. *J. Neurooncol.* 2006; 77 (2): 177–183. DOI: 10.1007/s11060-005-9018-8.
- Cecchin D., Chondrogiannis S., Della Puppa A. et al. Presurgical $^{99\text{mTc}}$ -sestamibi brain SPET/CT versus SPET: a comparison with MRI and histological data in 33 patients with brain tumours. *Nucl. Med. Commun.* 2009; 30 (9): 660–668. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3283282ea9b7.
- Shibata Y., Yamamoto T., Takano S. et al. Direct comparison of thallium-201 and technetium-99m MIBI SPECT of a glioma by receiver operating characteristic analysis. *J. Clin. Neurosci.* 2009; 16 (2): 264–269. DOI: 10.1016/J.JOCN.2008.04.010.
- Choi J.Y., Kim S.E., Shin H.J., Kim B.T., Kim J.H. Brain tumor imaging with $^{99\text{mTc}}$ -tetrofosmin: comparison with ^{201}Tl , $^{99\text{mTc}}$ -MIBI, and ^{18}F -fluorodeoxyglucose. *J. Neurooncol.* 2000; 46 (1): 63–70. DOI: 10.1023/a:1006391701818.
- Alexiou G.A., Fotopoulos A.D., Tsiouris S., Voulgaris S., Kyritsis A.P. $^{99\text{mTc}}$ -tetrofosmin SPECT for the evaluation of cerebral lesions. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 37 (12): 2403–2004. DOI: 10.1007/s00259-010-1602-2.
- Fan Y.X., Luo R.C., Li G.P., Huang K. Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Diagnostic value of $^{99\text{mTc}}$ -MIBI brain SPECT for brain glioma. *Bao.* 2004; 24 (10): 1184–1185.
- Bleichner-Perez S., Le Jeune F., Dubois F., Steinling M. $^{99\text{mTc}}$ -MIBI brain SPECT as an indicator of the chemotherapy response of recurrent, primary brain tumors. *Nucl. Med. Commun.* 2007; 28 (12): 888–894. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282f1646c.
- Palumbo B., Lupattelli M., Pelliccioli G.P., Chiarini P., Moschini T.O., Palumbo I., Siepi D., Buoncristiani P., Nardi M., Giovenali P., Palumbo R.Q. Association of $^{99\text{mTc}}$ -MIBI brain SPECT and proton magnetic resonance spectroscopy

- (1H-MRS) to assess glioma recurrence after radiotherapy *J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006; 50 (1): 88–93.
16. Langen K.J., Coenen H.H., Roosen N., Kling P., Muzik O., Herzog H., Kuwert T., Stöcklin G., Feinendegen L.E. SPECT studies of brain tumors with L-3-[123I] iodo-alpha-methyl tyrosine: comparison with PET, 124IMT and first clinical results. *J. Nucl. Med.* 1990; 31 (3): 281–286.
 17. Hellwig D., Ketter R., Romeike B.F., Sell N., Schaefer A., Moringlane J.R., Kirsch C.M., Samnick S. Validation of brain tumour imaging with p-[123I]iodo-L-phenylalanine and SPECT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005; 32 (9): 1041–1049. DOI: 10.1007/s00259-005-1807-y.
 18. Pauleit D., Floeth F., Tellmann L., Hamacher K., Hautzel H., Müller H.W., Coenen H.H., Langen K.J. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and 3-123I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine SPECT in brain tumors. *J. Nucl. Med.* 2004; 45 (3): 374–381.
 19. Langen K.J., Roosen N., Coenen H.H., Kuikka J.T., Kuwert T., Herzog H., Stöcklin G., Feinendegen L.E. Brain and brain tumor uptake of L-3-[123I]iodo-alpha-methyl tyrosine: competition with natural L-amino acids. *J. Nucl. Med.* 1991; 32 (6): 1225–1229.
 20. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T., Widhalm G., Fueger B., Chang J., Zhu Z., Marosi C., Haug A., Hacker M., Li S. The prognostic value of [123I]-vascular endothelial growth factor ([123I]-VEGF) in glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 45 (13): 2396–2403. DOI: 10.1007/s00259-018-4088-y.
 21. Hellwig D., Ketter R., Romeike B.F., Schaefer A., Farmakis G., Grgic A., Moringlane J.R., Steudel W.I., Kirsch C.M., Samnick S. Prospective study of p-[123I]-iodo-L-phenylalanine and SPECT for the evaluation of newly diagnosed cerebral lesions: specific confirmation of glioma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 37 (12): 2344–2353. DOI: 10.1007/s00259-010-1572-4.
 22. Sun D., Liu Q., Liu W., Hu W. Clinical application of 201Tl SPECT imaging of brain tumors. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (1): 5–10.
 23. Kahn D., Follett K.A., Bushnell D.L., Nathan M.A., Piper J.G., Madsen M., Kirchner P.T. Diagnosis of recurrent brain tumor: value of 201Tl SPECT vs 18F-fluorodeoxyglucose PET. *Am. J. Roentgenol.* 1994; 163 (6): 1459–1465. DOI: 10.2214/ajr.163.6.7992747.
 24. Sugo N., Yokota K., Kondo K., Harada N., Aoki Y., Miyazaki C., Nemoto M., Kano T., Ohishi H., Seiki Y. Early dynamic 201Tl SPECT in the evaluation of brain tumours. *Nucl. Med. Commun.* 2006; 27 (2): 143–149. DOI: 10.1097/01.nmm.0000191853.34574.3f. PMID: 16404227.
 25. Otsuka H., Shinbata H., Hieda M., Yamashita K., Kitamura H., Senba T., Kashihara K., Tagashira H. The retention indices of 201Tl-SPECT in brain tumors. *Ann. Nucl. Med.* 2002; 16 (7): 455–459. DOI: 10.1007/BF02988641.
 26. Choi J.Y., Kim S.E., Shin H.J., Kim B.T., Kim J.H. Brain tumor imaging with 99mTc-tetrofosmin: comparison with 201Tl, 99mTc-MIBI, and 18F-fluorodeoxyglucose. *J. Neurooncol.* 2000; 46 (1): 63–70. DOI: 10.1023/a:1006391701818.
 27. Nose A., Otsuka H., Nose H., Otomi Y., Terazawa K., Harada M. Visual and semi-quantitative assessment of brain tumors using (201)Tl-SPECT. *J. Med. Invest.* 2013; 60 (1-2): 121–126. DOI: 10.2152/jmi.60.121.
 28. Suchorska B., Tonn J.C., Jansen N.L. PET imaging for brain tumor diagnostics. *Curr. Opin. Neurol.* 2014; 27 (6): 683–688. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000143.
 29. How Does It Work? Positron emission tomography. *BMJ.* 2003; 28: 326 (7404): 1449. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1449.
 30. Inubushi M., Tatsumi M., Yamamoto Y. et al. European research trends in nuclear medicine. *Ann. Nucl. Med.* 2018; 32 (9): 579–582. DOI: 10.1007/S12149-018-1303-7.
 31. Karpuz M., Silindir-Gunay M., Ozer A.Y. Current and future approaches for effective cancer imaging and treatment. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2018; 33 (2): 39–51.
 32. Di Chiro G., Brooks R.A., Patronas N.J. Issues in the in vivo measurement of glucose metabolism of human central nervous system tumor. *Ann. Neurol.* 1984; 15: 138–146. DOI: 10.1002/ana.410150727.
 33. La Fougere C., Suchorska B., Bartenstein P. et al. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol.* 2011; 13 (8): 806–819. DOI: 10.1093/neuonc/nor054.
 34. Chen W., Silverman D.H., Delaloye S. et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumours: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J. Nucl. Med.* 2006; 47 (6): 904–911.
 35. Kosaka N., Tsuchida T., Uematsu H. et al. 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (6): 365–369. DOI: 10.2214/AJR.07.2660.
 36. Yamashita K., Yoshiura T., Hiwatashi A. et al. Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology.* 2013; 55 (2): 135–143. DOI: 10.1007/s00234-012-1089-6.
 37. Omuro A.M., Leite C.C., Mokhtari K. et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (11): 937–948. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70597-X.
 38. Prieto E., Marti-Climent J.M., Dominguez-Prado I. et al. Voxel-based analysis of dual-time-point 18F-FDG PET images for brain tumor identification and delineation. *J. Nucl. Med.* 2011; 52 (6): 865–872.
 39. Lee J.W., Kang K.W., Park S.H., Lee S.M., Paeng J.C., Chung J.K., Lee M.C., Lee D.S. 18F-FDG PET in the assessment of tumor grade and prediction of tumor recurrence in intracranial meningioma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2009; 36 (10): 1574–1582. DOI: 10.1007/s00259-009-1133-x.
 40. Koç Z.P., Kara P.Ö., Dağtekin A. Detection of unknown primary tumor in patients presented with brain metastasis by F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *CNS Oncol.* 2018; 7 (2): CNS12. DOI: 10.2217/cns-2017-0018.
 41. Colavolpe C., Metellus P., Mancini J. et al. Independent prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET in high-grade gliomas. *J. Neurooncol.* 2012; 107 (3): 527–535. DOI: 10.1007/s11060-011-0771-6.
 42. Colavolpe C., Chinot O., Metellus P. et al. FDG-PET predicts survival in recurrent high-grade gliomas treated with bevac-

- zumab and irinotecan. *Neuro Oncol.* 2012; 14 (5): 649–657. DOI: 10.1093/neuonc/nos012.
43. Spence A.M., Muzi M., Graham M.M. et al. 2-[(18)F]Fluoro-2-deoxyglucose and glucose uptake in malignant gliomas before and after radiotherapy: correlation with outcome. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8 (4): 971–979.
44. 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; 66 (2): 331–338. DOI: 10.1016/J.IJROBP.2006.04.043.
45. Caroline I., Rosenthal M.A. Imaging modalities in high-grade gliomas: pseudoprogression, recurrence, or necrosis? *J. Clin. Neurosci.* 2012; 19 (5): 633–637. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.10.003.
46. Nihashi T., Dahabreh I.J., Terasawa T. Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: a meta-analysis. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34 (5): 944–950. DOI: 10.3174/ajnr.A3324.
47. Basu S., Alavi A. Molecular imaging (Pet) of brain tumors? *Neuroimaging. Clin. N. Amer.* 2009; 19 (4): 625–646. DOI: 10.1016/j.nic.2009.08.012.
48. Katsanos A.H., Alexiou G.A., Fotopoulos A.D., Jabbour P., Kyritsis A.P., Sioka C. Performance of 18F-FDG, 11C-Methionine, and 18F-FET PET for Glioma Grading: A Meta-analysis. *Clinical Nuclear Medicine.* 2019; 44 (11): 864–869. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002654.
49. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A. et al. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013; 40 (4): 615–635. DOI: 10.1007/s00259-012-2295-5.
50. He Q., Zhang L., Zhang B., Shi X., Yi C., Zhang X. Diagnostic accuracy of ¹³N-ammonia PET, ¹¹C-methionine PET and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET: a comparative study in patients with suspected cerebral glioma. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 332. DOI: 10.1186/s12885-019-5560-1.
51. Takenaka S., Asano Y., Shinoda J. et al. Comparison of (11) C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2014; 54 (4): 280–289. DOI: 10.2176/nmc.0a2013-0117.
52. Filss C.P., Galldiks N., Stoffels G., Sabel M., Wittsack H.J., Turowski B., Antoch G., Zhang K., Fink G.R., Coenen H.H. et al. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (4): 540–545. DOI: 10.2967/jnumed.113.129007.
53. Kebir S., Weber M., Lazaridis L. et al. Hybrid 11C-MET PET/MRI combined with «machine learning» in glioma diagnosis according to the revised glioma WHO classification 2016. *Clin. Nucl. Med.* 2019; 44 (3): 214–220. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002398.
54. Jung T.Y., Jung S., Ryu H.S. et al. The application of magnetic resonance imaging-deformed 11c-methionine-positron emission tomography images in stereotactic radiosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2019; 97 (4): 217–224. DOI: 10.1159/000503732.
55. Hotta M., Minamimoto R., Miwa K. 11C-methionine-PET for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis: radiomics approach with random forest classifier. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 156–166. DOI: 10.1038/s41598-019-52279-2.
56. Skvortsova T.Y., Gurchin A.F., Savintseva Z.I. C-methionine PET in assessment of brain lesions in patients with glial tumors after combined treatment. *Zh. Vopr. Neurokhir. im. N.N. Burdenko.* 2019; 83 (2): 27–36. DOI: 10.17116/neiro20198302127.
57. Dandois V., Rommel D., Renard L. et al. Substitution of 11C-methionine PET by perfusion MRI during the follow-up of treated high-grade gliomas: preliminary results in clinical practice. *J. Neuroradiol.* 2010; 37 (2): 89–97. DOI: 10.1016/J.NEURAD.2009.04.005.
58. Schinkelshoek M., Lopci E., Clerici E. et al. Impact of 11C-methionine positron emission tomography/computed tomography on radiation therapy planning and prognosis in patients with primary brain tumors. *Tumori.* 2018; 104 (6): 480. DOI: 10.1700/1778.19268.
59. Goldbrunner R., Ruge M., Kocher M., Lucas C.W., Galldiks N., Grau S. The treatment of gliomas in adulthood. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115 (20-21): 356–364. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0356.
60. Borbély K., Nyáry I., Tóth M., Ericson K., Gulyás B. Optimization of semi-quantification in metabolic PET studies with 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine in the determination of malignancy of gliomas. *J. Neurol. Sci.* 2006; 246 (1-2): 85–94. DOI: 10.1016/j.jns.2006.02.015.
61. Xu W., Gao L., Shao A., Zheng J., Zhang J. The performance of 11C-Methionine PET in the differential diagnosis of glioma recurrence. *Oncotarget.* 2017; 8 (53): 91030–91039. DOI: 10.18632/oncotarget.19024.
62. Muoio B., Giovannella L., Treglia G. Recent Developments of 18F-FET PET in Neurooncology. *Curr. Med. Chem.* 2018; 25 (26): 3061–3073. DOI: 10.2174/0929867325666171123202644.
63. Jansen N.L., Suchorska B., Wenter V. et al. Dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic low-grade glioma identifies high-risk patients. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (2): 198–203. DOI: 10.2967/JNUMED.113.122333.
64. Jansen N.L., Suchorska B., Wenter V. et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J. Nucl. Med.* 2015; 56 (1): 9–15. DOI: 10.2967/jnumed.114.144675.
65. Jansen N.L., Graute V., Armbruster L. et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39 (6): 1021–1029. DOI: 10.1007/s00259-012-2109-9.
66. Galldiks N., Langen K.J., Holy R. et al. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (7): 1048–1057. DOI: 10.2967/jnumed.111.098590.
67. Suchorska B., Jansen N.L., Linn J. et al. Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM. *Neurology.* 2015; 84 (7): 710–719. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001262.
68. Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M. et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade

- glioma. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (4): 519–527. DOI: 10.2967/jnumed.106.037895.
69. Walter F., Cloughesy T., Walter M.A. et al. Impact of 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine PET/CT on managing patients with brain tumors: the referring physician's perspective. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (3): 393–398. DOI: 10.2967/jnumed.111.095711.
 70. Fueger B.J., Czernin J., Cloughesy T. et al. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J. Nucl. Med.* 2010; 51 (10): 1532–1538. DOI: 10.2967/jnumed.110.078592.
 71. Shen G., Ma H., Pang F., Ren P., Kuang A. Correlations of 18F-FDG and 18F-FLT uptake on PET with Ki-67 expression in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2018; 59 (2): 188–195. DOI: 10.1177/0284185117706609.
 72. Chen W., Delaloye S., Silverman D.H.S. et al. Predicting treatment response of malignant gliomas to bevacizumab and irinotecan by imaging proliferation with [18F] fluoro-thymidine positron emission tomography: a pilot study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (30): 4714–4721. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.5825.
 73. Bekaert L., Valable S., Lechapt-Zalcman E. et al. [18F]-FMI-SO PET study of hypoxia in gliomas before surgery: correlation with molecular markers of hypoxia and angiogenesis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44 (8): 1383–1392. DOI: 10.1007/s00259-017-3677-5.
 74. Van Dongen G.A., Huisman M.C., Boellaard R. et al. 89Zr-immuno-PET for imaging of long circulating drugs and disease targets: why, how and when to be applied? *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015; 59 (1): 18–38.
 75. Kim H., Lee S.J., Davies-Venn C. et al. 64Cu-DOTA as a surrogate positron analog of Gd-DOTA for cardiac fibrosis detection with PET: pharmacokinetic study in a rat model of chronic MI. *Nucl. Med. Commun.* 2016; 37 (2): 188–196. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000417.
 76. Siitonen R., Peuhu E., Autio A. et al. ⁶⁸Ga-DOTA-E[c(RGDfK)]₂ PET imaging of SHARPIN-regulated integrin activity in mice. *J. Nucl. Med.* 2019; 60 (10): 1380–1387. DOI: 10.2967/jnumed.118.222026.
 77. Soldevilla-Gallardo I., Medina-Ornelas S.S., Davanzo J., Pedrero-Piedras R. ⁶⁸Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)]₂ positron emission tomography-computed tomography in the evaluation of hepatic hemangioendothelioma epithelioid. *Rare Tumors.* 2019; 11: 2036361319831097. DOI: 10.1177/2036361319831097
 78. Lee H.-K., Moon D.-H., Ryu J.-S. et al. Radioisotope-labeled complexes of glucose derivatives and kits for the preparation thereof. *Patent United States.* 2003. Pub. No. 2003/0120046 A.
 79. Cheng D., Rusckowski M., Wang Y., Liu Y., Liu G., Liu X., Hnatowich D. A brief evaluation of tumor imaging in mice with ^{99m}Tc-glucarate including a comparison with 18F-FDG. *Curr. Radiopharm.* 2011; 4 (1): 5–9. DOI: 10.2174/1874471011104010005.
 80. Chen X., Li L., Liu F., Liu B. Synthesis and biological evaluation of technetium-99m-labeled deoxyglucose derivatives as imaging agents for tumor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006; 16 (21): 5503–5506. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.08.050.
 81. Chen Y., Huang Z.W., He L., Zheng S.L. et al. Synthesis and evaluation of a technetium-99m-labeled diethylenetriamine-pentaacetate-deoxyglucose complex ^{99m}Tc-DTPA-DG as a potential imaging modality for tumors. *Fppl. Radiat. and Isot.* 2006; 64 (3): 342–347. DOI: 10.1016/j.apradiso.2005.08.004.
 82. Seidensticker M., Ulrich G., Muehlberg F.L., Pethe A., Grosser O.S., Steffen I.G., Stiebler M., Goldschmidt J., Smalla K.H., Seidensticker R., Ricke J., Amthauer H., Mohnike K. Tumor cell uptake of ^{99m}Tc-labeled 1-thio-β-D-glucose and 5-thio-D-glucose in comparison with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in vitro: kinetics, dependencies, blockage and cell compartment of accumulation. *Mol. Imaging Biol.* 2014; 16 (2): 189–198. DOI: 10.1007/s11307-013-0690-3.
 83. Dapuzo R., Aguiar R.B., Moreno M., Machado C.M., Marques F.L., Gambini J.P., Chammas R., Cabral P., Porcal W. Technetium glucose complexes as potential cancer imaging agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015; 25 (19): 4254–4259. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.07.098.
 84. Chernov V.I., Triss S.V., Skuridin V.S., Lishmanov Yu.B. Thallium-199: a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 1996; 12 (2): 119–126. DOI: 10.1007/bf01880743.
 85. Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Lyapunov A.Yu., Bragina O.D., Varlamova N.V., Skuridin V.S. Experimental Study of ^{99m}Tc-Aluminum Oxide Use for Sentinel Lymph Nodes Detection. *AIP Conference Proceedings.* 2016; 1760: 020012. DOI: 10.1063/1.4960231
 86. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Bragina O., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V., Dergilev A. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering.* 2016; 135: 012054. DOI: 10.1088/1757-899X/135/1/012054.
 87. Zeltchan R., Chernov V., Medvedeva A., Sinilkin I., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Skuridin V., Bragina O. Study of a Glucose Derivative Labeled with Technetium-99m as Potential Radiopharmaceutical for Cancer Diagnosis. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona, Spain in October 15–19, 2016. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 43 (Suppl. 1): 466.
 88. Bragina O., Witting E. von, Garousi J., Zelchan R., Sandström M., Medvedeva A., Orlova A., Doroshenko A., Vorobyeva A., Lindbo S., Borin J., Tarabanovskaya N., Sorensen J., Hober S., Chernov V., Tolmachev V. Phase I study of ^{99m}Tc-ADAPT6, a scaffold protein-based probe for visualization of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine.* 2020. DOI: 10.2967/jnumed.120.248799. URL: <http://jnm.snmjournals.org/content/early/2020/08/13/jnumed.120.248799.abstract>.
 89. Stasyuk E., Skuridin V., Rogov A., Zelchan R., Sadkin V., Varlamova N., Nesterov E. ^{99m}Tc-labeled monosaccharide kits: Development methods and quality control. *Scientific Reports.* 2020; 10 (1): 5121. DOI: 10.1038/s41598-020-61707-7. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-61707-7.pdf>.
 90. Shivamurthy V.K., Tahari A.K., Marcus C., Subramaniam R.M. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *Am. J. Roentgenol.* 2015; 204 (1): 76–85. DOI: 10.2214/AJR.13.12363.
 91. Nestor P.J., Altomare D., Festari C., Drzezga A., Rivolta J., Walker Z., Bouwman F., Orini S., Law I., Agosta F., Arbi-

- zu J., Boccardi M., Nobili F., Frisoni G.B. EANM-EAN task force for the prescription of fdg-pet for dementing neurodegenerative disorders. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018; 45 (9): 1509–1525. DOI: 10.1007/s00259-018-4035-y.
92. Wilson H., Pagano G., Politis M. Dementia spectrum disorders: lessons learnt from decades with PET research. *Journal of Neural Transmission*. 2019; 126 (3): 233–251. DOI: 10.1007/s00702-019-01975-4.
93. Zukotynski K., Kuo P.H., Mikulis D., Rosa-Neto P., Strafella A.P., Subramaniam R.M., Black S.E. PET/CT of Dementia. *Am. J. Roentgenol*. 2018; 211 (2): 246–259. DOI: 10.2214/AJR.18.19822.
94. Masdeu J.C. Neuroimaging of diseases causing dementia. *Neurol. Clin.* 2020; 38 (1): 65–94. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.08.003.
95. Pagano G., Niccolini F., Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin. Med. (Lond.)*. 2016; 16 (4): 371–375. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-4-371.
96. Uzuegbunam B.C., Librizzi D., Hooshyar Yousefi B. PET Radiopharmaceuticals for Alzheimer's disease and Parkinson's disease diagnosis, the current and future landscape. *Molecules*. 2020; 25 (4): 977. DOI: 10.3390/molecules25040977.

Вклад авторов

Зельчан Р.В., Чернов В.И. – разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Медведева А.А., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Рябова А.И., Чойнзонов Е.Л. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Зельчан Роман Владимирович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4568-1781.

Медведева Анна Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5840-3625.

Рыбина Анастасия Николаевна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6488-0647.

Брагина Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5281-7758.

Рябова Анастасия Игоревна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение опухолей головы и шеи, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7171-8728.

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ; зам. директора по научной и инновационной работе зав. отделением радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0001-8753-7916.

Чойнзонов Евгений Лхаматцуренович, д-р мед. наук, профессор, акад. РАН, директор НИИ онкологии, Томский НИМЦ. ORCID 0000-0002-3651-0665.

(✉) Зельчан Роман Владимирович, e-mail: r.zelchan@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.01.2021

Подписана в печать 25.05.2021