

Центральная клиническая больница УДП РФ

**Рудас М.С., Насникова И.Ю., Матякин Г.Г.**

**ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В  
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**Учебно-методическое пособие**

Москва, 2007

## УТВЕРЖДАЮ

Заместитель Управляющего делами  
Президента Российской Федерации  
начальник Главного Медицинского  
управления Управления делами  
Президента Российской Федерации



С.П.Миронов

## ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рудас М.С., Насникова И.Ю., Матякин Г.Г.

### Введение

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) относится к методам ядерной медицины и для получения изображений использует радиофармпрепараты (РФП), меченные позитрон-излучающими ультракороткоживущими радионуклидами (УКЖР). Основным доводом в пользу применения УКЖР явилось то обстоятельство, что их применение позволяет уменьшить время исследования и радиационную нагрузку на больного, т.к. большая часть препарата распадается уже во время исследования. Кроме того, многие элементы, имеющие позитрон-излучающие УКЖР, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  (а также  $^{18}\text{F}$ , выступающий как аналог водорода) принимают самое активное участие в большинстве биологических процессов человеческого организма. По сути, методом ПЭТ можно исследовать любую функцию организма. Необходимо только выбрать химическое соединение, критически важное для осуществления этой функции.

Химическое соединение, помеченное таким радионуклидом, выбранным из ряда "физиологичных" УКЖР, может быть метаболическим субстратом или одной из важных в биологическом отношении молекул. Эта технология при использовании соответствующих РФП и фармакокинетических моделей, описывающих распределение и метаболизм препарата в тканях,

кровенном русле и межтканевом пространстве, позволяет неинвазивно и количественно оценивать ряд физиологических и биохимических процессов. В этом и состоит принципиальное отличие ПЭТ, которую называют «функциональной томографией», от КТ и МРТ, оценивающих структурные изменения тканей. Биохимические процессы нарушаются фактически при всех заболеваниях, и эти изменения обычно предшествуют анатомическим поражениям или распространяются за их пределы. ПЭТ дополняет диагностический процесс информацией о физиологических и метаболических расстройствах в очагах поражения, что существенно уточняет характеристику заболевания.

Однако в клинических исследованиях наиболее распространенный РФП-  $^{18}\text{F}$ - фтордезоксиглюкоза (ФДГ), используемый для оценки энергетического метаболизма. Причина успеха этого препарата- высокий уровень его накопления в патологических очагах, в первую очередь злокачественных опухолях и метастазах, что сделало ПЭТ с ФДГ незаменимым в диагностике онкологических заболеваний.

Очевидный недостаток ПЭТ- бедная анатомически информация изображений, что сильно затрудняет локализацию выявленных патологических очагов. Для преодоления этого несколько лет назад был создан совмещенный ПЭТ/КТ, прибор, позволяющий одновременно проводить два исследования. ПЭТ/КТ программно совмещает изображения этих диагностических модальностей и позволяет на одном срезе получить анатомическое изображение с наложенной на него картой метаболических процессов.

### **Физические принципы метода позитронно- эмиссионной томографии.**

С технической точки зрения, позитронно-эмиссионный томограф измеряет локальную концентрацию следовых количеств радиоактивного изотопа, введенного в объект, помещенный в поле зрения ПЭТ-камеры.

Вследствие неустойчивости ядра, в котором количество протонов превышает количество нейтронов, ультракороткоживущий (УКЖ) изотоп при переходе в устойчивое состояние излучает позитрон, свободный пробег которого (зависящий от плотности ткани и энергии изотопа-метки, равный в среднем 3-4 мм и, в общем случае, не превышающий 8 мм) заканчивается столкновением с электроном и их аннигиляцией. Аннигиляция сопровождается образованием двух  $\gamma$ -квантов с энергией 511 кЭв, разлетающихся под углом  $180^\circ \pm 0.4^\circ$ , которые и регистрируются датчиками камеры. Датчики организованы в несколько плотно упакованных колец с минимальным расстоянием как между датчиками, так и между кольцами. Если два детектора одновременно зарегистрируют сигнал (т.е. происходит так называемое «совпадение»), можно утверждать, что точка аннигиляции находится на линии, соединяющей детекторы. Этот факт позволяет отказаться от использования для

определения направления полета  $\gamma$ -квантов свинцовых коллиматоров (как это принято в однофотонной эмиссионной томографии), которые в силу своей конструкции существенно ослабляют эффективность детектирования за счет уменьшения числа доступных для регистрации направлений движения  $\gamma$ -квантов. Отличие позитронно-эмиссионной томографии от других методов получения томографического изображения заключается в использовании так называемого принципа электронной коллимации.

Отсечка незначительного числа  $\gamma$ -квантов, отклонившихся от прямой траектории при столкновении с ядрами других атомов (так называемое явление скаттера, или рассеяния), а также случайных совпадений происходит во время предварительной обработки данных путем задания энергетического и временного окон регистрации.

### **Радиофармпрепараты для ПЭТ**

Чаще всего в позитронно- эмиссионной томографии используются ультракороткоживущие изотопы -  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{O}$ , с периодами полураспада 109, 20, 10 и 2 минуты соответственно. Использование УКЖ-изотопов для метки РФП, вводимых пациенту, предоставляет два основных преимущества по сравнению с другими видами радиоизотопной диагностики. Во-первых, метка именно этими изотопами (в отличие от используемых в ОФЭКТ изотопов  $^{99}\text{Tc}$  или  $^{123}\text{I}$ ) не меняет химических свойств РФП, следовательно, они являются функциональными аналогами естественных метаболитов, и распределение в организме надлежащим образом выбранных РФП адекватно отражает параметры исследуемого биохимического процесса и/или функционального состояния организма. Во-вторых, короткий период полураспада данных изотопов позволяет проводить многократные исследования (в частности, при использовании РФП, меченных  $^{15}\text{O}$  - каждые 15 минут).

В настоящее время существует множество различных РФП для ПЭТ, что позволяет по праву рассматривать этот метод как инструмент для изучения биологических процессов *in vivo*. Так, например, аналоги природной глюкозы:  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ),  $[1-^{11}\text{C}]\text{-D}$ -глюкоза-используются для оценки скорости метаболизма глюкозы, меченная  $[^{15}\text{O}]$  вода служит для оценки мозгового кровотока,  $[^{15}\text{O}_2]$ – для оценки метаболизма кислорода.  $[^{11}\text{C}]$ -метил-L-метионин,  $[^{11}\text{C}]$ -лейцин,  $[^{18}\text{F}]$ -тирозин,  $^{18}\text{F}$ -фторхолин– для определения уровня метаболизма и транспорта аминокислот и синтеза белков,  $^{18}\text{F}$ -фтортимидин для оценки скорости пролиферации опухолевых клеток,  $^{18}\text{F}$ -фтормизонидазол для выявления тканевой гипоксии.  $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{-L-3,4-}$ дигидроксифенилаланин ( $[^{11}\text{C}]\text{-L-DOPA}$ ),  $^{18}\text{F}$ -DOPA и  $[\text{O-метил-}^{11}\text{C}]\text{-раклоприд}$  используются для

изучения пре- и постсинаптических процессов в дофаминэргической системе, а ( $^{18}\text{F}$ )-флюмазенил- в бензодиазепиновой.

Таким образом, разнообразие существующих РФП позволяет выбрать оптимальный вариант, в зависимости от целей исследования для наиболее адекватной ПЭТ-методики. В последние годы появились сообщения об успешном применении  $^{18}\text{F}$ -холина и  $^{11}\text{C}$ -ацетата в исследованиях рака предстательной железы и опухолей мозга,  $^{18}\text{F}$ -DOPA для нейроэндокринных и гломусных опухолей, феохромоцитомы, медуллярного рака щитовидной железы,  $^{11}\text{C}$ -метионина для опухолей головы и шеи, легких, молочной железы, но этих данных пока недостаточно. Поэтому в клинических исследованиях используется ограниченное количество РФП, а в подавляющем большинстве случаев применяется  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

В структуру ПЭТ центра входят медицинский циклотрон, радиохимическая лаборатория по производству РФП и один или несколько ПЭТ томографов. Однако могут быть отдельно установленные ПЭТ камеры, куда РФП доставляются из других центров. В любом случае возможность клинических исследований в каждом центре в первую очередь обусловлена доступностью конкретных РФП.

### **$^{18}\text{F}$ –фтордезоксиглюкоза (ФДГ)**

Причина широкого использования ФДГ- в универсальности этого препарата. Высокий уровень накопления в патологических очагах по отношению к фону позволяет легко их идентифицировать, что делает ФДГ незаменимым в диагностике в первую очередь онкологических заболеваний, несмотря на наличие накопления и в активных воспалительных клетках, как гранулоциты и макрофаги. Безусловно, специфичность ФДГ низка, но никак не ниже специфичности таких внеклеточных агентов, как йод и гадолиний содержащие контрасты, используемые при КТ и МРТ.

#### *Фармакологические свойства*

Отличаясь от глюкозы только замещением гидроксильной группы второго атома углерода на атом фтора, 2-фтор,  $^{18}\text{F}$ -2-дезоксид-D-глюкоза, введенная внутривенно, повторяет начальный участок метаболического пути глюкозы, проникая из сосудистого русла в межклеточное пространство и затем в клетки, где фосфорилируется гексокиназой. Продукт реакции - [ $^{18}\text{F}$ ]дезоксиглюкоза-6-фосфат, в отличие от фосфата глюкозы, не вступает в дальнейшие реакции и остается в клетках в течение исследования, что позволяет измерить концентрацию радионуклида  $^{18}\text{F}$  в ткани.

#### *Способ получения и дозы*

2-фтор,  $^{18}\text{F}$ -2-дезоксид-D-глюкоза без добавления носителя получается в результате реакции нуклеофильного замещения трифлатной группы 1,2,3,4-тетра-О-ацетил-2-трифторметилсульфонил-D-

маннопиранозы в присутствии межфазного катализатора на [ $^{18}\text{F}$ ]-фторид анион с последующим щелочным или кислотным гидролизом (по выбору радиохимической лаборатории). Стерилизация готового препарата проводится с использованием стерилизующих фильтров фирмы Millipore с диаметром пор 0,22 мкм, после чего проводится контроль качества препарата.

Вводимая доза составляет 122 МБк на  $1\text{ м}^2$  площади поверхности тела, которая определяется на основании роста и веса обследуемого, в среднем 370-400 МБк для исследования всего тела, для мозга достаточно 200 МБк.

### Лучевая нагрузка

Сравнение доз радиации  $^{18}\text{F}$ - у человека по расчётам, выполненным с использованием приближенных и теоретически скорректированных формул приведено в таблице.

Орган	П о п р и б л и ж е н н о й формуле (мЗв/МБк)	П о т е о р е т и ч е с к и скорректированной формуле (мЗв/МБк)	Разница (мЗв/МБк)
Почки	0.0229	0.0192	0.0037
Печень	0.0203	0.0157	0.0046
Селезёнка	0.0432	0.0389	0.0043
Яичники	0.0189	0.0151	0.0038
Яички	0.0184	0.0146	0.0038
Лёгкие	0.0205	0.0162	0.0043
Костный мозг	0.0138	0.0114	0.0024
Моч. пузырь	0.1190	0.1140	0.0050

Данные приведены по Goodman MM, Elmaleh DR, Kearfott KJ. et al  $^{18}\text{F}$ -labeled 3-Deoxy-3-fluoro-D-glucose for the study of regional metabolism of the brain and heart *J Nucl Med: 1981; vol.22, pp. 138-144*

Расчетная лучевая нагрузка на все тело при внутривенном введении диагностических доз препарата (150-555 МБк) составляет от 3,7 до 13,9 мЗв, на мочевой пузырь - от 17 до 64 мЗв, на селезенку – от 24 до 98 мЗв, а эффективная доза облучения при введении 1 МБк составляет для детей до года- 0.13 мЗв, для детей от 1 года до 5 лет – 0.073 мЗв, для детей от 5-10 лет – 0.047 мЗв, для детей от 10 до 15 лет – 0.032 мЗв, для взрослых – 0.027 мЗв.

### Медицинские противопоказания и осложнения.

Противопоказания общие с другими радионуклидными исследованиями: общее тяжелое состояние больного, трудности транспортировки в лабораторию, невозможность выдержать время исследования (его продолжительность вместе с подготовкой более двух часов) неподвижно. В силу того, что биологические соединения присутствуют в РФП в ничтожно малых количествах ( $10^{-14}$  –  $10^{-10}$  г), они не имеют побочных действий, не вызывают аллергических реакций и не оказывают фармакологических эффектов.

### Показания к ПЭТ исследованиям

В европейских странах и США они отличаются, что связано с оплатой ПЭТ исследований страховыми компаниями. Например, в Италии любые ПЭТ исследования покрывает медицинская



страховка, а в Германии и России ПЭТ не входит в программу обязательного медицинского страхования. В США, Франции, Великобритании, Швейцарии оплата ПЭТ зависит от заболевания, по поводу которого проводилось исследование. Тем не менее на основании многолетнего опыта и независимо от политики страховых компаний составилось представление, когда применение ПЭТ может принести наибольшую пользу для пациента:

1. Опухоли головы и шеи

- Дифференциальная диагностика злокачественного и доброкачественного процесса
- Выявление метастазов в регионарные лимфоузлы
- Выявление отдаленных метастазов
- Определение рецидива опухоли

2. Опухоли щитовидной железы

- Дифференцированная карцинома: определение стадии опухоли
- Медуллярная карцинома: определение стадии опухоли

3. Опухоли неясной локализации (при выявленных отдаленных метастазах)

- Локализация первичной опухоли

4. Рак легкого

- Немелкоклеточный рак: выявление метастазов в регионарные лимфоузлы, выявление отдаленных метастазов, определение рецидива опухоли
- Дифференциальная диагностика злокачественного и доброкачественного процесса при одиночном узле в легком

5. Рак молочной железы

- Выявление метастазов в регионарные лимфоузлы
- Выявление отдаленных метастазов
- Оценка эффективности терапии

6. Рак пищевода и желудка

- Выявление метастазов в регионарные лимфоузлы
- Выявление отдаленных метастазов

7. Рак толстой кишки

- Выявление метастазов в регионарные лимфоузлы
- Выявление отдаленных метастазов
- Определение рецидива опухоли

8. Рак поджелудочной железы

- Выявление отдаленных метастазов

#### 9. Лимфома (болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома)

- Определение стадии заболевания
- Оценка эффективности терапии
- Определение рецидива

#### 10. Меланома

- Выявление метастазов в регионарные лимфоузлы при индексе Бреслоу более 1.5 мм
- Выявление отдаленных метастазов при индексе Бреслоу более 1.5 мм
- Определение рецидива

#### 11. Опухоли костей и мягких тканей

- Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей
- Выявление отдаленных метастазов

#### 12. Опухоли мочеполовой системы

- Выявление отдаленных метастазов

#### 13. Опухоли головного мозга

- Уточнение опухолевого генеза очагового образования головного мозга
- Определение точных границ и размеров опухоли при неясных КТ или МРТ данных
- Определение степени злокачественности опухолей
- Выбор мишени для стереотаксической биопсии
- Оценка радикальности удаления опухоли
- Дифференциальная диагностика между продолженным ростом опухоли и лучевым поражением
- Мониторинг эффективности лучевого и химио лечения

#### 14. Эпилепсия.

- Латерализация эпилептического очага при височной эпилепсии
- Локализация эпилептического очага при вневисочной эпилепсии
- Картирование функционально значимых зон перед операцией с целью профилактики послеоперационного неврологического дефицита

#### 15. Сосудистые заболевания головного мозга

- Дифференциальная диагностика ишемического инсульта и опухоли, геморрагического инсульта и кровоизлияния в опухоль
- Определение распространенности повреждения мозговой ткани при ишемическом инсульте

- Определение степени гемодинамической и метаболической значимости стенозов сонной артерии

#### 16. Травмы головного мозга:

- Определение степени и распространенности поражения мозговой ткани при травмах головного мозга в остром и отдаленном периоде, особенно в тех случаях, когда структурные изменения, выявленные на КТ или МРТ, не объясняют полностью неврологическую симптоматику

#### 17. Деменции

- Дифференциальная диагностика сосудистой деменции от других типов (Альцгеймера, Пика)

### **Подготовка к исследованию**

Пациенты не должны принимать пищу по крайней мере за 4 часа до исследования, также должны быть отменены капельницы, в состав которых входит глюкоза. До введения препарата пациент должен спокойно отдохнуть после дороги, выпить 0.5 литра воды. РФП предпочтительнее вводить лежа, на спине, внутривенная инъекция должна проводиться тщательно, избегая паравазального попадания препарата. После инъекции пациент должен находиться (лучше лежа) в тихом затемненном помещении не менее 20 минут, что необходимо для выравнивания концентрации ФДГ в тканях и крови, как требует фармакокинетическая модель, на основе которой написана программа обработки изображений. Все это время пациент не должен двигаться и разговаривать, чтобы предотвратить накопление ФДГ в активированных мышцах, что может привести к трудностям интерпретации изображений и даже диагностическим ошибкам. Перед выполнением исследования пациент должен опорожнить мочевой пузырь.

### **Процедура сканирования**

ПЭТ всего тела обычно выполняется до дна таза, вопрос о том, следует ли захватывать мозг, остается спорным, во многих центрах этого не делают, аргументируя низкой способностью ФДГ выявлять метастазы в мозг. Обычно сканирование начинают с области таза, чтобы минимизировать артефакты от наполняющегося мочевого пузыря. Время сканирования каждой позиции обычно определяется индивидуально для каждого томографа, но это редко менее 4 минут для эмиссионного скана и 2 минут для трансмиссионного.

Для получения изображения хорошего качества необходима корректировка зарегистрированного излучения на аттенюацию – неравномерное уменьшение истинного значения

совпадений, которые могли бы быть зарегистрированы вследствие поглощения некоторой части  $\gamma$ -квантов и неравномерности распределения плотности тканей тела. Это осуществляется при помощи внешнего источника  $\gamma$ -излучения (выполненного из  $^{68}\text{Ge}$ ). Результатом такого трансмиссионного сканирования (в отличие от эмиссионного, когда источник излучения (РФП) находится внутри исследуемого объекта) является изображение распределения плотности тканей, учитываемое при дальнейшей реконструкции изображения. Современные модели камер позволяют проводить трансмиссионный скан уже после введения РФП, что позволяет экономить время и, соответственно, РФП. Однако существуют и другие времясберегающие методы математической коррекции на аттенюацию, без использования трансмиссионного скана, и хотя качество изображений при их использовании несколько хуже, их применение может быть целесообразным, когда необходимо сократить время исследования (дети, тяжелое состояние больного), а также при наличии у пациентов металлических зубных протезов или суставов, являющихся причиной значительных артефактов на изображениях.

После реконструкции (процесса получения изображения по накопленным для каждой пары датчиков одного или двух смежных колец проекционным суммам – числу зарегистрированных в процессе сканирования  $\gamma$ -квантов) получается трехмерное или псевдотрехмерное (что определяется выбранным типом сбора данных и зависит также от возможностей ПЭТ камеры) изображения. “Прямыми” называются срезы, при реконструкции которых учитываются проекции датчиков одного кольца томографа. “Кросс-срезы” реконструируются по проекциям, полученным для датчиков двух соседних колец томографа.

Для расчета абсолютных значений уровня потребления глюкозы необходимо знание мгновенных значений распределения активности РФП в исследуемых тканях, а также знание так называемой входной функции – то есть уровня его активности в плазме артериальной крови в процессе исследования. Однако в условиях реального ПЭТ-исследования, во-первых, невозможно получить действительно мгновенное значение концентрации РФП в тканях, вместо этого измеряется активность, накопленная за время сканирования, и вынужденно используется усредненное значение концентрации. Во-вторых, измерение артериальной входной функции, которое обычно производится путем взятия в течение исследования как можно более частых проб крови из катетера, установленного в лучевую артерию, представляет дополнительные сложности при исследовании - в силу инвазивности этой процедуры и значительного риска осложнений. К тому же концентрация РФП в крови в лучевой артерии лишь относительно отражает истинную входную функцию (концентрацию препарата в капиллярах ткани), отличаясь от нее и временным сдвигом, и формой, что само по себе служит источником ошибки.

Поэтому в клинической практике широкое распространение получила упрощенная оценка метаболизма, величина которой полагается пропорциональной концентрации накопления РФП в интересующей области. Наиболее распространенный полуколичественный метод- оценка standardized uptake value (SUV- стандартизированный уровень накопления), представляющий индекс накопления ФДГ в ткани, который вычисляется путем нормализации концентрации ФДГ к введенной активности на грамм массы тела.

## **Анализ изображений**

Большинство сложностей и ошибок ПЭТ диагностики происходят из-за анатомической бедности ПЭТ изображений. Многие проблемы даже и не возникают при применении ПЭТ/КТ, где имеет место надежное анатомическое сопоставление. Поэтому при интерпретации результатов ПЭТ исследований необходимо иметь КТ или МРТ снимки для визуального сопоставления морфологической и функциональной информации.

При визуальной оценке изображений полезно использовать простую 4-уровневую шкалу интенсивности накопления ФДГ. Для этого отсечка цветовой шкалы устанавливается таким образом, чтобы изображение мозга выглядело черным, а фон- белым. Далее все очаги по степени выраженности гиперметаболизма подразделяются на 4 уровня: 1- как в мягких тканях и неработающих мышцах; 2- как в печени или чуть выше; 3- между уровнем печени и мозга; 4- как в мозге или выше. Очаги с 4 уровнем- первичная опухоль или метастаз, с 3- скорее всего первичная опухоль или метастаз (хотя возможен и очаг воспаления), со 2- скорее всего очаг воспаления.

Для полуколичественного анализа используется SUV, его позволяет рассчитывать программное обеспечение всех современных томографов.

Также необходимо помнить и о локализациях физиологического накопления ФДГ.

## **Физиологическое накопление $^{18}\text{F}$ -ФДГ**

### *Сердечно-сосудистая система*

Даже при условиях исследования натощак у многих больных отмечается гомогенный или фрагментарный гиперметаболизм в миокарде. Также иногда наблюдается малоинтенсивное накопление препарата в грудной аорте, что необходимо дифференцировать с воспалительными изменениями, однако при наличии аортита степень накопления препарата все же должна быть выше. Время от времени наблюдается физиологическое накопление препарата в артериях нижних конечностей. При начале сканирования ранее 30-40 мин после инъекции может наблюдаться накопление ФДГ во многих крупных сосудах, обусловленное все еще присутствием большого количества радиоактивности в крови, этой ошибки можно избежать, соблюдая протокол исследования (Von Schulthess 2003).

### *Дыхательная система.*

Малоинтенсивные и часто двусторонние фокусы накопления препарата в корнях легких часто не означают метастазы в лимфоузлы, а являются результатом хронического бронхита, обычно у курильщиков, но именно подобные находки и представляют наибольшие диагностические трудности.

Также описаны случаи обнаружения в легких высокоинтенсивных небольших очагов, природа которых связана с неаккуратным введением ФДГ, при сложностях проведения внутривенной инъекции (Von Schulthess 2003): в шприце может сформироваться небольшой эмбол, который потом попадает в легочную паренхиму. Такой очаг очень похож на злокачественную опухоль, но в его основе нет структурных изменений на КТ или рентгенограммах, а при повторном исследовании такой очаг не наблюдается.

#### *Мочеполовая система*

Очень интенсивное накопление препарата отмечается в чашечно-лоханочной системе почек, мочеточниках, мочевом пузыре. По этой причине рекомендуется опорожнить мочевой пузырь перед исследованием, а сканирование начинать с области таза. Кроме того, необходимо помнить о возможности загрязнения паха радиоактивной мочой.

Не всегда просто отдифференцировать точечную активность в мочеточнике от ретроперитонеального лимфоузла, а при анализе горячего пятна, прилежащего к мочевому пузырю, необходимо помнить о возможности дивертикула мочевого пузыря.

#### *Желудочно-кишечный тракт*

Иногда отмечается накопление препарата в пищеводе, чаще в его дистальном отделе, что может быть обусловлено рефлюкс-эзофагитом, а также последствиями лучевой терапии. Часто можно видеть и накопление в желудке, по-видимому, как результат перистальтической и мышечной активности.

Однако наибольшие диагностические сложности представляет накопление препарата в кишечнике, особенно в толстом. Степень накопления препарата может быть очень высокой, сравнимой с накоплением в злокачественной опухоли. Природа пока неясна: перистальтика, высокая концентрация лейкоцитов в стенках кишечника, повышенная секреция ФДГ в стенку и просвет кишечника (Dizendorf et al., 2002), различные воспалительные процессы. К сожалению, известные фармакологические или физиологические меры предотвращения такого накопления пока неэффективны, а наблюдается это явление достаточно часто. Требуется достаточный опыт, чтобы отдифференцировать физиологическое накопление в кишечнике от патологического очага. В некоторых случаях помогают отсроченные сканы, когда участки физиологического накопления через какой-то промежуток времени могут поменять локализацию.

#### *Лимфатическая, кровеносная, эндокринная системы*

Часто отмечается достаточно выраженное диффузное накопление препарата в пролиферирующем, активированном красном костном мозге у пациентов после химиотерапии. У детей и молодых пациентов можно видеть изображение тимуса, находящегося за грудиной и

имеющего на аксиальных изображениях характерную V-образную форму. Неизменные лимфоузлы не накапливают ФДГ, накопление в них всегда соответствует патологическому очагу, но оно может быть обусловлено как опухолевым процессом, так и воспалительным. Область, которая очень часто демонстрирует высокий уровень метаболизма, обусловленный воспалением – лимфатическое кольцо Вальдейера. Такое накопление в этой области расценивается как физиологическое, при необходимости дифференциации с опухолью принимается во внимание симметричный характер физиологического накопления.

Накопление ФДГ в эндокринных органах встречается редко. Щитовидная железа может иногда демонстрировать в норме умеренный гиперметаболизм, если он не симметричный, то должен расцениваться как патологический очаг. Умеренно выраженное накопление РФП около гортани встречается достаточно часто и связано с мышцами фонации. Анализ формы очагов накопления на аксиальных изображениях помогает отличить их от щитовидной железы.

Яичники демонстрируют очень низкий уровень физиологического накопления (1 степень), в отличие от яичек (2ст), где метаболизм в норме может быть выше. Молочные железы в конце цикла накапливают препарат умеренно, а вот во время лактации уровень метаболизма может быть достаточно высоким.

Околоушные слюнные железы могут характеризоваться очень высоким уровнем гиперметаболизма (3ст) без патологических изменений. Дифференциальная диагностика с опухолью основывается на однородном и равномерном характере накопления во всей железе, что редко бывает при опухоли.

#### *Мышцы и суставы*

Диффузное высокое накопление препарата в мышцах характерно для больных диабетом, поэтому важен контроль уровня сахара крови перед исследованием. Очаговое накопление в работавшей незадолго до исследования мышце может быть высоким (3ст) и послужить причиной диагностических ошибок. Именно поэтому важен отдых пациента перед исследованием и его правильная подготовка. Физиологический гиперметаболизм часто можно видеть в следующих мышцах:

- глазодвигательные
- мышцы дна ротовой полости, в первую очередь подбородочно-язычная, предохраняющая язык от западения у лежащего на спине человека
- грудинно-ключично-сосцевидная
- гортанные, участвующие в фонации



Чаще, когда накопление препарата симметричное в обеих мышцах, их характерная анатомическая форма в сочетании с локализацией не создает трудностей в распознавании, но такое накопление отнюдь не правило: встречается и односторонний гиперметаболизм только в части мышцы. Описаны случаи диагностических ошибок, когда за патологический лимфоузел принимали одностороннюю активацию мышц гортани при параличе возвратного нерва (Kamel et al 2002).

Достаточно часто наблюдается накопление препарата в суставах, оно может быть достаточно интенсивным (2ст), часто коррелирует с пожилым возрастом пациентов и, скорее всего, обусловлено воспалительными процессами.

#### *Жировая и соединительная ткань*

В настоящее время описано более 500 случаев интенсивного симметричного гиперметаболизма характерной формы и локализации в области шеи, плеч и вдоль позвоночника. До появления ПЭТ/КТ считалось, что это некая мышечная активность. И только точное сопоставление со структурными данными показало, что накопление препарата происходит в небольших островках жировой ткани, которая была названа «коричневый жир» или «американский жир» (Von Schulthess 2003). Этиология этого явления пока неизвестна. Такое накопление ни в коем случае нельзя путать с лимфоузлами, поскольку очень часто коричневый жир встречается у пациентов с лимфомами после нескольких курсов химиотерапии.

#### *Головной мозг*

В норме накопление ФДГ в сером веществе головного мозга высокое, что делает крайне затруднительным верификацию горячих очагов на повышенном фоне. Кроме того, захват препарата метастазами при множественном поражении может варьировать у одного и того же пациента и быть повышенным, сниженным или равным нормальной мозговой ткани. Многие исследователи отмечают сложности выявления метастазов в мозг и нередкие случаи диагностических ошибок (Гранов и др. 2003, Rohren et al 2003).

#### **Опухоли головы и шеи.**

К опухолям этой локализации относят новообразования полости носа, околоносовых пазух, полости рта, носоглотки, ротоглотки и гортаноглотки, слюнных желез, челюстей, а также щитовидной железы.

Они встречаются примерно в 5% всех случаев злокачественных опухолей. Этиологическое значение имеет употребление алкоголя, курение, алиментарные факторы, вирусы герпеса и Эпштейн-Барра. Гистологически это чаще всего плоскоклеточный рак, растущий как поверхностно, так и инвазирующий глубокие мягкие ткани, прилежащие мышечные, хрящевые и костные структуры.

Плоскоклеточный рак в основном метастазирует в регионарные лимфоузлы (до 60% случаев), тогда как отдаленные метастазы нехарактерны для этапа первоначальной диагностики. Исключение составляют опухоли носоглотки, когда отдаленные метастазы в легкие, мозг, печень, кости могут выявляться рано.

Клиническая картина проявляется нарушениями глотания, речи, дыхания, наличием язвы на слизистой или увеличением лимфоузлов. Диагностика осуществляется клинически, с помощью эндоскопии с биопсией. УЗИ, КТ и МРТ важны для оценки локального распространения опухоли, определения стадии и исключения ее рецидива.

Многими исследованиями показана возможность ПЭТ в выявлении первичной опухоли, лимфоузлов, отдаленных метастазов или синхронных новообразований у больных с опухолями головы и шеи. Хотя ПЭТ, как взятая отдельно методика, не всегда может правильно определить первичную опухоль, т.к. для этого необходима анатомическая информация и точное измерение размеров очага, она незаменима для оценки регионарных и отдаленных метастазов. Эти опухоли обычно имеют высокий уровень метаболизма, поэтому возможна идентификация даже небольших очагов. Также было показано, что в течение 5 лет у 22% пациентов развиваются синхронные опухоли с локализациями в пищеводе, легких, в области головы и шеи, поэтому ПЭТ исследование в таких случаях особенно целесообразно. При первом же ПЭТ исследовании примерно у 10% пациентов выявляются неизвестные ранее синхронные опухоли или отдаленные метастазы.

В норме низкое или умеренно выраженное накопление препарата может отмечаться в миндалинах, языке, слюнных железах, жевательных мышцах, а также мышцах лица, шеи и гортани у пациентов, которые разговаривали или жевали во время исследования. Также необходимо помнить, что при исследовании этой зоны наличие металлических зубных протезов может давать артефакты, в таком случае необходим анализ двух видов изображений: как с коррекцией на аттенуацию, так и без нее.

Наиболее сложны для диагностики опухоли с локализацией над голосовой щелью из-за физиологического накопления в мышцах: во избежание ошибок необходимо предотвратить пациентов от разговоров на протяжении всего времени исследования.

Для определения прогноза заболевания и определения тактики лечения необходимо знать степень вовлечения в патологический процесс лимфоузлов. При поражении регионарных лимфоузлов пятилетняя выживаемость составляет менее 30%, а при интактных лимфоузлах - 50%. По данным различных авторов, ПЭТ точнее КТ позволяет выявлять метастазы в лимфоузлы с чувствительностью метода до 94% и специфичностью до 96% (Adams et al 1998, Stuckensen et al 2000). Однако ПЭТ, впрочем, как и другие методы визуализации, не в состоянии определить микрометастазы. Слабое

место метода ПЭТ в диагностике опухолей этой локализации- ложноположительные результаты, связанные с трудностью дифференциального диагноза с воспалительными заболеваниями, большим количеством зон физиологического накопления в этом регионе, а также отсутствием анатомических ориентиров. Многие из этих недостатков нивелируются при использовании ПЭТ/КТ.

### *Опухоли слюнных желез.*

ПЭТ не является оптимальным методом для диагностики опухолей этой локализации из-за высокого физиологического накопления ФДГ, что ведет к ложно-положительной диагностике. Необходимо помнить и о достаточно часто встречающейся (преимущественно у курильщиков) доброкачественной опухоли Вартина, папиллярной лимфоматозной цистаденоме, которая имеет высокий уровень метаболизма и таким образом имитирует злокачественную опухоль.

Наряду с этим многими исследованиями (Fishbein et al 1998, Lapela et al 2002) показана высокая эффективность проведения повторных ПЭТ после хирургического и лучевого лечения для определения остаточной опухолевой ткани или рецидива опухоли.

### *Опухоли щитовидной железы.*

Рак щитовидной железы встречается от 40 до 1000 случаев на 1000000, чаще у женщин. Наиболее распространенные гистологические виды этих опухолей- дифференцированные папиллярная и фолликулярная карциномы, относительно медленно растущие. Папиллярная карцинома метастазирует лимфогенно в регионарные лимфоузлы и легкие, а фолликулярная- гематогенно, в основном в кости. Гораздо реже встречаются медуллярный рак, метастазирующий как лимфогенно, так и гематогенно, преимущественно в печень; а также вариант фолликулярной карциномы, развивающейся из клеток Хертля.

На начальном этапе диагностики первостепенное значение имеют УЗИ и тонкоигольная биопсия. ПЭТ наиболее информативен для определения стадии опухоли (N-M) у пациентов с папиллярной и фолликулярной карциномой, когда имеется повышенный уровень тиреоглобулина и негативный йодный скан. Также целесообразно проведение ПЭТ исследования пациентам с медуллярным раком и повышенным уровнем кальцитонина, и пациентам с карциномой из клеток Хертля (Diehl et al 2001).

При проведении ПЭТ после операции возможны ошибки из-за сложности локализации очагов гиперметаболизма при изменениях анатомических соотношений. Также необходимо постоянно помнить о необходимости соблюдении пациентом молчания в течение исследования во избежание накопления препарата в голосовых связках, последнее может затруднить интерпретацию изображения в этой зоне. Определенные сложности может вызвать и ситуация с параличом возвратного нерва после операции, когда одностороннее накопление препарата с противоположной стороны может имитировать злокачественный процесс.

Следует также отметить, что в некоторых случаях встречается непредвиденный гиперметаболизм в щитовидной железе у пациентов, исследуемых по другому поводу и не имеющих в анамнезе заболеваний щитовидной железы. Этому необходимо уделять пристальное внимание, т.к. достаточно часто это является признаком малигнизации или тиреоидита (Cohen et al 2001).

## **Опухоли грудной клетки.**

### **Рак легкого.**

Рак легкого- наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль у мужчин, его развитию способствует курение, другие неблагоприятные экологические факторы.

#### *Немелкоклеточный рак легкого*

Включает в себя аденокарциному и ее подтип, бронхоальвеолярную карциному (50%), плоскоклеточный и крупноклеточный рак. Аденокарциномы чаще развиваются на периферии легкого и чаще встречаются у женщин и некурящих. Для этого типа опухоли характерно раннее метастазирование и тенденция к более быстрому росту, чем у плоскоклеточного рака. Бронхоальвеолярная карцинома обычно растет вдоль альвеолярных пространств, не инвазируя строму и может проявляться как единичный узел, пневмонияподобная инфильтрация или множественные узлы в легочной ткани. Плоскоклеточный рак– прерогатива курильщиков, имеет наилучший прогноз в силу относительно медленного роста и позднего отдаленного метастазирования. Часто достигает больших размеров, может быть с центральным некрозом и метастазами в регионарные лимфоузлы. Этот тип опухоли- частая причина рака Пенкоста (с локализацией в верхушке легкого, синдромом Горнера и костной деструкцией). Крупноклеточный рак также преимущественно встречается у курильщиков. Эти опухоли хотя растут медленно, но из-за раннего метастазирования прогноз у таких больных неблагоприятный.

Традиционная диагностика рака легких- рентгенография грудной клетки, КТ, а с недавних пор и МРТ, однако не во всех случаях возможен уверенный диагноз. Возможность ПЭТ в распознавании злокачественных и доброкачественных опухолей высока, но также не безгранична. Образования с низким уровнем метаболизма должны расцениваться как доброкачественные и контролироваться рентгенографией или КТ в динамике. Показана высокая специфичность ПЭТ для выявления доброкачественных образований. Образования с выраженным гиперметаболизмом следует расценивать как злокачественные. Случаи ложноположительной и ложноотрицательной диагностики будут рассмотрены ниже.

#### *Оценка первичного очага*

Роль КТ в диагностике рака легкого не оспаривается, однако известны сложности в определении инвазии опухолью грудной стенки или средостения, а также трудности разграничения опухолевой ткани и перитуморального ателектаза, что снижает точность определения T стадии. Недостаток ПЭТ в данном случае - ограниченное анатомическое разрешение, что делает ненадежным оценку степени распространения опухоли, особенно в случаях инфильтрации ею грудной стенки или средостения. Недостатки обоих методов могут быть преодолены использованием ПЭТ/КТ, когда морфологические и функциональные критерии новообразования доступны одновременно.

ПЭТ хорошо дифференцирует опухолевую ткань от ателектаза. Это очень важно и при планировании лучевой терапии. Показано, что проведение ПЭТ исследования приводило к коррекции полей облучения у 30-40% пациентов (Nestle et al 1999).

#### *Выявление регионарных метастазов*

Оценка вовлечения в опухолевый процесс лимфоузлов средостения крайне важна: при поражении их на стороне опухоли (стадия N2) пациент подлежит хирургическому лечению, если затронуты лимфоузлы контрлатеральной стороны (стадия N3), операция, как правило, не показана. КТ и МРТ имеют некоторые недостатки в определении озлокачествления лимфоузлов, имея в своем арсенале лишь морфологические критерии, как размер и форма объектов. Однако лимфоузел обычного размера может быть поражен опухолью, точно так как и увеличение лимфоузла может быть результатом реактивной гиперплазии или какого-либо другого доброкачественного процесса. Имеется достаточно данных о большей точности ПЭТ по сравнению с КТ при определении N стадии (Pieterman et al 2000, von Schulthess 2003). Однако и ПЭТ имеет свои ограничения, в первую очередь, трудности дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных процессов из-за неспецифичности ФДГ.

#### *Выявление отдаленных метастазов*

Несмотря на радикальное хирургическое лечение потенциально курабельного немелкоклеточного рака легкого пятилетняя выживаемость остается низкой. Частая причина этому - нераспознанные отдаленные метастазы, и, как результат, недооценка стадии заболевания. Наиболее частые локализации метастазирования: печень, надпочечники, кости и мозг. Вероятность обнаружения метастазов при сцинтиграфии костей, КТ или МРТ при отсутствии клинических симптомов мала. ПЭТ же позволяет выявить непредвиденные метастазы у 10-20% пациентов и способствует изменению тактики лечения примерно в 20% случаев (von Schulthess 2003). Это менее касается метастазов в мозг, где высокое фоновое накопление ФДГ снижает возможность их выявления.

#### *Возможные ошибки при ПЭТ диагностике*

Ложноотрицательные ПЭТ результаты известны при карциноидных опухолях и бронхоальвеолярной карциноме. Карциноидные опухоли имеют нейроэндокринную природу, они высокодифференцированы и низкоккачественны (и, как следствие, гипометаболичны), что, скорее всего, и является причиной низкой чувствительности при ПЭТ. Бронхоальвеолярная карцинома может иметь вид одиночного узла, пневмонической инфильтрации или множественных узелков.

Ограничения пространственного разрешения ПЭТ также играют свою роль из-за невозможности выявления очагов менее 4-6мм, тогда как образования, выявляемые на современных КТ, имеют меньший размер, однако следует помнить, что определение микрометастазов невозможно никаким из существующих ныне методов визуализации.

Ложноположительные результаты обусловлены неспецифичностью ФДГ по отношению к воспалительным процессам. Туберкулез, гистоплазмоз, аспергиллез и другие инфекционные очаги могут характеризоваться достаточно высоким уровнем метаболизма. Однако длительно существующие очаги хронической инфекции, как правило, не демонстрируют истинно высокого метаболизма.

#### *Мелкоклеточный рак легкого.*

Этот вид опухоли отличается быстрым ростом и ранним метастазированием с неблагоприятным прогнозом (метастазы встречаются у 60-80% пациентов уже в момент постановки диагноза), подразделяется на ограниченную и распространенную формы. Ограниченная характеризуется поражением одной половины грудной клетки, средостения и надключичных узлов, т.е. одним полем облучения. Пациенты с мелкоклеточным раком легкого обычно не подлежат хирургическому лечению, а с распространенной стадией, как правило, получают только химиотерапию. Роль ПЭТ- правильное определение стадии процесса для выбора тактики лечения.

#### *Мезотелиома.*

Это злокачественная опухоль плевры, часто связанная с воздействием асбеста. Возникает из висцеральной или париетальной плевры, может прорасти в грудную стенку, диафрагму, средостение. Часто сопровождается обильным плевральным выпотом. Метастазирует в легкое одноименной или противоположной стороны, а также лимфоузлы средостения. Отдаленные метастазы редки. Мезотелиому следует дифференцировать с метастатической аденокарциномой.

КТ диагностика может быть затруднена, особенно если речь идет о необходимости разграничить опухоль и плевральный фиброз, так как диффузное утолщение плевры может быть следствием как злокачественного, так и доброкачественного процесса. При ПЭТ мезотелиома выглядит как диффузное утолщение плевры с высоким уровнем метаболизма, тогда как доброкачественные плевральные изменения характеризуются гипометаболизмом или отсутствием

накопления препарата. Роль ПЭТ- отдифференцировать опухоль от фиброза, определить оптимальную мишень для биопсии, диагностировать рецидив, оценить ответ на терапию. Точность метода при диагностике злокачественного поражения плевры достигает 92%, однако отдифференцировать мезотелиому от метастатического поражения плевры невозможно.

### **Рак молочной железы.**

Рак молочной железы по данным различных авторов составляет 15-25% от всех злокачественных опухолей.

Эта опухоль обычно имеет более низкий уровень метаболизма чем у других видов опухолей, например, рака легкого. Поэтому диагностика первичной опухоли и метастазов может быть затруднена. Практикой показано, что ПЭТ может определить первичную опухоль, локорегионарные и отдаленные метастазы, за исключением микроскопических, но иногда не может выявить и образования размером 5-10 мм. Ограничения чувствительности в детекции малых очагов в какой- то степени и ограничивает роль ПЭТ, особенно в выявлении лимфоузлов подмышечной области, хотя описано определение маммографически негативных узлов и мультифокальных поражений с помощью ПЭТ. При оценке отдаленных метастазов ПЭТ превосходит анатомические методы визуализации и очень чувствителен при локализации очагов в мягких тканях (Тютин и др 2001). Исключение составляют отдельные остеобластические метастазы, которые могут быть ложноотрицательными. Возможность ПЭТ мониторинга должна использоваться для индивидуализации терапии. Уровень метаболизма опухоли при эффективной химиотерапии снижается гораздо быстрее уменьшения размеров опухоли. Отсутствие изменений метаболизма во время лечения говорит о его неэффективности.

#### *Оценка первичного очага*

В настоящее время показаны высокая чувствительность и специфичность ПЭТ для опухолей более 2см, тогда как с уменьшением размера очага снижается вероятность его обнаружения. Доброкачественные и злокачественные новообразования различаются достаточно легко по уровню метаболизма, SUV в злокачественной опухоли в 3-4 раза выше. Используемые ПЭТ сканнеры для всего тела не оптимальны для исследования молочной железы (как и в рентгенологии, где снимки молочной железы не производятся на общих аппаратах), небольшой орган требует аппаратуры с меньшим полем зрения. В настоящее время создаются специализированные ПЭТ сканнеры для исследования молочной железы, опубликованные результаты пилотных исследований говорят о возможности определения очагов размером 5мм.

#### *Выявление регионарных метастазов*



Наличие или отсутствие регионарных метастазов- важнейший прогностический фактор, а количество таких осложнений, как отеки, боли, повреждения нервов, возникающих при удалении подмышечных лимфоузлов и последующей лучевой терапии, доходит до 40-70%. Понятна необходимость оценки статуса этих лимфоузлов. Чувствительность ПЭТ около 80%, что выше, чем у других методов визуализации. Естественно, это не касается микрометастазов, недоступных для диагностики и другими методами.

#### *Выявление отдаленных метастазов*

ПЭТ намного более чувствителен в детекции остеолитических метастазов по сравнению с планарной сцинтиграфией. Есть данные о более неблагоприятном прогнозе у тех пациентов, которые имели высокий уровень метаболизма таких метастазов (Cook, Fogelman 1999). А вот некоторые остеобластические метастазы могут быть лучше видны при исследовании с  $^{99}\text{Tc}$ .

Выявление метастазов в головной мозг- слабое место ФДГ из-за высокого фонового накопления препарата, также могут быть пропущены и небольшие очаги в легких.

Изменение тактики лечения под влиянием ПЭТ данных происходят в 30% случаев, что связано в основном с выявлением отдаленных метастазов.

#### *Оценка ответа на лечение*

Увеличение метаболизма глюкозы в очаге после гормональной терапии (метаболическая вспышка) отмечается у пациентов с положительным лечебным эффектом. У пациентов, не отреагировавших на лечение, метаболизм в опухоли остается на прежнем уровне (Mortimer et al 2001).

При проведении химиотерапии наблюдается быстрое достоверное снижение метаболизма в очаге уже на 8 день после начала лечения в случае положительного клинического эффекта лечения, который продолжал снижаться на 21, 42, 63 дни (при неизменном размере опухоли). У пациентов, не ответивших на лечение, уровень метаболизма в очаге оставался неизменным в течение всех 63 дней. Таким образом, ПЭТ с чувствительностью около 90% может предсказать, будет ли достигнута ремиссия в каждом конкретном случае.

#### **Рак пищевода и желудка.**

Злокачественные опухоли пищевода гистологически подразделяются на аденокарциному и плоскоклеточный рак. Аденокарцинома в настоящее время превалирует, чаще встречается в дистальном отделе пищевода и желудочно-пищеводном переходе, на фоне рефлюкс- эзофагита и болезни Барретта. Плоскоклеточный рак ассоциируется со злоупотреблением алкоголя и курением. Поэтому эндоскопический скрининг пациентов может обеспечить раннее выявление рака пищевода.

Рак желудка остается на втором месте среди причин смертей от злокачественных опухолей.

Правильное определение стадии заболевания ведет к оптимальной лечебной тактике, ПЭТ показан для оценки распространенности процесса.

#### *Выявление первичной опухоли*

Золотой стандарт диагностики рака пищевода и желудка- эндоскопия с биопсией. Использование ПЭТ только для этого нецелесообразно, хотя чувствительность при выявлении первичной опухоли доходит до 95%, ложноотрицательные случаи связаны с малыми размерами опухоли на границе разрешающей способности. Корреляции между уровнем метаболизма и глубиной инвазии опухолью стенки желудка или пищевода выявлено не было (Flamen et al 2000).

### *Выявление регионарных метастазов*

Отмечена относительно низкая чувствительность ПЭТ, связанная с низким пространственным разрешением, с другой стороны, ПЭТ превосходит КТ в оценке вовлечения прилегающих лимфоузлов.

### *Выявление отдаленных метастазов*

По чувствительности и специфичности ПЭТ существенно превосходит КТ: 69% и 93% против 46% и 73% соответственно. Безусловно, выявление отдаленных метастазов существенно меняет тактику лечения вплоть до отказа от хирургического вмешательства. Трудности диагностики типичны для ПЭТ: ложноотрицательные случаи описаны при малых размерах очагов, локализованных в легких и печени, а также лимфоузлах, сохраняющих свои первоначальные размеры, однако при выявлении отдаленных метастазов в лимфоузлы специфичность ПЭТ выше, чем КТ и эндоскопического ультразвукового исследования (Lerut et al 2000).

## **Рак толстой кишки**

Колоректальный рак является третьим по частоте среди всех диагностируемых раков. Рак толстой кишки чаще встречается у женщин, а прямой - у мужчин.

Успех лечения во многом зависит от правильного определения стадии заболевания, ее недооценка ведет к неадекватным клиническим мерам. Около 70% пациентов при первом обращении подлежат хирургическому лечению, и у половины из них развивается рецидив, обычно в течение 18-24 месяцев после операции.

Стандартные послеоперационные исследования, к сожалению, не всегда способны вовремя определить появление рецидива или метастазирования. КТ не обладает достаточной чувствительностью диагностики внутрибрюшных и тазовых очагов, не всегда возможно дифференцировать доброкачественный фиброз от злокачественного роста.

### *Выявление первичной опухоли*

Эндоскопия и ирригоскопия выявляют более 90% опухолей толстой кишки, а роль ПЭТ - в оценке распространенности заболевания.

### *Выявление отдаленных метастазов*

Диагностика метастазов в регионарные лимфоузлы по КТ затруднена при размере опухоли менее 1 см. Лапароскопия в сочетании с УЗИ может улучшить качество диагностики, но это инвазивный метод. Иммуноскинтиграфия с мечеными антителами более чувствительна по сравнению с КТ. Чувствительность ПЭТ несколько превосходит эти методы, однако имеет ограничения в разрешающей способности.

Метастазы в печень обнаруживаются у 10-25% пациентов в момент постановки диагноза. ПЭТ превосходит КТ по чувствительности: 88% и 55% соответственно (Abdel-Nabi et al 1998), особенно это касается случаев множественных метастазов в печень.

#### *Рецидив рака толстой кишки*

Примерно в 30% случаев рецидив рака локализован и может подлежать повторному хирургическому лечению. Однако МРТ и КТ не всегда способны отличить фиброзную ткань от опухолевой. В этом случае роль ПЭТ признана (Valk et al 1999, Arulampalam et al 2001), точность ПЭТ диагностики рецидива рака прямой кишки доходит до 95% (65% для КТ). Одновременно оценивается и наличие отдаленных метастазов для определения показаний к повторному хирургическому лечению.

#### **Заболевания печени**

Распространенность первичного рака печени варьирует в зависимости от географического расположения, в развитых странах эта патология относительно редка. Условия риска- гепатиты В и С с циррозом печени или без него, алкогольное поражение печени и другие токсические воздействия.

Диагностика солидных опухолей печени- прерогатива УЗИ, КТ, МРТ. При ПЭТ исследовании высоко дифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома, как и доброкачественная солидная опухоль, не накапливают ФДГ. Таким образом, ПЭТ должен быть использован для дифференциального диагноза между доброкачественной опухолью и метастазом при неясных радиологических данных. При низкодифференцированной гепатоцеллюлярной карциноме и холангиокарциноме показана целесообразность ПЭТ в диагностике отдаленных метастазов и мониторинге лечения (Khan et al 2000). Другое применение ПЭТ- мониторинг эхинококковой инфекции.

#### *Инфекции печени*

Абсцессы и эхинококк выявляются при ПЭТ, но далеко не всегда их можно отдифференцировать от метастазов или первичной опухоли. Более того, повышенное накопление ФДГ во внутрипеченочных желчных протоках в результате лечебных вмешательств препятствует правильной диагностике. Поэтому ПЭТ не следует рассматривать как метод выбора для диагностики инфекций печени, а скорее как метод для мониторинга уже известной патологии, например, оценки активности процесса при поражении эхинококком.

#### *Первичные доброкачественные опухоли печени*

Гемангиомы, локальная узловая гиперплазия, аденомы печени, кисты диагностируются при помощи УЗИ, КТ, МРТ. На ПЭТ все эти образования гипо- или изометаболичны. Поэтому роль ПЭТ в

этих случаях- дифференциальная диагностика с метастазами при неясных данных предыдущих обследований.

#### *Первичные злокачественные опухоли печени*

Включают в себя гепатоцеллюлярный и фиброламилярный рак, холангиокарциному внутрипеченочных протоков и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному. Эти опухоли часто многоочаговые, расположенные в обеих долях печени уже в момент постановки диагноза. Дооперационная диагностика включает в себя поиск отдаленных метастазов, факт обнаружения которых исключает хирургическое лечение.

Чаще встречается гепатоцеллюлярный рак, возникающий на фоне цирроза печени и алкоголизма. Внепеченочные метастазы появляются относительно поздно. Основные методы диагностики- КТ, МРТ и УЗИ. УЗИ имеет относительно низкую чувствительность, но высокую специфичность. При ПЭТ фтордезоксиглюкоза не накапливается в высоко дифференцированных опухолях, но демонстрирует гиперметаболизм в низкодифференцированных, а также во внепеченочных метастазах, часто не выявленных при КТ и УЗИ, и в рецидивирующих опухолях.

При внутрипеченочной холангиокарциноме чувствительность и специфичность ПЭТ превышают 90% при выявлении первичной опухоли и отдаленных метастазов, однако выявление регионарных метастазов этим методом затруднено.

Убедительных данных о роли и эффективности ПЭТ в диагностике рака желчного пузыря в настоящее время не имеется.

#### **Заболевания поджелудочной железы.**

Рак поджелудочной железы встречается нечасто, но прогноз обычно неблагоприятный, связанный с поздним появлением клинических симптомов. Чаще встречается аденокарцинома. Задача диагностики- обозначить границы патологического процесса, поскольку успешное хирургическое вмешательство возможно только при локальном поражении, интактных лимфоузлах и отсутствии опухолевой инфильтрации за пределами поджелудочной железы. Метод выбора в настоящее время- спиральная КТ, с высокой точностью определяющая протяженность первичной опухоли. МРТ показывает двойкие результаты. С другой стороны, в клинике очень важно дифференцировать опухоль от панкреатита. В подобных ситуациях КТ и МРТ имеют свои слабые стороны.

Работы по ПЭТ диагностике рака поджелудочной железы и панкреатита противоречивы, но очевидно, что хроническое воспаление и высоко дифференцированный рак могут примерно одинаково накапливать ФДГ. Для разграничения этих патологий используются отсроченные повторные исследования примерно через 2 часа после инъекции препарата, когда уровень накопления

ФДГ в опухоли обычно возрастает, а в очаге воспаления снижается (Гранов и др. 2002), а также динамические ПЭТ исследования, результатом которых является построение кривой активность-время, форма которой значительно отличается при панкреатите и раке поджелудочной железы (Nitzsche et al 2002). Однако динамические ПЭТ исследования не только требуют больших временных затрат, но и заборов артериальной крови пациента.

Безусловно, ПЭТ с высокой точностью способен определить присутствие отдаленных метастазов или синхронной опухоли. Поскольку локальная распространенность и особенно сосудистая инвазия могут быть определены только с помощью КТ или МРТ, полная картина заболевания должна оцениваться по совокупности данных этих методов.

### **Опухоли мочеполовой системы**

При опухолях таких локализаций, как шейка и тело матки, яичники и яички ПЭТ диагностика в основном сводится к выявлению локальных и отдаленных метастазов и позволяет более точное определение стадии процесса, чем морфологические методы диагностики. Определение первичного очага в этих случаях затруднено в силу низкой разрешающей способности ПЭТ.

Высокое физиологическое накопление ФДГ в почках и мочевом пузыре в сочетании с низким уровнем потребления глюкозы в таких часто встречающихся опухолях, как рак почки и предстательной железы снижает чувствительность ПЭТ в диагностике этих опухолей до непозволительно низкого уровня. Поэтому для оценки этих опухолей ПЭТ с ФДГ использоваться не должен. В настоящее время для этих целей разработаны и применяются другие радиофармпрепараты.

#### *Рак почки и мочевого пузыря*

ПЭТ может использоваться для выявления отдаленных метастазов, хотя данные литературы ограничены и в настоящее время ПЭТ не имеет широкого применения при этом виде патологии.

#### *Первичные опухоли надпочечников*

Феохромоцитома- опухоль симпатической нервной системы, диагностируется биохимически на основании повышенного уровня катехоламинов, КТ и МРТ используются для выявления морфологических изменений. Сцинтиграфия с мета-йодбензилгуанидином (МИБГ) широко используется для определения локализации опухоли, в том числе метастазов злокачественной феохромоцитомы. ФДГ хорошо накапливается в большинстве доброкачественных и злокачественных опухолей и метастазах, причем при отсутствии накопления МИБГ при ПЭТ исследовании отмечается гиперметаболизм.

#### *Рак яичников*

В диагностике первичной опухоли КТ, МРТ и ПЭТ имеют примерно одинаковые возможности в разграничении злокачественных и доброкачественных образований. Ложноположительные результаты известны при ПЭТ исследованиях в случаях доброкачественных цистаденом, эндометриоза, эндометриом, хотя вопрос трудностей дифференциальной ПЭТ диагностики злокачественных и воспалительных образований известен. Метастазирует по поверхности брюшины и в лимфатические парааортальные лимфоузлы. Чувствительность ПЭТ в распознавании отдаленных метастазов и рецидива опухоли очень высока и достигает 90% (Kubik-Huch et al 2000). Но все методы визуализации беспомощны в определении микроскопического метастазирования по брюшине.

#### *Рак матки*

Рак эндометрия обычно встречается у женщин в менопаузе, прорастает в миометрий, но редко через серозную оболочку проникает в брюшную полость. Лимфогенное и гематогенное распространение происходит позднее, чем при раке шейки матки и коррелирует с глубиной инвазии миометрия. Парааортальная лимфоаденопатия может наблюдаться без вовлечения тазовых лимфоузлов, гематогенное метастазирование наблюдается у пациентов с диссеминированным процессом и обычно поражает легкие.

Рак шейки матки обычно встречается у более молодых женщин. Ключевой аспект хорошего прогноза- локальность поражения. Точная дооперационная диагностика стадии крайне важна, т.к. влияет не только на прогноз, но и на тактику лечения. Присутствие метастазов в парааортальных или тазовых лимфоузлах не меняет стадию заболевания, но ведет к изменению плана лучевой терапии. Способность традиционных методов, УЗИ, КТ, МРТ оценивать вовлеченность в процесс этих лимфоузлов достаточно низка.

ПЭТ не используется для диагностики первичной опухоли, но эффективна в оценке метастазов в лимфоузлы.

#### *Рак яичка*

Эмбриональноклочечные раки- наиболее часто встречающиеся опухоли у молодых мужчин. Гистологически они подразделяются на семиномы, а также эмбриональноклочечный рак, хориокарциномы, тератомы. Семиномы чаще всего встречаются при неопущении яичка, они чувствительны к химио- и лучевой терапии. Прогноз при эмбриональноклочечных опухолях в целом благоприятный при отсутствии метастазов во внутренние органы.

Диагностируется обычно при помощи УЗИ, КТ и биохимически (уровень опухолевых маркеров). Ложноотрицательная диагностика достаточно часто встречается при КТ, а опухолевые маркеры хотя и высоко специфичны, но недостаточно чувствительны, поскольку только часть опухоли позитивна для них. На ПЭТ уровень метаболизма семином по сравнению с другими

опухольями высокий. Особенностью этих опухолей является резкое временное подавление метаболической активности сразу после окончания химиотерапии, независимо от окончательного результата лечения. Поэтому ПЭТ исследование необходимо выполнять не ранее двух недель после завершения химиотерапии.

Отмечается, что при исследовании злокачественных тератом ПЭТ не в состоянии дифференцировать остаточные некротические и фиброзные массы от опухолевой ткани.

### **Лимфомы**

Лимфомы подразделяются на два основных вида: болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома. Обычно встречаются у пациентов молодого возраста, хорошо поддаются химио- и лучевой терапии. Неходжкинские лимфомы более агрессивны, прогноз при них хуже. Гистологически при болезни Ходжкина наиболее часто встречается узлово-склеротическая лимфома, реже смешанная, лимфома с доминированием лимфоцитов составляет не более 3% случаев. Неходжкинские лимфомы по степени злокачественности подразделяются на низкую, среднюю и высокую. Высокозлокачественные быстро прогрессируют и приводят к летальному исходу, несмотря на адекватное лечение. В-клеточные опухоли у взрослых составляют 85%, состоят в основном из фолликулярных и диффузных крупноклеточных. У детей преобладают Т-клеточные лимфомы.

Несмотря на различия в биологическом поведении лимфом лечение болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы основано на давно установленных принципах первоначальной диагностики вида и стадии заболевания и последующем длительном мониторинге химиотерапии. При I- II стадиях имеется ограниченное поражение лимфоузлов или одного внемалифатического органа по одну сторону диафрагмы, при распространенном процессе (III- IV стадии)- лимфоаденопатия по обеим сторонам диафрагмы или поражение других органов (легкие, селезенка, печень, костный мозг).

КТ и МРТ успешно используются для диагностики, но не могут дифференцировать злокачественные и доброкачественные процессы. Сравнение чувствительности, специфичности и точности КТ, МРТ и ПЭТ не проводилось, т.к. поскольку лимфомы не подлежат хирургическому лечению, то гистопатологическая верификация каждого очага не проводится, т.к. биопсия также не берется из каждого очага. Из имеющихся работ по сопоставлению двух методов известно, что на ПЭТ выявляются очаги, пропущенные при КТ исследовании, в то же время КТ выявляет лимфоузлы, не локализованные при ПЭТ. Однако считается, что ПЭТ точнее определяет вовлечение в процесс костного мозга и поражение внутренних органов (Segall 2001). Поэтому при определении стадии процесса целесообразно использовать сочетание структурной и функциональной томографии. А вот



при оценке эффективности химиотерапии предпочтительнее использование ПЭТ. Снижение уровня метаболизма в очагах является критерием положительного ответа на лечение.

Положительная корреляция уровня гиперметаболизма в очагах и степени злокачественности лимфомы по данным одних исследователей имеет место, других- отсутствует.

Несмотря на то, что работ по первичной ПЭТ диагностики лимфом значительно меньше, чем по оценке эффективности терапии, проведение первоначального исследования до начала лечения следует считать целесообразным (Segall 2001).

#### *Ранний ответ на химиотерапию*

Стандартная химиотерапия при лимфомах- достижение клинической полной ремиссии, после чего следуют еще два курса химиотерапии. Пациенты, не вышедшие в ремиссию после шести курсов, как правило, не получают эффекта от стандартных доз и должны либо подвергаться более интенсивному лечению, либо присоединять лучевую терапию. Очень важно иметь возможность распознавать эту группу пациентов. И здесь особую роль может играть ПЭТ. Имеются данные, что уже после двух курсов химиотерапии по данным ПЭТ исследования можно предсказать отдаленный результат лечения (Hueltenschmidt et al 2001). Если это подтвердится, то уже в начале лечения можно будет по необходимости менять его тактику.

#### *Оценка ответа на химиотерапию и диагностика рецидива*

После завершения полного курса химиотерапии часто бывает неясно, достигнута ли ремиссия: примерно у 2/3 пациентов с лимфомой Ходжкина на КТ или МРТ визуализируются остаточные массы или лимфоузлы на месте имевшейся злокачественной лимфоаденопатии, тогда как рецидив возникает лишь у 20% (для неходжкинской лимфомы эти показатели составляют 50% и 25% соответственно). К сожалению, структурные томографические методы не в состоянии выявить присутствие активных опухолевых клеток внутри остаточных масс. Как правило, ПЭТ с высокой степенью точности может дифференцировать фиброзную ткань, где уровень метаболизма очень низкий, от опухолевой ткани, демонстрирующей гиперметаболизм (Mikhaeel et al 2000). Важность этого очевидна, поскольку при наличии активных клеток показана лучевая терапия, а облучение средостения может привести ко многим серьезным осложнениям.

#### **Опухоли неясной локализации**

При обнаружении отдаленных метастазов локализация первичного очага остается неясной в 5-10% случаев. Поиски первичной опухоли традиционными методами лучевой диагностики зачастую не приводят к однозначному решению. Количество ПЭТ исследований, описывающих подобные ситуации, ограничено. Несмотря на то, что ПЭТ превосходит другие методы, по данным литературы

частота выявления первичной локализации опухоли у таких пациентов составляет 25%-40%-54% (Bohuslavsziki et al 2000, Delgado-Bolton et al 2003).

## **Меланома**

Злокачественная меланома- самая агрессивная опухоль кожи. Одной из причин увеличения частоты этого заболевания в западных странах- повышенная инсоляция, особенно ультрафиолетового спектра. Смертность составляет примерно 20% от всех случаев, неблагоприятный прогноз в основном в случаях генерализованного метастазирования. Поэтому любое пигментное пятно при изменениях его размеров, формы или цвета должно подвергаться удалению и морфологическому исследованию. Определение стадии меланомы важно для выбора тактики лечения. Распространен индекс Бреслоу, отражающий вертикальный размер опухоли, что также является и важным прогностическим параметром. При размерах опухоли более 4 мм 10- летняя выживаемость не превышает 40%. Высокая смертность обусловлена в первую очередь ранним гематогенным метастазированием. Кожа, подкожная клетчатка и лимфоузлы- наиболее частые мишени отдаленных метастазов, но меланома может метастазировать практически во все органы. Висцеральное метастазирование также ухудшает прогноз заболевания. Из-за низкой восприимчивости меланомы к химио- и иммунотерапии раннее иссечение опухоли- единственное лечение, то же касается и единичных метастазов. Пациенты с толщиной меланомы от 1 до 4 мм имеют повышенный риск возникновения регионарных метастазов, но относительно низкий риск возникновения отдаленных (менее 20%). Пациенты с толщиной меланомы более 4 мм имеют высокий риск появления отдаленных метастазов (более 70%).

Для определения стадии меланомы используются различные методы, рентгенография, УЗИ, КТ, но их достоинства- морфологическая оценка определенного региона, а не всего тела. Из-за беспорядочного характера метастазирования целесообразно выполнение ПЭТ на первичном этапе диагностики всем пациентам с индексом Бреслоу более 1.5 мм. Если макроскопические метастазы исключены, показана сцинтиграфия сторожевых лимфоузлов с возможной биопсией для оценки микроскопического метастазирования.

### *ПЭТ диагностика*

Злокачественная меланома имеет один из самых высоких уровней метаболизма глюкозы, что облегчает диагностику. Исследования показали эффективность и экономическую целесообразность применения ПЭТ для исключения метастазирования. За исключением метастазов в мозг ПЭТ заменяет остальные методы визуализации у пациентов с высоким риском метастазирования. По данным литературы чувствительность метода доходит до 92%, а специфичность- до 87% (Steinert et al

2001). При ПЭТ сканирование должно выполняться от головы до колен, а при локализации опухоли на нижних конечностях должен быть добавлен дополнительный скан от колен до ступней.

При оценке результатов необходимо помнить, что ФДГ не является специфичным для опухоли препаратом, поэтому ложноположительная диагностика не должна присутствовать при наличии очагов воспаления и послеоперационных изменениях, этому помогает анализ клинических данных. Ложноотрицательные случаи встречаются при наличии небольших метастазов в легкие, а также при поражении мозга.

### **Опухоли костей и мягких тканей.**

Это большая гетерогенная группа опухолей мезенхимальной природы. Морфологические методы визуализации используются для определения протяженности поражения, гистологическое исследование необходимо для выбора тактики лечения. При больших размерах опухолей репрезентативный биоптат получить нелегко из-за зон некроза и тканевой гетерогенности внутри опухоли. Имеются данные, что ПЭТ с ФДГ способен оценить стадию опухоли и отдифференцировать рецидив от послеоперационных изменений, как и диагностировать опухоли мягких тканей. Однако в настоящее время в мире проведено не так уж много подобных исследований, и сведения ограничены. Показана положительная корреляция между накоплением препарата в опухоли и степенью злокачественности, хотя некоторое несоответствие степени гиперметаболизма между злокачественными и доброкачественными опухолями также присутствует.

#### *Первичные опухоли костей.*

Включают в себя доброкачественные и злокачественные опухоли, продуцирующие хрящевой или костный матрикс. Энхондромы- доброкачественные бессимптомно развивающиеся хрящевые опухоли в костномозговой полости, проявляющиеся в виде литических поражений с патологическим переломом, их пик приходится на возраст 10-30 лет. Злокачественное перерождение происходит редко. Хондросаркомы -хрящепродуцирующие низкодифференцированные опухоли, характерные для людей среднего возраста. Остеосаркома- вторая по частоте злокачественная опухоль после множественной миеломы.

Первичный диагноз этих опухолей строится на основании рентгенографии, КТ, МРТ и гистологического исследования. При ПЭТ чувствительность метода 93%, тогда как специфичность только 67%. Ложноотрицательные результаты описаны при определении хондросаркомы низкой степени злокачественности, но все остальные новообразования правильно расценивались как злокачественные. Ложноположительная диагностика отмечалась при таких быстро развивающихся процессах, как гигантоклеточные опухоли, фиброзная дисплазия, гематогенный остеомиелит (Schulte

et al 2000). Имеются данные о применении ПЭТ для оценки ответа на терапию и для определения мишени при выполнении биопсии, однако они также лимитированы.

#### *Опухоли мягких тканей.*

Саркомы мягких тканей- нечасто встречающиеся злокачественные опухоли, тактика лечения которых зависит от протяженности и стадии процесса. Данные о ПЭТ исследованиях при этой патологии также ограничены.

Имеется работа, где были показаны высокие чувствительность и специфичность ПЭТ, 91% и 88% соответственно при исследовании мягкотканых сарком (преимущественно липосарком). Однако низкодифференцированные саркомы демонстрировали метаболизм, равный метаболизму в мышцах, а доброкачественные мягкотканые опухоли вообще не накапливали ФДГ. Эти данные указывают на возможность использования ПЭТ в первую очередь для разграничения доброкачественных и злокачественных опухолей.

Особняком стоят гастроинтестинальные стромальные опухоли, развивающиеся в желудочно-кишечном тракте. Эти опухоли не поддаются химиотерапии, однако имеются данные о хороших результатах (длительная ремиссия и исчезновение клинических симптомов) после применения ингибитора тирозинкиназы (Joensuu 2002). ПЭТ исследования ответа на лечение показали значительное снижение метаболизма в опухоли.

ПЭТ может назначаться для определения стадии опухоли, выявления отдаленных метастазов и оценки эффективности терапии, хотя недостаточный опыт исследований не позволяет рекомендовать этот метод как рутинный в диагностике опухолей костей и мягких тканей. Отсутствие анатомических ориентиров препятствует точному определению границ опухоли, ПЭТ/КТ этих недостатков не имеет.

#### **ПЭТ исследования головного мозга**

В настоящее время основными методами исследований заболеваний головного мозга являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и, в меньшей степени, рентгеновская компьютерная томография (КТ), дающие подробную информацию о структурных и некоторых функциональных изменениях. Поэтому эти методы должны предшествовать ПЭТ. Скомбинированные вместе, они дают ценную в клиническом и научном отношении структурно-функциональную карту мозга. Практические врачи традиционно ориентированы на анализ информации, полученной с помощью методов структурной визуализации. Биохимические процессы нарушаются фактически при всех заболеваниях, и эти изменения обычно предшествуют анатомическим поражениям или распространяются за их пределы. ПЭТ дополняет диагностический процесс информацией о физиологических и метаболических расстройствах в очагах поражения, что существенно уточняет

характеристику заболевания. Очень важен адекватный выбор РФП, зависящий от имеющейся патологии, характера выявленных структурных изменений и необходимостью оценки того или иного биохимического процесса. Очевидно, что перед назначением пациента на ПЭТ исследование лечащий врач и радиолог должны ответить на следующие вопросы:

- Выбор исследуемой функции (одной или нескольких в зависимости от заболевания и клинической задачи)
- Выбор РФП (или их сочетаний)

Несмотря на существование десятков РФП для ПЭТ, в рутинной клинической практике используется ограниченное их количество, а в настоящей работе рассматриваются только препараты, используемые в нашей стране.

ПРОЦЕСС	РФП	ПАТОЛОГИЯ
Энергетический метаболизм (уровень потребления глюкозы-УПГ)	$^{18}\text{F}$ -ФДГ	Эпилепсия Опухоли Деменции Цереброваскулярная патология Черепно-мозговая травма
Метаболизм аминокислот	$^{11}\text{C}$ - ( $^{18}\text{F}$ ) аминокислоты: метионин тирозин лейцин	Опухоли

Плотность рецепторов и нейротрансмиттерные системы	$^{11}\text{C}$ -( $^{18}\text{F}$ ) нейромедиаторы: флюмазенил <i>(бензодиазепиновые рецепторы)</i> L-DOPA раклоприд <i>(допаминергические рецепторы)</i> WAY100635 $5\text{HT}_{1\text{A}}$ <i>(серотонинергические рецепторы)</i>	Эпилепсия Психические заболевания Болезнь Паркинсона Хорея Геттингтона Цереброваскулярная патология
Мозговой кровоток (МК)	$^{15}\text{O}$ -вода $^{11}\text{O}$ -бутанол	Цереброваскулярная патология Черепно-мозговая травма

### Методика анализа ПЭТ изображений.

Для клинических целей обычно используется визуальный и полуколичественный анализ. Просмотр изображений должен быть проведен во всех проекциях: аксиальной, фронтальной и сагиттальной. При визуальной оценке изображений необходимо учитывать возможность артефактов вследствие движений пациента или аттенюационных. Необходимо уметь отделять зоны патологического гиперметаболизма и кровотока от физиологических активаций вследствие движений, разговора пациента. В связи с этим необходимо соблюдение тишины и полного покоя пациента в течение всего времени исследования с момента введения препарата. Следует принимать во внимание глобальные изменения, такие как общий гипометаболизм коры или регионарные изменения метаболизма и кровотока. Необходимо оценивать ПЭТ данные в совокупности с морфологическими, полученными при МРТ или КТ и при необходимости производить наложение изображений. Полуколичественный анализ осуществляется путем сопоставления выбранной зоны интереса с референтным регионом. Асимметрия накопления РФП в пределах 12-15% (по данным разных авторов) считается физиологической, выше - патологической. Для опухолей целесообразно определение индекса накопления РФП в «горячем» очаге по сравнению с референтным регионом, в качестве которого чаще выбирается контрлатеральный участок коры. Если позволяет программное обеспечение, для этой же цели может использоваться стандартизированный уровень накопления (SUV). Крайне полезно создание базы данных нормальных изображений для исключения физиологической вариабельности регионарных изменений кровотока и метаболизма и сравнения результатов исследования с нормальным мозгом.



## **Сосудистые заболевания головного мозга.**

Существует большое количество работ по исследованию цереброваскулярной патологии, главным образом ишемических поражений. ПЭТ дополняет МРТ и КТ данными о гемодинамике и метаболизме, выявляя не только инфарктный очаг и/или области ишемии, но оценивая протяженность и степень поражения нервной ткани. Особенно важной является визуализация ишемизированных тканей, которые представляют собой потенциал для восстановления функции в различные сроки после инсульта, и одновременно служат показателем гемодинамической и метаболической значимости патологических изменений магистральных артерий. Для этой цели чаще всего исследуется МК.

При ОНМК в острой фазе с помощью ПЭТ исследований описаны различные варианты патофизиологических изменений в дебюте заболевания. Установлены пороги значений МК, которые характеризуют некротические ткани. Выше этого порога мозговая ткань ишемизирована, но жизнеспособна, это явление в литературе получило название «обратимой ишемии» или «ischemic penumbra», оно представляет собой патофизиологический аналог терапевтического окна (Lassen et al., 1991). Кроме того, мозговая ткань может иметь относительную гиперперфузию и характеризоваться повышенной доставкой кислорода за счет повышенного локального МК при снижении фракции экстракции кислорода. Этот тип изменений назван «роскошной перфузией» (luxury perfusion) и указывает на восстановление перфузии через спонтанный (или терапевтический) лизис эмбола, вызвавшего ишемию.

При ОНМК достаточно часто наблюдаются также локальные или диффузные нарушения МК и УПГ в отдаленных от инфаркта зонах. Они многообразны и могут представлять как обратимые, так и дегенеративные изменения. Объясняются эти дистантные изменения деафферентацией- подавлением синаптической активности в зонах, топографически отдаленных, но нейронно связанных с пораженными отделами мозга. Эти поражения могут быть преходящими, но вносят вклад в неврологическую симптоматику и, соответственно, влияют на исход заболевания, на них следует обращать внимание, тем более что обратимые изменения не будут выявлены при КТ.

Из дистантных изменений наиболее изучен перекрестный мозжечковый диашиз, который наблюдается более чем в половине случаев кортикального или субкортикального инфаркта больших полушарий мозга и проявляется снижением МК и УПГ в противоположном полушарии мозжечка. Этот феномен обусловлен повреждением кортико-мосто-мозжечковых проводящих путей и, хотя не имеет самостоятельного клинического значения (либо симптомы завуалированы основными расстройствами), может также служить прогностическим признаком для восстановления. У больных с отсутствием мозжечкового диашиза в острой фазе ОНМК описан хороший и быстрый, в течение



двух месяцев, клинический исход (Serrati et al., 1994). Сохранение же диашиза в течение года и более после ОНМК встречается у всех пациентов с гемипарезами (Pantano et al., 1996).

Описано также снижение МК и УПГ в противоположном к ОНМК полушарии большого мозга. В острой фазе эти изменения коррелируют со степенью угнетения сознания пациентов, однако как прогностический этот признак не отмечен (Iglesias et al., 1996).

При ПЭТ исследовании пациентов в отдаленном периоде ОНМК выявляются очаги гипоперфузии разной степени выраженности, имеющие типичную коническую форму, обращенные вершиной к стенкам желудочков и по локализации четко принадлежащие к бассейну кровоснабжения пораженной артерии, т.е. соответствующие кистозно-глиозным изменениям, выявленным при КТ или МРТ. Но кроме этих локальных изменений, часто выявляются и диффузные, состоящие в относительно равномерной гипоперфузии коры большого полушария, которая окружает зону инфаркта и часто выглядит структурно неизменной, либо с признаками локальной атрофии. Особенно важным является выделение ишемизированных тканей, которые способны к восстановлению функции в различные сроки после инсульта, что влияет на выбор программы реабилитации в соответствии с индивидуальными особенностями МК и УПГ.

Результаты исследований также показали наличие локальных очагов снижения мозгового кровотока примерно у 30% больных церебральным атеросклерозом без очаговой неврологической симптоматики (Липовецкий с соавт., 2002). Аналогичные изменения кровотока в виде очаговой или диффузной гипоперфузии в структурах вертебрально-базилярного бассейна являются важными объективными показателями гемодинамической и метаболической значимости патологических изменений магистральных артерий у больных с клинической картиной вертебрально-базилярной недостаточности.

У пациентов с частичным стенозом внутренней сонной или средней мозговой артерий достаточно часто наблюдаются тканевые нарушения МК, что указывает на снижение компенсаторных механизмов. Эти нарушения варьируют от сниженной способности к вазодилатации до истинной олигемии с возникающим гемодинамическим обкрадыванием и зависят от перфузионного давления. Для оценки способности сосудов мозга расширяться (гемодинамического резерва) используются фармакологические пробы с углекислым газом (вдыхание 5% CO<sub>2</sub> в смеси с воздухом) или чаще ацетазоламидовая проба (Vorstrup et al., 1987). В нормальном мозге инъекция ацетазоламида вызывает значительное повышение МК, тогда как отсутствие такого повышения указывает на регионы с уже расширенной сосудистой сетью, несмотря на нормальный МК в фоновом исследовании. Возможно даже снижение МК после введения ацетазоламида в зонах с уже истощенным гемодинамическим резервом (т.н. гемодинамическое обкрадывание). Важно

подчеркнуть, что такие гемодинамические нарушения наблюдаются также и у лиц без неврологической симптоматики (или в клинически интактном полушарии).

## **Черепно- мозговая травма.**

В оценке больных с ЧМТ исследования УПГ и МК играют примерно ту же роль, что и у больных с последствиями ОНМК, выявляя функциональные изменения в структурно неизмененных областях мозга.

При острой ЧМТ объем поражения, выявляемого при ПЭТ, как правило, превосходит таковой при КТ и в большей степени коррелирует с клинической симптоматикой. У всех больных с ушибами тяжелой степени зоны повреждения более распространенные, чем при ушибах средней степени тяжести, максимально выражены в состоянии комы, с вовлечением ствола и подкоркового серого вещества. При помощи ПЭТ возможно диагностировать оболочечные гематомы, однако методом выбора при данной патологии является КТ, а ПЭТ следует использовать не для постановки диагноза, а для оценки функционального состояния мозга как в зоне, непосредственно прилегающей к гематоме, так и в отдаленных областях (Рудас с соавт. 1997а-б). Локальное или диффузное снижение МК в результате сдавления мозга может быть причиной неврологической симптоматики у этой категории больных.

У больных в отдаленном периоде ЧМТ ПЭТ может дать дополнительную информацию, касающуюся посттравматических кистозных процессов головного мозга, рубцово-атрофических изменений мозговой ткани, состояния подкорковых структур (Рудас с соавт. 1996, 1997с, Ruff et al., 1994, Pacard et al., 1994). Области снижения МК и/или УПГ, как правило, распространяются за пределы структурных аномалий по данным КТ, в основном у больных с посттравматическими кистами головного мозга. В группе больных с наличием на КТ лишь признаков посттравматической атрофии мозга, при ПЭТ обследовании у большинства выявляются повреждения коры и/или подкоркового серого вещества, что коррелирует с клиническими симптомами. Исходя из полученных результатов, использование ПЭТ у больных в отдаленном периоде ЧМТ оправдано в тех случаях, когда клиническая симптоматика не укладывается в объем поражения по данным КТ и для уточнения тактики лечения.

## **Эпилепсия.**

### *Височная эпилепсия*

Наиболее распространенными методиками являются исследования метаболизма глюкозы и рецепторных систем в межприступном периоде. ПЭТ исследования энергетического метаболизма при височной эпилепсии предпринимаются в первую очередь для латерализации эпилептического фокуса перед оперативным лечением, в меньшей степени для определения прогноза операции и картирования функционально значимых зон перед операций с целью предотвращения

неврологического дефицита. Характерная находка при этом исследовании- зона локального гипометаболизма, чаще как в медиальной, так и в латеральной коре, реже только в медиальной, соответствующая очагу эпилептиформной активности, хотя по распространенности этот гипометаболизм обычно шире, чем зона структурной патологии (естественно, при ее наличии), как было неоднократно указано (Engel et al., 1982, Duncan, 1997). Такие изменения объясняются деафферентацией нейронов, окружающих очаг возбуждения, или подавлением их активности, хотя патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого гипометаболизма, окончательно неясны. Отдельные исследования указывают на корреляцию гипометаболизма со степенью атрофии гиппокампа, определенной по данным МРТ. Однако при височной эпилепсии зона гипометаболизма часто не ограничивается только височной долей. По данным различных авторов (Henry et al 2000) в 30%-50% случаев локальное снижение метаболизма без признаков структурных изменений было отмечено в таламусе, базальных ганглиях, лобной доле. Такую множественность очагов пытаются объяснить локальной атрофией функционально и анатомически связанных областей мозга, но вряд ли это единственное объяснение.

ПЭТ исследования энергетического метаболизма при височной эпилепсии для латерализации эпилептического фокуса перед оперативным лечением, когда это невозможно сделать при помощи электроэнцефалографии (ЭЭГ), наиболее популярно. По сводным данным обнаружение локального гипометаболизма в височной доле доходит до 90% (Henry, Van Heertum, 2003). В случаях, когда при МРТ структурные изменения не определяются, ПЭТ способна выявить локальные метаболические изменения.

В оценке прогноза послеоперационного исхода общее мнение у исследователей пока не сложилось. Показано, что глубина и распространенность височного гипометаболизма линейно коррелируют с прекращением приступов после операции. Однако отсутствие одностороннего гипометаболизма височной доли не означало прекращения припадков после операции, а билатеральные изменения, выявленные на ПЭТ, как правило, указывали на отсутствие ремиссии после операции.

В последнее десятилетие начали проводить ПЭТ исследования с  $^{11}\text{C}$ -флюмазенилом, лигандом бензодиазепиновых рецепторов, но хотя они еще не так распространены, как исследования энергетического метаболизма, результаты выглядят многообещающими. Связывание центральных бензодиазепиновых рецепторов этим РФП в эпилептогенном очаге обычно снижено, и эта зона по площади меньше, чем зона гипометаболизма.

*Эстратемпоральная эпилепсия*

При эпилепсии другой локализации, как лобная, теменная, затылочная формы, очаги гипометаболизма на ПЭТ в интактном мозге встречаются относительно редко. Обычно они связаны со структурной патологией: кистами, сосудистыми мальформациями, опухолями, различными видами гетеротопий. При отсутствии изменений на МРТ у таких пациентов возможна нормальная метаболическая картина.

#### *Картирование функционально значимых зон*

Картирование функционально значимых зон перед операций с целью профилактики неврологического дефицита имеет большое значение перед резекцией височной доли для предотвращения нарушений речи. Несмотря на то, что известно, какие структуры отвечают за обеспечение функций мозга, индивидуальные различия, безусловно, присутствуют, поэтому необходимо знать, как соотносятся между собой отделы мозга, обеспечивающие значимые функции, и зоны патологических изменений у конкретного человека. В настоящее время большинство нейрофизиологических исследований проводится с оценкой локального мозгового кровотока (лМК) с использованием воды, меченной  $^{15}\text{O}$ . Зависимость лМК от интенсивности нейрональной активности позволяет использовать ПЭТ при изучении мозговых систем обеспечения сенсомоторной и психической деятельности. Для изучения какого-либо вида деятельности методом ПЭТ исследование организуется таким образом, чтобы пациент во время сканирования выполнял задание на изучаемую деятельность, в данном случае речевой тест. При вычитании из теста контрольного состояния (обычно используется т.н. состояние «спокойного бодрствования») результатом являются только те значения лМК, которые были повышены в тесте по сравнению с контролем, т.е. видны зоны мозга, активированные при выполнении изучаемой деятельности. Эта карта изменений лМК накладывается на ПЭТ изображение энергетического метаболизма и становится видно, как соотносятся зоны патологических изменений и речевые зоны.

#### **Деменции.**

Преимущество ПЭТ при этой патологии заключается в том, что структурные виды томографий не могут определить тип деменции, но существующие специфические паттерны метаболических изменений позволяют их дифференцировать при ПЭТ исследовании.

#### *Болезнь Альцгеймера (БА).*

Эта патология достаточно хорошо изучена методом ПЭТ и имеет характерные изменения энергетического метаболизма, описанные более 20 лет назад (Frackowiak et al., 1981): симметричное билатеральное снижение его в височно-теменной коре при сохранении в первичной сенсомоторной и зрительной коре, а также в таламусе, базальных ганглиях и мозжечке. Однако возможно и одностороннее поражение, по некоторым данным встречающееся в 20% случаев. ПЭТ признаки

начальной стадии заболевания, проявляются как правило, гипометаболизмом задних отделов теменной коры, по мере прогрессирования эти изменения как бы «ползут» вперед с распространением его и на лобную кору, обычно коррелируя со степенью выраженности деменции, хотя это не специфично для БА и имеет место и при других видах деменций.

Каким патофизиологическим механизмом обусловлен этот гипометаболизм, до конца не ясно, но недавние исследования показали, что только уменьшение количества нейронов и синапсов как следствие локальной атрофии ткани не может быть ответственным за гипометаболизм, который отражает также и снижение синаптической активности оставшихся нейронов. Этот височно-теменной гипометаболизм проявляется на ранних стадиях заболевания, иногда даже до возникновения нейропсихологического дефицита, что указывает на возможность использования ПЭТ данных для оценки эффективности экспериментального лечения на ранних стадиях заболевания, а также отбора пациентов группы риска для терапии (Petrella et al 2003). Кроме ФДГ, для исследования БА используется ряд других РФП, однако широкого применения они пока не получили.

#### *Болезнь Пика*

Болезнь Пика клинически не отличается от других видов деменций, а при ПЭТ исследовании характеризуется билатеральным гипометаболизмом в лобных долях, который в далеко зашедших случаях распространяется и на передние отделы височных долей.

#### *Сосудистая деменция.*

Для этого типа деменции характерны многоочаговые локальные снижения МК и УПГ с локализацией как в коре, так и в подкорковых структурах (Frackowiak et al., 1981).

#### **Опухоли мозга.**

Несмотря на то, что основным методом исследования в нейроонкологии в настоящее время является МРТ, нередко случаи диагностических трудностей, многие из которых помогает решить ПЭТ.

В клинических исследованиях используются два основных подхода: изучение энергетического метаболизма и метаболизма аминокислот с помощью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и  $^{11}\text{C}$  ( $^{18}\text{F}$ ) аминокислот (чаще других используется метионин (Мет)). Эти трейсеры имеются в распоряжении многих ПЭТ центров и могут использоваться при рутинных исследованиях больных с опухолями головного мозга.

Положительная корреляция между стадией опухоли и скоростью гликолиза, наблюдаемая *in vitro*, была отмечена более 50 лет назад (Warburg, 1930 in: Di Chiro et al., 1982) на индуцированных и спонтанных опухолях человека и животных. Наблюдения показали, что снижение дифференцировки опухоли и ускорение ее роста приводит к переходу от окислительного метаболизма к анаэробному

гликолизу и сопровождается увеличением утилизации глюкозы. Биохимическое и гистологическое изучение *in vitro* глиомы человека и животных показывает прогрессивное увеличение анаэробного гликолиза, связанное с утяжелением стадии опухолевого процесса. При исследовании опухолей с  $^{18}\text{F}$  -ФДГ холодный очаг характерен для I-II степеней злокачественности, а горячий- для III-IV. Однако здесь возникают диагностические трудности, связанные с высоким фоновым накоплением препарата в сером веществе мозга и пониженным- в белом веществе, что делает диагностику затруднительной и может привести к ошибкам. По этой причине во многих ПЭТ центрах для решения большинства вопросов нейроонкологии используются аминокислоты, а ФДГ в основном применяется для определения степени злокачественности опухоли.

Другой интересный аспект метаболизма опухолей- увеличение скорости синтеза белка. Поскольку процесс злокачественной трансформации требует захвата и использования клетками достаточного количества материала для белкового синтеза и деления клеток, то повышается и потребность в аминокислотах. Из двух основных этапов белкового метаболизма, захвата аминокислот и синтеза белка, повышение скорости транспорта аминокислот может быть повышено более значительно, чем синтез белка. Это можно объяснить и тем, что аминокислоты, кроме белкового синтеза, участвуют также в процессах трансаминирования и трансметилирования.

Многими исследованиями показано, что накопление Мет в опухоли превосходит  $^{18}\text{F}$  -ФДГ по возможности выявления границ новообразования (Скворцова с соавт., 2001a, Ogawa et al., 1996). Это связано с низким накоплением Мет в нормальном веществе мозга, что позволяет четко визуализировать опухолевую ткань. Однако в некоторых случаях может быть целесообразным проведение исследований с обоими препаратами.

В диагностике глиальных опухолей Мет позволяет решать широкий круг диагностических задач, касающихся дифференциальной диагностики различных объемных образований головного мозга, уточнения степени злокачественности опухоли, выявления продолженного роста новообразования и мониторинга проводимого лечения.

По данным МРТ не всегда возможно отличить глиальные опухоли от энцефалита или псевдотуморозного течения ОНМК. Но принимая во внимание, что Мет практически всегда накапливается в опухолевой ткани и редко- в ишемизированной и воспалительной, с помощью ПЭТ можно с большой степенью достоверности исключить наличие опухоли (Медведев с соавт., 1996). То же можно сказать и при разграничении опухолевого и сосудистого генеза кровоизлияний. При кровоизлиянии в опухоль очаг отсутствия метаболизма (гематома) окружен зоной повышенного накопления Мет, указывающего на наличие опухоли, а при геморрагическом инсульте кровоизлияние окружено тканью без признаков пролиферативного роста.

Во многих исследованиях показано, что границы опухоли по данным Мет часто шире, чем анатомические границы по данным КТ или МРТ (Скворцова с соавт., 2001a, Herholz et al., 1998). Этот факт объясняется гетерогенностью опухолей и отсутствием контрастного усиления в тех отделах, где гематоэнцефалический барьер остается интактным. Эти данные могут служить для определения объема хирургического вмешательства. Кроме того, ПЭТ лучше МРТ дифференцирует опухоль от перифокального отека.

ПЭТ исследование с аминокислотами и с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, где зоны наибольшего накопления подразумеваются как наиболее злокачественные участки опухоли, используется для наведения стереотаксической биопсии. Это снижает риск недооценки степени злокачественности, что может произойти при наведении, основанном только на морфологических данных (МРТ).

Имеет значение и определение степени анаплазии глиальных опухолей до начала лечения.  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, как было уже отмечено, с высокой степенью точности позволяет это сделать. Но, принимая во внимание хорошо известную гистологическую неоднородность глиом и введя в анализ изображений дополнительные признаки, отражающие метаболическую гетерогенность опухолей, были разработаны ПЭТ критерии, позволяющие различать астроцитомы, анапластические астроцитомы и глиобластомы, а также менингиомы и с помощью Мет (Скворцова с соавт., 2001b).

Повышенное накопление Мет в жизнеспособной опухолевой ткани позволяет надежно диагностировать не только первичную опухоль головного мозга, но и ее продолженный рост. Диагностика продолженного роста церебральных опухолей остается слабым местом современных технологий визуализации (МРТ, КТ), которые часто не в состоянии обнаружить новообразование на фоне послеоперационных изменений и лучевого некроза, и базируется в основном на признаках объемного взаимодействия на окружающие мозговые структуры. У 97% больных, которым диагностирован продолженный рост, было установлено очаговое повышение накопления Мет в зоне первичной локализации опухоли. “Горячий” очаг, независимо от его размеров и воздействия на соседние структуры, ярко выделялся на фоне мозговой ткани и коренным образом отличался от а- и гипометаболических участков, обусловленных кистами, старыми кровоизлияниями, глиозом и другими рубцово-атрофическими изменениями. В целом, очаговое высокое накопление РФП в очаге продолженного роста опухоли сохраняло типичные особенности уровня и характера накопления, свойственного данному гистологическому виду глиомы или менингиомы.

ПЭТ дает ценную информацию и при мониторинге лечения. Степень радикальности удаления опухоли имеет важное значение как для определения прогноза, так и планирования дальнейшего лечения. Наличие очага повышенного накопления Мет в зоне первичной локализации опухоли вблизи послеоперационной полости говорит о нерадикальном удалении опухоли, и наоборот, отсутствие



такого очага подтверждает полную резекцию новообразования (Бродская с соавт., 2002). При лучевой или химиотерапии снижение метаболической активности опухоли, достаточно легко определяемое на ПЭТ, свидетельствует об успешности проводимого лечения иногда еще до его завершения (Mineura et al., 1997, Nuutinen et al., 2000), тогда как уменьшение размеров опухоли, критерий эффективности терапии для структурной томографии, происходит лишь через несколько месяцев.

### **Заключение**

Таким образом, ПЭТ является высокоинформативным методом лучевой диагностики, позволяя за одно исследование оценить стадию заболевания, получив изображение первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов, в том числе ранее непредвиденных, что зачастую кардинально меняет тактику ведения пациента.

В исследованиях головного мозга ПЭТ наиболее эффективен при неясно очерченных взаимоотношениях между анатомическими нарушениями и неврологическими симптомами, дополняя данные МРТ и КТ, а при обнаружении мозговой дисфункции в структурно неизмененных областях мозга обеспечивая объективные доказательства неврологического дефицита, влияя на диагностические и лечебные мероприятия.

### **Список литературы**

1. Бродская ЗЛ, Скворцова ТЮ, Рудас МС и др. ПЭТ-исследование радикальности оперативного удаления церебральных глиом//Медицинская визуализация 4:45-53; 2002.
2. Гранов АМ, Тютин ЛА, Рыжкова ДВ и др. Возможности ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ для диагностики опухолей поджелудочной железы// Вестник рентгенологии и радиологии 3:54-58; 2002.
3. Гранов АМ, Тютин ЛА, Глостанова МС и др. Применение позитронной эмиссионной томографии с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой в клинической онкологии// Вопросы онкологии 5: 563-73; 2003.
4. Липовецкий БМ, Катаева ГВ, Коротков АД. Сравнительная оценка регионального мозгового кровотока у больных с перенесенным мозговым инсультом, дисциркуляторной энцефалопатией и ишемической болезнью сердца//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт, приложение к журналу, выпуск 5:27-31; 2002.
5. Медведев СВ, Бехтерева НП, Костеников НА и др. ПЭТ в диагностике объемных образований головного мозга//Вопросы нейрохирургии 1:20-32; 1996.

6. Рудас МС, Скворцова ТЮ, Коротков АД и др. Позитронно- эмиссионная томография при внутричерепных гематомах//Вопросы нейрохирургии 1:27-30; 1997а.
7. Рудас МС, Скворцова ТЮ., Медведев СВ. Позитронно- эмиссионная томография. Глава в монографии "Хронические субдуральные гематомы" под ред. А.Н.Коновалова, Москва, Антидор, 1997b.
8. Рудас МС, Скворцова ТЮ, Коротков АД и др. Позитронно- эмиссионная томография при последствиях черепно-мозговой травмы//Вопросы нейрохирургии 3:25-29; 1996.
9. Рудас МС, Скворцова ТЮ, Коротков АД и др. Позитронно-эмиссионная томография при черепно-мозговой травме. Глава в монографии "Руководство по черепно-мозговой травме", т. 1, 1997с.
10. Скворцова ТЮ, Бродская ЗЛ, Рудас МС и др. Сравнительная оценка радиофармпрепаратов в ПЭТ диагностике опухолей головного мозга//Медицинская визуализация 1:67-74; 2001а;.
11. Скворцова ТЮ, Рудас МС, Бродская ЗЛ и др. Новые критерии в позитронно-эмиссионно-томографической диагностике глиом головного мозга с использованием  $^{11}\text{C}$ -метионина// Вопросы нейрохирургии 2:12-16; 2001b.
12. Труфанов ГЕ, Рязанов ВВ, Дергунова НМ и др. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии. «ЭЛБИ-СПб» Санкт-Петербург 2005.
13. Тютин ЛА, Фадеев НП, Рыжкова ДВ и др. Клинический опыт применения позитронной эмиссионной томографии с 2-фтор,  $^{18}\text{F}$ -2-дезоксид-Д-глюкозой для диагностики злокачественных новообразований молочной железы//Вестник рентгенологии и радиологии 6:14-1; 2001.
14. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with  $^{18}\text{F}$ -FDG whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings//Radiology 206:755-760; 1998.
15. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, et al. Prospective comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer//Eur J Nucl Med 25:1255-1260; 1998.
16. Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, et al. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer//Eur J Nucl Med 28:1758-1765; 2001.
17. Bohuslavszki KH, Klutmann S, Kroger S et al. FDG PET detection of unknown primary tumors//J Nucl Med 41:816-822; 2000.
18. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by FDG-PET//Surgery 130:941-946; 2001.

19. Cook GJ, Fogelman I. Skeletal metastases from breast cancer: imaging with nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 29:69-79; 1999.
20. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, et al. Meta-analysis of the performance of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors//*J Nucl Med* 44:1301–1314; 2003.
21. Di Chiro G, DeLaPaz RL, Brooks R, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by ( $^{18}\text{F}$ )fluorodeoxyglucose and positron emission tomography//*Neurology* 32:1323-1329; 1982.
22. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in medullary thyroid cancer: results of a multicenter study//*Eur J Nucl Med* 28:1671-1676; 2001.
23. Dizendorf E, von Schulthess G, Hany T. Application of oral contrast media in co-registered PET-CT imaging//*Am J Roentgenol* 179:477-481; 2002.
24. Duncan, JS. Imaging and epilepsy//*Brain* 120:339-377; 1997.
25. Engel J, Kuhl DE, Phelps ME. Patterns of human local cerebral glucose metabolism during epileptic seizures//*Science* 218:64-66; 1982.
26. Fishbein NJ, Assar OS, Caputo GR, et al. Clinical utility of positron emission tomography with  $^{18}\text{F}$ -FDG in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck//*Am J Neuroradiol* 19:1189-1196; 1998.
27. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of PET for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma//*J Clin Oncol* 18:3202-3210; 2000.
28. Frackowiak RSJ, Pozzilli C, Legg NI, et al. Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography//*Brain* 104:753-778; 1981.
29. Henry TR, Berkovic SF, Duncan JS (eds): *Functional Imaging in the Epilepsies*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
30. Henry TR, Van Heertum RL. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care//*Seminars in Nuclear Medicine* 33:88-104; 2003.
31. Herholz K, Hölzer T, Bauer B.  $^{11}\text{C}$ -methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas//*Neurology* 50(5):1316-22; 1998.
32. Hueltenschmidt B, Sautter-Bihl ML, Lang O, et al. Whole body PET in the treatment of Hodgkin disease//*Cancer* 91:302-310; 2001.
33. Iglesias S, Marchal G, Rioux P, et al. Do changes in oxygen metabolism in the unaffected cerebral hemisphere underlie early neurological recovery after stroke? A positron emission tomography study//*Stroke* 27:1192-1199; 1996.

34. Joensuu H. Treatment of inoperable gastrointestinal stromal tumor (GIST) with imatinib (Glivec, Gleevec)//*Med Klin* 97(suppl 1):28-30; 2002.
35. Kamel E, Burger WGC, von Schulthess G, et al. Detection of recurrent laryngeal nerve palsy in patients with lung cancer using PET-CT image fusion//*Radiology* 38:153-158; 2002.
36. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. PET scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma//*J Hepatol* 32:792-797; 2000.
37. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess G, et al. Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, CT and MRI in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma//*Eur Radiol* 10:761-767; 2000.
38. Lapela M, Grenman R, Kurki T, et al. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and  $^{18}\text{F}$ -FDG//*Radiology* 197:205-211; 2002.
39. Lassen NA, Lenzi GL, Fieschi C. Ischemic penumbra and neuronal death: comments on the therapeutic window in acute stroke with particular reference to thrombolytic therapy//*Cerebrovasc. Dis.* 1:32-35; 1991.
40. Lerut T, Flamen P, Ectors N, et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: a prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy//*Ann Surg* 232:743-752; 2000.
41. Mikhaeel NG, Timothy AR, Hain SF, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas//*Ann Oncol* 11:147-150; 2000.
42. Mineura K, Sasajima T, Kowada M, et al. Early delineation of cerebral glioma using amino acid positron tracers//*Comput Med Imaging Graph* 21:63-66; 1997.
43. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer//*J Clin Oncol* 19:2707-2803; 2001.
44. Nestle U, Walter K, Schmidt S, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis//*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:593-597; 1999.
45. Nitzsche EU, Hoegerle S, Mix M, et al. Non-invasive differentiation of pancreatic lesions: is analysis of FDG kinetics superior to semiquantitative uptake value analysis?//*Eur J Nucl Med Mol Imaging* 25:1238-1243; 2002.
46. Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikoinen P, et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with  $^{11}\text{C}$  methionine PET in patients with low-grade astrocytoma//*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(1):43-52; 2000.
47. Ogawa T, Inugami A, Hatazawa J, et al. Clinical positron emission tomography for brain tumors: comparison of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose and L-methyl- $^{11}\text{C}$ -methionine//*Am J Neuroradiol* 17(2): 345-53; 1996.

48. Pacard RC, Ham LP. Promising techniques in the assesment of mild head injury//Seminars in Neurology 14:74-83; 1994.
49. Pantano P, Formisano R, Ricci M, et al. Motor recovery after stroke. Morphological and functional brain alterations//Brain 119: 1849-1857; 1996.
50. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future//Radiology 226:315–336; 2003.
51. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with PET//N Engl J Med 343:254-261; 2000.
52. Rohren EM, Provenzale JM, Barboriak DP, et al. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole body staging of non-central nervous system malignancy//Radiology 226:181-187; 2003.
53. Ruff RM, Crouch JA, Troster AI, et al. Selected cases of poor outcome following a minor brain trauma: comparing neuropsychological and positron emission tomography assessment//Brain Injury 8:297-308; 1994.
54. Schulte M, Brecht-Krauss D, Heymer B, et al. Grading of tumors and tumorlike lesions of bone: evaluation by FDG PET//J Nucl Med 41:1695-1701; 2000.
55. Segall GM. FDG PET imaging in patients with lymphoma:a clinical perspective//J Nucl Med 28:1707-1723; 2001.
56. Serrati C, Marchal G, Rioux P, et al. Contralateral cerebellar hypometabolism: a predictor for stroke outcome?//J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 57:174-179; 1994.
57. Steinert HC, von Schulthess G, Reuland P, et al. A meta-analysis of the literature for staging of malignant melanoma with whole-body FDG PET//J Nucl Med 42(suppl):307P; 2001.
58. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, et al. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI//J Craniomaxillofac Surg 28:319-324; 2000.
59. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, et al. Whole-body PET imaging with <sup>18</sup>F-FDG in management of recurrent colorectal cancer//Arch Surg 134:503-511; 1999.
60. Von Schulthess G. Clinical molecular anatomic imaging. Lippincot Williams & Wilkins 2003.
61. Vorstrup S, Boysen G, Brun B, et al. Evaluation of the regional cerebral vasodilatory capacity before carotid endarterectomy by the acetazolamide test//Neurological Res 9:10-18; 1987.