

*Н.А. Костеников, О.Ю. Миролюбова, В.Ф. Дубровская, Ю.Р. Илющенко,
А.А. Станжевский*

Первый опыт и перспективы клинического применения ¹³N-аммония в нейроонкологии

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Целью работы явилось изучение возможности использования и перспективы клинического применения радиофармпрепарата (РФП) [¹³N]-аммония (¹³N-аммония) в нейроонкологии.

Материалы и методы. На совмещённом позитронно-эмиссионном компьютерном томографе (ПЭТ-КТ) с РФП ¹³N-аммоний была обследована группа из 19 больных с подозрением на продолженный рост злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга (ГМ) в послеоперационном периоде. Препарат ¹³N-аммоний вводили в дозе 350-370 МБк/м² поверхности тела.

Результат. Показано, что ПЭТ с РФП ¹³N-аммоний позволяет четко визуализировать доброкачественные и злокачественные гиперваскулярные опухоли, а также оценивать эффективность их лечения. Выявлена тенденция к преобладанию повышенного накопления ¹³N-аммония в доброкачественных гиперваскулярных новообразованиях сосудистого ряда по сравнению со злокачественными, что объясняется зависимостью захвата препарата как от степени васкуляризации опухоли, так и от наличия и концентрации в опухолевых клетках глутамина. При этом уровень захвата ¹³N-аммония в опухоли прямо пропорционален уровню перфузии, и обратно пропорционален степени злокачественности. В случае эффективного лечения уровень накопления ¹³N-аммония в злокачественных опухолях нелинейно возрастает, так как скорость метаболических процессов снижается, приводя к возрастанию накопления глутамина. Однако, перфузия в опухоли при этом также нелинейно снижается.

Заключение. Ультракороткий период полураспада радионуклида [¹³N] (9,96 мин) и низкая лучевая нагрузка, возникающая при внутривенном введении ¹³N-аммония, создают уникальную возможность для диагностики и оценки эффективности лечения опухолей ГМ методом позитронной эмиссионной томографии.

Ключевые слова: ¹³N-аммоний, ПЭТ, опухоли головного мозга, позитронная эмиссионная томография

Препарат ¹³N-аммоний был разработан для количественной оценки уровня регионального миокардиального кровотока методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [1,3]. С помощью ¹³N-аммония определяют распространенность и тяжесть ишемии, рубцового поражения миокарда, функциональную значимость анатомического поражения, выявленного при ангиографии, оценивают жизнеспособность миокарда, а также контролируют эффективность лечения ишемической болезни сердца [4-6]. В России препарат прошел доклинические и клинические испытания, зарегистрирован и используется в кардиологии в специализированных медицинских центрах.

О возможности и перспективах использования ¹³N-аммония в нейроонкологии в литературе имеются лишь немногочисленные разрозненные сообщения. Первые исследования с ¹³N-аммонием в этой области проводились в 1970-80 гг. Было описано повышенное накопление ¹³N-аммония в опухолях у экспериментальных животных [2], однако механизм, с помощью которого препарат ¹³N-аммоний накапливался и удерживался в новообразованиях, оставался не изученным. В последнее время интерес к выяснению диагностических возможностей ¹³N-аммония в онкологии постоянно возрастает. Следует отметить, что характерной чертой большинства злокачественных опухолей, особенно злокачественных глиом, является низкое содержание в них глутамина, что связано, в первую очередь, с интенсивной утилизацией глутамина клетками злокачественных новообразований. В то же время, группой авторов [7-8] было описано повышенное накопление ¹³N-аммония в злокачественных опухолях мозга человека, включая различные глиомы. Таким образом, причины накопления ¹³N-аммония в злокачественных опухолях оставались неизученными и требовали выяснения. Позже в ряде работ [9-11] появились сообщения о повышенном накоплении ¹³N-аммония в высокодифференцированных опухолях мозга. Было показано, что уровень захвата ¹³N-аммония прямо зависит от васкуляризации опухоли и обратно пропорционален степени ее злокачественности. Отмечено, что ги-

перваскулярные доброкачественные менингиомы, не накапливающие ¹⁸F-ФДГ, четко визуализируются с ¹³N-аммонием. В то же время, высоко злокачественные мультиформные глиобластомы, активно накапливающие ¹⁸F-ФДГ, с ¹³N-аммонием не визуализируются, или визуализируются частично. Имеющиеся литературные данные позволяют констатировать, что туморотропные свойства ¹³N-аммония изучены недостаточно. По этой причине представляло большой интерес исследование диагностических свойств и возможностей использования ¹³N-аммония в нейроонкологии.

Материалы и методы

Исследования с ¹³N-аммонием проводились нами на совмещенном ПЭТ-КТ «Biograph mCT» фирмы “Siemens” (Германия). Специальной подготовки больных не требовалось. Динамическое эмиссионное сканирование проводили с использованием матрицы 265x256 и увеличением изображения в 1,5 раза. РФП ¹³N-аммоний вводили внутривенно-струйно в дозе 350 МБк/м² одновременно с началом динамического ПЭТ-сканирования. Протокол динамического сканирования с ¹³N-аммонием включал: 6 кадров по 10 сек, 2 кадра по 30 сек, 2 кадра по 60 сек и 4 кадра по 300 сек, и занимал в общей сложности 24 минуты. Коэффициент для расчета эффективной дозы (КРЭД) при внутривенном введении ¹³N-аммония составляет 1,5x10⁻³ мЗв/МБк. Таким образом, при введении диагностической дозы препарата (от 370 до 900МБк) эффективная доза не превышала 1,4мЗв на исследование. Реконструкция изображения выполнялась с использованием алгоритма реконструкции «Backprojection» и увеличением изображения в 2,5 раза. На реконструированном изображении ГМ выбирали зону интереса по данным МРТ с контрастным усилением (КУ) (структурного метода) о локализации поражения в ГМ. Суммировали кадры начиная со второй минуты до конца исследования (тканевая фаза). Определяли индексы накопления (ИН) опухоль/неизменная ткань ГМ в тканевой фазе, а также строили кривые активность/время над опухолью и неизменными отделами коры ГМ. При обработке данных было установлено, что в тканевой фазе происходило быстрое выведение РФП из ткани опухоли, тогда как из неизменной ткани ГМ РФП не выводился. По этой причине максимально высокие ИН были получены именно на первых (со 2 по 10) минутах после внутривенного введения ¹³N-аммония, в связи с чем анализ захвата РФП в тканевой фазе ИН рассчитывали по изображению, суммированному со 2 по 10 минуты.

Результаты и обсуждение

Обследовано 19 больных в послеоперационном периоде с подозрением на продолженный рост различных объемных образований головного мозга в возрасте от 18 до 66 лет (47±14 в среднем). Всем пациентам была выполнена ПЭТ-КТ с ¹³N-аммонием и МРТ с КУ головного мозга, как правило, через 2-3 мес. после окончания консервативного лечения.

Распределение больных в зависимости от диагноза представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение нейроонкологических больных по группам в зависимости от диагноза (n = 19)

Морфологический диагноз	Число больных (n), человек	в %
Мультиформная глиобластома	4	21,1
Анапластическая астроцитома	2	10,5
Злокачественная менингиома	4	21,1
Доброкачественная астроцитома	2	10,5
Доброкачественная менингиома	2	10,5
Послеоперационная киста	5	26,3

Из табл. 1 видно, что большинство (73,7%) составляли больные с новообразованиями ГМ, причем в 52,6% случаев были обнаружены злокачественные новообразования.

В табл. 2 представлены результаты визуализации опухолей при ПЭТ-КТ с ¹³N-аммонием.

Таблица 2. Уровень захвата ¹³N-аммония в образованиях ГМ (n=19)

Морфологический диагноз	Очаговая гиперфиксация РФП		
	Есть	Нет	в %
Мультиформная глиобластома (n=4)	2	2	50
Анапластическая астроцитома (n=2)	1	1	50
Атипичическая менингиома (n=4)	4	0	100
Доброкачественная астроцитома (n=2)	0	2	0
Доброкачественная менингиома (n=2)	2	0	100
Послеоперационная киста (n=5)	0	5	0

Как следует из полученных данных (табл. 2) очаговая гиперфиксация РФП в участках продолженного роста (ПР) злокачественных (рис. 1б) и доброкачественных менингиом с ¹³N-аммонием определялась в 100% случаев, тогда как в злокачественных глиомах (рис. 2в, 3б), и в глиомах низкой степени злокачественности (рис. 4в, 5в) очаговое накопление препарата наблюдалось лишь в 50% случаев.

Послеоперационные кисты ¹³N-аммоний не накапливали и не визуализировались (табл. 2).

Кривые активность/время, полученные в злокачественных менингиомах (рис. 1в), свидетельствовали об их высокой васкуляризации, и подтверждали гипотезу о том, что в гиперваскулярных опухолях наблюдается высокий уровень захвата ¹³N-аммония.

В тканевой фазе наблюдалось быстрое выведение РФП из менингиом.

В глиомах не было отмечено тенденции к зависимости уровня захвата ¹³N-аммония от степени их злокачественности. В злокачественных гиперваскулярных глиобластомах GrIV (рис. 2г),

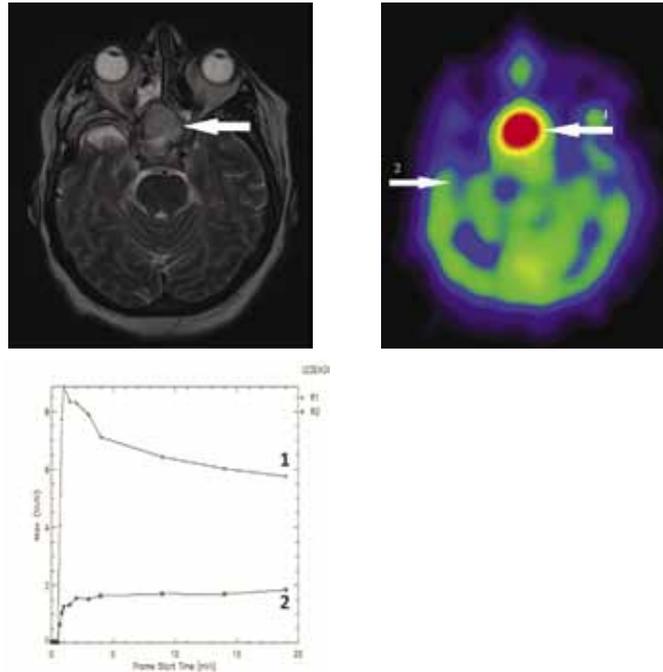


Рис. 1 а-в. Пациентка К, 42г. МРТ с КУ и ПЭТ с ¹³N-аммонием ГМ. Диагноз: продолженный рост атипичической менингиомы передней черепной ямки (ПЧЯ) после комбинированного лечения: оперативное лечение + химиолучевое лечение.

- а. При МРТ (Т2-ВИ) в клиновидной пазухе определяется опухолевая ткань с кистой в центре (стрелка), распространяющаяся на решетчатый лабиринт и крылонебную ямку, размерами 26х33х28 мм.
- б. При ПЭТ с ¹³N-аммонием в ПЧЯ в проекции опухолевого узла визуализируется округлый гиперваскулярный очаг патологического повышенного накопления РФП (стрелка 1) с высоким уровнем захвата РФП (ИН макс.=3,1-4,4), размерами 28х32х28 мм.
- в. Кривые активность/время над опухолью (1) и неизменной височной корой ГМ (2) указывают на высокий уровень васкуляризации и высокий уровень захвата РФП в опухоли как в сосудистой, так и в тканевой фазах. В тканевой фазе наблюдается быстрое выведение РФП из ткани опухоли, тогда как из неизменной ткани ГМ РФП не выводится.

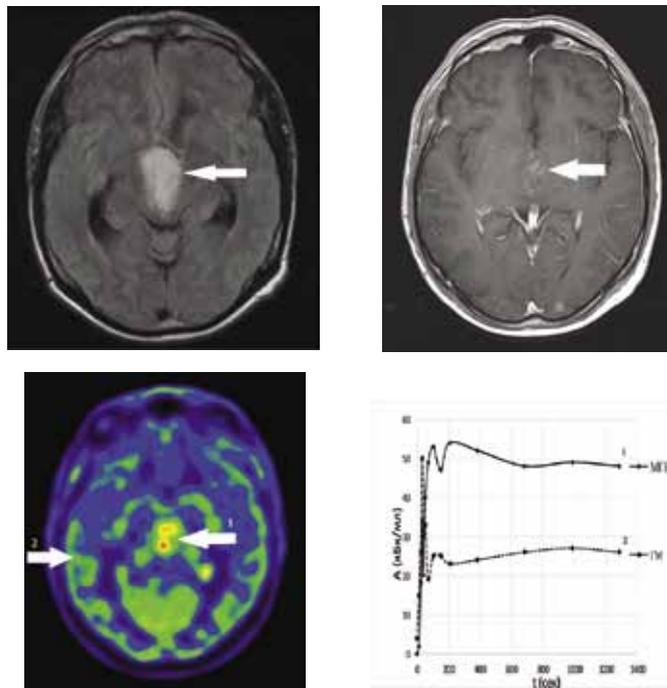


Рис. 2 а-г. Пациент П., 52 г. МРТ с КУ и ПЭТ с ¹³N-аммонием ГМ. Диагноз: продолженный рост мультиформной глиобластомы GrIV (МГБ) III желудочка ГМ после комбинированного лечения: оперативное + химиолучевое лечение.

- а. При МРТ («Flair») в полости III желудочка обнаружено образование (стрелка) размерами 31х19х25мм.
- б. При МРТ (Т1-ВИ с КУ) в полости III желудочка также визуализируется образование (стрелка), слабо и неравномерно накапливающее контрастное вещество (КВ).
- в. При ПЭТ с ¹³N-аммонием в проекции участка продолженного роста опухоли определяется высоко неоднородный сливной гиперваскулярный очаг (стрелка 1) с умеренно-повышенным накоплением РФП (ИНмакс.=1,6), размерами 11х6х7мм.
- г. Кривые активность/время над опухолью (1) и неизменной корой ГМ (2) указывают на повышенную васкуляризацию и умеренно-повышенный уровень захвата РФП в опухоли. В тканевой фазе наблюдается медленное монотонное выведение РФП из ткани опухоли. Учитывая слабое накопление КВ и умеренный захват в опухоли РФП ¹³N-аммоний можно предположить частичный метаболический ответ на лечение или стабилизацию процесса. Требуется наблюдение в динамике.

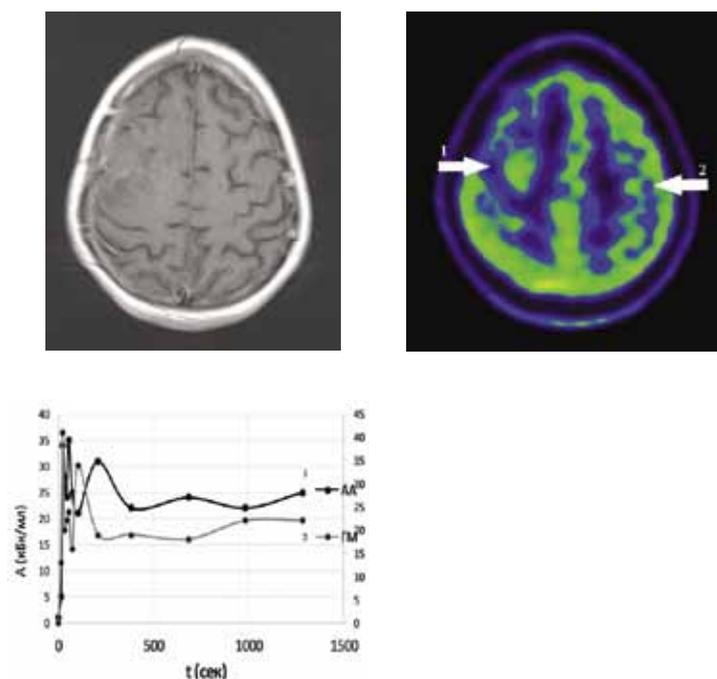


Рис. 3 а-в. Пациентка П., 19 лет. МРТ с КУ и ПЭТ с ^{13}N -аммонием ГМ. Диагноз: остаточная опухолевая ткань после комбинированного лечения (оперативное + химиолучевое лечение) по поводу анапластической астроцитомы GrIII (АнаАсц) конвекситальных отделов правой лобной доли.

- При МРТ (T1-ВИ с КУ) в правой лобной доле визуализируется солидное образование (стрелка) слабо и неравномерно накапливающее контрастное вещество, размерами 41x28x19мм.
- При ПЭТ с ^{13}N -аммонием в проекции участка остаточной опухолевой ткани (стрелка 1) определяется изометаболическая зона (ИН-макс.=1,1). Опухоль частично визуализируется за счет отека и прилежащих отделов белого вещества.
- Кривые активность/время над опухолью (1) и неизменной корой ГМ (2) указывают на не характерную для АнаАсц низкую васкуляризацию и низкий уровень захвата РФП, что связано с высокой эффективностью проведенного лечения.

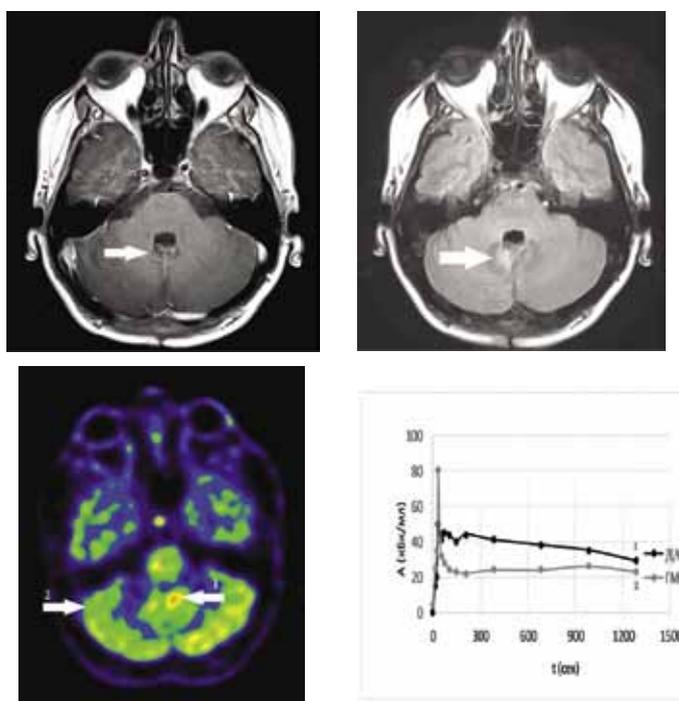


Рис. 4 а-г. Пациентка Н, 32 г. МРТ с КУ и ПЭТ с ^{13}N -аммонием ГМ. Диагноз: остаточная опухолевая ткань после оперативного удаления диффузной астроцитомы червя мозжечка.

- При МРТ (T1-ВИ с КУ) в опухоли червя мозжечка (стрелка) контрастное вещество не накапливается и новообразование не визуализируется.
- При МРТ («Flair»), в черве мозжечка справа определяется участок послеоперационных кистозно-глиозных изменений (стрелка). Опухоль не визуализируется.
- При ПЭТ с ^{13}N -аммонием в проекции червя мозжечка слева определяется овальное гиповаскулярное образование (стрелка 1) с умеренно-повышенным уровнем захвата РФП (ИНмакс.=1,5), размерами 6,6x9x7,2мм.
- Кривые активность/время над опухолью (1) и неизменными отделами коры ГМ (2) указывают на низкую васкуляризацию опухоли. В тканевой фазе наблюдается медленное монотонное выведение РФП из опухоли.

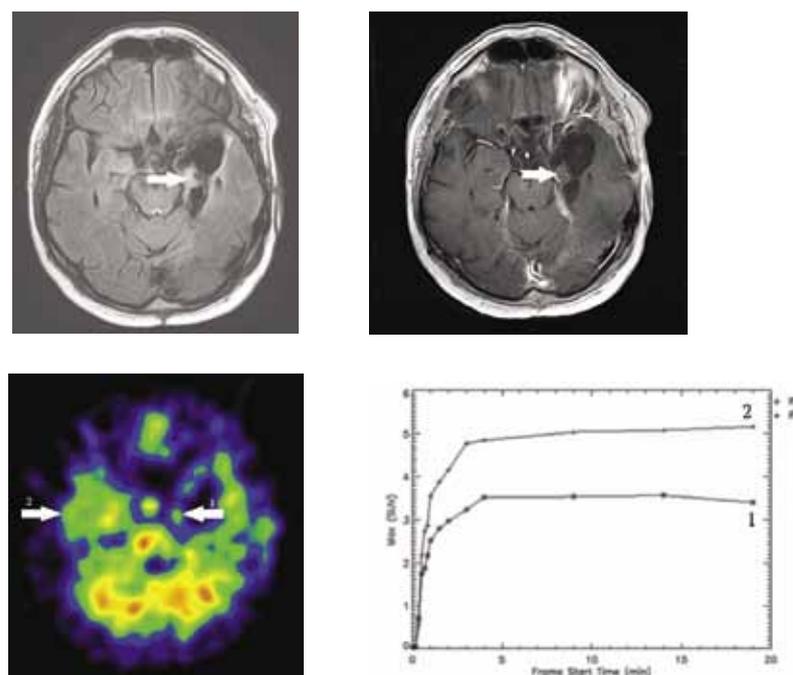


Рис. 5 а-г. Пациент С, 58 лет. МРТ с КУ и ПЭТ с ¹³N-аммонием ГМ. Диагноз: полный метаболический ответ после комбинированного лечения (оперативное + химиолучевое лечение) по поводу диффузной астроцитомы GrII медиальных отделов левой лобно-височной доли.

а. При МРТ («Flair») в левой височной доле располагается послеоперационная киста, размерами 56х27х24 мм. По периферии кисты определяются множественные глиозные изменения. В медиальных отделах левой височной доли визуализируется образование (стрелка), размерами 60х21х11мм.

б. При МРТ (T1-ВИ с КУ) выявленное образование (стрелка) не накапливает контрастное вещество.

в. При ПЭТ с ¹³N-аммонием в левой височной доле визуализируется послеоперационная киста. Очагов патологической повышенной гиперфиксации РФП не обнаружено. В проекции образования по периферии послеоперационной кисты определяется изометаболическая зона (стрелка 1) без четких контуров и границ.

г. Кривые активность/время над опухолью (1) и неизменными отделами коры ГМ (2) указывают на низкую васкуляризацию и низкий уровень захвата РФП в новообразовании, что связано с высокой эффективностью проведенного лечения.

в менее васкуляризованных анапластических астроцитомах GrIII, а также в глиомах низкой степени злокачественности (GrI-II) захват препарата в среднем оказался умеренно повышенным (рис. 4г), или низким (рис. 3в, 5г).

В тканевой фазе во всех случаях в глиомах наблюдалось медленное монотонное выведение РФП.

С целью количественного анализа полученных данных нами определялся максимальный индекс накопления (ИН_{макс.}) как отношение максимальных значений уровня накопленной радиоактивности в опухоли и в неизменной коре ГМ, суммированных со 2 по 10 минуты после введения РФП. Результаты проведенных измерений ИН в исследованных образованиях представлены в табл. 3.

Согласно полученным данным (табл. 3) наиболее высокие значения ИН для ¹³N-аммония зарегистрированы в менингиомах. В среднем ИН_{макс.} в менингиомах составлял 3,1. Достоверные различия между значениями ИН_{макс.} полученными в злокачественных менингиомах (в среднем ИН_{макс.} =2,8) и в доброкачественных менингиомах (в среднем ИН_{макс.} =3,8), нами обнаружены не были (p>0,38). Однако можно отметить тенденцию к преобладанию захвата ¹³N-аммония в

доброкачественных менингиомах по сравнению со злокачественными, что согласуется с гипотезой об обратной зависимости уровня захвата препарата от степени злокачественности опухоли.

Таблица 3. Значения ИН, полученные при ПЭТ с ¹³N-аммонием в образованиях ГМ (n=19)

Морфологический диагноз	Значения ИН в образованиях ГМ	
	Количество больных	ИН
Мультиформная глиобластома	4	0,9-2,2 1,50±0,65
Анапластическая астроцитома	2	1,1-1,4 1,25±0,21
Атипичная менингиома	4	1,5-4,4 2,8±1,26
Злокачественные опухоли	10	0,9-4,4 1,98±1,10
Доброкачественная астроцитома	2	1,5-1,8 1,65±0,21
Доброкачественная менингиома	2	3,3-4,3 3,8±0,71
Доброкачественные опухоли	4	1,5-4,3 2,7±1,31
Послеоперационная киста	5	0,3-0,9 0,6±0,26

Примечание: ИН—отношение радиоактивности в образовании к неизменным отделам ГМ. В числителе указаны минимальные и максимальные значения ИН, а в зна-

менателе — средние значения ИН и среднеквадратичное отклонение от среднего.

В изученных глиомах средние значения ИН (ИН_{макс.}=1,4) оказались достоверно ниже ($p < 0,003$), чем в менингиомах (ИН_{макс.}=3,1).

В то же время, достоверных различий между средними значениями ИН в злокачественных глиомах (ИН_{макс.}=1,41), и доброкачественных глиомах (ИН_{макс.}=1,65) мы не обнаружили ($p > 0,58$).

В послеоперационных кистах средние значения ИН (ИН_{макс.}=0,6) были достоверно ниже ($p < 0,005$), чем в среднем в опухолях (ИН_{макс.}=1,98).

Таким образом, можно констатировать, что ¹³N-аммоний является неспецифическим туморотропным РФП и накапливается в опухолях ГМ в повышенных количествах. Уровень захвата ¹³N-аммония в опухоли зависит от ее васкуляризации, обеспечивающей доставку РФП. Так, в хорошо васкуляризованных менингиомах захват ¹³N-аммония оказался достоверно выше, чем в глиомах. Отмечена тенденция к преобладанию уровня захвата ¹³N-аммония в доброкачественных менингиомах по сравнению со злокачественными, что подтверждает гипотезу об обратной зависимости между степенью злокачественности и уровнем захвата РФП.

Следует отметить неоднородность и ограниченность исследованного материала, что также могло повлиять на полученные результаты. В этой связи остаются до конца неясными различия захвата ¹³N-аммония в интактных опухолях, а также последовательность и интенсивность возрастания захвата ¹³N-аммония в опухолях по мере их излечения.

Выводы

Показана целесообразность использования РФП ¹³N-аммония у нейроонкологических больных как с диагностической, дифференциально-диагностической целью, так и с целью оценки эффективности лечения.

Ультракороткий период полураспада радионуклида [¹³N] (9,6 мин) и низкая лучевая нагрузка позволяют многократно использовать РФП ¹³N-аммоний у одного и того же пациента, а также проводить сочетанные ПЭТ-исследования с другими РФП.

Последующие исследования позволят определить степень эффективности ¹³N-аммония в нейроонкологии для определения проницаемости гематоэнцефалического барьера при планировании химиотерапии, а также для оценки эффективности лечения как внутримозговых, так и

внемозговых опухолей и артериовенозных мальформаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Grado T.R., Hanson M.W., Turkington T.G. et al. Estimation of myocardial blood flow for longitudinal studies with ¹³N-labeled ammonia and positron emission tomography // *J. Nucl. Cardiol.* — 1996. — Vol. 3 (61). — P. 494-507.
2. Gelbard A.S. et al. Imaging of Spontaneous Canine Tumors with Ammonia and L-Glutamine Labeled with // *J. Nucl. Med.* — 1977. — Vol. 18. — P. 718-723.
3. Hutchins G.D. Quantitative evaluation of myocardial blood flow with ¹³N-ammonia // *Cardiology.* — 1997. — Vol. 88(1). — P. 106-115.
4. Ling L.H., Relicca P.A. Assessment of myocardial viability in chronic left ventricular dysfunction // *J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 25(4). — P. 199-211.
5. Nagamachi S., Czernin J., Kim A.S. et al. Reproducibility of measurements of regional resting and hyperemic myocardial blood flow assessed with PET // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37(10). — P. 1626-1631.
6. Sawado S., Muzic O., Beanlands R.S.B. et al. Interobserver and interstudy variability of myocardial blood flow and flow-reverse measurement with nitrogen-13 ammonia-labeled positron emission tomography // *J. Nucl. Cardiol.* — 1995. — Vol. 2(5). — P. 413-422.
7. Schelstraete K. et al. Uptake of ¹¹C-aminocyclopentane carboxylic acid (ACPC) and ¹³N-ammonia in malignant tumors: a comparative clinical study // *Nuclear Medicine in Clinical Oncology.* — 1986. — P. 250-253.
8. Schelstraete K. et al. Uptake of ¹³N-ammonia by human tumours as studied by positron emission tomography // *The British journal of radiology.* — 1982. — Vol. 55(659). — P. 797-804.
9. Xiangsong Z., Weian C., Dianchao Y., et al. Usefulness of ¹³N-NH₃ PET in the evaluation of brain lesions that are hypometabolic on ¹⁸F-FDG PET // *J. Neurooncol.* — 2011. — Vol. 105. — P. 103-107.
10. Xiangsong Z., Xinjianb W., Yongc Z. and Weiana C. ¹³N-NH₃: a selective contrast-enhancing tracer for brain tumor // *Nuclear Medicine Communications.* — 2008. — Vol. 29. — P. 1052-1058.
11. Xinchong Shi, Xiangsong Zhang, Chang Yi, Xiaoyan Wang, Zhifeng Chen, Bing Zhang. The Combination of ¹³N-Ammonia and ¹⁸F-FDG in Predicting Primary Central Nervous System Lymphomas in Immunocompetent Patients // *Clin. Nucl. Med.* — 2013. — Vol. 38. — P. 98-102.

N.A. Kostenikov, O.Yu. Mirolubova, V.F. Dubrovskaya, Yu.R. Iliuschenko, A.A. Stanzhevsky

Initial experience ¹³N-ammonia application and perspectives for its clinical use in neurooncology

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies
St. Petersburg

Materials and methods. A group of 19 patients with suspected of recurrent growth malignant and benign tumors and postoperative cysts on PET-CT with ¹³N-ammonium were examined in the postoperative period. The RPH ¹³N-ammonia

was injected intravenously at the dose of 350-370MBq/m² of body surface. It is shown, that PET with ¹³N-ammonia allows to clearly visualize benign and malignant hypervascular tumors, as well as to assess the efficiency of their treatment. The tendency was detected for prevalence of the increased accumulation of ¹³N-ammonia in benign hypervascular neoplasms of a vascular line as compared to malignant tumors. That is explained by the dependence of the uptake of the drug both upon the degree of tumor vascularization and upon the presence and concentration of glutamine in tumor cells. It is stated in the paper that the level of the uptake of ¹³N-ammonium in the tumor is in direct ratio to its perfusion and inversely to the degree of its malignancy. In case of effective treatment the level of accumulation of ¹³N-ammonia in malignant tumors is nonlinearly increased since the rate of metabolic processes is decreased that leads to accumulation of glutamine, however perfusion in the tumor is also nonlinearly decreased. Conclusion. Ultrashort half-life of the radionuclide [¹³N] (of 9.96 min) and the low radiation exposure that occurs with intravenous introduction of ¹³N-ammonium create a unique opportunity for diagnosis and assessment of the efficiency of treatment of brain tumors by the method of positron emission tomography.

Key words: ¹³N-ammonia, PET, brain tumors, positron emission tomography