

# Первый опыт применения мультимодальной *in vivo* ПЭТ/ОФЭКТ/КТ и МРТ-визуализации лабораторных мышей с меланомой B16F10 (краткое сообщение)

В.А. Скрибицкий<sup>1,2</sup>, Ю.А. Финогонова<sup>1</sup>, К.Е. Шпакова<sup>1,2</sup>, А.А. Липенгольц<sup>1,2</sup>, А.В. Смирнова<sup>1,3</sup>, И.А. Скрипачев<sup>1</sup>, Д.И. Невзоров<sup>1</sup>, А.И. Пронин<sup>1</sup>, Е.Ю. Григорьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 115409 Москва, Каширское шоссе, 31;

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Медицинский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

**Контакты:** Юлия Андреевна Финогонова [b-f.finogenova@yandex.ru](mailto:b-f.finogenova@yandex.ru)

**Введение.** Для прижизненного определения линейных размеров и метаболических характеристик модельных опухолей лабораторных животных оптимально применение методов лучевой визуализации: позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). В связи с ограниченной доступностью гибридных сканеров актуально исследование возможности получения томограмм на отдельно стоящих приборах с последующим геометрическим сопоставлением изображений.

**Цель исследования** – исследовать возможность мультимодальной лучевой визуализации на примере мышей с подкожной меланомой B16F10.

**Материалы и методы.** С помощью томографа трехмодального доклинического VECTor 6 (MILabs, Нидерланды) выполняли ПЭТ, ОФЭКТ и КТ; томографа доклинического nanoScan® 3T (Mediso, Венгрия) – МРТ. Исследованы следующие варианты совмещения модальностей: МРТ и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой; МРТ и ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-борфенилаланином; МРТ и ПЭТ/ОФЭКТ/КТ с <sup>18</sup>F-фторэтилтирозином (<sup>18</sup>F-ФЭТ) и <sup>177</sup>лютецием – протатспецифическим мембранным антигеном (<sup>177</sup>Lu-ПСМА). Во время сканирования и при перемещении между томографами мыши были иммобилизованы в специально изготовленном удерживающем устройстве. Сопоставление ПЭТ и МРТ, ОФЭКТ и МРТ-изображений проводили в программе InterView FUSION 3.09.008.0000 через промежуточную стадию сопоставления с КТ.

**Результаты.** Впервые в России получены мультимодальные ПЭТ/КТ/МРТ- и ПЭТ/ОФЭКТ/КТ/МРТ-изображения мышей с опухолью. Установлено, что по данным ПЭТ/МРТ можно подтвердить развитие опухоли с размерами 6 × 4 × 4 мм и более. С помощью ПЭТ/ОФЭКТ/КТ/МРТ удалось визуализировать внутренние органы с высоким уровнем накопления радионуклидных трейсеров: поджелудочную железу с <sup>18</sup>F-ФЭТ (стандартизированный уровень накопления до 2,6) и почки с <sup>177</sup>Lu-ПСМА (стандартизированный уровень накопления до 4,4), при этом полученные изображения органов не сливались и не перекрывали друг друга.

**Заключение.** Мультимодальная визуализация позволит проводить отбор экспериментальных животных с опухолями определенного размера и метаболической активности для изучения новых радиофармацевтических препаратов, в том числе с векторной доставкой.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, лабораторные животные, опухоль

**Для цитирования:** Скрибицкий В.А., Финогонова Ю.А., Шпакова К.Е. и др. Первый опыт применения мультимодальной *in vivo* ПЭТ/ОФЭКТ/КТ и МРТ-визуализации лабораторных мышей с меланомой B16F10 (краткое сообщение). Российский биотерапевтический журнал 2024;23(3):86–90.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-86-90>

## The first experience of multi-modal *in vivo* PET/SPECT/CT and MRI imaging of laboratory mice with melanoma B16F10 (short message)

Vsevolod A. Skribitsky<sup>1,2</sup>, Yulia A. Finogenova<sup>1</sup>, Kristina E. Shpakova<sup>1,2</sup>, Alexey A. Lipengolts<sup>1,2</sup>, Anna V. Smirnova<sup>1,3</sup>, Ivan A. Skripachev<sup>1</sup>, Denis I. Nevzorov<sup>1</sup>, Artem I. Pronin<sup>1</sup>, Elena Yu. Grigorieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31 Kashirskoe Shosse, Moscow 115409, Russia;

<sup>3</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia

**Contacts:** Yulia Andreevna Finogenova [b-f.finogenova@yandex.ru](mailto:b-f.finogenova@yandex.ru)

**Background.** For *in vivo* determination of size and metabolic characteristics of model tumors in laboratory animals, it is recommended to use imaging methods: positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Due to the limited availability of hybrid scanners, it is necessary to investigate the feasibility of obtaining tomograms on separate devices with subsequent geometric comparison of images.

**Aim.** To investigate the feasibility of multimodal imaging of mice with subcutaneous melanoma B16F10.

**Materials and methods.** PET, SPECT and CT were performed using a preclinical VECTor 6 tomograph (MILabs, the Netherlands), MRI was performed using a preclinical nanoScan® 3T tomograph (Mediso, Hungary). The following modality combinations were studied: MRI and PET/CT with <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose; MRI and PET/CT with <sup>18</sup>F-boronphenylalanine; MRI and PET/SPECT/CT with <sup>18</sup>F-fluoroethyltyrosine (<sup>18</sup>F-FET) and <sup>177</sup>lutetium – prostate-specific membrane antigen (<sup>177</sup>Lu-PSMA). Mice were immobilized in a custom-made device during scanning and during movement between tomographs. PET and MRI, SPECT and MRI images were fused in the program InterView FUSION 3.09.008.0000 through an intermediate stage of fusion with CT.

**Results.** Multimodal PET/CT/MRI and PET/SPECT/CT/MRI images of tumor-bearing mice were obtained for the first time in Russia. PET/MRI data confirmed development of the tumor from 6 × 4 × 4 mm in size. PET/SPECT/CT/MRI enabled to image visceral organs with high accumulation of radionuclide tracers: pancreas with <sup>18</sup>F-FET (standardized uptake value 2.6) and kidneys with <sup>177</sup>Lu-PSMA (standardized uptake value 4.4), while the obtained images of organs did not merge and did not overlap.

**Conclusion.** Multimodal imaging enables the selection of experimental animals with tumors of specific size and metabolic activity for the study of new radiopharmaceuticals, including those with vector delivery.

**Keywords:** magnetic resonance imaging, single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, laboratory animals, cancer

**For citation:** Skribitsky V.A., Finogenova Yu.A., Shpakova K.E. et al. The first experience of multi-modal *in vivo* PET/SPECT/CT and MRI imaging of laboratory mice with melanoma B16F10 (short message). *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2024;23(3):86–90.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-86-90>

### Введение

При исследованиях новых радиофармацевтических лекарственных средств возникает проблема отбора в экспериментальные группы лабораторных животных с однородными характеристиками опухолевого узла. Для прижизненной оценки этих характеристик необходимо параллельное использование методов анатомической и молекулярной визуализации. В частности, для определения локализации опухоли и ее линейных размеров используются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), а для изучения метаболической активности опухоли и распределения специфических рецепторов – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Наибольшую информативность обеспечивает сочетание модальностей, однако

на данный момент не все варианты доступны исследователям в виде комбинированных сканеров. В частности, аппараты ОФЭКТ/МРТ в России отсутствуют. При получении изображений с помощью отдельно стоящих приборов (например, ПЭТ/КТ и МРТ) возникает проблема фиксации положения тела животного при переносе с одного аппарата на другой, поскольку при изменении положения тела совмещение изображений становится невозможным. Принципиальная возможность объединения изображений, полученных на отдельно стоящих томографах, была показана в ряде зарубежных работ на примере совмещения ОФЭКТ, КТ и МР-срезов при визуализации тела здоровых лабораторных мышей [1–3]. Таким образом, существует потребность в мультимодальной лучевой визуализации опухолевых моделей у лабораторных животных.

**Цель исследования** – изучение возможности мультимодальной лучевой визуализации на примере мышей с подкожной меланомой B16F10.

### Материалы и методы

В исследовании использованы мыши-самки линии C57/Bl6 с модельной сингенной меланомой B16F10 ( $n = 3$ ). Для создания опухолевой модели мышам подкожно в область голени правой тазовой конечности вводили приготовленную *ex tempore* суспензию опухолевых клеток 1:6 m/V в растворе Хэнкса в объеме 60 мкл.

С помощью томографа трехмодального доклинического VECTor 6 (MILabs, Нидерланды) выполняли ПЭТ, ОФЭКТ и КТ; томографа доклинического nanoScan® 3T (Mediso, Венгрия) – МРТ. Во время сканирования и при перемещении между томографами мышей помещали в специально изготовленное удерживающее устройство («шаттл»). Для изготовления «шаттла» пробирку типа Falcon 50 мл разрезали вдоль, в результате чего получали желобообразный объект с полукруглым профилем. Мышь помещали в «шаттл» в положении «на животе» и закрепляли лейкопластырем со стороны спины. Во время сканирования иммобилизацию мыши дополнительно обеспечивали подачей 2 % смеси изофлурана с воздухом. Перемещение между томографами осуществляли очень быстро (в течение 1 мин), чтобы животное не успело выйти из наркоза.

В исследовании использованы 4 радиофармацевтических средства:  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ),  $^{18}\text{F}$ -борфенилаланин ( $^{18}\text{F}$ -БФА),  $^{18}\text{F}$ -фторэтилтирозин ( $^{18}\text{F}$ -ФЭТ),  $^{177}\text{Lu}$ -пситетин – простатспецифический мембранный антиген ( $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА). Все соединения с радионуклидной меткой синтезированы в циклотронной радиохимической лаборатории отделения ПЭТ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Первой мыши вводили внутривенно 102 МБк  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и выполняли динамическое ПЭТ-сканирование всего тела, 12 фреймов по 5 мин, с последующей КТ. Затем выполняли МРТ в режиме IR FSE (inversion recovery fast spin echo). Второй мыши вводили внутривенно 16 МБк  $^{18}\text{F}$ -БФА и выполняли динамическое ПЭТ-сканирование всего тела, 12 фреймов по 5 мин, с последующей КТ. Затем выполняли МРТ в режиме IR FSE. Третьей мыши внутривенно вводили в 1 шприце 41 МБк  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА и 42 МБк  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ, выполняли одновременно динамическое ПЭТ- и ОФЭКТ-сканирование всего тела, 7 фреймов по 10 мин, с последующей КТ. Затем выполняли МРТ в режиме FSE 3D (fast spin echo 3-dimensional).

Совмещение полученных томограмм, просмотр и постобработку выполняли в программе InterView FUSION 3.09.008.0000. При этом ОФЭКТ- и ПЭТ-изображения сразу автоматически совмещались с КТ,

так как они получены на одном томографе. Для совмещения с МРТ использовали возможности программного обеспечения в определенной последовательности. КТ-изображение выбирали в качестве референсного, то есть неподвижного. МР-изображение – в качестве перемещаемого. Добивались оптимального сопоставления КТ- и МР-изображений по костным ориентирам. Таким образом, совмещение МРТ с ПЭТ и/или ОФЭКТ производили через промежуточную стадию сопоставления с КТ.

По данным ПЭТ и ОФЭКТ для модельной опухоли и целевых органов вычисляли SUV (standardized uptake value – стандартизированный уровень накопления) по формуле

$$SUV = \frac{C_{ROI}}{C_{inj}}$$

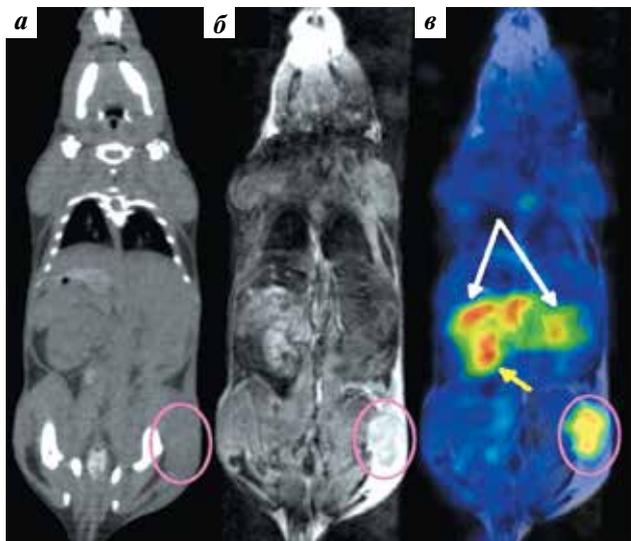
где  $C_{ROI}$  – средняя концентрация радиоактивности в выделенном объеме (МБк/см<sup>3</sup>);  $C_{inj}$  – концентрация радиоактивности во всем теле мыши на начало исследования (МБк/см<sup>3</sup>).

### Результаты

В результате мультимодального сканирования получены томограммы лабораторных мышей с перевитой подкожно меланомой B16F10: ПЭТ/КТ/МРТ-изображения 2 мышей, ПЭТ/ОФЭКТ/КТ/МРТ-изображения 1 мыши. У всех исследованных животных по данным КТ опухоль не отличалась по рентгеноплотности от здоровой мускулатуры лапы, и измерить ее линейные размеры было невозможно, однако это удалось сделать по данным ПЭТ/МРТ. Наименьшая из исследованных опухолей имела размер  $6 \times 4 \times 4$  мм: на данном этапе развития опухоль невозможно измерить без применения методов лучевой визуализации (рис. 1). Кроме того, по данным МРТ выявлены участки лимфоэкстравазата толщиной до 2 мм, искажающие размеры опухоли при измерении штангенциркулем.

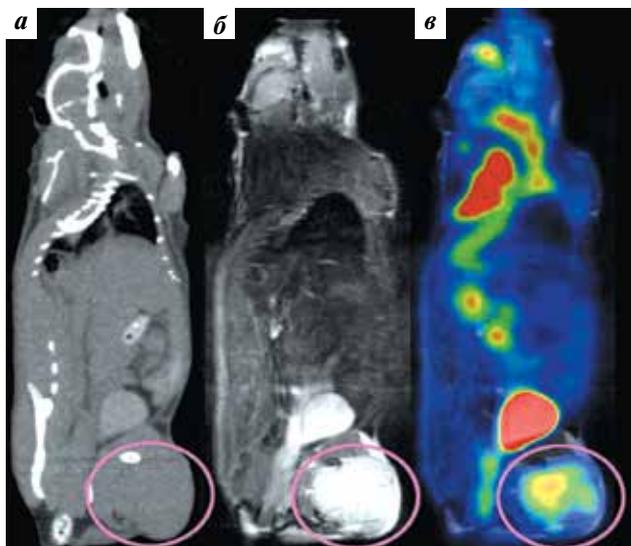
У 2-й мыши по данным ПЭТ в объеме опухоли определялся очаг накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, метаболически активная часть опухоли располагалась преимущественно медиально и занимала приблизительно 85 % объема, метаболически неактивная часть локализовалась латерально (рис. 2). Во всех органах и тканях, кроме опухолевых очагов, распределение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ соответствовало физиологическому. При сканировании всего тела мыши был также выполнен поиск метастазов. По данным ПЭТ/КТ метастазы в легких и костной ткани не выявлены, по данным ПЭТ/МРТ метастазы в печени и головном мозге также отсутствовали.

Накопление  $^{18}\text{F}$ -БФА в меланоме B16F10 характеризовалось SUV до 1,3;  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – SUV до 1,5;  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ и  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА – SUV до 0,3. Кроме того,



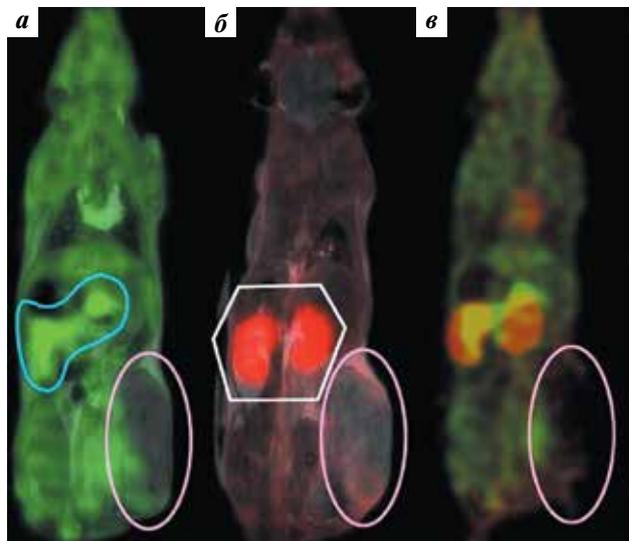
**Рис. 1.** Томограммы мыши с модельной меланомой B16F10: а – компьютерная томограмма; б – магнитно-резонансная томография (в режиме *inversion recovery fast spin echo*); в – совмещенное изображение позитронной эмиссионной томографии/магнитно-резонансной томографии с  $^{18}\text{F}$ -борфенилаланином. Розовым овалом выделена опухоль. Длинные белые стрелки указывают на доли поджелудочной железы, короткая желтая стрелка – на левую почку

**Fig. 1.** Images of a mouse with subcutaneous melanoma B16F10: а – computed tomography scan; б – magnetic resonance imaging (*inversion recovery fast spin echo*); в – fused  $^{18}\text{F}$ -boronphenylalanine positron emission tomography/magnetic resonance imaging. Pink ellipse marks the tumor. Long white arrows indicate the parts of the pancreas, short yellow arrow indicates the left kidney



**Рис. 2.** Томограммы мыши с модельной меланомой B16F10: а – компьютерная томограмма; б – магнитно-резонансная томография (в режиме *inversion recovery fast spin echo*); в – совмещенное изображение позитронной эмиссионной томографии/магнитно-резонансной томографии с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой. Розовым овалом выделена опухоль

**Fig. 2.** Images of a mouse with subcutaneous melanoma B16F10: а – computed tomography scan; б – magnetic resonance imaging (*inversion recovery fast spin echo*); в – fused  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging. Pink ellipse marks the tumor



**Рис. 3.** Томограммы мыши с модельной меланомой B16F10: а – позитронная эмиссионная томограмма/магнитно-резонансная томограмма с  $^{18}\text{F}$ -фторэтилтирозином; б – однофотонная эмиссионная компьютерная томограмма/магнитно-резонансная томограмма с  $^{177}\text{Lu}$ -лютецием – простатспецифическим мембранным антигеном; в – *multum in parvo* позитронная эмиссионная томография/однофотонная эмиссионная компьютерная томограмма. Голубым криволинейным контуром выделена поджелудочная железа, белым многоугольником – почки, розовым овалом – опухоль

**Fig. 3.** Images of a mouse with subcutaneous melanoma B16F10: а –  $^{18}\text{F}$ -fluoroethyltyrosine positron emission tomography scan/magnetic resonance imaging; б –  $^{177}\text{Lu}$ -lutetium – prostate-specific membrane antigen single-photon emission computed tomography scan/magnetic resonance imaging; в – positron emission tomography scan/single-photon emission computed tomography scan/magnetic resonance imaging, *multum in parvo*. Light blue line marks the pancreas, white polygon – the kidneys, pink ellipse – the tumor

$^{18}\text{F}$ -БФА и  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ активно накапливались в поджелудочной железе мыши (SUV до 3,2 и 2,6 соответственно), а  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА – в почках (SUV до 4,4).

При 4-модальном ПЭТ/ОФЭКТ/КТ/МРТ сканировании органы с высоким накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФЭТ и  $^{177}\text{Lu}$ -ПСМА отчетливо визуализировались, не сливаясь и не перекрывая друг друга (рис. 3). Низкий уровень накопления трейсеров в модельной подкожной меланоме B16F10 обусловлен низким уровнем метаболизма на данной стадии развития опухоли и отсутствием специфического рецептора ПСМА.

### Заключение

Впервые в России показана принципиальная возможность мультимодальной визуализации лабораторных животных с помощью приборов, не образующих комплексную систему визуализации. Мультимодальная визуализация позволит проводить отбор экспериментальных животных с опухолями определенных размера и метаболической активности для изучения новых радиофармацевтических препаратов, в том числе с векторной доставкой.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Dillenseger J.P., Guillaud B., Goetz C. et al. Coregistration of datasets from a micro-SPECT/CT and a preclinical 1.5 T MRI. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sect A* 2013;702:144–7. DOI: 10.1016/j.nima.2012.08.023
- Constantinesco A., Choquet P., Goetz C., Monassier L. PET, SPECT, CT, and MRI in mouse cardiac phenotyping: an overview. *Curr Protoc Mouse Biol* 2012;2(2):129–44. DOI: 10.1002/9780470942390.mo110225
- Aguilar P., Silva-Rodríguez J., Herranz M., Ruibal A. Preliminary experience with small animal SPECT imaging on clinical gamma cameras. *Biomed Res Int* 2014;2014:369509. DOI: 10.1155/2014/369509

**Вклад авторов**

В.А. Скрибицкий: разработка дизайна исследования, получение и анализ данных;  
 Ю.А. Финогонова: анализ данных, написание текста рукописи;  
 К.Е. Шпакова, И.А. Скрипачев: получение и анализ данных;  
 А.А. Липенгольц: анализ данных, оформление рукописи;  
 А.В. Смирнова: обзор источников литературы, редактирование текста;  
 Д.И. Невзоров: получение и анализ данных;  
 А.И. Пронин: разработка дизайна исследования, анализ данных;  
 Е.Ю. Григорьева: разработка дизайна исследования, оформление рукописи

**Authors' contribution**

V.A. Skribitsky: research design development, data acquisition and analysis;  
 Yu.A. Finogenova: data analysis, manuscript writing;  
 K.E. Shpakova, I.A. Skripachev: data acquisition and analysis;  
 A.A. Lipengolts: data analysis, manuscript design;  
 A.V. Smirnova: literature review, text editing;  
 D.I. Nevzorov: data acquisition and analysis;  
 A.I. Pronin: research design development, data analysis;  
 E.Yu. Grigorieva: research design development, manuscript design

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.А. Скрибицкий / V.A. Skribitsky: <https://orcid.org/0000-0003-2942-7895>  
 Ю.А. Финогонова / Yu.A. Finogenova: <https://orcid.org/0000-0002-5144-1039>  
 К.Е. Шпакова / K.E. Shpakova: <https://orcid.org/0000-0003-0246-1794>  
 А.А. Липенгольц / A.A. Lipengolts: <https://orcid.org/0000-0002-5631-9016>  
 А.В. Смирнова / A.V. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-0386-9732>  
 И.А. Скрипачев / I.A. Skripachev: <https://orcid.org/0000-0003-1030-1686>  
 Д.И. Невзоров / D.I. Nevzorov: <https://orcid.org/0000-0003-2969-0191>  
 А.И. Пронин / A.I. Pronin: <https://orcid.org/0000-0003-1632-351X>  
 Е.Ю. Григорьева / E.Yu. Grigorieva: <https://orcid.org/0000-0001-7726-7991>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 24-25-00446, <https://rscf.ru/project/24-25-00446/>.

**Funding.** The study was funded by Russian Science Foundation project No. 24-25-00446, <https://rscf.ru/project/24-25-00446/>.

**Соблюдение правил биоэтики.** Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол 01b/p-2024 от 20.02.2024).

**Compliance with principles of bioethics.** The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention or the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Research Institute for Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (protocol 01b/p-2024, 20.02.2024).

Статья поступила: 25.03.2024 Принята в печать: 23.08.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.0000.

Article received: 25.03.2024. Accepted for publication: 23.08.2024. Published online: 00.00.0000.