

УДК 616.831–006–073.756.8:615.847.8

**АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ С ¹⁸F- ФДГ И ПЭТ/КТ С ¹⁸F- ФЭТ
В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА****¹Рыскулова Г.О., ²Прмантаева Б.А., ¹Рыскулов А.Е., ³Байдуллаева Г.Е.**¹*Филиал Корпоративного Фонда «University Medical Center» Республиканский диагностический центр, Астана, e-mail: radiolog1710@mail.ru;*²*РГКП «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева», Астана, e-mail: Jan_erke_2002@mail.ru;*³*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, e-mail: G.Baydullaeva@mail.ru*

В данной работе представлены результаты исследовательской работы по клиническому применению ПЭТ с новым для Казахстана радиофармпрепаратом ¹⁸F-фторэтилтирозин (¹⁸F-ФЭТ). Авторы подробно описали применение ПЭТ с ¹⁸F- фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ), диагностические возможности и недостатки этого РФП. Также авторы изучили метод ПЭТ с использованием ¹⁸F-ФЭТ. В статье приведен анализ возможностей двух РФП – ¹⁸F- ФДГ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФЭТ в диагностике злокачественных опухолей головного мозга, выбор оптимального препарата для более точной диагностики рецидива и постлучевого некроза.

Ключевые слова: ПЭТ, ¹⁸F- фтор, радиофармпрепарат, ¹⁸F-фторэтилтирозин, ФЭТ, опухоли головного мозга**ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF PET /CT WITH ¹⁸F-FDG AND PET /CT WITH ¹⁸F-PET IN THE DIAGNOSIS OF BRAIN TUMORS****¹Ryskulova G.O., ²Prmantaeva B.A., ¹Ryskulov A.E., ³Baidullaeva G.E.**¹*Branch of the Corporate Foundation «University Medical Center» Republican Diagnostic Center, Astana, e-mail: radiolog1710@mail.ru;*²*Eurasian National University named after L.N. Gumilev, Astana, e-mail: Jan_erke_2002@mail.ru;*³*Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, e-mail: G.Baydullaeva@mail.ru*

This paper presents the results of the research work on the clinical use of PET with ¹⁸F-FET, a new radiopharmaceutical ¹⁸F-FET for Kazakhstan, the authors described in detail the use of PET with ¹⁸F-FDG, the diagnostic capabilities and disadvantages of this RFP, and the authors studied the PET method using ¹⁸F-FET. The article analyzes the capabilities of two RFPs – ¹⁸F-FDG and PET / CT with ¹⁸F-FET in the diagnosis of malignant brain tumors, as well as the choice of the optimal drug for more accurate diagnosis of relapse and post-radiation necrosis.

Keywords: PET, ¹⁸F-fluorine, radiopharmaceutical, ¹⁸F-fluoroethyltyrosine, FET, brain tumors

По данным ВОЗ, ежегодно диагноз «рак» ставят 14 млн человек в мире. К 2020 году прогнозируется, что количество больных увеличится до 19 млн. В Казахстане ежедневно выявляется 100 новых случаев онкологических заболеваний. Опухоли головного мозга (далее ГМ) составляют до 5 % в структуре онкологических заболеваний центральной нервной системы и встречаются в любом возрасте. Опухоли головного мозга у детей в Казахстане на протяжении многих лет занимают второе место в структуре онкологической патологии детского возраста и составляет 11 % [1, 2]. До сегодняшнего дня в 4—5 % случаев опухолей ГМ допускаются диагностические ошибки. Поэтому исследования опухолей ГМ с применением позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (далее ПЭТ/КТ) с использованием изотопов ¹⁸F нашли широкое применение и являются нередко основным методом для решения вопроса о тактике лечения пациента. Сре-

ди злокачественных новообразований ГМ преобладают глиомы (77 %) и метастазы из опухолей вне мозговой локализации [3]. Некоторые опухоли головного мозга, такие как медуллобластомы или доброкачественные астроцитомы мозжечка, развиваются главным образом только у детей.

Цель работы. Выбор оптимального радиофармпрепарата и применение его на ПЭТ/КТ в Казахстане для диагностики опухолей головного мозга.

Материалы и методы исследования

Позитронно-эмиссионная томография – это метод ядерной медицины, позволяющий оценить работу (функцию) органов и тканей, и в котором для получения изображений используют 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, так как большая часть препарата распадается уже во время исследования. Кроме того,

многие элементы, имеющие позитрон-излучающие УКЖР, такие как ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , а также ^{18}F (выступает как аналог водорода), принимают самое активное участие в большинстве биологических процессов человеческого организма. Наряду с этим появляются новые изотопы для ядерной медицины. Так, например, ^{64}Cu и ^{67}Cu являются перспективными медицинскими радиоизотопами, подходящими для мечения многих радиофармпрепаратов для молекулярной визуализации и радиоиммунотерапии, так как они обладают благоприятными физическими свойствами. Они излучают как γ -лучи (для томографии), так и β -лучи (для терапии) в своих распадах до основных состояний ^{64}Zn и ^{67}Zn , соответственно [4]. Методом ПЭТ/КТ можно исследовать любую функцию организма. Потенциал ПЭТ/КТ в значительной степени определяется арсеналом доступных радиофармпрепаратов.

Радиофармацевтическим препаратом – РФП называется химическое соединение, содержащее в своей молекуле определенный радиоактивный нуклид, разрешенное для введения человеку с диагностической или лечебной целью. Отличительной особенностью диагностического РФП при этом является отсутствие фармакологического эффекта. Разнообразие существующих РФП позволяет выбрать оптимальный вариант, в зависимости от целей исследования для наиболее адекватной ПЭТ-методики. В клинических исследованиях в подавляющем большинстве случаев применяется ^{18}F -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 на-

копления и в активных воспалительных клетках, как гранулоциты и макрофаги.

Для получения РФП необходимо наличие ПЭТ-центра. В структуру ПЭТ-центра входят медицинский циклотрон, радиохимическая лаборатория по производству РФП и один или несколько ПЭТ томографов. Для комплексной оценки менингиом и их распространенности требуется ретроспективное совмещение разномодальных изображений, (например, ПЭТ/КТ с соответствующими МРТ-срезами), что является важной предпосылкой для правильной топографо-анатомической интерпретации находок. В любом случае возможность клинических исследований в каждом центре, в первую очередь, обусловлена доступностью конкретных РФП [5].

В отделе радиоизотопной диагностики Республиканского диагностического центра в настоящее время проводятся исследования на ПЭТ/КТ с применением РФП ^{18}F -ФДГ для диагностики злокачественных опухолей, в том числе и опухолей головного мозга. За период с 2013 г. по 2016 г. проведено 28 исследований первичных опухолей головного мозга. Все пациенты были направлены после оперативного, лучевого или химиотерапевтического лечения. Среди них мужчин – 12 чел. (42,9%), женщин – 11 чел. (39,3%), детей (до 15 лет) – 5 чел. (17,8%). По морфологической структуре опухоли ГМ пациентов было: с медуллобластомой – 8 чел. (28,6%), астроцитомой – 5 чел. (17,8%), анапластической глиобластомой – 6 чел. (21,4%), олигодендроглиомой – 4 чел. (14,3%), менингиомой – 5 чел. (17,8%). После исследования у 25 пациентов (89,3%) рецидива опухоли не выявлено (была корреляция с МРТ), у 3 пациентов (10,7%) – сложно дифференцировать лучевой патоморфоз с продолженным ростом опухоли.

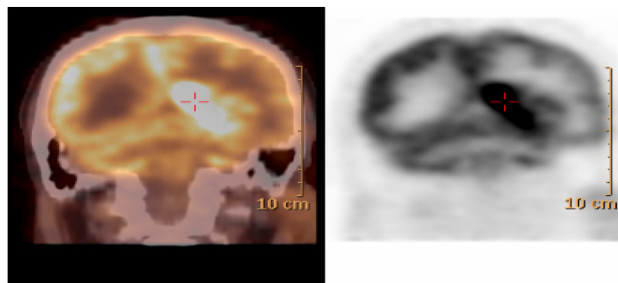


Рис. 1. Пациентка У.К., 65 лет, на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ опухоль головного мозга (глиобластома) в левой теменно-затылочной области

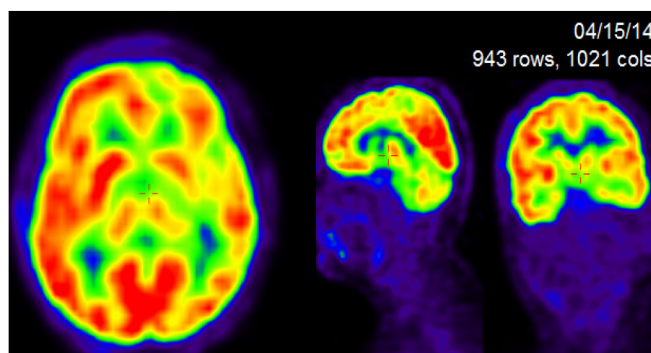


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDG головного мозга (состояние после лучевой терапии левой гемисферы по поводу олигодендроглиомы)

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам наших исследований и по литературным данным, не все опухоли головного мозга возможно диагностировать на ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F -ФДГ.

таким образом, может иметь применение в обнаружении периферических опухолей. Поглощение ^{18}F - ФЭТ в опухолевых клетках значительно выше, чем в макрофагах или гранулоцитах [7]. В естественных условиях, ФЭТ является метаболически стабильным. Процент неповрежденного ФЭТ

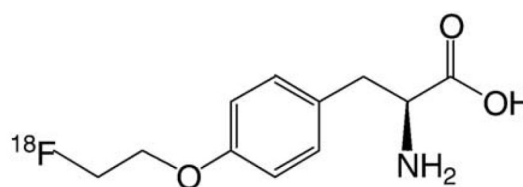
Информативность ПЭТ с РФП при диагностике первичных опухолей ГМ [6].

Исследование	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая точность, %
ПЭТ/КТ с ^{18}F - ФДГ	80–86	80–93	–
ПЭТ/КТ с ^{18}F - ФДГ (собственные данные)	82 %	89 %	
ПЭТ/КТ с ^{18}F - ФЭТ	93–95	96–99	97–98

Известно, что для оценки эффективности проведенного лечения используется целый ряд РФП, таких как, ^{11}C -МЕТ, ^{18}F - ФЭТ, ^{18}F - ФДГ и ^{11}C -БН. Для получения РФП на основе изотопа ^{11}C необходима дополнительная мишень, и в условиях нашего центра этот вопрос пока не рассматривается. Недостатки ^{18}F - ФДГ, такие как повышенное накопление этого РФП в коре ГМ и отсутствие гиперфиксации во многих опухолях мозга, предполагают необходимость использования других туморотропных РФП. Поэтому мы изучили другие РФП для диагностики опухолей ГМ. В настоящее время для планирования биопсии и дифференциальной диагностики рецидивов опухолей и постлучевых изменений наиболее широко используется ПЭТ с мечеными аминокислотами (далее АК) фтор-этил-тирозином (далее ^{18}F - ФЭТ). Этот метод широко применяется также для планирования лучевой терапии. Важным преимуществом меченых АК в диагностике опухолей мозга и их рецидивов является тот факт, что нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (далее ГЭБ) не влияет на их захват в опухолях ГМ. Было показано, что ^{18}F - ФЭТ не накапливается в участках лучевого некроза [7]. Он имеет очень высокую специфичность для визуализации опухолей головного мозга (глиом) и применяется, в частности, для их разграничения от здоровой ткани (например, при планировании лучевой терапии) и для ранней диагностики рецидивов. Нами, совместно с учеными Клиники Vivantes г. Берлин и производственной базы ядерной медицины г. Юлих (Германия) проведена обработка данных по производству, контролю качества и использования ультра-короткоживущего РФП ^{18}F -ФЭТ для клинического применения в нейроонкологии.

L-[^{18}F] ФЭТ не накапливался в костном мозгу, почке или поджелудочной железе и,

из общей радиоактивности в плазме после внутривенного введения у людей составляет примерно 95 % через 5 мин после инъекции и примерно 87 % через 120 мин. Эти данные показывают, что доля метаболитов в плазме крови человека остается низкой во время исследования ПЭТ. Было обнаружено, что процент интактной ФЭТ в моче составляет 72 +/- 5 % через 60 мин и 61 p.i. +/- 3 % через 150 мин p.i. Метод ПЭТ/КТ с использованием ^{18}F - ФЭТ – имеет очень высокую специфичность для визуализации опухолей головного мозга (глиом) и применяется, в частности, для их разграничения от здоровой ткани (например, при планировании лучевой терапии) и для ранней диагностики рецидивов.



Химическая структура

Несколько исследований показали, что внутриопухолевое накопление ^{18}F - ФЭТ не зависит от нарушения гематоэнцефалического барьера. Поглощение ФЭТ в опухолях зависит от скорости ангиогенеза и плотности опухолевых клеток (9). Увеличенное поглощение ^{18}F - ФЭТ иногда наблюдается в пост-терапевтических поражениях, возможно, вследствие пассивного притока трейсера. Это неспецифическое поглощение ^{18}F - ФЭТ менее интенсивно и показывает более однородную картину по сравнению с поглощением ^{18}F - ФЭТ в опухолевой ткани.

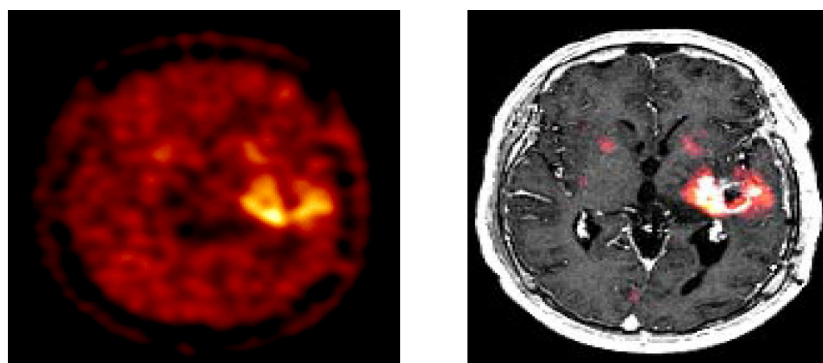


Рис. 3. Пациент А.А., 42 года. На ПЭТ/КТ с ^{18}F - ФЭТ глиобластома левого полушария головного мозга

Перед применением препарата должен быть выполнен контроль качества в соответствии со стандартом GMP (good manufacturing practice), чтобы показать, что продукт безопасен для применения на пациенте и сохраняет свои качества в течение срока годности без особых изменений. Основными критериями качества для РПП [^{18}F] ФЭТ являются концентрация радиоактивности $> 95\%$ МБк / мл, радиохимическая чистота [^{18}F] ФЭТ $> 95\%$ и [^{18}F] фторид $< 5\%$, измерение короткоживущих изотопов [^{18}F] $> 99\%$. Определение химической чистоты и контроль химических примесей, в зависимости от способа получения, проводится в соответствии со стандартами ISO. (2-[^{18}F] фторэтил)-L-тирозин (ФЭТ) применяется внутривенно в виде болюсной инъекции. Эффективная доза согласно МКРЗ 60 (Международная комиссия по радиологической защите) составляет $16,5 \text{ mSv} / \text{МБк}$ для взрослых (масса тела 70 кг), что соответствует эффективной дозе $3,3 \text{ мЗв}$ в ПЭТ исследованиях с использованием максимальной дозировки ФЭТ 200 МБк . Для очень маленьких детей минимальная доза 70 МБк необходима для получения изображения достаточно высокого качества, что эквивалентно экспозиции облучения $1,1 \text{ мЗв}$. Максимально необходимая доза составляет 200 МБк . Учитывая лучевую экспозицию, вызванную низкой дозой КТ мозга $1,2 \text{ мЗв}$, суммарная эффективная доза, вызванная исследованием ПЭТ / КТ с ^{18}F -ФЭТ, составляет $2,3 - 6,1 \text{ мЗв}$ [10].

Заключение

Производство и синтез РПП- L-[^{18}F] ФЭТ его высокая стабильность в организ-

ме, быстрая кинетика накопления в мозгу и опухоли, его малое накопление в неопухолевой ткани и его простота синтеза, определяют дальнейшую оценку L-[^{18}F] ФЭТ, как индикатора аминокислоты для опухолей головного мозга. В большинстве случаев, ^{18}F -ФЭТ- ПЭТ позволяет четкое разграничение между новообразованиями и острыми воспалительными поражениями, а также между рецидивом и постлучевым некрозом. Также выявлено, что ^{18}F - ФЭТ -ПЭТ/КТ информативна при оценке эффективности в дифференциальной диагностике рецидивов от постлучевых изменений у больных с метастатическим поражением головного мозга после стереотаксической радиохирургии [11].

В Казахстане пока еще нет серийного производства РПП. Известными производителями являются США, Япония, Германия и ряд других стран. В этом направлении нами ведется тесное сотрудничество с учеными Университета Charité и Клиники Vivantes г. Берлин, производственной базой ядерной медицины г. Юлих (Германия), Университетом Кюсю г. Фукуока, Япония.

Полноценная диагностика, совмещающая в себе компьютерную и позитронно-эмиссионную томографию с использованием более чувствительного РПП- ^{18}F - ФЭТ, заметно снижает необходимость повторного лечения. Выявление опухолей головного мозга на ранней стадии сокращает затраты на лечение в несколько раз.

Список литературы

1. Дюсембеков Е.Е. Заболеваемость опухолями головного мозга у мужчин и женщин в Республике Казахстан.
2. Дюсембеков Е.К. Заболеваемость злокачественными опухолями головного мозга у детей в Казахстане.

3. Земская А.Г. Мультиформные глиобластомы головного мозга, 1976.
4. Tadahiro KIN, Yasuki NAGAI, New Production Routes for Medical Isotopes ^{64}Cu and ^{67}Cu Using Accelerator Neutrons, *Journal of the Physical Society of Japan* 82 (2013) 034201.
5. Плоткин М.Р., Рыскулова Г., Прмантаева Б. Роль ПЭТ в диагностике менингиом // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» – 2016. – Т. 27, № 4.
6. Гранов А.М., Тютин Л.А., Костеников Н.А. и др. Позитронная эмиссионная томография, 2008. – С. 189–216.
7. Pauleit D., Floeth F., Hamacher K., et al. O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain*. 2005; 128:678–87. Epub 2005 Feb 2.
8. Wester H.J., Herz M., Weber W. et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging // *J Nucl Med*. 1999; 40:205–12.
9. Langen K.J., Jarosch M., Muhlensiepen H. et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. *Nucl Med Biol*. 2003; 30:501–8.
10. Pauleit D., Floeth F., Herzog H. et al. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[^{18}F] fluoroethyl)-L-tyrosine // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30:519–24. Epub 2003 Feb 15.
11. Люосев А.С., Долгушин М. и др. «ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ в дифференциальной диагностике рецидивов и постлучевых изменений при метастатическом поражении головного мозга // Медицинская визуализация. – 2016. – № 6. – С.15.