

Досвід впровадження та перші підсумки застосування позитронно-емісійної томографії у Всеукраїнському центрі радіохірургії

І.П. Семенів, Я.В. Кметюк,
О.І. Москалець, А.В. Ашихмін,
В.В. Качанюк, М.В. Костяний,
Г.В. Рабош

Клінічна лікарня «Феофанія»,
Всеукраїнський центр радіохірургії

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) є високоінформативним сучасним методом діагностики, яка застосовується в багатьох медичних галузях (неврологія, кардіологія, ендокринологія і ін.). Але найбільшого застосування вона набула в клінічній онкології - приблизно 90% ПЕТ-досліджень у світі проводяться для обстеження саме онкологічних пацієнтів, що дозволяє проводити візуалізацію метаболічно активних пухлинних вогнищ [3, 13]. ПЕТ-сканування, як один з найбільш витончених і складних методів ядерної медицини, дає також можливість робити кількісні вимірювання біорозподілу мічених радіоактивних фармакологічних препаратів. Таким чином, ПЕТ забезпечує можливість отримання унікальної інформації щодо диференціювання злоякісних та доброякісних новоутворень, визначення регіонарної і віддаленої поширеності пухлинного процесу «в усьому тілі», дає об'єктивну оцінку ефективності проведеного лікування, а також допомагає ранньому виявленню рецидивів.

Починаючи з 11 листопада 2011 року у Всеукраїнському центрі радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» розпочав роботу відділ ПЕТ/КТ-діагностики. На поточний момент усього обстежено більше 1100 пацієнтів переважно з онкологічною патологією. Основні локалізації злоякісних новоутворень у пацієнтів, які піддавалися ПЕТ/КТ-дослідженню: лімфоми (32,4%), рак молочної залози (12,2%), колоректальний рак (8,6%), рак легенів (6,6%), пухлини жіночої репродуктивної системи (5,0%), меланома (3,0%), рак щитоподібної залози (2,6%), рак підшлункової залози (2,0%), рак носоглотки (1,0%) та інші локалізації (26,0%).

Для позитронно-емісійної томографії використовуються позитрон-випромінюючі радіонукліди. Їх позитрони анігілюють при зіткненні з

орбітальними електронами, що супроводжується випромінюванням двох гамма-квантів, які рухаються в протилежних напрямках з енергією 511 кеВ. Якщо два діаметрально протилежні детектори одночасно зареєструють сигнал, то точка анігіляції знаходиться на лінії, яка з'єднує детектори. Підключивши детектори до електронної схеми, яка спрацьовує тільки при одночасній появі сигналів від обох детекторів, можна зафіксувати положення цієї лінії (рис.1).

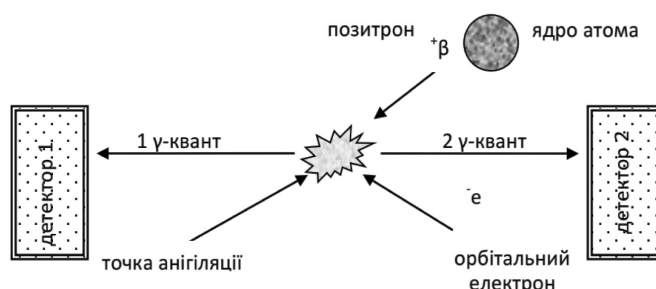


Рис. 1. Реєстрація позитронного розпаду.

У ПЕТ використовуються радіонукліди з ультракоротким періодом напіврозпаду, для отримання яких необхідне спеціальне обладнання. Його основними складовими є циклотрон, радіохімічна лабораторія синтезу і лабораторія контролю якості радіофармпрепаратів (РФП).

Необхідно зазначити, що у нашому центрі наявні та працюють усі необхідні ланки від виробництва фтору-18 на циклотроні, синтезу радіофармпрепарату з перевіркою його якості до безпосереднього обстеження пацієнта на ПЕТ/КТ-сканері та оцінки результатів такого дослідження лікарями (фахівцями як з радіонуклідної діагностики, так і рентгенології). У Всеукраїнському центрі радіохірургії встановлений циклотрон Siemens RDS Eclipse RD з енергією 11 МеВ. При такій енергії прискорені протони, досягаю-

чи спеціальних мішеневих пристроїв, здатні викликати ядерно-хімічні реакції. В результаті цих реакцій при бомбардуванні води, збагаченої киснем-18 утворюється фтор-18 - позитронвипромінюючий радіонуклід. Тривалість опромінення мішені, як правило відповідає періоду напіврозпаду одержуваного радіонукліда і складає для фтор-18 близько 2 годин ($T_{1/2}=109,8\text{хв}$). В нашому циклотроні передбачена технічна можливість одночасного опромінення 2-х мішеней, що дозволяє отримати сумарну активність $\sim 4,5\text{Ки}$ фтору-18. Крім фтору можуть ще напрацьовуватися вуглець-11 ($T_{1/2}=20,4\text{хв}$) та азот-13 ($T_{1/2}=9,96\text{хв}$). Циклотрон оснащений ефективним власним біологічним захистом. Рівень у-випромінювання в приміщенні циклотрону (при його роботі на максимальній потужності) не перевищує 4 мкЗв/год. В суміжних приміщеннях та на робочому місці оператора рівень випромінювання близький до фонових значень (0,2-0,3 мкЗв/год).

В радіохімічній лабораторії синтезу здійснюється виробництво РФП - [^{18}F]-2-фтордезоксиглюкози (ФДГ) - найбільш поширеного ПЕТ-трейсера. В нашій лабораторії в «гарячих» боксах змонтовано два модулі синтезу Siemens Explora FDG-4, які дозволяють максимально швидко синтезувати РФП (до 45 хвилин). ФДГ синтезується в реакції нуклеофільного заміщення трифталатної групи (в трифлаті манози) на ^{18}F . Після завершення синтезу препарат проходить чотирьохступеневу очистку на спеціальній колонці, яка містить іонно-обмінні смоли (поглинаються залишки реагентів та інших можливих побічних продуктів). Завершується виробництво стерилізацією, яка проводиться шляхом ультрафільтрації на фільтрі з розміром пор 0,22 мкм. Необхідно зазначити, що наша радіохімічна лабораторія повністю відповідає вимогам GMP щодо зонування чистих приміщень, їх оснащення, контролю якості вхідної сировини та готових препаратів.

В лабораторії контролю якості проводиться контроль як вхідної сировини, так і готових до використання РФП, які повинні відповідати вимогам Державної Фармакопеї України. Такий контроль починається із тесту на апірогенність (наявність бактеріальних ендотоксинів визначають за допомогою LAL-тесту). Паралельно проводиться дослідження радіонуклідної чистоти з використанням γ -спектрометра та вимірювання рН. Визначення радіохімічної чистоти РФП відбувається за допомогою рідинної та тонкошарової хроматографії. Залишки розчинників досліджуються на газовому хроматографі. Також проводиться тест на стерильність.

джуються на газовому хроматографі. Також проводиться тест на стерильність.

[^{18}F]-2-фтордезоксиглюкоза - основний РФП для ПЕТ-досліджень, який застосовується при діагностиці як первинних пухлин, так і їх метастазів. Дослідження показали, що клітини з високою швидкістю проліферації характеризуються більш високим метаболізмом глюкози (гліколізу) - ефект Отто Варбурга. Відрізняючись від глюкози усього одним заміщенням гідроксильної групи другого атома вуглецю на атом фтору, ФДГ, введена внутрішньовенно повторює початок метаболічного шляху глюкози, проникаючи внутрішньоклітинно, де фосфорилується гексокіназою. Продукт реакції - [^{18}F]-2- дезоксиглюкоза-6-фосфат, на відміну від фосфату глюкози, не вступає в подальші реакції і залишається в клітинах протягом дослідження - так звана «метаболічна пастка», що дозволяє виміряти концентрацію ^{18}F в тканинах. Ця властивість є основою для виявлення методом ПЕТ первинних та метастатичних пухлин за рахунок відмінностей інтенсивності накопичення ФДГ в пухлині і оточуючими тканинами.

Розрахунок активності ФДГ для дослідження пацієнтів в кожному випадку проводиться індивідуально і залежить від трьох факторів: маси пацієнта, тривалості сканування кожної ПЕТ-позиції та типу томографу, що використовується. В нашому центрі обстеження пацієнтів проводять на комбінованому томографі ПЕТ/КТ Biograph-64 TruePoint (Siemens). Згідно рекомендацій EANM [6], для апаратів виробництва Siemens з 3D режимом збору інформації та перекриттям між ПЕТ - позиціями менше 25% величина активності ^{18}F - ФДГ для введення розраховується наступним чином:

$$A(\text{МБк}) = \frac{13,8 * m(\text{кг})}{t(\text{хв})}$$

де A - активність ^{18}F -ФДГ в МБк; безрозмірний числовий коефіцієнт 13,8 характеризує 3D режим збору інформації; m - маса пацієнта в кг; t - тривалість сканування однієї ПЕТ-позиції в хвилинах. В середньому пацієнту вводиться 370 - 400 МБк F-ФДГ.

У порівнянні з моноПЕТ сканерами комбіновані ПЕТ/КТ томографи мають ряд переваг. В першу чергу вони дозволяють отримувати ПЕТ-образи на тлі анатомічних структур. Багатозрізова КТ, у нашому випадку 64-зрізовий комп'ютерний томограф у складі ПЕТ/КТ, значно пришвидшує процедуру КТ-сканування, що у свою чергу допомагає знизити дихальні

артефакти і дозволяє візуалізувати структуру органів на піковому посиленні після внутрішньовенного контрастування. До переваг таких комбінованих систем також слід віднести зменшення на 25-40% часу сканування, порівняно з моноПЕТ, покращення якості зображення за рахунок зменшення шумів (корекція ПЕТ зображення на основі даних КТ), більш швидко і якісну реконструкцію зображень, та найголовніше - це можливість дуже точної одночасної реєстрації метаболічної та анатомічної інформації, що дозволяє набагато зменшити кількість хибно-негативних та хибно-позитивних результатів [1, 2, 4, 9, 15].

При обробці результатів досліджень проводиться як візуальна, так і кількісна оцінка накопичення РФП в пухлині: побудова зон інтересу, визначення стандартизованого показника накопичення - standard uptake value (SUV). Розрахунок останнього відноситься до напівкількісної методики, яка дозволяє оцінити пропорційне накопичення РФП в області, яка нас цікавить. Тобто SUV це безрозмірна величина, яка є відношенням концентрації ^{18}F -ФДГ в зоні інтересу (наприклад, в МБк/кг) в момент часу t до радіоактивності, що розподілена у всьому тілі. Математично це виглядає наступним чином:

$$SUV = \frac{c(t)}{\text{активність введена пацієнту} / \text{маса тіла}}$$

де $c(t)$ - концентрація ^{18}F -ФДГ в зоні інтересу.

Необхідно зазначити, що SUV дозволяє оцінити рівень (інтенсивність) метаболізму в області ураження. Його величина прямо пропорційна метаболічній активності. Що ж до величини показника стандартизованого накопичення, то вважається, що накопичення в зоні інтересу понад 2,5 може бути обумовлене злоякісним процесом. Більш низькі значення спостерігаються, як правило, при доброякісних та запальних процесах [13, 14].

Показаннями для проведення позитронної емісійної томографії з ^{18}F -ФДГ в онкологічній практиці є:

- діагностика та стадіювання пухлинного процесу;
- оцінка ступеня злоякісності [2];
- оцінка ефективності лікування [13, 17];
- своєчасна діагностика рецидивів [16];
- прогностичний тест [10, 14].

Зокрема оцінка вузлових утворень в легенях є однією з актуальних пульмонологічних проблем. Серед таких доброякісних легеневих

процесів 80% становлять інфекційні гранульоми, 10% - гамартоми, і решта 10% - різні рідкісні захворювання, включаючи неінфекційні гранульоми і інші доброякісні процеси. Поширеність злоякісних утворень за даними літератури коливається від 10 до 68%. У зв'язку з високою частотою злоякісних утворень легень та, негативним прогнозом при раку легені, раннє виявлення, оцінка і цілеспрямоване лікування дуже важливі. ПЕТ має високу чутливість (96,8%) та хорошу специфічність (77,8%) щодо діагностики поодиноких вогнищ або об'ємних легеневиx уражень [7]. Дослідження метаболічної активності вузлових легеневиx утворень є достатньо інформативним й у випадках, коли виявлені вогнищеві утворення не пов'язані із запальним процесом (фіброз, доброякісні утворення). Також ПЕТ/КТ дослідження дає можливість розмежувати зони ателектазу, фіброзу та злоякісного ураження.

В якості демонстрації приводимо власне спостереження пацієнта з периферичним раком лівої легені та підозрою на метастатичне ураження контрлатеральної легені. На КТ-зображеннях в S_{10} лівої легені (рис. 2) субплеврально визначається вузлове утворення з нерівним горбчастим контуром щільністю +28HU, розміром 27×15мм, яке на ПЕТ-зображеннях (рис. 3) характеризується інтенсивним метаболізмом РФП ($SUV_{\text{max}} - 5,7$).

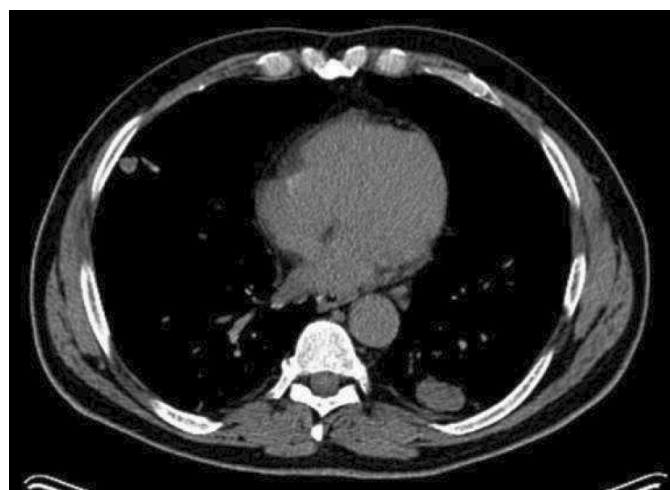


Рис. 2.

В S_8 правої легені субплеврально визначається ще одне вузлове утворення щільністю +32HU, розміром 11мм в діаметрі, однак на ПЕТ-зображеннях ознаки патологічного метаболізму в ньому відсутні (рис. 3). Таким чином у пацієнта

після ПЕТ/КТ обстеження не виявлено віддалених метастазів ($T_2N_0M_0$), що дозволяє провести радикальне оперативне лікування.

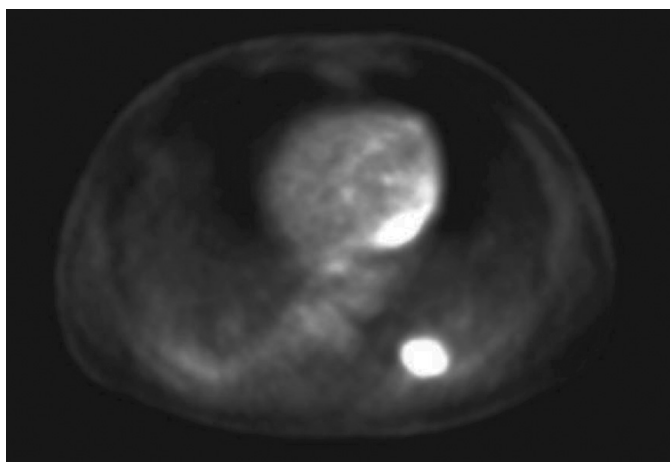


Рис. 3.

Така особливість ПЕТ/КТ дослідження може використовуватися при плануванні променевої терапії раку легенів та інших злоякісних новоутворень та по деяким даним [5, 8, 11, 12] саме ПЕТ у 30-40% випадках може сприяти корекції полів опромінення. Планування дистанційної променевої терапії з використанням діагностичної ПЕТ/КТ-інформації також проводяться в нашому центрі.

Таким чином, позитронна емісійна томографія має велике значення в онкології та допомагає у вирішенні різноманітних клінічних задач. Зокрема, в процесі одного дослідження в режимі «усього тіла» можливо виявити первинне злоякісне вогнище і його метастази, отримати вичерпну інформацію про поширеність процесу та інтенсивність його метаболізму, а також оцінити ефективність проведеного лікування.

Література

1. Antoch G., Stattaus J., Nemat A.T. et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging // *Radiology*. – 2003. – Vol. 229. – P. 526-533.
2. Bar-Shalom R., Yefremov N., Guralnik L. et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1200-1209.
3. Blodgett T.M., Fukui M.B., Snyderman C.H. et al. Combined PET/CT in the Head and Neck. Part 1. Physiologic, Altered Physiologic, and Artfactual FDG Uptake // *RadioGraphics*. – 2005. – Vol. 25. – P. 897-912.
4. Bristow R.E., del Carmen M.G., Pannu H.K. et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT // *Gynec. Oncol.* – 2003. – Vol. 90. – P. 519-528.
5. Ciernik I.F., Huser M., Burger C. et al. Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer // *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62. – P. 893-900.
6. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0.
7. Gould M.K. et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions // *JAMA: the journal of the American Medical Association*. – 2001. – Vol. 285. – P. 914-924.
8. Greco C., Rosenzweig K., Cascini G.L. et al. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Lung Cancer*. – 2007. – Vol. 57. – P. 125-134.
9. Hany T.F., Steinert H.C., Goerres G.W. et al. PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results // *Radiology*. – 2002. – Vol. 225. – P. 575-581.
10. Higashi K., Ito K., Hiramatsu Y. et al. 18F-FDG uptake by primary tumor as a predictor of intratumoral lymphatic vessel invasion and lymph node involvement in non-small cell lung cancer: analysis of a multicenter study // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 267-273.
11. Pelosi E., Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1-6.
12. Pfannenbergh A.C., Aschoff P., Brechtel K. et al. Low dose nonenhanced CT versus standard dose contrast-enhanced CT in combined PET/CT protocols for staging and therapy planning in non-small cell lung cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2007. – Vol. 34. – P. 36-44.
13. Pinilla I., Rodríguez-Vigil B., Gómez-León N. Integrated 18FDG PET/CT: Utility and Applications in Clinical Oncology // *Clinical Medicine: Oncology*. – 2008. – Vol. 2. – P. 181-198.
14. Sasaki R., Komaki R., Macapinlac H. et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1136-1143.

15. Von Schulthess G.K., Steinert H.C., Hany T.F. Integrated PET/CT: current applications and future directions // Radiology. – 2006. – Vol. 238. – P. 405-422.

16. Votrubova J., Belohlavek O., Jaruskova M. et al. The role of FDG PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. Eur. J. Nucl. Med. – 2006. – Vol. 33. – P. 779-784.

17. Weber W.A., Petersen V., Schmidt B. et al. Positron emission tomography in non-small cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 2651-2657.

ДОСВІД ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ПЕРШІ ПІДСУМКИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНОЇ ТОМОГРАФІЇ У ВСЕУКРАЇНСЬКОМУ ЦЕНТРІ РАДІОХІРУРГІЇ

*І.П. Семенів, Я.В. Кметюк, О.І. Москалець,
А.В. Ашихмін, В.В. Качанюк,
М.В. Костяний, Г.В. Рабош*

Досвід впровадження та перші підсумки застосування позитронно-емісійної томографії у всеукраїнському центрі радіохірургії охоплює більше 1100 пацієнтів переважно з онкологічною патологією. Основні локалізації злоякісних новоутворень у пацієнтів, які проходили позитронно-емісійну томографія/комп'ютерну томографія: лімфоми (32,4%), рак молочної залози (12,2%), колоректальний рак (8,6%), рак легень (6,6%), пухлини жіночої репродуктивної системи (5,0%), меланома (3,0%), рак щитоподібної залози (2,6%), рак підшлункової залози (2,0%), рак носоглотки (1,0%) та інші локалізації (26,0%).

Описано теоретичні основи позитронно-емісійної томографії, показання до обстеження хворих. Наведено одно клінічне спостереження хворого на рак легень.

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ И ПЕРВЫЕ ИТОГИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ВСЕУКРАИНСКОМ ЦЕНТРЕ РАДИОХИРУРГИИ

*И.П. Семенов, Я.В. Кметюк, О.И. Москалец,
А.В. Ашимхин, В.В. Качанюк,
М.В. Костяной, Г.В. Рабош*

Опыт внедрения и первые итоги применения позитронно-эмиссионной томографии во

всеукраинском центре радиохирургии охватывает более 1100 пациентов, преимущественно с онкологической патологией. Основные локализации злокачественных новообразований у пациентов, которые проходили позитронно-эмиссионную томографию/компьютерную томографию: лимфомы (32,4%), рак молочной железы (12,2%), колоректальный рак (8,6%), рак легких (6,6%), опухоли женской репродуктивной системы (5,0%), меланома (3,0%), рак щитовидной железы (2,6%), рак поджелудочной железы (2,0%), рак носоглотки (1,0%), другие локализации (26%).

Описаны теоретические основы позитронно-эмиссионной томографии, показания к обследованию больных. Представлено одно клиническое наблюдение больного с раком легкого.

INTRODUCTION EXPERIENCE AND FIRST RESULTS OF POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY APPLICATION IN ALL-UKRAINIAN RADIOSURGERY CENTER

*I.P. Semeniv, Ya.V. Kmetyuk, O.I. Moskalets,
A.V. Ashymkhin, V.V. Kachanyuk,
M.V. Kostyany, G.V. Rabosh*

The history of implementation and first results of use of positron emission tomography in the Ukrainian Center of radiosurgery covers more than 1,100 patients primarily with cancer. The main localizations of malignant tumors in patients who went through positron-emission tomography/computed tomography examination: lymphoma (32.4%), breast cancer (12.2%), colorectal cancer (8.6%), lung cancer (6.6%), tumors of the female reproductive system (5.0%), melanoma (3.0%), thyroid cancer (2.6%), pancreatic cancer (2.0%), nasopharyngeal cancer (1.0%) and other localizations (26.0%).

The theory of positron-emission tomography, indications for patients' investigation are described. One clinical observation of the patient with lung cancer is submitted.