

МРНТИ 29.15.19, 58.35.05

ИССЛЕДОВАНИЕ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ^{18}F (FDG) И $^{99\text{m}}\text{Tc}$

С.А. Нуркенов¹, А.А. Баратова², К. Турикбаев³

¹к.ф.-м.н., Международный центр зеленых технологий, Нур-Султан, Казахстан
^{2,3} к.ф.-м.н., PhD, доцент, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Казахстан, aa.baratova@yandex.kz

В данной работе приведены результаты исследований по применению методов радионуклидной диагностики на основе радиофармпрепаратов на основе ^{18}F (FDG) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Методы ПЭТ/КТ, используемые в работе, позволили получить информацию о локализации патологических очагов заболевания с учетом анатомических особенностей организма. Исследования показали диагностическую важность и универсальность применения радиофармпрепаратов на основе ^{18}F (FDG) для выявления онкозаболеваний, что объясняется его сходной структурой с легкоусвояемой организмом глюкозой. Исследования, проведенные в работе на основе короткоживущего изомера технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$, оказались возможными благодаря короткому периоду полураспада и малому периоду полувыведения из организма, и также сравнительно небольшому вредному воздействию на здоровые органы обследуемого человека. Применение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ позволило провести повторное обследование одного и того же пациента через короткие промежутки времени, не допуская его переоблучения, малой энергией γ -излучения, которая тем не менее обладает достаточно высокой проникающей способностью, что обеспечивало необходимую глубину анализа.

Ключевые слова: ядерная медицина, онкологические заболевания, радионуклиды, радиофармпрепараты, ПЭТ/КТ

Введение

Во всем мире согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований до 2020 года увеличатся в 1,5-2 раза. Данная тенденция роста заболеваемости онкологическими заболеваниями наблюдается и в Казахстане [1]. По данным Минздрава Республики Казахстан, на 1 января 2019 года на диспансерном наблюдении состоят 181 344 пациента со злокачественными новообразованиями [2]. Национальная скрининговая программа, реализуемая в настоящее время, позволяет диагностировать злокачественные новообразования на ранних стадиях. Диагностика заболеваний и проведение эффективного лечения становится возможным благодаря оснащению казахстанских медицинских центров высокотехнологичным оборудованием [3].

Одно из ведущих мест в комплексе клинико-инструментальных методов исследования занимает радионуклидная (радиоизотопная) диагностика [4]. Она направлена, во-первых, на функциональное исследование органов и систем, и, во-вторых, на анализ их анатомо-морфологических особенностей. Этим она выгодно отличается от рентгенологических и ультразвуковых методов исследования, которые фиксируют только анатомо-морфологические особенности органов и тканей [5]. С помощью радионуклидной диагностики с использованием радиоактивных изотопов, можно изучать состояние органов и систем организма в норме и патологии [6].

В ядерной медицине для радионуклидной диагностики и терапии активно применяются различные радиоизотопы, как в диагностических, так и в терапевтических целях для обнаружения патологических изменений органов и систем человека [7]. Широкое применение нашли важные ультракороткоживущие позитрон-излучающие радионуклиды: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F . Данные радиоизотопы применяются для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований, определения распространенности опухолевого процесса,

раннего выявления рецидивов и оценки эффективности проводимого лечения. Все большую диагностическую роль в онкологии играют позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), компьютерная томография (КТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ).

В данной работе представлены результаты исследования радионуклидов на основе ^{18}F и технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ методами ПЭТ/КТ и ОФЭКТ.

Методика эксперимента

В качестве основного метода исследования был использован метод ПЭТ - новейший метод, основанный на применении ультракороткоживущих радиоизотопов [8]. Важнейшим компонентом для ПЭТ является циклотрон, позволяющий получать меченые позитрон-излучающие радиофармацевтические препараты [9]. Радиоизотопы на основе ^{18}F производились на медицинском циклотроне (IBA-18) Республиканского центра корпоративного фонда «University Medical Center» (КФ УМС) Nazarbayev University, радиоактивный технеций $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - на ядерном реакторе в Институте ядерной физики. Обследование пациентов методами ПЭТ/КТ и ОФЭКТ, с использованием вышеуказанных радионуклидов осуществлялось в отделе радиоизотопной диагностики КФ «УМС» г.Астана. Радионуклид ^{18}F был получен при облучении ядер изотопа ^{18}O пучком ускоренных протонов с энергией 15 МэВ по реакции (1):



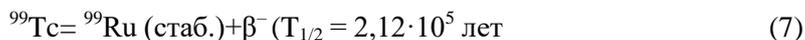
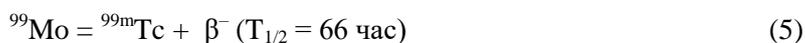
В качестве мишенного вещества использовали воду, обогащенную изотопом ^{18}O . Образующийся радионуклид ^{18}F стабилизируется в химической форме фторида, ^{18}F ($[\text{F}^{18}], \text{F}$). Далее происходит образование радионуклидов азота ^{13}N и ^{17}F . При указанных параметрах облучения ^{16}O и ^{17}O , содержащиеся в качестве примесей в облучаемом материале, претерпевают ядерные реакции с образованием радионуклидов ^{13}N ($T_{1/2}(^{13}\text{N})=9,96\text{мин}$), ^{17}F ($T_{1/2}(^{17}\text{F})=70\text{с}$), соответственно (2), (3):



^{18}F -FDG является неспецифическим туморотропным радиофармпрепаратом и накапливается в повышенных количествах в клетках злокачественных опухолей и метастазах, что связано с присутствием им гипергликолизом [10]. Степень накопления фтордезоксиглюкозы ^{18}F в клетках злокачественных опухолей коррелирует со степенью их злокачественности. Препарат также позволяет оценивать эффект от проведенного лечения, так как при эффективном лечении уровень накопления препарат в опухолях снижается, а при неэффективном – не изменяется или возрастает.

Короткоживущий изомер технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обладает коротким периодом полураспада ($T=6,04$ часа, за 24 часа распадается 94% этого изотопа) и малым периодом полувыведения из организма (менее суток для большинства соединений), поэтому он оказывает сравнительно небольшое вредное воздействие на здоровые органы обследуемого человека и позволяет проводить повторное обследование одного и того же объекта через короткие промежутки времени, не допуская его переоблучения; малой энергией γ -излучения (140 кэВ), которая тем не менее обладает достаточно высокой проникающей способностью, что обеспечивает необходимую глубину анализа.

Схема получения радионуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$, реакции (4-7):



Доза, получаемая пациентом при технециевой диагностике, безопасна для населения: активность стандартного теста 250 МБк, приводит к поглощённой радиационной дозе 0,05 Зв, что существенно ниже предельно допустимой дозы.

Результаты и их обсуждение

На рисунке 1 приведены результаты, полученные методом ПЭТ/КТ на базе КФ УМС Nazarbayev University.

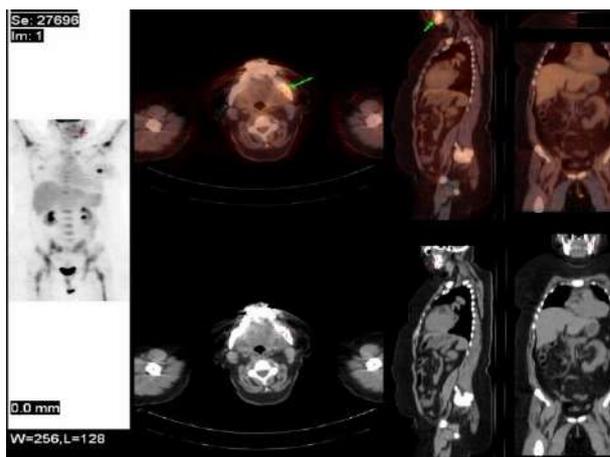


Рисунок 1. Распределение радионуклида ^{18}F в организме пациента (по данным ПЭТ/КТ видно, что радионуклид распространился по нижней челюсти): (составлено авторами)

Из рисунка 1 видно накопление фтордезоксиглюкозы в организме пациента, что свидетельствует о наличии новообразования в костях челюсти пациента, а также в области молочной железы. Диагностику данного пациента проводили на ПЭТ/КТ и использовали ^{18}F -фтордезоксиглюкозу для обнаружения зоны поражения. Так как раковые клетки поглощают в 18 раз больше глюкозы, чем обычная клетка, были выявлены нарушения обмена веществ в молочной железе и накопление препарата в нижней части челюсти пациента. На рисунке 1 четко видна зона поражения пациента, метастазы распространились в нижнюю челюсть, что указано зеленой стрелкой. При любой диагностике возникает необходимость локализовать опухоль и определить очаг заболевания. Данный пациент страдает остеобластокластомой, которая является единичной опухолью, характеризующаяся богато васкуляризированной тканью, состоящей из веретенообразных или овоидных клеток и многочисленных гигантских клеток типа остеокластов, которые равномерно распределены по опухолевой ткани. Ряд авторов [11,12] относят ее к группе остеодистрофий, другие исследователи считают ее истинной опухолью. В позвоночнике остеобластокластома встречается от 2% до 10% случаев всех опухолевых заболеваний скелета, составляя 11-13% всех опухолей позвоночника. Несколько чаще наблюдается у лиц мужского пола. Опухоль часто поражает как задние костные структуры, так и тела позвонков. Опухоль может поражать один или несколько позвонков, излюбленным местом локализации в позвоночнике является крестец. Преимущественно наблюдается медленный рост опухоли. Различают ячеистую и литическую формы остеобластокластом. Большинство авторов обе формы рассматриваются как переходящие друг в друга фазы одного процесса. На рисунке 2 представлены множественные метастатические очаги (зеленой стрелкой указаны очаги новообразования).

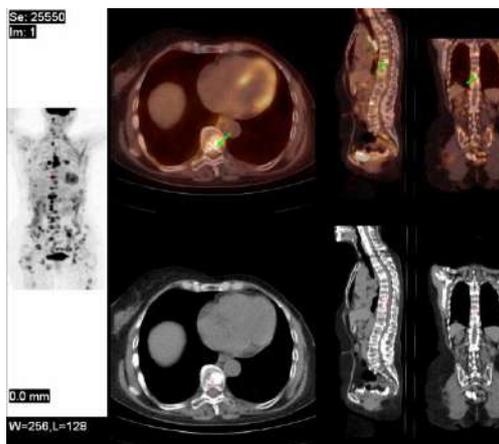


Рисунок 2. - Распределение радионуклида ^{18}F в организме пациента: множественные метастатические очаги, в том числе в телах позвонков (указаны стрелкой): (составлено авторами)

При проведении исследований на совмещенном сканере ПЭТ, приведенных на рисунке 2, было установлено, что пациентка страдает раком шейки матки. Для полного понимания процесса диагностики и установления диагноза, основываясь на изображении ПЭТ/КТ, получен рисунок 3. Это увеличенное ПЭТ/КТ изображения зоны поражения пациентки. На данном рисунке хотелось бы отметить ярко желтое пятно, что свидетельствует о наличии заболевания и крайне сильной степени болезни. На рисунке 3 также указаны зоны поражения и отмечены метастазы в правую боковую массу крестца.

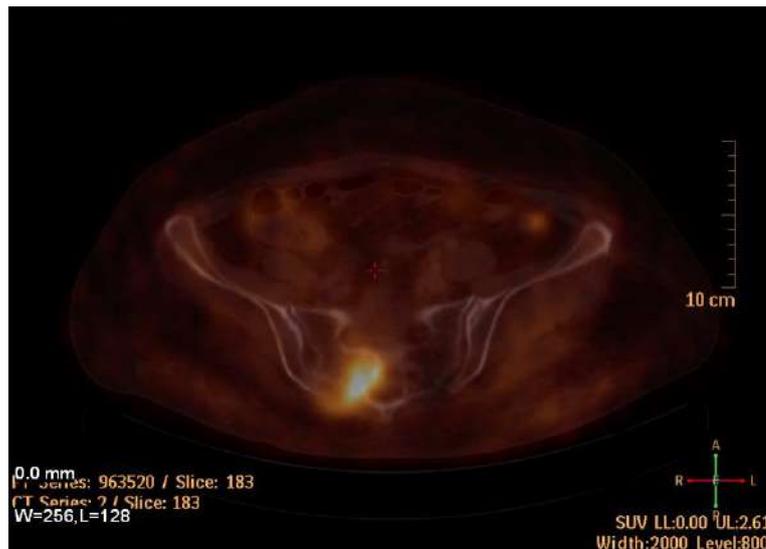


Рисунок 3. Увеличенное ПЭТ/КТ изображение - метастаз в правой боковой массе крестца.

На рисунке 4 приведены результаты по исследованию метаболизма миокарда, полученные методом ПЭТ/КТ на базе КФ УМС Nazarbayev University с использованием изомера изотопа технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$: (составлено авторами)

Из рисунка 4 видно, что препарат распределен равномерно, без перенакопления (без пятен), что говорит о нормальной работе сердца. Можно сделать вывод, что у пациента здоровое сердце и предположение ишемической болезни сердца отрицательное.

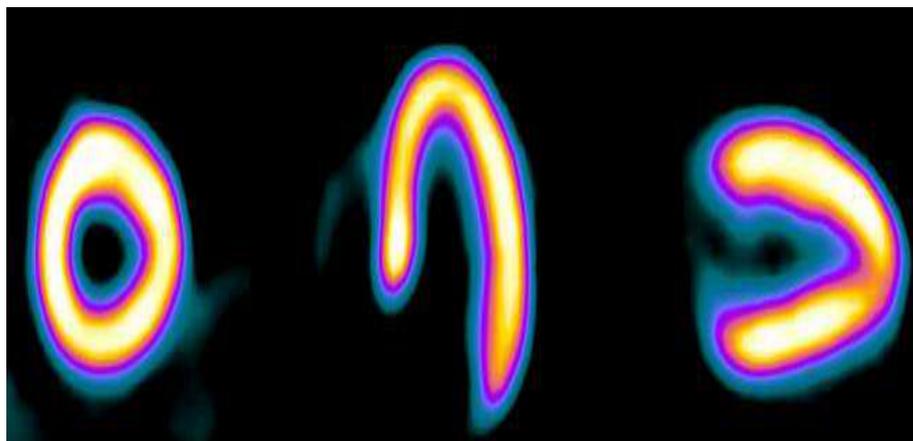


Рисунок 4. Изображение метаболизма миокарда на гамма-камере с использованием ^{99m}Tc : (составлено авторами)

На рисунке 5 изображен метаболизм миокарда на гамма-камере с использованием ^{99m}Tc . Из рисунка 5 видно заметное отличие в распределении радионуклида ^{99m}Tc в сердце, чем на рисунке 4. Участки, показанные зеленой стрелкой, где имеются скопления радионуклида, свидетельствуют о нарушении метаболизма.

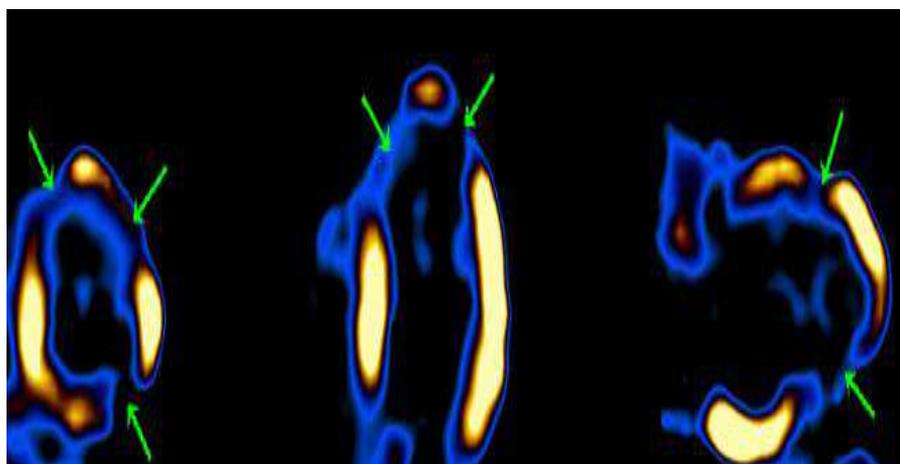


Рисунок 5. Изображение миокарда, сделанное на гамма-камере с использованием меченого ^{99m}Tc : (составлено авторами)

Выявлено отсутствие метаболизма миокарда апикальных сегментов, передне-перегородочной, боковой и нижнебоковой стенок левого желудочка, что соответствует руслу правой коронарной артерии, передней межжелудочковой и огибающей ветвям левой коронарной артерии.

Ниже в таблице приведены значения введенной пациентам дозы с $^{18}\text{F-FDG}$ (МБк), а также рассчитана суммарная эффективная доза с учётом воздействия рентгеновского облучения.

Таблица. Расчет суммарной эффективной дозы пациентов после прохождения ПЭТ/КТ исследования: (составлено авторами)

Введенная активность РФП: ^{18}F -FDG, мКю	Вес пациента в килограммах	Эффективная доза внутреннего облучения (доза, полученная от радиоизотопа) ($E_{\text{вн}}$, мЗв) $E_{\text{РФП}} = d \cdot A$	Суммарная эффективная доза (рентгеновское излучение, поглощенное томографом), мЗв	Значения дозового коэффициента E_{DLP} в зависимости от области проведения КТ-исследования для взрослых пациентов. (e_{DLP} , мЗв/(мГр·см))
3	30-40	2,109	2,16	0,0023 – головной мозг; 0,0054 – шея; 0,017 – грудная полость; 0,015 – брюшная полость; 0,019 – малый таз. 0,0587 – все тело.
4	40-45	2,812	2,87	
5	45-50	3,515	3,57	
6	50-55	4,218	4,27	
7	55-60	4,921	4,97	
8	60-65	5,624	5,68	
9	70-75	6,327	6,38	
10	80-85	7,033	7,09	
11	85-90	7,733	7,79	
12	90-95	8,436	8,49	
13	100-105	9,139	9,19	
14	105-110	9,842	9,90	
15	110-115	10,545	10,60	
16	115-120	11,248	11,03	
17	100-140	11,951	12,01	

Из таблицы видно, что в зависимости от веса пациента эффективная доза внутреннего облучения, а также суммарная эффективная будут возрастать по мере увеличения веса пациента. В связи с этим, при вычислении необходимой дозы облучения необходимо учитывать вес пациента, а также при повторном возможном облучении необходимо знать дозу пациента, полученную им ранее в зависимости от веса и от области облучения.

Заключение

В ходе проведенных исследований распределения фтордезоксиглюкозы при диагностике онкологических заболеваний показано, что ^{18}F является важным радионуклидом и может быть использован для визуализации биологического состояния человека и определения зоны поражения раком, за исключением головного мозга, предстательной железы, мочевого пузыря.

Проведенные исследования по выявлению заболеваний при обследовании онкологических заболеваний на ПЭТ, ОФЭКТ аппаратах, показали, что $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обладает более эффективными диагностическими свойствами при следующих исследованиях: диагностика миокарда, головного мозга и костей. Его период полураспада позволяет производить радионуклид вне медицинского учреждения, а в области до 500 км.

В результате исследования данных были проведены расчеты эффективных доз (внутренней и внешней), а также по результатам которых были рассчитаны суммарная эффективная доза пациентов в зависимости от массы тела в интервале от 2,16 до 12,01 мЗв и фоновые излучения пациентов после прохождения ОФЭКТ и ПЭТ исследования. Это позволяет определить количество и периодичность проведения диагностики пациентам, пациенту получать облучение не больше соответствующей ему установленной нормы. Результаты этих расчетов будут учтены при последующих возможных обследованиях на ПЭТ/КТ и ОФЭКТ томографиях.

Список литературы

- 1 Байпеисов Д.М., Жылкайдарова А.Ж., Сейтказина Г.Д., Балтабеков Н.Т. Принципы настороженности и ранней диагностики злокачественных новообразований у населения Казахстана. Методические рекомендации для медицинских работников ПМСП.- Алматы, 2012. – 35 с.
- 2 Тажединов И.Т. Проблемы развития современной ядерной медицины в Казахстане//Medicine (Almaty). – 2016. – № 3 (165). – С.2-6.
- 3 Тажединов И.Т., Хан О.Г., Нурумбетов К.М., Касымбекова Г.Д., Ахметбаева А.Б., Бурхан Н., Далиева Г.А., Мусаев Н.Г., Ташенов О.Б., Чакурова Е.Т., Банных В.И., Мясичев А.В., Даулбаев С.У., Чумикова В.М., Фетцов И.В. Разработка диагностических тиреотропных радионуклидов отечественного производства, направленная на снижение лучевой нагрузки // KazNu Bulletin. Ecology series. – 2013. – № 2/2 (38). С. 345-350.
- 4 Труфанов Г.Е., Декан В.С., Рудь С.Д., Бойков И.В. Основы и клиническое применение радионуклидной диагностики (ПЭТ/КТ и ОФЭКТ)//Сборник учебных пособий по актуальным вопросам лучевой диагностики и лучевой терапии. – 2004.– Санкт-Петербург : «ЭЛБИ-СПб». – 116 с.
- 5 Наркевич Б.Я., Костылев В.А., Глухов С.Б., Мацука Д.Г., Левчук А.В. Медико-физические основы радионуклидной терапии.- М.: Наука, 2006. – 59 с.
- 6 Забродин Б.В., Ломасов В.Н. Радионуклидные методы визуализации. - СПб.: СПбГУ, 2006. - 87 с.
- 7 Кнежаурек К., Warnock G., Kostakoglu L., Burger C. Comparison of Standardized Uptake Value Ratio Calculations in Amyloid Positron Emission Tomography Brain Imaging World // Journal of Nuclear Medicine . – 2018. – Vol.17, Iss.1. – P.21-26.
- 8 Bomanji J. B., Novruzov F., Vinjamuri S. Radiation accidents and their management: emphasis on the role of nuclear medicine professionals// Nuclear Medicine Communications. – 2014. – Vol.35, Iss.10. – P.995-1002.
- 9 O’Doherty, J., Negre P. Radiation dose monitoring: time for a paradigm change// Nuclear Medicine Communications. – 2019. – Vol.40, Iss.12. – P.1193-1194.
- 10 Zhang. X., Zou. J., Sun Y., Shi. H., Ji Z., Jiang L. 18F-FDG-PET/CT: an accurate method to assess the activity of Takaysu’s arteritis// Clinical Rheumatology. – 2018. – Vol.37, Iss.7. – P.1927-1935.
- 11 Колесов А.А. Гигантоклеточная опухоль – остеобластокластома челюстных тканей// Стоматология. - 1989. - № 1. - С. 15—17.
- 12 Глухов С.Б., Наркевич Б.Л., Костылёв В.А. Научно-методические основы проектирования центров радионуклидной терапии. // Медицинская физика. - 2006.- № 2 (30), С. 39-46.

RESEARCH OF ONCOLOGICAL DISEASES ON THE BASIS OF ^{18}F (FDG) AND $^{99\text{m}}\text{Tc}$

S.A. Nurkenov¹, A.A. Baratova², K. Turikbayev³

¹Cand. Sci. (Physics & Math), International Center for Green Technologies and Investment Projects, Nur-Sultan, Kazakhstan

^{2,3}Cand. Sci. (Physics & Math), PhD, associated professor, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan, aa.baratova@yandex.kz

The results of research on the application of radionuclide diagnostic methods based on ^{18}F (FDG), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ radiopharmaceuticals are presented in this paper.. The PET/CT methods used in the work provided information on the localization of pathological foci of the disease, taking into account the anatomical features of the body. The studies have shown the diagnostic importance and versatility of the usage of ^{18}F (FDG) radiopharmaceuticals for the detection of cancer, due to its similar structure to easily digestible glucose. The results obtained in work became possible due to the short half-life of technetium $^{99\text{m}}\text{Tc}$ isomer and elimination half-life of the body, as well as the relatively small harmful effect on the healthy organs of the examined person. The application of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ allowed re-examination the same patient at short intervals, avoiding over-irradiation, with low energy of γ -radiation, which nevertheless has a sufficiently high penetrating ability, which provided the necessary depth of analysis.

Key words: nuclear medicine, radionuclides, radiopharmaceuticals, PET/CT

^{18}F (FDG) ЖӘНЕ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ НЕГІЗІНДЕ ҚАТЕРЛІ ІСІК АУРУЛАРЫН ЗЕРТТЕУ

С.А. Нуркенов¹, А.А. Баратова², Турикбаев К.³

¹ Ф.-м.ф.к., Жасыл технологиялар және инвестициялық жобалардың халықаралық орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

^{2,3} Ф.-м.ф.к., PhD, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан

³Ұлттық ғылыми онкология орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан
aa.baratova@yandex.kz

Бұл жұмыста ^{18}F (FDG) және $^{99\text{m}}\text{Tc}$ негізінде радиофармацевтикалық препараттар негізінде радионуклидті диагностикалау әдістерін қолдану бойынша зерттеулер нәтижелері келтірілген. Зерттеу нәтижелері ПЭТ әдісі техникасының қатерлі ісік, асқазан-ішек жолдары, жүрек, жамбас мүшелерінің аурулары мен басқа да ауруларды диагностикалауда тиімді екенін көрсетті. Бұл әдістің артықшылығы – науқастың денесінде молекулалық белсенділіктің дәл суретін алуға болады, бұл аурудың пайда болуының бастапқы кезеңінде, денеде құрылымдық өзгерістер басталмай тұрып ерте анықтауға мүмкіндік берді. Жұмыста қолданылатын ПЭТ/КТ әдістері ағзаның анатомиялық ерекшеліктерін ескере отырып, аурудың патологиялық ошақтардың жиналған жерін анықтауға мүмкіндік берді. Зерттеулер қатерлі ісік ауруын анықтау үшін ^{18}F (FDG) радиофармацевтикалық препараттарды қолданудың диагностикалық маңыздылығы және оның ағзаға жеңіл сірілетін глюкозаның құрылымына ұқас екенімен түсіндіріледі. Қысқа мерзімді $^{99\text{m}}\text{Tc}$ технеций изомері негізінде жүргізілген зерттеулер, бұл изомердің жартылай ыдырау периодының қысқа мерзімділігі мен ағзадан жартылай шығу периоды қысқа мерзімді және тексерілетін адамның ағзасының саулығына тигізетін зияндылығы онша көп болмайтын мүмкіндікті көрсетті. Технеций $^{99\text{m}}\text{Tc}$ изомерінің қолдануы өте қысқа уақыт аралығында бұрынғы қаралған науқасты қайта қарауға мүмкіндік береді. Ол науқас ағзасына қосымша сәуле бермейді. Себебі, ол γ сәулесі, оның энергиясы аз, ену қабілеттілігі жоғары, яғни талдаудың нәтижелі болуын қамтамасыз етеді.

Түйін сөздер: *ядролық медицина, онкологиялық аурулар, радионуклидтер, радиофармацевтикалық препараттар, ПЭТ/КТ*

Поступила в редакцию 28.11.2019