

ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2018-9-1-138-144>**АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПЭТ/КТ С ⁶⁸GA-ПСМА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

М. В. Игнатова, М. С. Тлостанова, А. А. Станжевский

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Проведен анализ эффективности ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА в группе пациентов с низким уровнем простатспецифического антигена и разной степенью дифференцировки рака предстательной железы. Значимой корреляции между степенью дифференцировки опухоли и частотой патологических находок при ПЭТ/КТ не выявлено.

ANALYSIS OF THE DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT IN THE GROUP OF PATIENTS WITH DIFFERENT DEGREES OF DIFFERENTIATION OF PROSTATE CANCER

M. V. Ignatova, M. S. Tlostanova, A. A. Stanzhevskii

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

An analysis of the diagnostic capabilities of PET/CT with ⁶⁸Ga-PSMA was made in the group of patients with a low level of prostate-specific antigen and different degrees of differentiation of prostate cancer. There was no significant correlation between the degree of tumor differentiation and the frequency of pathological findings in PET/CT.

Цель исследования. Оценка влияния степени дифференцировки рака предстательной железы (РПЖ) на диагностические возможности ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА у пациентов с низким уровнем простатспецифического антигена (ПСА).

Материалы и методы. ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА проведена 80 больным РПЖ. Всем пациентам была выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ) с тазовой лимфаденэктомией. Во всех случаях уровень ПСА не превышал 2 нг/мл. Перед ПЭТ/КТ всем пациентам вводилась диагностическая доза ⁶⁸Ga-ПСМА из расчета 2 МБк на 1 кг массы тела. Интерпретация результатов заключалась в визуальном анализе изображений двумя независимыми врачами-радиологами. Сканирование пациентов начиналось через 50–60 мин после инъекции радиофармпрепарата (РФП) по протоколу «все тело». Любое очаговое накопление РФП считалось потенциально злокачественным.

Результаты. Из 80 обследованных больных очаги патологического накопления РФП определялись в 48 случаях (60%). У 32 (40%) пациентов признаки опухолевого заболевания, а также регионарного и отдаленного метастазирования отсутствовали. Распределение ПСМА-позитивных больных в зависимости от степени дифференцировки опухоли (суммы Глисона) выглядело следующим образом: пациенты с суммой Глисона 5 баллов — 0 (0%), 6 баллов — 9 (18,75%), 7 баллов — 27 (56,25%), 8 баллов — 7 (14,6%), 9 баллов — 15 (10,4%). При оценке ПСМА-негативных случаев получены следующие результаты: пациенты с суммой Глисона 5 баллов — 2 (6,25%), 6 баллов — 9 (28,10%), 7 баллов — 13 (40%), 8 баллов — 4 (12,5%), 9 баллов — 4 (12,5%). В ходе исследования значимой корреляции между степенью дифференцировки опухоли и частотой патологических находок при ПЭТ не было выявлено. Наибольшее число как ПСМА-позитивных, так и негативных случаев имели сумму Глисона 7 баллов, то есть аденокарциномы средней степени дифференцировки. Случаи с высокодифференцированными и низкодифференцированными формами рака отмечались приблизительно в равном проценте случаев.

Заключение. Таким образом, полученные нами данные не выявили конкретного влияния степени дифференцировки опухоли на частоту обнаружения очагов при ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА. Для более точного анализа статистических данных необходимо изучение большего числа пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Радионуклидная диагностика для практических врачей / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. Томск: STT, 2004. С. 345.

[Radionuklidnaya diagnostika dlya prakticheskikh vrachej, pod red. Yu. B. Lishmanova, V. I. Chernova, Tomsk: Izdatel'stvo STT, 2004, p. 345 (In Russ.).]

2. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason M.D. *Рак предстательной железы* / пер. О. В. Антоновой; науч. ред.: Б. Я. Алексеев, К. М. Нюшко. 2010. 3.1. С. 11. [Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason M.D. *Rak predstatel'noj zhelezy* / per. O. V. Antonovoj; nauch. red.: B. Ya. Alekseev, K. M. Nyushko. 2010, p. 11 (In Russ.).]
3. Oromieh A.A. et al. *Diagnostic performance of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients*. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging., 2017, May. doi 10.1007/s00259-017-3711-7.
4. Mauer T., Eiber M. *Current use of PSMA-PET in prostate cancer management*. i:10.1038/nrurol.2016.26. Nature reviews. Urology, 2016, Vol. 23, Feb.

Сведения об авторах:

Игнатова Мария Викторовна — врач отделения позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: your_sanity@mail.ru;
Тлостанова Марина Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: tlostanova@mail.ru;
Станжевский Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: stanzhovsky@gmail.com.

ПЕРФУЗИЯ МИОКАРДА И ОЦЕНКА СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА МЕТОДАМИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ¹Г. Г. Кутелев, ¹В. Ю. Сухов, ¹А. В. Чумаков, ²К. Л. Заплатников,¹А. И. Марин, ¹П. Ю. Кириченко, ¹Д. В. Черкашин¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,

Санкт-Петербург, Россия

²MAZ Клиника ядерной медицины, Нюрнберг, Германия

Эта работа — попытка оценить состояние сердечно-сосудистой системы у профессиональных глубоководных водолазов, что до сих пор исследовано недостаточно. Ведущие позиции сердечно-сосудистых проблем у водолазов тесно связаны с проблемами адаптации и мобилизации функциональных резервов. Предположено, что у водолазов происходит замедление метаболизма миокарда, симпатолитический эффект на уровне периферических нервных окончаний, атеросклероз мелких ветвей коронарных артерий, коронароспастические эффекты и дегенеративные изменения кардиомиоцитов. Нарушения клеточного метаболизма и симпатолитические эффекты развиваются из-за проявления устойчивой адаптации организма водолазов к воздействию гипербарической среды.

NUCLEAR MEDICINE ASSESSMENT OF MYOCARDIAL PERFUSION AND SYMPATHETIC ACTIVITY OF HEART IN PROFESSIONAL DEEP-WATER DIVERS¹G. G. Kutelev, ¹V. Yu. Sukhov, ¹A. V. Chumakov, ²K. L. Zaplatnikov,¹A. I. Marin, ¹P. Yu. Kirichenko, ¹D. V. Cherkashin¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia²MAZ Clinic of Nuclear Medicine, Nurnberg, Germany

This work is an attempt to clarify the state of cardiovascular system in professional deep-water divers that is not clear enough. Leading positions of cardiovascular problems in divers are closely connected with problems of adaptation and mobilization of functional reserves. It was suggested that divers have retardation of myocardial metabolism, sympatholytic effect at the level of peripheral nerve endings, atherosclerosis of small coronary arteries branches, coronarospastic effects, and degenerative changes in cardiomyocytes. Disturbances in cellular metabolism and sympatholytic effects occurred due to manifestation of sustainable adaptation of divers' organism to hyperbaric environment impact.

Цели и задачи. Проблема резервных возможностей организма водолазов, и особенно сердечно-сосудистой системы тесно связана с проблемой адаптации, которая проявляется через мобилизацию функциональных резервов. Под влиянием систематических тренировок способность мобилизовать возможности резерва организма водолаза в значительной степени определяется количеством и характером тренировочных нагрузок, в результате чего формируется доминирующая морфофункциональная система.

Для интенсивно используемого глубоководного профессионального погружения исследования только начались. Работы с дыханием под высоким давлением на максимальном расстоянии и глубине погружения предъявляют высокие требования ко всем системам организма профессионального водолаза.

Степень активации биомеханических процессов зависит от условий выполнения мышечной работы, во время этих работ происходит дополнительное потребление кислорода, что определяет характер действия факторов, регулирующий обмен веществ.

В настоящее время состояние сердечно-сосудистой системы у профессиональных глубоководных водолазов недостаточно изучено. По мнению некоторых авторов, проблемы с сердечно-сосудистой системой у водолазов остаются ведущими по значимости: артериальная гипертензия, нейроциркуляторная астенция, аритмии и нарушения проводимости, ишемическая болезнь сердца, дегенеративные изменения миокарда и т. д. Для уточнения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Материалы и методы. Мы исследовали 20 мужчин (26–42 лет), работающих под повышенным давлением газовой смеси в водной среде. У всех из них проводилось исследование перфузии миокарда в покое и при нагрузке (с оценкой по 17-сегментарной модели) с использованием скintiграфии с ^{99m}Tc -тетрофосмином (^{99m}Tc -ТФ) и симпатической активности (расчеты отношения сердце/средостение и региональное поглощение в сегментах стенки ЛЖ) с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -MIBG). Такая патология, как гипертрофия миокарда, дилатация сердечных камер, снижение фракции выброса, ишемия миокарда у этих лиц изначально были исключены. В качестве контрольной группы использовались результаты исследований непрофессиональных дайверов.

Результаты. Мы обнаружили диффузно гетерогенную перфузию в состоянии покоя и широко распространенное транзитное снижение поглощения ^{99m}Tc -ТФ при нагрузке, а также сниженное соотношение сердце/средостение и отрицательные значения индекса промывания ^{123}I -MIBG. Данные распределения ^{123}I -MIBG и ^{99m}Tc -ТФ в основном коррелировали между собой. При этом все испытуемые демонстрировали высокую толерантность к нагрузкам и аэробную производительность, даже по сравнению с непрофессиональными дайверами.

Выводы. Мы предположили у водолазов замедление метаболизма миокарда, симпатолитический эффект на уровне периферических нервных окончаний, атеросклероз малых ветвей коронарных артерий, коронароспастические эффекты и дегенеративные изменения кардиомиоцитов. Нарушения клеточного метаболизма и симпатолитические эффекты могут быть проявлением устойчивой адаптации организма водолазов к воздействию факторов гипербарической среды.

Сведения об авторах:

Кутелев Геннадий Геннадиевич — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: gena08@yandex.ru;

Сухов Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: soukhov@mail.ru;

Чумаков Александр Владимирович — кандидат медицинских наук, ст. преподаватель кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: chumakov.av@mail.ru;

Заплатников Константин Леонидович — доктор медицины, руководитель клиники Ядерной медицины, Deutschland; 90471, Nürnberg, Breslauer Straße 201, e-mail: k.zaplatnikov@t-online.de;

Марин Анатолий Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: drmarin@mail.ru;

Кириченко Павел Юрьевич — кандидат медицинских наук, ст. преподаватель кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kirichenkoryu@mail.ru;

Черкашин Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ В СТАЦИОНАРЕ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Е. В. Мигунова, Н. Е. Кудряшова, О. В. Никитина, О. Г. Синякова, М. Л. Кокос

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия

Проанализированы результаты перфузионной скintiграфии с РФП ^{99m}Tc -МАО 1685 пациентов в возрасте от 18 до 94 лет, поступавших в клинику с подозрением на ТЭЛА (91,0–94,6%) и с состоявшимся легочным кровотечением в основном на фоне онкологического процесса в легком (5,4–9,0%). Проведение перфузионной скintiграфии легких в стационаре неотложной помощи позволяет в короткий срок получить важную информацию о состоянии легочной перфузии и осуществлять контроль эффективности проведенного лечения.

THE USE OF PERFUSION SCINTIGRAPHY OF THE LUNGS PATIENTS IN HOSPITAL EMERGENCY

E. V. Migunova, N. E. Kudryashova, O. V. Nikitina, O. G. Sinyakova, M. L. Kokov

Institute of Emergency Care named after N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

We analyzed the results of perfusion scintigraphy with the radiopharmaceutical ^{99m}Tc -MAA 1685 patients aged 18 to 94 years, who were admitted in the clinic with suspected pulmonary embolism (91,0–94,6%) and on pulmonary hemorrhage mainly due to the cancer process in the lung (5,4–9,0%). The conduct of perfusion scintigraphy of the lungs in a hospital emergency allows in short time to get important information about the status of lung perfusion and exercise control over the effectiveness of the treatment.

Цель работы. Определить роль перфузионной скintiграфии (ПС) в стационаре неотложной помощи.

Материалы и методы. Проанализированы результаты ПС пациентов, находившихся на лечении в клиниках НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского в период 2015–2017 гг. Радионуклидные исследования проводили на гибридной системе ОФЭКТ/КТ «Discovery NM/CT 670» (GE, США) перфузию — с РФП ^{99m}Tc -макротех («Диамед», Россия, 80120 МБк, эффективная эквивалентная доза облучения — 0,8–1,3 мЗв), при выполнении гибридного исследования ОФЭКТ/КТ лучевая нагрузка составила 10,2–11,6 мЗв.

Результаты. Обследованы 1685 пациентов в возрасте от 18 до 94 лет. Подавляющее большинство пациентов (более 91,0–94,6%) поступили в клинику с подозрением на ТЭЛА и обследовались по разработанному алгоритму: рентгенография грудной клетки > УЗИ вен > выполнение ПС [1, 2]. Отсутствие изменений на рентгенограмме и скintiграмме позволило полностью исключить диагноз ТЭЛА. При отсутствии изменений на рентгенограмме и выявлении краевых дефектов перфузии на скintiграмме диагноз ТЭЛА не вызывал сомнений [2, 3]. По статистическим скintiграммам определяли дефицит перфузии и степень ее нарушения, что позволило клиницистам сделать выбор лечебной тактики (тромболизис/антикоагулянтная терапия). В сомнительных случаях при выраженном пневмосклерозе или дефиците перфузии более 40–45% исследование дополняли выполнением ОФЭКТ/КТ-ангиографии [2, 4]. Визуализация тромботических масс в просвете легочной артерии у больных с противопоказаниями к проведению тромболитической терапии позволила ангиохирургам оценить возможность экстракции тромбозмбола. После проведения тромболитической терапии исследование повторяли на 2–4-е сутки с целью определения эффективности тромболизиса, о чем свидетельствовало снижение дефицита перфузии по данным ПС.

Небольшая группа пациентов нашего стационара (5,4–9,0%) поступила с состоявшимся легочным кровотечением различной интенсивно-

сти в основном на фоне онкологического процесса в легком. Исследование у таких пациентов начинали с динамической записи первого прохождения РФП для определения признаков легочной гипертензии. Помимо статических скинтиграмм и ОФЭКТ, определяли процент накопления каждым легким от всего тела и наличие шунтов правого легкого сброса. Полученная информация явилась важным дополнением при планировании оперативного вмешательства, так как позволила определить его объем и снизить риск интраоперационных осложнений.

Заключение. Проведение перфузионной скинтиграфии легких в стационаре неотложной помощи позволяет в короткий срок получить важную информацию о состоянии легочной перфузии, влияющую на выбор лечебной тактики и осуществление контроля эффективности проведенного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мигунова Е.В., Кудряшова Н.Е., Никитина О.В., Береснева Э.А., Гольдина И.М., Забавская О.А., Синякова О.Г., Михайлов И.П., Косолапов Д.А., Кунгурцев Е.В. *Оценка эффективности тромболитической терапии по данным перфузионной скинтиграфии легких* // Молекулярная медицина. 2013. № 4. С. 46–50. [Migunova E.V., Kudryashova N.E., Nikitina O.V., Beresneva E.A., Goltina I.M., Zabavskaya O.A., Sinyakova O.G., Mihajlov I.P., Kosolapov D.A., Kungurcev E.V. *Ocenka ehfektivnosti tromboliticheskoj terapii po dannym perfuzionnoj skintigrafii legkih*. Molekulyarnaya medicina, 2013, No. 4, pp. 46–50 (In Russ.).]
2. *Тромбоэмболия легочной артерии. Методы диагностики: учебно-методическое пособие для врачей* / ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗ г. Москвы» М., 2014. С. 44–54. [Tromboemboliya legochnoj arterii. Metody diagnostiki: uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachej / GBUZ g. Moskvу «NII skoroj pomoshchi im. N. V. Sklifosovskogo DZ g. Moskvу». Moscow, 2014, pp. 44–54. (In Russ.).]
3. Mettler F.A.Jr., Guiberteau M.J. *Essentials of nuclear medicine imaging*. 6th ed., 2012, pp. 250–345.
4. Wittram C. *How I do it: CT pulmonary angiography*. Am. J. Roentgol., 2007, Vol. 188, pp. 1255–1261.

Сведения об авторах:

Мигунова Екатерина Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского; 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; e-mail: emigunovasklif@mail.ru;

Кудряшова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского; 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; e-mail: numedsklif@mail.ru;

Никитина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского; 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; e-mail: onikitinaasklif@mail.ru;

Синякова Ольга Германовна — кандидат технических наук старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского; 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; e-mail: ogsinyakovasklif@mail.ru;

Ковов Михаил Леонидович — аспирант кафедры лучевой диагностики ИПА 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского; 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; e-mail: drkox@list.ru.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ⁶⁸GA-DOTATATE И ⁶⁸GA-DOTANOC ПРИ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Н. А. Носов, М. С. Тлостанова, А. А. Станжевский

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

В работе оцениваются результаты совместного применения двух радиотрассеров, ⁶⁸Ga-DOTATATE и ⁶⁸Ga-DOTANOC, предназначенных для диагно-

стики нейроэндокринных опухолей. Сравнивается диагностическая ценность обоих препаратов.

FIRST CLINICAL EXPERIENCE IN COMBINED USE OF ⁶⁸GA-DOTATATE AND ⁶⁸GA-DOTANOC POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY COMBINED WITH COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS

N. Nosov, M. Tlostanova, A. Stanzhevskii

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

In this study, we evaluate the results of combined use of two tracers, ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC, created specifically to detect neuroendocrine tumors. We also compare the diagnostic value of these tracers.

Цель исследования. Оценка результатов первого в России опыта применения ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE и ⁶⁸Ga-DOTANOC у пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) различных локализаций.

Материалы и методы. ПЭТ/КТ «всего тела» с ⁶⁸Ga-DOTATATE и ⁶⁸Ga-DOTANOC проведена 23 пациентам: 18 больным НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 3 с карциномами легких, у 2 имелся карциноидный синдром, локализация первичной НЭО была неизвестна. Интервал между ПЭТ/КТ составлял 1–2 дня. Оба радиофармпрепарата (РФП) вводились внутривенно струйно в дозе 1,5 МБк на 1 кг массы тела больного, но не менее 100 МБк, сканирование начиналось через 60 минут. Природа очагов патологической гиперфиксации одного или обоих РФП в сочетании с рентгенологическими находками в зоне накопления расценивалась нами как злокачественная. Значения стандартизованного показателя накопления РФП рассчитывались в граммах на миллилитр и нормировались по lean body mass.

Результаты. У 15 из 23 пациентов при ПЭТ/КТ с обоими трассерами выявлены очаги патологической гиперфиксации РФП, у 8 — не обнаружены. ⁶⁸Ga-DOTATATE суммарно показал 145 очагов, ⁶⁸Ga-DOTANOC — 132 (⁶⁸Ga-DOTATATE на 8,9% больше). В группе пациентов с НЭО ЖКТ ⁶⁸Ga-DOTATATE показал 127 очагов, ⁶⁸Ga-DOTANOC — 123; в группе с карциномами легких ⁶⁸Ga-DOTATATE показал 18 очагов, ⁶⁸Ga-DOTANOC — 9. В группе пациентов с неизвестной локализацией НЭО очагов не выявлено. У 7 пациентов (из группы НЭО ЖКТ) локализация первичной опухоли была неизвестна до ПЭТ/КТ, у 3 из них выявлены очаги патологического накопления обоих препаратов, указывающие на возможную локализацию первичной опухоли. Среднее значение SUV по всем локализациям очагов для ⁶⁸Ga-DOTATATE составило 6,95, для ⁶⁸Ga-DOTANOC 6,14 (у ⁶⁸Ga-DOTATATE на 11% выше). Идентичные ⁶⁸Ga-DOTATATE- и ⁶⁸Ga-DOTANOC-позитивные результаты отмечались у 9 (60%) пациентов. В 6 (40%) случаях данные ПЭТ/КТ не совпадали. Только ⁶⁸Ga-DOTATATE-позитивные очаги выявлялись у 2 пациентов, только ⁶⁸Ga-DOTANOC-позитивные — у 2, в 4 случаях наблюдались расхождения в количестве и локализации очагов. Результаты сочетанного применения двух РФП в 60% случаев не выявили различий в визуализирующих возможностях метода. В то же время у значительной (40%) части больных данные ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE и ⁶⁸Ga-DOTANOC не совпадали. Существенная разница между препаратами в количестве выявленных очагов в группе с карциномами легких вероятнее всего связана с малым количеством пациентов — 3.

Заключение. ⁶⁸Ga-DOTATATE имеет несколько большую диагностическую ценность, чем ⁶⁸Ga-DOTANOC при диагностике НЭО различных локализаций. Однако в некоторых случаях их совместное применение выглядит оправданным, так как два препарата позволяют визуализировать больше очагов, что дает более полную клиническую картину заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tlostanova M.S., Khodzhbekova M.M., Panfilenko A.A., Balabanova A.A., Kostenikov N.A., Shatik S.V., Zaitsev V.V., Sysoev D.S., Stanzhevsky A.A., Granov A.M. *Capabilities of combined positron emission and computed tomography in neuroendocrine tumor diagnostics: first experience of Russian synthesis module ⁶⁸Ga-DOTA-TATE*. Sovremennye tehnologii v medicine, 2016, Vol. 8 (4) pp. 51–58, <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.4.07>.
2. Емельянова Г.С. *К вопросу о нейроэндокринных опухолях* // Русский медицинский журнал. 2012. № 2. [Emel'yanova G.S. *K voprosu o nejroehndokrinnyh opuholyah*. Russkij medicinskij zhurnal, 2012, No. 2. (In Russ.).]

3. Wild D. et al. *Comparison of ^{68}Ga -DOTANOC and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT Within Patients with gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*. J. of Nuclear Medicine, 2013, Vol. 54, No. 3, March.
4. Haug A.R. *The Role of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in Suspected Neuroendocrine Tumors*. The Journal of Nuclear Medicine, 2012, Vol. 53, No. 11.

Сведения об авторах:

Носов Николай Алексеевич — врач отделения позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова»; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: mr.claus93@gmail.com;

Тлостанова Марина Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова»; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: tlostanova@mail.ru;

Станжевский Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова»; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: stanzhevsky@gmail.com.

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЭТ/КТ С ^{11}C -ХОЛИНОМ И ^{68}Ga -ПСМА У БОЛЬНЫХ БИОХИМИЧЕСКИМ РЕЦИДИВОМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОСТАТЭКТОМИИ

А. Ю. Пахомов, М. С. Тлостанова, А. А. Станжевский

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

В работе проведен сравнительный анализ чувствительности ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и ^{68}Ga -ПСМА у больных биохимическим рецидивом рака предстательной железы (РПЖ) после простатэктомии. Результаты сравнительного использования ^{11}C -холина и ^{68}Ga -ПСМА у таких пациентов продемонстрировали более высокую чувствительность метода при использовании последнего, что на данный момент предполагает нецелесообразность отказа от ^{11}C -холина в пользу ^{68}Ga -ПСМА.

COMBINED USE OF PET/CT WITH ^{68}Ga -PSMA AND ^{11}C -CHOLINE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER WITH BIOCHEMICAL RELAPSE AFTER PROSTATECTOMY

A. Yu. Pakhomov, M. S. Tlostanova, A. A. Stanzhevskii

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

A comparative analysis of sensitivity of PET/CT with ^{11}C -choline and ^{68}Ga -PSMA in patients with biochemical recurrence of prostate cancer (PC) after prostatectomy was carried out. The results of comparative use of ^{11}C -choline and ^{68}Ga -PSMA in these patients demonstrated a higher sensitivity of the method when using the latter, which currently suggests inadvisability of the withdrawal of ^{11}C -choline in favor of ^{68}Ga -PSMA.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ чувствительности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ^{11}C -холином у больных биохимическим рецидивом рака предстательной железы (РПЖ) после простатэктомии.

Материалы и методы. Обследованы 62 пациента с биохимическим рецидивом РПЖ после простатэктомии. Интервал между ПЭТ/КТ «всего тела» с ^{68}Ga -ПСМА и ^{11}C -холином составлял 1–2 дня. Оба радиофармпрепарата (РФП) вводились внутривенно струйно в дозе ^{68}Ga -ПСМА-2 МБк на 1 кг массы тела больного, ^{11}C -холин-3 МБк на 1 кг массы тела. Сканирование начиналось через 60 и 10 минут соответственно. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) варьировал от 0,2 нг/мл и до 47,0 нг/мл, медиана определилась на уровне 1,32 нг/мл. В связи с тем, что лишь малое количество пациентов повторно подвергаются оперативным вмешательствам, истинно положительными считались находки, когда выявлялись скинтиграфические и рентгенологические изменения, ложноположительными считались только ПЭТ-положительные находки при отсутствии структурных изменений, истинно отрицательными считались случаи, когда не выявлено ни структурных изменений, ни скинтиграфических, ложноотрицательными считались случаи, когда на фоне биохимического рецидива изменений выявлено не было.

Результаты. У 51 из 62 пациентов при ПЭТ/КТ с обоими трейсерами выявлены очаги патологической гиперфиксации РФП, у 11 — не обнаружены. Общее количество обнаруженных очагов составило 411 (380 при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА, 315 — при исследовании с ^{11}C -холином). Идентичные холин- и ПСМА-позитивные результаты определены у 28 (54,9%) больных. В 23 (45,1%) случаях данные ПЭТ/КТ не совпадали. Так, на фоне структурных изменений только холин-позитивные очаги определялись у 3 больных, только ПСМА-позитивные — у 3 пациентов, в 17 случаях наблюдались расхождения в количестве и локализации очагов. Всего истинно положительные результаты при исследовании с ^{68}Ga -ПСМА получены в 75,7% случаев, при исследовании с ^{11}C -холином — в 62,5% наблюдений.

Обсуждение. Результаты сочетанного применения двух РФП в 54,9% случаев не выявили различий в визуализирующих возможностях метода. В то же время у значительной (45,1%) части больных данные ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и ^{68}Ga -ПСМА, несмотря на явное превосходство последнего, не совпадали. Преимущество ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином отмечалось при диагностике местных рецидивов, с ^{68}Ga -ПСМА-при выявлении метастазов в кости и лимфоузлы. Кроме того, при исследовании с обоими РФП наблюдались ложноотрицательные данные.

Выводы. Результаты сочетанного использования ^{68}Ga -ПСМА и ^{11}C -холина у больных биохимическим рецидивом РПЖ после простатэктомии продемонстрировали более высокую чувствительность метода при выполнении сканирования с ^{68}Ga -ПСМА. На данный момент нецелесообразно отказываться от ^{11}C -холина в пользу ^{68}Ga -ПСМА, так как у обоих РФП есть как преимущества, так и недостатки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aparici C.M., Young S. *Functional Imaging for Prostate Cancer: Therapeutic Implications*. Seminars in nuclear medicine, 2012, Vol. 42.5, pp. 328–342. PMC. Web. 23 Aug. 2017.
2. Jadvar H., Gurbuz A., Li X. et al. *Choline autoradiography of human prostate cancer xenograft: effect of castration*. Mol. Imaging, 2008, Vol. 7, pp. 147–152. [PubMed: 19123985].
3. Kotzerke J., Prang J., Neumaier B. et al. *Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma*. Eur. J. Nucl. Med., 2000, Vol. 27, pp. 1415–1419. [PubMed: 11007527].
4. De Jong I.J., Pruim J., Elsinga P.H. et al. *^{11}C -choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer*. Eur. Urol., 2003, Vol. 44, pp. 38–38.
5. Reske S.N. *[^{11}C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumor stage and anti-androgenic therapy*. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2008, Vol. 35, pp. 1740–1741. [PubMed: 18566818].

Сведения об авторах:

Пахомов Андрей Юрьевич — врач отделения позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова»; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: pahomov.andrej@inbox.ru;

Тлостанова Марина Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова»; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: tlostanova@mail.ru;

Станжевский Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова»; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: stanzhevsky@gmail.com.

СРАВНЕНИЕ ПОДХОДОВ К ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ОЦЕНКИ ДИНАМИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПО ДАННЫМ ПЭТ-КТ

¹А. С. Субботин, ^{1,2}Н. Г. Афанасьева, ^{1,2}А. В. Важенин

¹Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, г. Челябинск, Россия

²Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

Разработанная в ПЭТ-центре ГБУЗ ЧОКЦОИЯМ альтернативная оригинальная методика, получившая наименование SURF (Standardized Uptake value Referencing to Fat tissue), позволяет проводить оценку динамики проводимого

лечения. Методика SURF может являться перспективным способом оценки ответа лимфомы Ходжкина на проведенное лечение, однако требуется изучение преимуществ и недостатков данного подхода на больших группах пациентов. Работа проведена для оценки возможностей методики SURF в определении характеристик ответа опухолевой ткани на проведенное лечение, оценки преимуществ и недостатков шкалы Deauville и методики SURF. Использование методики SURF может позволить эффективнее отбирать пациентов, нуждающихся в более интенсивном динамическом наблюдении.

COMPARISON OF APPROACHES FOR OBJECTIFICATION OF TREATMENT EFFICACY OF HODGKIN'S LYMPHOMA BY MEANS OF PET-CT

¹A. S. Subbotin, ^{1,2}N. G. Afanasjeva, ^{1,2}A. V. Vazhenin

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

²South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

The alternative original technique developed in the PET-center of Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, named SURF (Standardized Uptake value Referencing to Fat Tissue), allows to evaluate effectiveness of treatment. SURF technique may be promising in evaluating of Hodgkin's lymphoma response to treatment, but it is necessary to study the advantages and disadvantages of this approach in large groups of patients. The work was carried out to evaluate possibilities of SURF technique in determining characteristics of tumor tissue response to treatment, assessing advantages and disadvantages of Deauville scale and SURF methodology. Use of SURF technique allows more effective selection of patients requiring more intensive follow up.

Введение. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики лимфомы Ходжкина является ПЭТ-КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой. Одна из целей проведения ПЭТ-КТ — оценка динамики лечения, которая наилучшим образом отражается уменьшением метаболической активности опухолевой ткани [1, 2]. Однако одним из условий грамотной интерпретации характеристик ответа опухоли на проведенное лечение является объективность оценки полученных данных. Визуальная оценка по цветовым шкалам слишком субъективна, величина показателя SUV зависит от большого количества факторов, не все из которых могут быть учтены при проведении повторных ПЭТ-КТ исследований [3]. Объективность оценки эффективности проведенного лечения повышается при использовании пятибалльной шкалы Deauville, основанной на соизмерении метаболической активности пула крови, паренхимы печени и патологических очагов. Таким образом, с довольно высокой точностью разграничиваются случаи продолженного роста и отсутствия жизнеспособной опухолевой ткани. Применение критериев Deauville позволяет клиническим онкологам принимать решение о дальнейшей тактике ведения пациента. Оценка характеристик ответа опухолевой ткани с применением критериев Deauville отличается простотой проводимых расчетов [4–7]. Тем не менее шкала Deauville имеет ряд недостатков. Шкала Deauville неприменима в случае диффузного поражения паренхимы печени (хронические вирусные или токсические гепатиты, поражение при лимфоме, другие заболевания с поражением паренхимы печени). Использование шкалы Deauville осложняется возможностью изменения метаболической активности паренхимы печени при проведении химиотерапии, обусловленным токсическим воздействием лечения. Целесообразность разделения 1 и 2 баллов по шкале Deauville вызывает сомнения. Отсутствуют жесткие критерии размещения и параметров областей интереса при проведении измерений для оценки динамики по данной методике, что может приводить к варьированию результатов измерения, в зависимости от места размещения области интереса, способных исказить полученные результаты. Шкала Deauville имеет широкий интервал неопределенного результата, соответствующий 3 баллам [7].

В ПЭТ-центре ГБУЗ ЧОКЦОЯМ была разработана альтернативная оригинальная методика оценки динамики проводимого лечения, получившая наименование SURF (Standardized Uptake value Referencing to Fat tissue). Подход основан на соизмерении метаболической активности патологического очага и фоновой метаболической активности, в качестве которой условно принимается метаболическая активность подкожной жировой клетчатки.

Цель исследования. Оценка возможностей методики SURF в определении характеристик ответа опухолевой ткани на проведенное лечение, оценка преимуществ и недостатков шкалы Deauville и методики SURF.

Материалы и методы. Для оценки метаболической активности клетчатки измерялся показатель SUV_{mean} в областях интереса диаметром 5 мм, локализованных в интактной подкожной жировой клетчатке, не содержащих сосуды, кожу, фасции, мышцы. Для измерений оптимален выбор подкожной клетчатки поясничной области, бедер. Требовалось проведение 4–6 измерений. Затем производился расчет среднего арифметического полученных значений метаболической активности, которое является делителем для значений SUV_{max} патологических очагов. Трактовка результатов осуществлена следующим образом: если отмечается превышение метаболизма патологического очага относительно фона в 5 раз и менее, определяется отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани, если в 10 раз и менее, определяется отсутствие признаков жизнеспособной опухолевой ткани, метаболизм соответствует реактивным воспалительным изменениям, если превышение метаболизма относительно фона составляет 10,1–20 раз, результат следует считать неопределенным, при более чем 20-кратном превышении фоновой метаболической активности патологический очаг содержит резидуальную жизнеспособную опухолевую ткань.

Результаты. В 80% случаев при определении динамики лечения лимфомы Ходжкина были достоверно определены пациенты с наличием или отсутствием жизнеспособной опухолевой ткани (4–5 и 1–2 балла соответственно), при этом неопределенный результат (3 балла) выявлен у 21 (20%) пациента. Из них жизнеспособная опухолевая ткань имела у 6 пациентов, что составило 29% неопределенных результатов.

Оценка по методике SURF также была безошибочной в случаях наличия категорий, соответствующих наличию или отсутствию жизнеспособной опухолевой ткани. Интервал неопределенного результата (SURF в диапазоне 10,1–20,0) определен у 12 (11%) пациентов, у 5 (42%) из них имела жизнеспособная опухолевая ткань.

Таким образом, методика SURF не только позволяет определять динамику лечения у пациентов с поражением печени, но и сокращать интервал неопределенного результата, позволяя эффективнее отбирать пациентов, нуждающихся в усиленном динамическом наблюдении.

Оценка динамики лечения по данным методики SURF более сложна, поскольку требует большего количества арифметических действий при расчете характеристик ответа опухолевой ткани (минимально 8 простых арифметических действий, из них 5 измерений, 1 расчет среднего арифметического, 1 деление, 1 сравнение). Шкала Deauville была проще в использовании (минимальное количество простых арифметических действий — 4, 3 измерения и 1 сравнение).

Выводы. Методика SURF может являться перспективным способом оценки ответа лимфомы Ходжкина на проведенное лечение, однако требуется изучение преимуществ и недостатков данного подхода на больших группах пациентов. Использование методики SURF возможно при наличии поражения печени у пациента. Использование методики SURF может позволить эффективнее отбирать пациентов, нуждающихся в более интенсивном динамическом наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A. et al. *The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale.* Haematologica, 2014, Vol. 99 (6), pp. 1107–1113.
- Асланиди И.П., Мухортова О.В., Катунина Т.А., Демина Е.А. *Клиническое применение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в онкогематологии — преимущества и ограничения* // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2016. № 4. С. 49–60. [Aslanidi I.P., Muhortova O.V., Katunina T.A., Demina E.A. *Klinicheskoe primeneniye pozitronno-ehmissionnoy tomografii, sovmeshchennoy s komp'yuternoy tomografiej, v onkogematologii — preimushchestva i ogranicheniya.* Vestnik RONC im. N.N. Blohina, 2016, No. 4, pp. 49–60 (In Russ.).]
- Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и др. *Особенности метаболической ПЭТ-визуализации у больных лимфомами* // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2011. Т. 4. № 1. С. 1–9. [Aslanidi I.P., Muhortova O.V., Shurupova I.V. et al. *Osobennosti metabolicheskoy PEHT-vizualizacii u bol'nyh limfomami.* Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika, 2011, Vol. 4, No. 1, pp. 1–9. (In Russ.).]
- Cheson B.D. *Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification.* Chinese Clinical Oncology, 2015, Vol. 4 (1), p. 5. doi:10.3978/j.issn.2304-3865.2014.11.03.
- Асланиди И.П., Мухортова О.В., Катунина Т.А. и др. *Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах*

- // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015. № 8 (1). С. 13–25. [Aslanidi I.P., Muhortova O.V., Katunina T.A. et al. *Sovremennye aspekty primeneniya pozitronno-ehmissionnoj tomografii pri limfomah*. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika, 2015, No. 8 (1), pp. 13–25 (In Russ.).]
6. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S. et al. *International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers*. J. Nucl. Med., 2013, Vol. 54 (5), pp. 683–690.
7. Ходжибекова М.М., Станжевский А.А. *Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в ранней оценке химиотерапевтического лечения больных злокачественными лимфомами: сравнение визуальных и количественных критериев* // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2016. № 4. С. 102–108. [Hodzhibekova M.M., Stanzhevskij A.A. *Sovmeshchennaya pozitronno-ehmissionnaya i komp'yuternaya tomografiya v rannej оценке himioterapevticheskogo lecheniya bol'nyh zlokachestvennyimi limfomami: sravnenie vizual'nyh i kolichestvennyh kriteriev*. Vestnik RONG im. N. N. Blohina, 2016, No. 4, pp. 102–108 (In Russ.).]

Сведения об авторах:

Субботин Алексей Сергеевич — врач отделения радионуклидной диагностики (центр позитронной эмиссионной томографии) ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; e-mail: acsubbotin@yandex.ru;

Афанасьева Наталья Геннадьевна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики (центр позитронной эмиссионной томографии), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 76; e-mail: ngafanasjeva@yandex.ru;

Важенин Андрей Владимирович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 76; e-mail: vav222@mail.ru.

ПЛАНИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТОДАМИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

¹В. Ю. Сухов, ²С. П. Воробьева, ³К. Л. Заплатников

¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

³Клиника ядерной медицины, Нюрнберг, Германия

^{99m}Tc-EC20 представляет собой визуализирующий агент, имеющий сродство с фолатными рецепторами (ФР). ФР экспрессируются при множестве эпителиальных раков, причем более поздние стадии заболевания часто экспрессируют ФР интенсивнее, чем ранние. Цель исследования заключалась в том, чтобы определить процент опухолей, которые накапливают ^{99m}Tc-EC20 *in vivo*, и сравнить поглощение ^{99m}Tc-EC20 с анализом экспрессии ФР в иммуногистохимии в биоптатах опухолевой ткани. Результаты скинтиграфии с ^{99m}Tc-EC20 предполагают эффективность терапии, направленной на ФР.

NUCLEAR MEDICINE IN TARGET THERAPY PLANNING AND THERAPY EFFICACY ASSESSMENT

¹V. Yu. Sukhov, ²S. P. Vorobieva, ³K. L. Zaplatnikov

¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Dispensary, St. Petersburg, Russia

³Clinic of Nuclear Medicine, Nurnberg, Germany

^{99m}Tc-EC20 is a folate receptor (FR)-targeted imaging agent. FR is expressed on a variety of epithelial cancers, with advanced cancers often expressing FR at significantly higher levels than earlier stages of the disease. The goals of study were to determine the percentages tumors that accumulate ^{99m}Tc-EC20 *in vivo* and to correlate ^{99m}Tc-EC20 uptake with immunohistochemistry (IHC) analysis of FR expression in available biopsied tumor tissue. ^{99m}Tc-EC20 scintigraphy indicates that the patient is likely to benefit from FR-targeted therapy.

Введение. Новое направление лечения онкологических заболеваний — целевая (целенаправленная, таргетная) терапия подразумевает идентификацию молекулярной цели на поверхности или в составе опухоли, на которые могут оказать определенное воздействие препараты их соответствующих групп онкостатиков. Фолатные рецепторы (ФР) альфа избирательно сверхэкспрессируются в некоторых эпителиальных опухолях, особенно эндометрия, почек и карциномы молочной железы (и даже в нескольких неэпителиальных злокачественных опухолях), и, в частности, ФР сверхэкспрессируются более чем в 90% случаев рака яичников.

В настоящее время уже существует несколько препаратов на основе фолиевой кислоты для терапевтического воздействия на систему ФР опухолевых клеток. Молекулярные таргетные препараты, находящиеся в клинической разработке, включая алкалоид-связанный фолат ЕС145, уже показали свою эффективность. Начальные диагностические исследования, проведенные до и после лечения с применением ЕС145 в рамках исследования NCT00507741, включали ОФЭКТ-сканирование и обработку данных на аппаратах E.cam (Siemens, USA) и КИД ФРМ «Врач» (НИПК «Электрон», Россия) с ФР специфичным меченным технецием агентом для визуализации ЕС20 (Endocyte, Inc., USA) для того, чтобы оценить, насколько коррелируют результаты сканирования с ответом на последующую терапию ЕС145.

Материалы и методы. 21 пациенток с диагнозом рак яичников прошли обследование с ^{99m}Tc-EC20. Независимо от характера поглощения ЕС20 для каждой опухоли (очаговый, диффузный, диффузно-очаговый) классификация патологического накопления осуществлялась как положительная (+) или отрицательная (-). По окончании терапии ЕС145 всем пациентам были присвоены баллы. После завершения исследования ретроспективный анализ позволил распределить пациентов на три группы — категории: ЕС20++ (100% от опухолевых очагов ЕС20 положительных); ЕС20+ (1–99% положительных); и ЕС20- (0% положительных). На основании RECIST, общий ответ в когорте пациентов (ООП) и скорость контроля над опухолью (стабилизация заболевания или регресс) сравнивали между тремя группами.

Результаты. В общей сложности оценены 152 очага поражений. ЕС20+ поражения имели большую вероятность ответа по сравнению с ЕС20- поражениями (p=0,0027). При RECIST анализе отдельных пациентов повышение активности захвата ЕС20 составляло 58%, 38% и 34% для ЕС20++, ЕС20+, и ЕС20- пациентов соответственно (контроль над заболеванием независимо от статуса группы ЕС 20–42,2%). В соответствии с анализом показателя контроля над заболеванием общий эффективный ответ в подгруппе ЕС20++ составил 14%, что является самым высоким по сравнению с двумя другими группами, где этот показатель был около 0%. В подгруппе пациентов, получавших менее интенсивное лечение (т.е. ≤3 курсов лечения), контроль над заболеванием был осуществлен в группе ЕС20++ в 86% случаев, против 50% и 0% при ЕС20+ и ЕС20- групп соответственно. Общая выживаемость для подгруппы ЕС20++, что по сравнению с объединенной подгруппой ЕС20+ и ЕС20- пациентов. Результаты показывают сильные тренды для большей выживаемости в ЕС20++ группе (отношение рисков=0,46; p=0,071). Медиана общей выживаемости в ЕС20++ пациентов составила 63,4 нед против 23,1 нед в сочетании ЕС20+ / ЕС20- групп.

Выводы. Представленные результаты очевидно демонстрируют, что использование направленных таргетных на ФР препаратов типа ЕС20 для их визуализации определяют пациентов с раком яичников, которые наиболее вероятно смогут быть эффективно излечены с помощью препаратов, аналогичных ЕС145.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Holm J. et al. *Folate Receptor of Human Mammary Adenocarcinoma*, Apmis, Wiley Interscience, DK, 1994, Vol. 102, No. 6, pp. 413–419, XP009070950, ISSN: 0903-4641, doi: 10.1111/J.1699-0463.1994.TB04892.X.
- Reddy J.A. et al. *Preclinical evaluation of ^{99m}Tc-EC20 for imaging folate receptor-positive tumors*. Journal of Nuclear Medicine, 2004, Vol. 45, No. 5, pp. 857–866, ISSN: 0161-5505.
- Wang S. et al. *Synthesis, Purification, and Tumor Cell Uptake of ⁶⁷Ga — Deferoxamine — Folate, a Potential Radiopharmaceutical for Tumor Imaging*. Bioconjugate Chem., 1996, Vol. 7 (1), pp. 56–62, XP002181423.
- Mathias C.J. (1) et al. *Tumor-selective radiopharmaceutical targeting via receptor-mediated endocytosis: Evaluation of a gallium-67 labeled folate — deferoxamine conjugate*. Journal of Nuclear Medicine, 1995, Vol. 36, No. 5, Suppl., p. 68.

Сведения об авторах:

Сухов Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: soukhov@mail.ru;

Воробьева Светлана Петровна — заведующая лабораторией радионуклидной диагностики Городского клинического онкологического диспансера;

198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: spvorob@mail.ru;

Заплатников Константин Леонидович — доктор медицины, руководитель Клиники ядерной медицины, Deutschland; 90471, Nürnberg, Breslauer Straße 201; e-mail: k.zaplatnikov@t-online.de.

РАДИОТЕРАПИЯ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БЛЕОМИЦИНА: НАРУШЕНИЯ РЕПАРАЦИИ ДНК В СТАРЕЮЩИХ КЛЕТКАХ

^{1,2}Д. В. Фирсанов, ²Л. В. Соловьева, ¹В. Ю. Сухов, ²М. П. Светлова

¹Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никитина МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

²Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Старение считается фактором риска при проведении радиохимиотерапии. В связи с этим важным является понимание возраст-зависимых изменений в эффективности репарации ДНК в нормальных клетках после действия химиолучевых терапевтических агентов. Заболеваемость злокачественными плоскоклеточными опухолями головы и шеи (ГШ) составляет около 15% от общего числа случаев рака. Цитотоксические препараты, в том числе Блеомицин, широко используются в качестве радиомиметиков при проведении лучевой терапии (ЛТ), поскольку при лечении этой патологии они вызывают повреждение клеток, аналогичное ионизирующему излучению. При злокачественных клеточных карциномах ГШ Блеомицин в основном используется в сочетании с лучевой терапией. Поскольку этот тип рака чаще всего диагностируется у пациентов старше 50 лет, крайне важно уменьшить дозу химиотерапевтического агента или облучение нормальных тканей, при котором эффективность репаративных процессов может уменьшаться с возрастом. Наши данные указывают на необходимость оптимизации химиолучевой терапии у «возрастных» пациентов с целью снижения нежелательных эффектов на нормальную ткань.

RADIOTHERAPY AFTER BLEOMYCINE CHEMOTHERAPY: IMPAIRED REPARATION OF DNA IN SENESCENT CELLS

^{1,2}D. Firsanov, ²L. Solovieva, ¹V. Sukhov, ²M. Svetlova

¹Nikiforov ARCER of EMERCOM Russia, St. Petersburg, Russia

²Institute of Cytology of RAS, St. Petersburg, Russia

Aging could be considered as a health risk factor during chemotherapy treatment. Therefore, it is important to estimate age-related changes in the effectiveness of DSB repair in normal cells after radiation and drug's action. Incidence of malignant squamous tumors of the head and neck (H&N) is about 15% of total cancers. Cytotoxic drugs, including Bleomycin as radiomimetic before radiation therapy (RT), are widely used in treatment of these pathology for it causes similar damage in cells as ionizing radiation. In H&N squamous cell carcinomas Bleomycin is mainly used in combination with radiation therapy. As this type of cancer mostly diagnosed in patients over 50 yrs, it's crucial to reduce the dose of a chemotherapeutic agent or radiation exposure to normal tissues, in which the effectiveness of reparative processes may decrease with age. Our data indicates the need to optimize chemotherapy and/or radiation exposure treatment in eldest patients to reduce the undesired effects on normal tissue.

Введение. Злокачественные плоскоклеточные опухоли области головы и шеи (ГШ) в общей структуре онкологической заболеваемо-

сти составляют около 15%. В лечение этих патологий широко применяются цитотоксические препараты, в том числе блеомицин, который является радиомиметиком, вызывающий в клетках повреждения схожие с действием ионизирующей радиации, и часто сочетающиеся и/или предваряющие лучевую терапию. При плоскоклеточном раке ГШ блеомицин используется в основном в сочетании с лучевой терапией. Учитывая, что данный тип рака наблюдается у пациентов старше 50 лет, актуальным является вопрос снижения дозы как химиотерапевтического препарата, так и лучевой нагрузки на нормальные клетки, в которых с возрастом может снижаться эффективность репаративных процессов.

Цель исследования. Изучение эффективности репарации двунитевых разрывов ДНК в молодых и стареющих фибробластах грызунов после блеомицина.

Материалы и методы. Использовались первичные фибробласты сирийских хомячков, подвергающихся преждевременному старению в нормальных условиях культивирования. Блеомицин сульфат (Sigma-Aldrich) в конечной концентрации 50 мкг/мл применялся для индукции двунитевых разрывов ДНК (ДР), алогичных радиационным повреждениям. Эффективность репарации ДР оценивалась методом лазерной сканирующей конфокальной микроскопии после иммуноцитохимического окрашивания препаратов клеток антителами на фосфорилированную форму гистона H2AX (гамма-H2AX).

Результаты. Молодые клетки обладали большей скоростью элиминации фокусов гамма-H2AX после действия блеомицина и ионизирующей радиации по сравнению с неделящимися стареющими клетками. В то же время в стареющих клетках наблюдалась замедленная динамика рекрутирования других белков репарации (53BP1, фосфо-ATM, фосфо-DNA-РК) к местам ДР ДНК (фокусам гамма-H2AX).

Заключение. Наши данные демонстрируют нарушенную репарацию ДР ДНК в стареющих клетках после введения блеомицина и/или облучения, что свидетельствует о необходимости оптимизации дозы препарата и/или лучевого воздействия при лечении возрастных пациентов с целью снижения нежелательных последствий его действия на нормальные ткани.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eisenberg D., Marcotte E.M., Xenarios I., Yeates T.O. *Protein function in the post-genomic era*. Nature, 2000, Vol. 405, pp. 823–826.
2. Aouida M., Ramotar D. *A new twist in cellular resistance to the anticancer drug bleomycin-A5*. Curr. Drug. Metab. 2010, Vol. 11, pp. 595–602.
3. Firsanov D., Solovieva L., Mikhailov V., Svetlova M. *Methods for detection of DNA damage*. Genome Stability. Cambridge: Elsevier Inc., 2016, Ch. 37, pp. 635–647.

Сведения об авторах:

Фирсанов Денис Владимирович — кандидат биологических наук, заведующий ЛДОРБ отдела ядерной медицины ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никитина» МЧС России; 190044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2; младший научный сотрудник лаборатории радиационной цитологии Института цитологии РАН; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: dfirsanov@gmail.com;

Соловьева Людмила Васильевна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории радиационной цитологии Института цитологии РАН; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: lvsolovieva@gmail.com;

Сухов Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделом ядерной медицины ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никитина» МЧС России; 190044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2; e-mail: soukhov@mail.ru;

Светлова Марина Павловна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории радиационной цитологии Института цитологии РАН; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: svetlova.mp@gmail.com.