

УДК: 614.876; 628.5; 539.1; 53.047; 616.1; 615.015.3



Научно-практический опыт применения РФЛП в условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

©2021. П.И. Крживицкий¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

e-mail: krzh@mail.ru

Радионуклидная диагностика и терапия открытыми радионуклидными источниками являются одним из наиболее перспективных и динамично развивающихся направлений в современной онкологии. В докладе представлены основные достижения одного из ведущих отделений радионуклидной диагностики в России – Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова – в отношении как научных, так и клинических результатов использования новой гибридной аппаратуры в повседневной клинической практике. Продемонстрированы возможности и преимущества использования гибридных аппаратов ОФЭКТ-КТ и ПЭТ-КТ в диагностике рака различной локализации, оценке степени его распространенности и возможности контроля результатов терапии. Освещены проблемы, связанные с необходимостью вовлечения в практику новых радиофармацевтических лекарственных средств. Обоснована необходимость упрощения нормативных документов, регламентирующих применение современных терапевтических радионуклидных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: радионуклидная диагностика; радиофармацевтические препараты; ОФЭКТ; ПЭТ; технеций; контроль качества РФП

DOI: 10.17816/phf71779/2713-157X-2021-1S-3-26-31

СОКРАЩЕНИЯ:

ОФЭКТ – однофотонный эмиссионный компьютерный томограф;
КТ – компьютерный томограф;
ПЭТ – позитронно-эмиссионный томограф;
МРТ – магнитно-резонансный томограф;
РФП – радиофармацевтические препараты;
МИБИ – метоксиизобутилизонитрил;
ГМПАО – гексаметиленпропиленаминоксим;
ДТПА – диэтилентриаминпентаацетат;
МАО – агрегированный альбумин;
ДМСА – 2, 3-димеркаптоянтарная кислота;
ПСМА – простатический специфический мембранный антиген;
МИБГ – метайодбензилгуанидин;
НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр;
FDG – фтордезоксиглюкоза;
FES – фторэстрадиол;
FDOPA – фтордигидроксифенилаланин;
DOTA – додекановая тетрауксусная кислота.



Рис. 1. ОФЭКТ-КТ
Fig. 1. SPECT-CT

Радионуклидная диагностика и терапия открытыми радионуклидными источниками являются одним из наиболее перспективных и динамично развивающихся направлений в современной онкологии. В настоящее время главные направления развития ядерной медицины в плане радионуклидной диагностики:

1. Создание новых трейсеров и радиофармацевтических препаратов. В настоящее время исследования показали, что практически любую молекулу можно пометить изотопом. Главное, чтобы это было клинически эффективно, значимо и экономически целесообразно.

2. Использование гибридных и специализированных технологий. Создание и применение гибридных аппаратов ПЭТ-КТ, ОФЭКТ-КТ, ПЭТ-МРТ, ОФЭКТ-МРТ [1–11].

В России обеспечение медицинских центров аппаратурой более или менее налажено. Не только в крупных городах, но даже и в регионах, установлено достаточно много гибридного оборудования. Например, однофотонных эмиссионных компьютерных томографов, совмещенных с рентгеновской компьютерной томографией.

Несколько хуже обстоят дела с обеспечением радиофармпрепаратами. Далеко не все имеющиеся сегодня на рынке РФП доступны клиникам.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ АППАРАТУРОЙ

Рассмотрим ситуацию с обеспечением гибридными аппаратами на примере отделения радионуклидной диагностики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова. Ранее в распоряжении специалистов отделения имелся обычный однофотонный эмиссионный компьютерный томограф. В 2013 г. был установлен аппарат, который представляет собою сочетание однофотонного эмиссионного компьютерного томографа с рентгеновским компьютерным томографом – ОФЭКТ-КТ.

Значение такого аппарата ярко демонстрируют результаты деятельности отделения. За восемь лет с момента установки ОФЭКТ-КТ число обследованных больных увеличилось с 4483 до 6717 человек, а число выполненных исследований – с 4616 до 10047.

Эффективность работы возросла за счет повышения информативности выполняемых исследований. Надо помнить, что ПЭТ позволяет детектировать количество вещества на уровне пикомолярной концентрации (10⁻¹²), ОФЭКТ – на уровне наномолярной (10⁻⁹). Магниторезонансная и компьютерная томографии уступают в чувствительности, но зато их разрешающая способность менее 0,5 мм, в то время, как у ПЭТ – 3–6 мм, а у ОФЭКТ – 4–8 мм. То есть область действия для ПЭТ/ОФЭКТ – функци-



Рис. 2. Специализированная гамма-камера для диагностики рака молочной железы
Fig. 2. Specialized gamma camera for the detection of breast cancer

ональная/молекулярная/метаболическая визуализация, для КТ/МРТ – структурная/морфологическая визуализация. При совмещении этих технологий получается комбинация высокой чувствительности с высокой разрешающей способностью. Что и повышает информативность исследований, а стало быть, и эффективность диагностики и дальнейшего лечения.

В 2020 году в отделении был установлен новый прибор ОФЭКТ-КТ, следующей генерации. Он

позволяет считать стандартизированные уровни захвата, т.е. проводить количественную оценку используемых радиофармпрепаратов. Это, в свою очередь, дает возможность сделать первый шаг в планировании проведения радионуклидной терапии в будущем.

Еще одним шагом к развитию ядерной медицины в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова стало появление специализированной гамма-камеры (рис 2). В ней использован новый цифровой детектор кадмий-цинк-теллур. Он дает возможность увеличить чувствительность прибора и снизить дозу РФП в 3-4 раза, и имеет пространственное разрешение 4–6 мм. Это позволяет в некоторых исследованиях двигаться в сторону ранней диагностики, не боясь облучить пациента.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТАМИ

Основные РФП, используемые в мировой онкологии для однофотонных методов диагностики, созданы на основе технеция (99m Tc-Бромезида, 99m Tc-Технемаг, 99m Tc-Коллоид, 99m Tc-ДМСА, 99m Tc-ДТПА, 99m Tc-МИБИ, 99m Tc-МАО, 99m Tc Фосфаты, 99m Tc ГМПАО (Теоксим), (99m Tc) Октреотид, (99m Tc) ПСМА) и йода (123/131 Натрия йодид, 123/131 йод МИБГ). Практически все эти препараты используются в работе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

Самая новая разработка – перспективный РФП, меченный технецием, (99mTc) ПСМА, предназначенный для диагностики рака предстательной железы. Он уже появился на Западе, но пока еще – не в России.

Что дают такие препараты, можно продемонстрировать на примере меченного технецием коллоидного препарата 99m Tc-Коллоид для диагностики сигнальных лимфоузлов. Он позволяет хирургам удалить нужный лимфоузел, затем гистологи его исследуют, и это дает возможность выявить метастазы размерами 0,2–2 мм, которые другими методами не фиксируются.

Большая часть существующих РФП для биопсии сигнальных лимфатических узлов – иностранного производства. Есть и российские разработки. Однако сегодняшнее состояние таково:

1. Препарат «Нанотех» прошел клинические испытания, но пока не зарегистрирован в реестре лекарственных средств.

2. Препарат «Технефит» используется только офф-лейбл (по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению). Соответственно, поскольку он отсутствует в инструкциях по применению, он не может быть использован в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

3. Препарат «Алотех». Первые статьи о клиническом применении его были опубликованы еще в 2015 году [12]. Препарат себя прекрасно зарекомендовал. Но на рынке его нет, и в реестр он не внесен.

Что касается РФП, используемых для ПЭТ, то их также достаточно много. Опять же. Перечислим ос-

новные: ^{18}F -FDG, ^{18}F -Fluoride, ^{18}F -FES, ^{18}F -FDOPA, ^{11}C -Metionin, ^{11}C -Choline, ^{68}Ga -PSMA, ^{68}Ga -DOTA.

Те центры, в которых есть циклотроны, могут себе позволить использовать эти радиофармпрепараты. Но если в клинике есть свой ПЭТ-томограф, но нет циклотрона, купить она, фактически, может только ^{18}F -FDG. Очевидно, есть проблема с лицензированием этих РФП на продажу.

Если говорить о приготовлении РФП в обычном отделении радионуклидной диагностики, нужно выделить одну проблему – проблему контроля качества. Например, в отделении радионуклидной диагностики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова имеется гамма-скан, который позволяет посмотреть радиохимическую чистоту препарата. Однако в отечественных инструкциях по холодному набору для РФП нет информации о том, как проверять их

радиохимическую частоту. При том, что на импортных препаратах это указано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перед российской радионуклидной диагностикой, таким образом, стоит несколько основных вопросов. Необходимо:

1. Упростить включение фармсубстанций в реестр лекарственных средств и готовить препараты непосредственно в отделении с должным контролем качества (радиохимической чистоты).
2. Упростить регистрацию радиофармацевтических лекарственных средств.

Либо нужно предоставить отделениям радионуклидной диагностики возможность получать в необходимых количествах и номенклатуре уже готовые РФП от тех организаций, которые обладают всеми компетенциями и возможностями по их производству и регистрации.

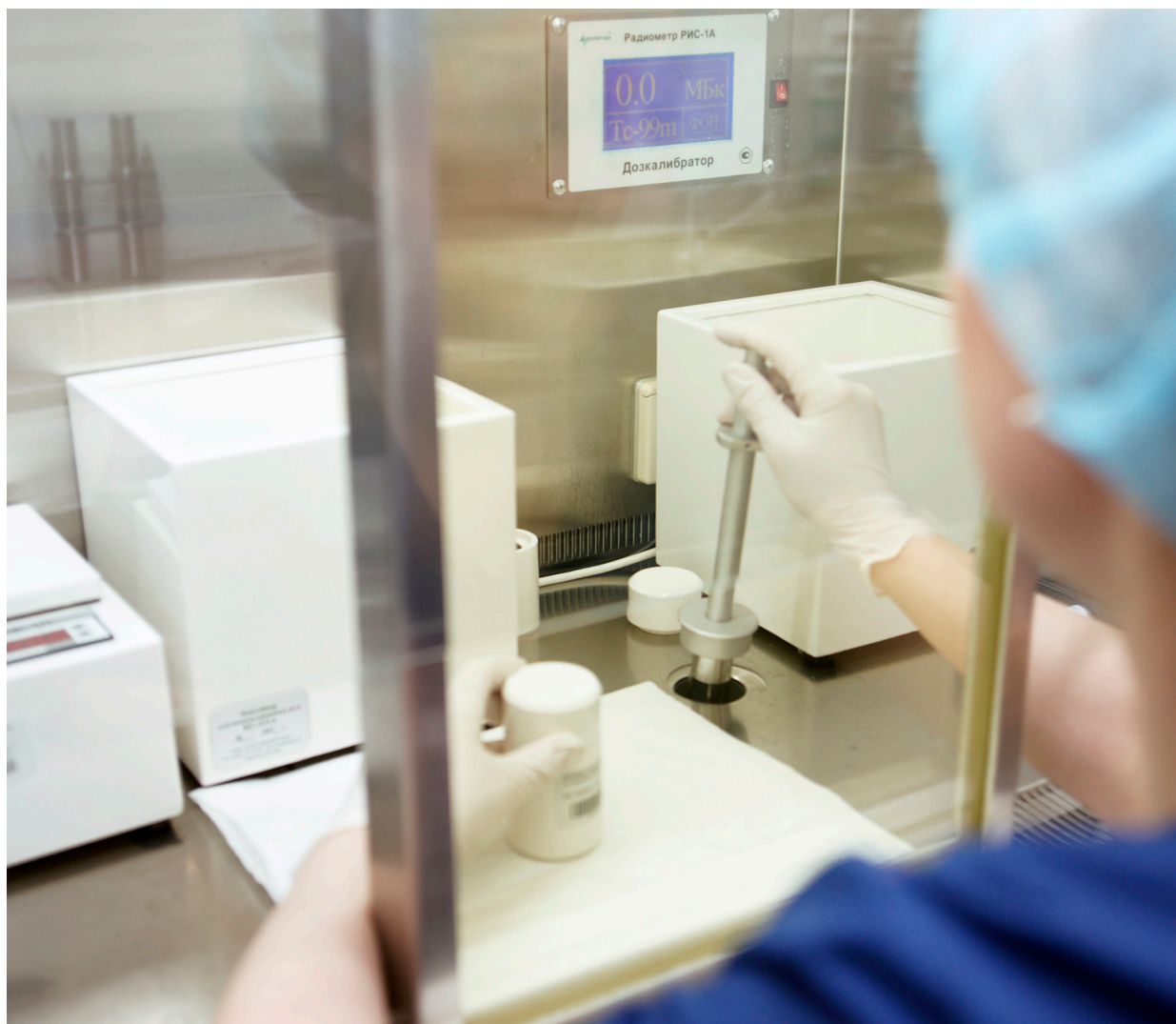


Рис. 3. Приготовление РФП в радиохимическом боксе
Fig. 3. Preparation of radiopharmaceuticals in the radiochemical box

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nanni C., et al. FDG PET in oncology: a real change in therapeutic strategy? // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2003. – Vol. 31. – № 2. – P. 340.
2. Leitha T., Staudenherz A. Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging. In: Saba L, editor. *Computed Tomography-Clinical applications*. – Viena: InTech, 2012. – P. 269–292.
3. Israel O., Goldsmith S.J. Hybrid SPECT/CT Imaging in Clinical Practice. – New York: Informa healthcare press, 2006. – P. 15–18.
4. Halperin C.E. *Principles and Practice of Radiation oncology* 6th. Ed. – Philadelphia: Wolters Kluwer-Lippincot Williams&Wilkins, 2013. – P. 568–590.
5. Тютин Л.А., Станжевский А.А., Рыжкова Д.В. [и др.]. Позитронно-эмиссионная томография с ФДГ и динамическая контрастная магнитно-резонансная томография в диагностике рака молочной железы // *Радиология-практика*. – 2003. – № 4. – С. 14–19. [Tyutin L.A., Stanzhevskij A.A., Ryzhkova D.V. [i dr.]. Pozitronno-emissionnaya tomografiya s FDG i dinamicheskaya kontrastnaya magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike raka molochnoj zhelezy // *Radiologiya-praktika*. – 2003. – № 4. – S. 14–19. (In Russ.)]
6. Ринк П.А. *Магнитный резонанс в медицине* / пер. с англ. Д.В. Устюжанина; под ред. В.Е. Синицына. – Oxford: Blackwell, Scientific Publications, 1995. – 247 с. [Rink P.A. *Magnitnyj rezonans v medicine* / per. s angl. D. V. Ustyuzhanina; pod red. V. E. Sinicyna. – Oxford: Blackwell, Scientific Publications, 1995. – 247 s. (In Russ.)]
7. Прокоп М., Галански М. *Спиральная и многослойная компьютерная томография: учебное пособие: в 2 т. / пер. с англ.; под общ. редакцией А.В. Зубарева и Ш.Ш. Шотемора*. – Москва: МЕДпресс-информ, 2006-2007. – Т. 2. – 712 с. [Prokop M., Galanski M. *Spiral'naya i mnogoslojnaya komp'yuternaya tomografiya: uchebnoe posobie: v 2 t. / per. s angl.; pod obshch. redakciej A.V. Zubareva i SH.SH. SHotemora*. – Moskva: MEDpress-inform, 2006-2007. – Т. 2. – 712 s. (In Russ.)].
8. Наркевич Б.Я., Костылев В.А. *Физические основы ядерной медицины*. – Москва: АМФ-Пресс, 2001. – 59 с.
9. Krzhivitskii P.I., Novicov S.N., Kanaev S.V., et al. The use of single-photon emission computed tomography-computed tomography in patients with breast cancer // *Nucl Med Comm*. – 2019. – Vol. 40. – № 2. – P. 169. DOI: 10.1097/mnm.0000000000000954
10. Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий С.Н. [и др.] Возможности ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у больных раком молочной железы // *Вопр. онкол.* – 2014. – № 2. – С. 51–56. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krzhivickij S.N. [i dr.] *Vozmozhnosti OFEKT-KT v diagnostike opuholevogo porazheniya podmyshechnyh limfouzlov u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy* // *Vopr. onkol.* – 2014. – № 2. – S. 51–56. (In Russ.)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2014-60-2-51-56.
11. Рыжков А.Д., Яковлева Л.П., Крылов А.С. [и др.] Преимущество комбинированной ОФЭКТ/КТ в диагностике метастазов в костях // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2017. – Т. 98. – № 5. – С. 251–255. [Ryzhkov A.D., Yakovleva L.P., Krylov A.S. [i dr.] *Preimushchestvo kombinirovannoj OFEKT/KT v diagnostike metastazov v kostyah* // *Vestnik rentgenologii i radiologii*. – 2017. – Т. 98. – № 5. – S. 251–255. (In Russ.)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-5-251-255.
12. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г. [и др.] Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии // *Сибирский онкологический журнал*. – 2015. – № 2. – С. 45–47. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G. [i dr.] *Opyt razrabotki innovacionnyh radiofarmpreparatov v Tomskom NII onkologii* // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. – 2015. – № 2. – S. 45–47. (In Russ.)].

The use of RP in the N.N. Petrov NMRC of Oncology

©2021. P.I. Krzhivitsky¹

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

e-mail: krzh@mail.ru

Radionuclide diagnostics and therapy with open radionuclide sources are one of the most promising and fast-growing areas of modern oncology. The paper presents the main achievements of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, one of the leading departments of radionuclide diagnostics in Russia. Scientific and clinical results of using the new hybrid device in everyday clinical practice have been submitted. The advantages and opportunities of using hybrid SPECT-CT and PET-CT devices to diagnose different types of cancer, to assess the degree of its spread and to monitor the results of therapy have been demonstrated. The problems associated with the demand for new radiopharmaceuticals in practice have been highlighted. The need to simplify normative documents regulating the use of modern therapeutic radionuclide drugs has been substantiated.

KEYWORDS: radionuclide diagnostics; radiopharmaceuticals; SPECT; PET; technetium; RP quality control