

## ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ И ИММУНОСЦИНТИГРАФИЯ: РОЛЬ В ОНКОЛОГИИ

Проф. О. В. ЩЕРБИНА

### POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND IMMUNOSCINTIGRAPHY: THE ROLE IN ONCOLOGY

O. V. SCHERBINA

*Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П. Л. Шупика, Киев*

**Рассмотрены теоретические основы и роль современных методов лучевой диагностики — позитронной эмиссионной томографии и иммуноскнтиграфии в онкологии. Приведены показания для проведения ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в онкологической практике.**

*Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, иммуноскнтиграфия, рак, метастазы, позитронизирующие радиофармпрепараты,  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза.*

**Theoretical basis and the role of modern methods of radiation diagnosis, positron emission tomography and immunoscintigraphy, in oncology are featured. The indications to PET and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxiglucose in oncology are reported.**

*Key words: positron emission tomography, immunoscintigraphy, cancer, metastases, positron radiation, radio-pharmaceuticals,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxiglucose.*

В связи с неуклонным ростом частоты злокачественных новообразований актуальной задачей является внедрение высокоинформативных методов диагностики в клиническую практику. К современным лучевым методам диагностики относятся позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), иммуноскнтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с моноклональными антителами, применение которых дает возможность улучшить диагностику злокачественных новообразований и их метастазов.

**Позитронная эмиссионная томография.** Последние десятилетия характеризуются интенсивным развитием томографических методов клинической диагностики, среди которых важное место занимают ОФЭКТ и ПЭТ [1, 2]. ПЭТ принципиально отличается от рентгеновской компьютерной томографии (КТ) по клинико-диагностическим задачам. При рентгеновской КТ при помощи внешнего облучения исследуют структурно-морфологические, анатомические изменения органа; при ПЭТ при помощи введенных в организм радиофармпрепаратов (РФП) изучают функциональное состояние органов и систем, выявляют физиологические и ранние патологические нарушения в организме.

ПЭТ базируется на использовании свойства ядерной нестабильности изотопов с избытком протонов. При переходе ядра в стабильное состояние оно излучает позитрон, пробег которого заканчивается столкновением с орбитальным электроном и аннигиляцией, в результате которой возникают два гамма-кванта, движущихся

в диаметрально противоположных направлениях и имеющих энергию 511 кэВ. Если два диаметрально противоположные детектора одновременно зарегистрируют сигнал, то можно утверждать, что точка аннигиляции находится на линии, соединяющей детекторы. Подключив детекторы к электронной схеме совпадений, которая срабатывает только при появлении сигналов от обоих детекторов, можно зафиксировать положение этой линии. Для определения координат позитронизирующего источника коллиматоры не нужны. Это свойство ПЭТ получило название «электронной коллимации», благодаря которой чувствительность данного метода на 1–2 порядка выше по сравнению с ОФЭКТ.

Пригодными для ПЭТ являются такие радионуклиды, как фтор-18, кислород-15, углерод-11, азот-13, рубидий-82, галлий-68 и др. Чаще всего используют РФП  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозу ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ). ПЭТ имеет наибольшее значение в онкологии, кардиологии, неврологии. В кардиологии при помощи  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выявляют ишемические и некротизированные участки миокарда в состоянии покоя и при нагрузке, кардиомиопатии и другие патологические изменения. При помощи  $^{82}\text{Rb}$  (аналог калия) изучают перфузию миокарда. Меченные позитронизирующими радионуклидами жирные кислоты ( $^{11}\text{C}$ -пальмитат,  $^{11}\text{C}$ -ацетат,  $^{11}\text{C}$ -бутират, меченные  $^{18}\text{F}$  неэтерифицированные жирные кислоты) незаменимы в исследовании метаболических изменений в миокарде. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ применяют в неврологии для выявления зон сосудистомозговых поражений, очагов эпилепсии.

Но чаще всего ПЭТ применяют в онкологии. При диагностике как первичных опухолей, так и их метастазов используют преимущественно  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Исследования показали, что клетки с высокой скоростью пролиферации характеризуются более высоким метаболизмом глюкозы (гликолизом). Это свойство является основой для выявления методом ПЭТ первичных и метастатических опухолей за счет отличий интенсивности накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухоли и окружающей ткани. Показания для проведения позитронной эмиссионной томографии с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ:

- определение распространенности процесса;
- оценка степени злокачественности;
- оценка эффективности лечения;
- своевременная диагностика рецидивов;
- прогностический тест [3, 4].

Лимитирующим чувствительность метода фактором является разрешающая способность. Наиболее существенный недостаток ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — недостаточная специфичность в результате близких значений скорости утилизации глюкозы в опухолях и некоторых незлокачественных образованиях (воспалительных очагах и др.). При обработке результатов исследований проводится как визуальная, так и количественная оценка накопления РФП в опухоли (построение зон интереса, определение стандартизованного показателя накопления (СПН)).

В нейрохирургической клинике, невзирая на широкое применение КТ и МРТ, радионуклидные методы исследования не потеряли своего значения. При помощи ПЭТ возможна более ранняя диагностика дегенеративных изменений и опухолей мозга, чем при КТ и МРТ. Опухоли высокой степени злокачественности имеют высокое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. При гетерогенных опухолях метод выявляет области с высокой метаболической активностью, таким образом определяется оптимальное место для проведения биопсии.

В диагностике первичных опухолей мозга ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ используется: для определения степени злокачественности; для дифференциальной диагностики рецидива и радиационного некроза; для определения чувствительности опухоли к лечению; для выбора оптимальной зоны для проведения биопсии.

ПЭТ имеет определенное значение в диагностике метастазов в мозг, но не приобрела широкого клинического применения. Кроме  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для диагностики опухолей мозга используются также другие позитронизлучающие радионуклиды:  $^{11}\text{C}$ -метионин,  $^{11}\text{C}$ -аминоциклобутанкарбоксильная кислота ( $^{11}\text{C}$ -АСВС),  $^{11}\text{C}$ -бутират,  $^{124}\text{I}$ -йод-деоксиуридин (IUDR). ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином более чувствительна в диагностике, определении степени злокачественности опухолей. Наблюдается высокая корреляция между накоплением  $^{11}\text{C}$ -метионина и степенью злокачественности опухолей (гистологически подтвержденная). По снижению накопления  $^{11}\text{C}$ -метионина можно контролиро-

вать эффективность лечения.  $^{124}\text{I}$ -йод-деоксиуридин характеризует степень пролиферации опухолевых клеток при глиобластомах. ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -АСВС — высокочувствительный метод диагностики рецидивов опухолей мозга. Благодаря высокому соотношению концентраций опухоль / здоровая ткань эта аминокислота в перспективе может быть использована в качестве носителя  $^{10}\text{B}$  для нейтронзахватной терапии в лечении опухолей головного мозга.

После аварии на Чернобыльской АЭС возросла заболеваемость раком щитовидной железы. Актуальной остается проблема диагностики ее опухолей, регионарных и отдаленных метастазов. В диагностике первичных опухолей щитовидной железы с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ возникают большие трудности, обусловленные высоким уровнем поглощения РФП в неповрежденной ткани. Поэтому ПЭТ нецелесообразно использовать для диагностики первичных опухолей щитовидной железы. Но ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ можно применять для диагностики рецидивов, остаточной опухоли после хирургического лечения или радиотерапии с использованием  $\text{Na}^{131}\text{I}$ , для поиска йоднегативных метастазов, для динамического наблюдения больных с целью выявления рецидивов и метастазов.

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ применяют для диагностики опухолей головы и шеи, а также их регионарных метастазов. Существует корреляционная зависимость между гистологическим типом опухолей и стандартизованным показателем накопления, но отсутствует связь с клинической стадией заболевания. У больных с метастазами анонимной опухоли в шейные лимфоузлы ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ применяют для выявления первичной опухоли. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ используют также для контроля за эффективностью лучевой и химиотерапии. Есть сопоставление этого метода с другими современными методами лучевой диагностики: УЗИ, КТ и МРТ. Наиболее высокие показатели чувствительности, специфичности и точности достигнуты при ПЭТ. Недостаток метода заключается в том, что он не дает детальной анатомической информации. Поэтому предложено применять комбинированные диагностические системы ПЭТ — КТ [5].

ПЭТ имеет большое значение в пульмонологии, особенно при выявлении у пациентов одиночных очагов в легких, когда КТ и МРТ не обеспечивают надежной дифференциальной диагностики. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ имеет наибольшую точность в диагностике рака легких среди других неинвазивных методов диагностики. Причиной ложноположительных заключений являются острые воспалительные процессы. ПЭТ позволяет снизить количество неоправданных торакотомий у больных с доброкачественными заболеваниями легких. Чувствительность метода зависит от размеров опухоли: при размерах очагов  $> 2$  см чувствительность составляет 100%. Точность ПЭТ выше при использовании итеративных алгоритмов реконструкции изображений по сравнению с алгоритмом обратного проецирования с фильтрацией.

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет не только диагностировать рак легких, но и выявить метастазы в лимфоузлы средостения, играет большую роль в диагностике рецидивов после хирургического лечения или лучевой терапии. Есть сопоставления ПЭТ с другими современными методами лучевой диагностики. КТ имеет более низкие показатели чувствительности, специфичности и точности в диагностике первичных опухолей легких и метастазов в лимфатические узлы.

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ применяют для диагностики опухолей молочной железы. Методы ядерной медицины, в том числе ПЭТ, используют для исследования васкуляризации, метаболической активности опухолей, а также эстрогенных рецепторов при планировании гормонотерапии. Чувствительность метода зависит от размеров опухоли, она низка при опухолях  $< 1$  см. ПЭТ помогает выявить метастазы в подмышечные лимфоузлы. Причиной ложноположительных заключений являются острые лимфадениты. В диагностике первичных опухолей ПЭТ имеет более высокую чувствительность по сравнению с такими методами диагностики, как УЗИ, КТ и МРТ. Но позитронная эмиссионная томография — не метод скрининга рака молочной железы. Прежде всего ПЭТ должна применяться при сомнительных результатах маммографии. Она позволяет выявить рецидивы, а также отдаленные метастазы, в первую очередь в скелет. При помощи ПЭТ проводят контроль за эффективностью полихимиотерапии, как при предоперационном курсе, так и при лечении метастазов. При эффективном лечении уменьшается интенсивность накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухоли или метастазе.

Актуальной остается проблема диагностики рака поджелудочной железы. Несмотря на широкое применение УЗИ, КТ и МРТ, проблема своевременной и эффективной диагностики опухолей этого органа еще не решена. В ее решении определенную помощь может оказать ПЭТ, особенно при сомнительных результатах КТ. При помощи ПЭТ возможна диагностика метастазов в печень и лимфоузлы. Главная проблема ПЭТ поджелудочной железы с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — неспецифическое накопление препарата при панкреатитах. Предпринимались попытки использовать при диагностике опухолей поджелудочной железы такие препараты, как  $^{11}\text{C}$ -L-метионин,  $^{11}\text{C}$ -L-ДОРА (диоксифенилаланин),  $^{11}\text{C}$ -5-НТР (гидрокситриптофан). Есть публикации о возможности использования ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ для контроля эффективности лечения, в частности интраоперационной лучевой терапии нерезектабельного рака поджелудочной железы. Снижение интенсивности накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ сопровождается уменьшением размеров опухоли, что будет фиксироваться при использовании КТ. Стандартизованный показатель накопления может быть использован как прогностический фактор.

Большое значение имеет ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у больных с колоректальным раком. Показания для проведения ПЭТ:

выявление опухолей при повышении опухолевых маркеров и негативных результатах конвенциональных методов исследования;

выявление метастазов, в том числе в печень, и установление стадии заболевания;

дифференциальная диагностика рецидива рака и послеоперационного фиброза.

Проведено сопоставление ПЭТ с другими современными методами диагностики — КТ, МРТ, УЗИ печени и др. ПЭТ более чувствительна по сравнению с указанными методами как в диагностике метастазов, так и в диагностике рецидивов.

При помощи ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ можно выявить гепатоцеллюлярный рак. Но половина опухолей не визуализируется в виде «горячих очагов». Причина этого — высокое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в нормальной паренхиме печени. Метастазы в печень диагностируются, когда их размер  $> 1$  см. При диагностике метастазов чувствительность ПЭТ зависит от гистологического строения первичной опухоли. Отмечается высокая чувствительность ПЭТ в диагностике метастазов в печень у больных с колоректальным раком. При помощи ПЭТ (по уровню накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ) возможна дифференциальная диагностика злокачественных новообразований и доброкачественных заболеваний печени, в частности очаговой узловой гиперплазии. ПЭТ применяют для мониторинга результатов лечения пациентов с метастазами в печень, в частности оценивают эффективность хемоэмболизации.

ПЭТ имеет определенное значение в онкоурологии.  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выводится почками, поэтому резко снижается качество и четкость изображения даже при форсированном диурезе и при промывании мочевого пузыря. Это и является главным препятствием в диагностике опухолей почек и мочевого пузыря. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ проявляет низкую чувствительность в диагностике опухолей простаты в результате малой метаболической активности этих опухолей и вследствие этого — незначительной аккумуляции препарата.

В онкоурологии наибольшее значение имеет ПЭТ у больных с опухолями яичка; применяется для выявления регионарных и отдаленных метастазов. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ применяют также для контроля за эффективностью химиотерапии. Чувствительность метода в диагностике метастазов опухолей яичка превышает соответствующий показатель для КТ. Наиболее точно выявляет ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ забрюшинные метастазы у больных с семиномой и эмбриональным раком, но не выявляет их у больных со зрелой тератомой.

Меланома — одна из наиболее злокачественных опухолей, в ранние сроки дает как регионарные, так и отдаленные метастазы. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ имеет высокую чувствительность в диагностике метастатических очагов. Однако чувствительность ее ниже, чем КТ в диагностике метастазов в головной мозг, печень, легкие.

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ широко применяется у больных злокачественными лимфомами. Показания к применению метода:

определение распространенности процесса, стадии заболевания;

контроль за эффективностью лечения;

дифференциальная диагностика между некротическими массами и жизнеспособными тканями после лечения;

диагностика рецидивов.

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ более чувствительна в диагностике поражений скелета при лимфомах, чем остеосцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатами. По сравнению с сцинтиграфией с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ более чувствительная в определении стадии заболевания, при динамическом наблюдении за больными с целью диагностики рецидивов и в определении эффективности лечения. ПЭТ превышает точность КТ и УЗИ в определении стадии процесса, диагностике рецидивов и в выявлении остаточной опухолевой ткани после проведения курса полихимиотерапии.

В литературе встречаются отдельные публикации, посвященные применению ПЭТ для диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата. В диагностике как первичных, так и метастатических опухолей скелета ведущая роль принадлежит рентгенографии, остеосцинтиграфии, КТ и МРТ. Однако при негативных результатах остеосцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метилendisфосфонатом может применяться ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. С помощью этого метода выявляются метастазы в легкие у больных с остеогенной саркомой. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ применяют для диагностики локальных рецидивов опухолей мягких тканей, метастазов в легкие и другие органы после хирургического лечения.

В последние годы появилась тенденция использования одной и той же аппаратуры для выполнения как ОФЭКТ, так и ПЭТ. Это так называемая мультиэмиссионная томография. С целью снижения стоимости исследований вместо стандартных позитронных эмиссионных томографов применяют двухдетекторные однофотонные эмиссионные компьютерные томографы, которые работают в режиме регистрации совпадений аннигиляционных квантов. Однако традиционные позитронные эмиссионные томографы благодаря электронной коллимации имеют более высокую чувствительность.

**Иммуносцинтиграфия и ОФЭКТ с моноклональными антителами.** Иммуносцинтиграфия — метод радионуклидной диагностики, основанный на визуализации опухолей и их метастазов с использованием в качестве радиофармацевтических препаратов моноклональных антител, меченных радионуклидами.

Моноклональными антителами называются антитела, вырабатываемые одним клоном клеток, происходящим из одной материнской клетки. В отличие от поликлональных, моноклональные антитела имеют молекулярную идентичность

и моноспецифичность, т. е. взаимодействуют только с определенной антигенной детерминантой. Моноклональные антитела благодаря своей уникальной специфичности дают более высокий коэффициент отношения радиоактивности между опухолью и окружающей тканью. Это позволяет визуализировать опухоль при помощи сцинтиграфии или ОФЭКТ.

Цель метода иммуносцинтиграфии — визуализация злокачественных опухолей и их метастазов, дифференциальная диагностика с доброкачественными опухолями и неопухолевыми процессами.

Принцип метода заключается в визуализации опухолей и их метастазов благодаря специфическому взаимодействию меченных радионуклидами моноклональных антител или их фрагментов с соответствующими антигенами опухолевой клетки. Это дает возможность визуализировать опухоль как очаг гиперфиксации иммунорадиофармацевтического препарата.

Моноклональные антитела, используемые для иммунодетекции, принадлежат к иммуноглобулину класса G. Они содержат две тяжелые (H) и две легкие (L) пептидные цепочки, соединенные между собой дисульфидными мостиками. В результате ферментативного расщепления образуются два F(ab)-фрагмента (antigen-binding fragment — фрагмент, связанный с антигеном) и Fc-фрагмент. F(ab)-фрагмент содержит антигенсвязывающий участок молекулы, Fc-фрагмент представляет собой остаточную часть молекулы, его название связано со способностью к кристаллизации. Молекула может расщепляться на два фрагмента: F(ab')<sub>2</sub> и Fc-фрагменты, где F(ab')<sub>2</sub>-фрагмент, эквивалентный двум фрагментам F(ab).

Для иммуносцинтиграфии преимущественно используют не целые молекулы, а F(ab')<sub>2</sub> или F(ab)-фрагменты. Целая молекула метаболизируется в печени и ретикуло-эндотелиальной системе, тогда как F(ab)-фрагменты выводятся почками. Поскольку F(ab)-фрагменты моновалентные, они связываются с антигенами слабее, нежели интактный бивалентный иммуноглобулин. У F(ab')<sub>2</sub>-фрагментов сохраняется avidность бивалентного иммуноглобулина при отсутствии иммуногенности Fc-фрагмента. Целые молекулы иммуноглобулинов могут взаимодействовать с Fc-рецепторами клеток человека и приводить к ложноположительным результатам, чего не бывает в случае применения фрагментов. Кроме того, фрагменты моноклональных антител глубже проникают в опухоль, чем интактные молекулы.

На сегодняшний день разработаны разнообразные моноклональные антитела против всех опухолеспецифических антигенов, которые выявляются в сыворотке крови методом радиоиммунологического анализа и многих антигенов опухолей различных типов и локализаций. Если раньше использовали главным образом мышинные моноклональные антитела и их фрагменты, то в последнее время преимущество отдают человеческим.

Способность меченого моноклонального антитела выявлять опухоль зависит не только от ее размера, локализации, распределения иммунорадиофармацевтического препарата, но и от самого радионуклида. Основными критериями для выбора методов метки моноклональных антител является:

- сохранение иммунологической активности белка после метки;
- восприимчивость молекулы к окислению;
- удовлетворительная специфическая активность;
- кинетика метки и связь между моноклональным антителом и радионуклидами, которая должна быть стабильной *in vivo*.

В выборе радионуклида учитывают его физические характеристики (период полураспада, энергия излучения), химические реакции, которые нужны для включения радионуклида в молекулу моноклонального антитела, а также лучевую нагрузку на организм пациента. Для метки моноклональных антител чаще всего используют радионуклиды йода ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ),  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и др.

Недостаток моноклональных антител, меченных йодом,— дегалогенизация молекул, приводящая к высокому накоплению свободного йода в щитовидной железе и других органах. Кроме того,  $^{131}\text{I}$  дает высокую лучевую нагрузку на организм, из-за чего нельзя вводить его в большом количестве. Вследствие этого невозможно получить высококачественные скинтиграммы, и особенно срезы, при проведении ОФЭКТ. Кроме того, в случае использования йода уменьшается иммунореактивность молекул моноклональных антител. Среди изотопов йода оптимальным является  $^{123}\text{I}$ , однако из-за высокой стоимости его применение ограничено.

В связи с этим увеличился интерес к метке молекул моноклональных антител атомами металлов ( $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и др.). Наибольшая проблема в случае использования моноклональных антител, меченных индием,— неспецифическая радиоактивность в печени и почках, которая делает их непригодными для диагностики опухолей этих органов. В случае метки антител технецием наблюдается частичная потеря иммунологической активности.

Из позитронизлучающих радионуклидов для метки моноклональных антител предложены  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{124}\text{I}$ . ПЭТ имеет высокую чувствительность благодаря «электронной коллимации».

Одна из проблем, возникающая в процессе синтеза меченых антител,— снижение иммуноспецифичности последних в процессе образования радиофармпрепарата. Одним из вариантов выхода из этой ситуации является создание комплексов «антитело — радионуклид» *in vivo*. При этом сначала внутривенно вводят моноклональные антитела, соединенные с авидином или биотином. После накопления указанного комплекса в опухоли больному вводят радиоактивную метку, которая,

соединившись с авидином или биотином, позволяет визуализировать опухолевую ткань, в которой накопились моноклональные антитела. Основным преимуществом указанного способа является снижение неспецифического связывания антител в сочетании с получением высокого соотношения радиоактивности «опухоль — фон».

При использовании меченых человеческих моноклональных антител аллергические реакции наблюдаются редко. Чаще это бывает при применении мышиных антител. Для оценки реактивности организма пациента на иммунорадиофармпрепарат рекомендуется внутрикожное введение 10–20 мкг антитела за 48 ч до иммуносцинтиграфии. За 1 ч до инъекции антител внутривенно вводят 100 мг преднизолона. Можно также применять антигистаминные препараты.

При применении моноклональных антител, меченных йодом, за 3 сут до инъекции и в течение 7 сут после нее проводят блокаду щитовидной железы (1 мл 5% раствора Люголя 3 раза в сут). Для получения качественного изображения больным вводят моноклональные антитела, меченные  $^{131}\text{I}$  (37–74 МБк),  $^{111}\text{In}$  (185 МБк),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (555–1110 МБк).

Визуализацию опухолей и метастазов проводят на гамма-камерах с клиническими компьютерами, однофотонных эмиссионных компьютерных томографах. Длительность периода между инъекцией препарата и началом визуализации зависит от фармакодинамики меченого моноклонального антитела, от свойств радионуклида и от типа визуализируемой опухоли.

Обязательный компонент исследования — количественная скинтиграфия (расчет процента накопления препарата в очаге поражения по сравнению с симметричной непораженной тканью). Результаты иммуносцинтиграфии считаются позитивными, если четко визуализируется очаг гиперфиксации соответственно локализации опухоли. При этом накопление в опухоли составляет не менее 140% (накопление в опухолях разных гистологических типов и локализаций варьирует в пределах 140–1000%). На сериях срезов при проведении ОФЭКТ четко визуализируется опухоль.

При использовании для визуализации опухолей современных комбинированных (гибридных) аппаратов для проведения лучевой диагностики (сочетание рентгеновского компьютерного и однофотонного эмиссионного компьютерного томографа или рентгеновского компьютерного и позитронного эмиссионного томографа) на фоне анатомических структур визуализируются очаги накопления радиофармпрепаратов соответственно локализации опухолей или их метастазов.

Распределение меченого моноклонального антитела зависит от васкуляризации опухоли, проницаемости ее сосудов, неспецифического связывания с тканями, связывания с антигеном (он содержится не только в опухоли, но и в других

тканях), доступности и плотности связывающих сайтов антигена в опухоли. Установлена прямая зависимость между степенью дифференцировки злокачественных опухолей и чувствительностью метода. Иммунорадиофармацевтический препарат более прочно связывается с живой высокодифференцированной опухолевой тканью, чем с фокусами некроза и фиброза. Опухоль связывает небольшую часть меченого моноклонального антитела, большая часть его распадается с высвобождением радионуклида. Даже при низком поглощении опухолью меченых моноклональных антител соотношение опухоль/здоровая ткань высокое, если нормальные ткани не связывают радиофармпрепарат.

Для успешной визуализации необходимо высокое соотношение опухоль/фон, особенно для иммунодетекции глубококорасположенных опухолей. Большая концентрация в крови меченых моноклональных антител после их введения приводит к низкому соотношению опухоль/фон и препятствует получению качественного изображения опухоли при проведении сцинтиграфии. Для снижения концентрации циркулирующих в крови иммунорадиофармацевтических препаратов вводят вторые антитела. Выявление опухолей можно улучшить, используя для иммуносцинтиграфии моноклональные антитела с высокой специфичностью и аффинностью. Для улучшения качества изображения и повышения разрешающей способности применяют субтракцию (математическое вычитание) фона пула крови и интерстициальных жидкостей с использованием введенной в организм референтной субстанции, меченой радионуклидом, который имеет другую энергию излучения. Для высокоспецифических моноклональных антител, обеспечивающих соотношение опухоль/фон порядка 7:1, вычитание фона необязательно.

Чувствительность, специфичность, точность иммунодетекции опухолей во многих случаях превышает 90%. При использовании моноклональных антител, меченых  $^{111}\text{In}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , эти показатели несколько ниже в результате главным образом активного неспецифического захвата иммунорадиофармацевтических препаратов компонентами ретикуло-эндотелиальной системы. Однако благодаря более высокому фотонному выходу при применении этих радиофармпрепаратов разрешающая способность выше по сравнению с исследованиями с применением моноклональных антител, меченых  $^{131}\text{I}$ . Разрешающая способность иммуносцинтиграфии — 0,4–0,5 см при детектировании поверхностных опухолей и 1,5–2 см — при детектировании глубококорасположенных опухолей. При низких значениях накопления иммунорадиофармацевтического препарата планарная сцинтиграфия не визуализирует глубококорасположенные опухоли. В этом случае ОФЭКТ позволяет визуализировать опухоли размером 0,8–1 см.

Достоверные результаты получены в отношении выявления и оценки распространения опухо-

левого процесса, а именно опухолей головы и шеи, особенно внутриглазной меланомы, рака молочной железы (моноклональные антитела к рецепторам саматостатина), немелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, рака толстой и прямой кишки, неходжкинских лимфом, рака яичников, рака предстательной железы.

Так, благодаря сцинтиграфии и ОФЭКТ с моноклональными антителами чувствительность диагностики рака толстой кишки увеличилась до 85–90%, а меланомы и ее метастазов в кости и лимфатические узлы — до 90–96%. Однако позитивная диагностика разнообразных опухолей брюшной полости с применением наиболее специфических моноклональных антител наблюдается преимущественно у тех больных, у которых повышена концентрация в сыворотке крови соответствующих антигенов — маркеров, а при их субнормальных уровнях наблюдается много ложноотрицательных результатов. Описаны случаи выявления при иммуносцинтиграфии опухолей, которые не диагностировались другими методами, в том числе и такими современными, как КТ и МРТ, иногда за год до подтверждения последними.

Для иммуносцинтиграфии предстательной железы применяют моноклональные антитела 7E11-C5.3 к простатическому специфическому мембранному антигену, меченые  $^{111}\text{In}$  ( $^{111}\text{In}$ -СУТ 356 (синонимы:  $^{111}\text{In}$ -capromab pentetide; Prostascint)) и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -СУТ351).  $^{111}\text{In}$ -СУТ 356 вводят внутривенно активностью 185 МБк, исследования производят через 1 ч (фаза перфузии) и 48–96 ч (отложенные изображения).  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -СУТ351 вводят внутривенно активностью 600 МБк, исследование выполняют через 10 мин, 6–8 и 22–24 ч после инъекции радиофармпрепарата. Опухоли предстательной железы и метастазы в лимфатических узлах визуализируются как очаги гиперфиксации препарата соответственно их локализации. ОФЭКТ с  $^{111}\text{In}$ -СУТ 356 позволяет диагностировать метастатические очаги размером 5 мм. Выявляют рецидивы опухоли в области ложа предстательной железы у больных после простатэктомии. Особенно ценным является этот метод у пациентов с повышенным уровнем простатического специфического антигена при негативных результатах КТ и МРТ. Частота выявления рецидивов коррелирует с уровнями простатического специфического антигена и индексом Глисона. Чувствительность метода в диагностике рецидивов — 78–92%. При динамическом наблюдении за больными, у которых возрастает уровень простатического специфического антигена, метод позволяет диагностировать новые метастатические очаги. При эффективном лучевом лечении или гормонотерапии очаги гиперфиксации радиофармпрепарата исчезают, что коррелирует с клиническими данными и уровнями простатического специфического антигена в сыворотке крови.

Исследования в отрасли радиоиммулокализации продолжают. Они направлены на решение следующих задач: повышения чувствительности иммуносцинтиграфии; получения более опухолеспецифических моноклональных антител, разработки оптимальных комбинаций радионуклидов и моноклональных антител и наилучших методов соединения их друг с другом; применения панели моноклональных антител к разным опухолевым маркерам, а также моноклональных антител к синтетическим и генно-инженерным антигенам; клиренса органов и тканей от несвязанного опухолью имунорадиофармацевтического препарата путем введения второго, направленного против данного препарата антитела; применения человеческих моноклональных антител и циклического приме-

нения разных видов антител для решения проблемы появления у пациентов антител к повторно введенному имунорадиофармацевтическому препарату; снижения иммуногенности имунорадиофармацевтических препаратов без изменения имунореактивности моноклональных антител [3, 4].

Таким образом, ПЭТ и иммуносцинтиграфия имеют большое значение в онкологии и помогают в решении разнообразных клинических задач. В Украине необходимо открыть несколько ПЭТ-центров и внедрять эти исследования в медицинскую практику. Необходимы также проведение дальнейших исследований в этом направлении, эффективная комбинация рассмотренных методов с другими современными методами лучевой диагностики.

#### Л и т е р а т у р а

1. Мечев Д. С., Щербіна О. В. Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія — сучасний метод променевої діагностики // Укр. радіол. журн.— 2006.— Т. 14.— № 2.— С. 194–200.
2. Радіологія-діагностика: програми, алгоритми, стандарти / Д. С. Мечев, В. П. Іщенко, В. А. Романенко, О. В. Щербіна // Сім. медицина.— 2003.— № 1–2 (6).— С. 26–32.
3. Радионуклідная диагностика / Под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова.— Томск: STT, 2004.— 394 с.
4. Nuclear Oncology: diagnosis and therapy / Eds. I. Khalkhaly, J. Maublant, S. Goldsmith.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.— 563 p.
5. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии / Г. Е. Труфанов, В. В. Рязанов, Н. И. Дергунова и др.— СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005.— 105 с.

Поступила 11.03.2008