

DOI 10.12737/article_5a264b638cb505.41456357

**А.А. Станжевский¹, Н.А. Костеников¹, О.Е. Клементьева², О.Ю. Миролюбова¹, Е.Г. Кованько¹,
В.Ф. Дубровская¹, Ю.Р. Илющенко¹, О.В. Клестова¹**

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ «НАТРИЯ ФТОРИДА, ¹⁸F» ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
ОПУХОЛЕЙ В КОСТЯХ МЕТОДОМ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

1. Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, Санкт-Петербург, РФ.
E-mail: nkostenikov@yandex.ru. 2. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

А.А. Станжевский – д.м.н., зам. директора по науке; Н.А. Костеников – д.м.н., зав. лаб.; О.Е. Клементьева – к.б.н., рук. группы;
О.Е. Миролюбова – к.м.н., с.н.с.; Е.Г. Кованько – к.м.н., с.н.с.; В.Ф. Дубровская – д.м.н., в.н.с.; Ю.Р. Илющенко – н.с.,
О.В. Клестова – к.м.н., с.н.с.

Реферат

Цель: Изучение возможности использования радиофармпрепарата (РФП) «Натрия фторид, ¹⁸F» для выявления очагов злокачественных опухолей в костях животных методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).

Материал и методы: Использованы две экспериментальные модели (аденокарцинома предстательной железы человека РС 3 и лимфосаркома Плисса). Суспензии клеток опухолей инъецировали под надкостницу бедра мышам линии BALB/c nude или беспородным крысам. Животным со сформированными опухолями РФП вводили в хвостовую вену и проводили ПЭТ-сканирование.

Результаты: Период эффективного полувыведения РФП из крови составлял 9,45 мин, из костей скелета – 77,5 мин, опухолей – 99 мин. Уровень гиперфиксации РФП в опухоли был достаточным для проведения достоверной визуализации новообразований методом ПЭТ. В зонах опухоли из клеток аденокарциномы предстательной железы человека (РС 3) и лимфосаркомы Плисса индекс накопления РФП в течение часа оставался достаточно высоким, что обеспечивало получение высококонтрастных изображений опухолей в костях животных. При этом индекс накопления (ИН) опухоль/кость у крыс с лимфосаркомой Плисса возрастал в первые 20 мин после введения РФП, а затем медленно снижался. Тем не менее, и через 40 мин после введения РФП ИН опухоль/кость оставался достаточно высоким (не менее 1,7), а ИН опухоль/мышцы превышал 9,0.

Выводы: Уровень накопления и продолжительность фиксации РФП в опухолевых очагах, а также невысокое накопление и быстрое его выведение из интактных тканей обуславливают целесообразность использования РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» для диагностики внутрикостных очагов метастазирования злокачественных новообразований.

Ключевые слова: радиофармпрепарат, позитронная эмиссионная томография, ¹⁸F-фторид, опухоли, кости, животные

Поступила: 14.04.2017. Принята к публикации: 09.11.2017

Введение

Создание и использование радиофармпрепаратов (РФП) является актуальным направлением в экспериментальной и клинической онкологии. Безопасность, а также диагностическая пригодность РФП служат неизменными условиями при визуализации новообразований и оценке эффективности лечения онкологических заболеваний методом ПЭТ.

Изучена возможность использования РФП «Натрия фторид, ¹⁸F», синтезированного в отделении циклотронных радиофармпрепаратов РНЦРХТ Минздрава России. Данный РФП широко применяется в мире для диагностики опухолей скелета и метастазов в кости и имеет высокую диагностическую ценность, однако фактически не используется в клинической практике онкологических учреждений нашей страны [1–3].

Результаты данной экспериментальной работы призваны показать целесообразность и возможность применения РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» для ПЭТ в клинической онкологии.

Материал и методы

Исследования животных были проведены на различных клинических аппаратах ПЭТ, ПЭТ/КТ и микроПЭТ/КТ, а также с помощью метода прямой радиометрии.

Для визуализации использовали микроПЭТ/КТ-сканер для мелких лабораторных животных Genisys 4 PET/X-Ray (Sofie Biosciences, США), а также клиниче-

ские аппараты: ПЭТ Ecat Exact HR+ (Siemens, Германия) и ПЭТ-сканер, совмещенный с рентгеновским компьютерным томографом (ПЭТ/КТ) Discovery-690 (GE, США). Перед введением диагностическую активность препарата «Натрия фторид, ¹⁸F» измеряли на дозкалибраторе «Кюриметр-3». ПЭТ-сканирование проводили в течение 45–50 мин в динамическом режиме.

Обработка ПЭТ-данных включала получение изображений органов и тканей животных, а также построение кривых активность–время.

В первой модели костных метастазов использовали клетки аденокарциномы предстательной железы на основе штамма РС-3 коллекции ATCC^R кат. № CRL1435TM. Ранее были показаны целесообразность и преимущества данной модели для получения метастатических очагов в костной ткани [4, 5]. Иммунодефицитным мышам линии BALB/c nude массой 22 г (питомник «Пушино») в количестве 12 особей инъецировали суспензию опухолевых клеток под надкостницу бедренной кости. Животные со сформированными очагами опухоли были разделены на 4 группы (по 3 животных в группе) в зависимости от массы тела и размеров опухоли. РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» в объеме 0,1 мл и объемной активностью 20 МБк/мл (2 МБк) вводили в хвостовую вену. МикроПЭТ-КТ-сканирование проводили мышам, находящимся в состоянии наркоза (изофлуран, скорость подачи 0,5 л/мин). По завершении ПЭТ-сканирования выполняли КТ для контроля расположения опухоли, а также различных органов и тканей.

Второй моделью служила лимфосаркома Плисса. Опухоль в виде 10 %-й клеточной взвеси перевели

4 беспородным крысам массой 200–240 г под надкостницу левой бедренной кости. ПЭТ-сканирование выполняли на 14–18 сут после перевивки. РФП вводили в хвостовую вену крыс с активностью 2 МБк в объеме 0,4–0,6 мл. Перед ПЭТ-исследованием крыс наркотизировали препаратом золетил-50 в дозе 50 мг/кг.

На реконструированных изображениях выбирали зоны интереса (ROI) над опухолью и контрлатеральной зоной (здоровым бедром) и определяли величины индекса накопления (ИН) активность – время через 1, 5, 10, 20, 30 и 40 мин после введения РФП.

Эффективные периоды полувыведения ($T_{эф}$) РФП из критических органов и организма в целом рассчитывали по формуле:

$$T_{эф} = \frac{T_{физ} T_{биол}}{T_{физ} + T_{биол}},$$

где $T_{физ}$ – период полураспада радионуклида ($T_{1/2}^{18F} = 109$ мин), $T_{биол}$ – период биологического полувыведения препарата. Продолжительность периодов биологического и эффективного полувыведения исследуемого препарата рассчитывали исходя из данных динамики накопления–выведения РФП из органов и тканей лабораторных животных.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием программы Statistica. Достоверность различий сопоставляемых величин оценивалась с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты опытов с моделью метастаза рака предстательной железы РС 3 показали, что к 30 мин после введения РФП наблюдается четкая визуализация опухолевого очага, зоны введения клеток опухоли, костей, зон роста костей и мочевого пузыря (рис. 1). В течение последующих 60 мин возрастало накопление РФП в мочевом пузыре у животных при сохраняющемся изображении опухоли, костей и зон роста.

Значения периодов биологического и эффективного полувыведения РФП «Натрия фторид, ^{18}F » из различных органов и тканей животных, включая очаг имплантированной опухоли РС 3, представлены в табл. 1.

Можно видеть, что основными зонами продолжительной гиперфиксации РФП являются опухолевый очаг рака предстательной железы и костная ткань.

Известно, что опухоль-индуцированные поражения костей характеризуются образованием новой, но аномальной и дезорганизованной по структуре костной ткани, увеличивая ее поверхность и способствуя повышенному накоплению в ней ^{18}F -иона [7].

На рис. 2 представлены кривые активность–время накопления и выведения РФП из опухоли в кости (метастаза РС 3), интактной костной ткани и крови.

Согласно рис. 2, РФП «Натрия фторид, ^{18}F » быстро покидает кровяное русло и одновременно накаплива-

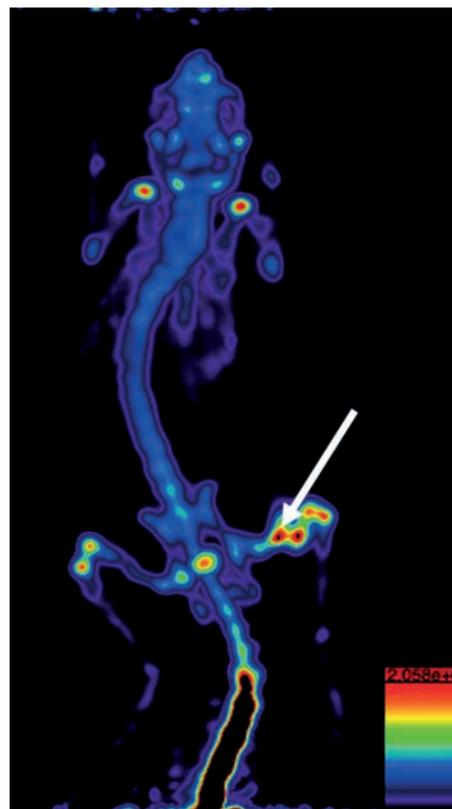


Рис. 1. ПЭТ-изображение мыши (BALB/c nude) с метастазом рака предстательной железы штамма РС 3 (опухолевый очаг указан стрелкой), при его поднадкостничной имплантации. Изображение получено через 30 мин после введения РФП «Натрия фторид, ^{18}F »

Таблица 1

Значения периодов полувыведения РФП «Натрия фторид, ^{18}F » из органов и тканей

Органы и ткани	Период полувыведения, мин	
	Биологический	Эффективный
Кровь	10,3	9,5
Легкие	13,0	11,7
Сердце	12,3	11,0
Желудок	15,3	13,4
Печень	10,4	9,5
Почки	12,0	10,8
Селезенка	12,9	11,6
Мочевой пузырь	294,9	80,0
Мышца	23,9	19,6
Скелет	263,2	77,5
Опухоль	1100	99,2
Кишечник	110,9	55,2

ется в опухолевом очаге. Выведение РФП из опухолевого очага происходило несколько медленнее, чем из костной ткани, так как интактная костная ткань не столь прочно удерживала ^{18}F -ион. При этом гиперфиксация РФП в опухоли существенно превышала его накопление в интактных тканях, благодаря чему оказалась достаточной для визуализации опухолевого очага методом ПЭТ, несмотря на гиперфиксацию РФП в костях (рис. 1 и 2).

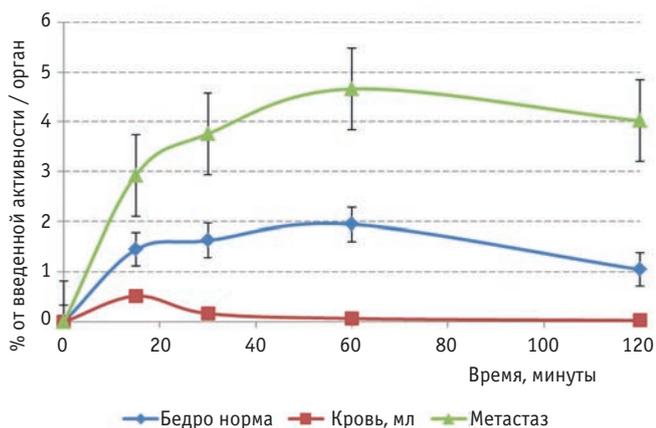


Рис. 2. Кривые активность – время накопления и выведения РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» из опухолевого очага (метастаз РС 3), интактного бедра и из крови

В опытах с лимфосаркомой Плисса было проведено сопоставление данных ПЭТ со структурными изменениями и оценена степень разрушения костной ткани опухолью по данным КТ. В табл. 2 представлены сведения об индексах накопления (ИН – отношения опухоль/ткань), рассчитанных на основании данных ПЭТ, после введения РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» крысам с имплантированной поднадкостнично лимфосаркомой Плисса. ИН опухоль/кость возрастал в первые 20 мин после введения РФП, а затем медленно снижался, что, вероятно, связано с особенностями выведения препа-

рата из данной опухоли (лимфосаркома Плисса). Тем не менее, и через 40 мин после введения РФП ИН опухоль/кость оставался достаточно высоким (не менее 1,7), а ИН опухоль/мышца превышал 9,0.

Таким образом, возможность выявления опухолевого очага в использованной модели сохраняется более 40 мин, что вполне достаточно для проведения диагностического ПЭТ-исследования всего тела человека. Установленные величины ИН в эти сроки позволили получать высококонтрастные изображения злокачественной опухоли (лимфосаркома Плисса) при ее поднадкостничной перевивке (рис. 3). Как видно из рис. 3, при ПЭТ наблюдалась гиперфиксация РФП в опухоли с одновременным физиологическим накоплением препарата в мочевом пузыре. На компьютерной томограмме в зоне опухолевого роста определялся участок деструкции костной ткани в дистальном отделе левой бедренной кости с наличием мягкотканого компонента.

Представленные экспериментальные данные о целесообразности и возможности эффективного использования РФП «Натрия фторид, ¹⁸F» для ПЭТ-диагностики опухолей в костях удачно сочетаются с рядом других потенциальных преимуществ его применения в клинической практике. Так, например, производство данного РФП не связано с дополнительными финансовыми затратами, поскольку он является частью стандартного процесса наработки ¹⁸F-ФДГ в ПЭТ-центрах. ПЭТ-сканирование всего тела с «Натрия фторидом, ¹⁸F» можно начинать через 60 мин после

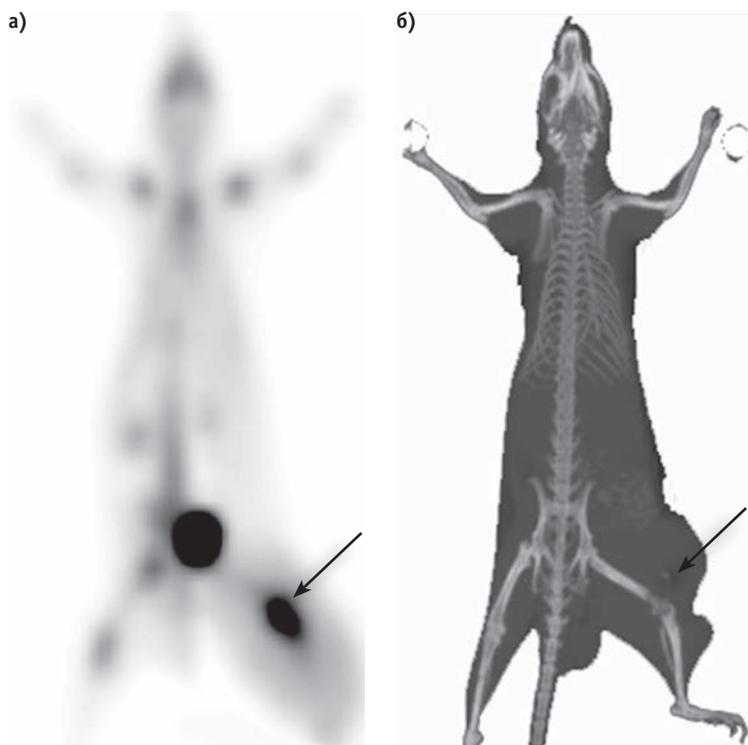


Рис. 3. ПЭТ-изображение (а) и компьютерная томограмма в режиме «костного окна» (б) крысы с лимфосаркомой Плисса в левом бедре, полученные при ПЭТ/КТ-сканировании в статическом режиме через 50 мин после внутривенного введения РФП. При ПЭТ наблюдается очаговая гиперфиксация РФП в опухоли (очаг указан стрелкой) и в мочевом пузыре. При КТ в зоне опухолевого роста определяется участок деструкции костной ткани дистальных отделов левой бедренной кости (указан стрелкой) с наличием мягкотканого компонента

Таблица 2

Накопление РФП «Натрия фторид, ^{18}F » в опухоли (в %/г) и ИН (отношение опухоль/ткань) по данным ПЭТ у крыс после имплантации лимфосаркомы Плисс

Исследуемый орган или ткань	Время после введения РФП, мин					
	1	5	10	20	30	40
Опухоль (ЛП)	0,96±0,1	1,1±0,09	1,1±0,17	1,2±0,10	1,1±0,08	1,1±0,08
Отношение опухоль/орган или ткань						
Опухоль/кровь	0,52	1,84	2,63	3,72	4,56	5,60
Опухоль/кость	2,91	2,82	2,26	2,29	1,83	1,70
Опухоль/мышца	12,01	8,23	7,06	7,43	8,14	9,33

Примечание: ЛП – лимфосаркома Плисса; для расчета ИН использовали данные о распределении РФП у крыс в норме

введения РФП, тогда как сканирование с ^{18}F -ФДГ – через 90 мин. При этом процедура сканирования всего тела на современных аппаратах, например на ПЭТ/КТ Biograph mCT TruVi, занимает не более 10–15 мин.

Выводы

1. РФП «Натрия фторид, ^{18}F » может быть эффективно использован для ПЭТ-диагностики опухолей скелета и костных метастазов злокачественных новообразований.

2. Низкие величины диагностической радиоактивности РФП при ПЭТ, короткий период полураспада радионуклида [^{18}F] (109 мин) и быстрое выведение из большинства органов и тканей обосновывают безопасность его применения при внутривенном введении «Натрия фторида, ^{18}F ».

3. Повышенный уровень накопления «Натрия фторида, ^{18}F » и продолжительное время его гиперфиксации в опухолевых очагах обеспечивают их четкую визуализацию и возможность количественного анализа методом ПЭТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frost M.L., Blake G.M., Park-Holohan S.J. et al. Long-term precision of ^{18}F -fluoride PET skeletal kinetic studies in assessment of bone metabolism // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. № 5. P. 700–707.
2. Jagaru A., Mittra E., Yaghoubi Sh.S. et al. Novel strategy for a cocktail ^{18}F -fluoride and ^{18}F -FDG PET/CT scan for evaluation of malignancy: results of the pilot-phase study // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. № 4. P. 501–505.
3. Segall G., Delbeke D., Stabin M.G. et al. SNM practice guideline for sodium ^{18}F -fluoride PET/CT bone scan 1.0 // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51. № 11. P. 1813–1820.
4. Hibberd C., Cossigny D.A.F., Quan G. M.Y. et al. Animal cancer models of skeletal metastasis // Cancer Growth and Metastasis. 2013. Vol. 6. P. 23–34.
5. Simmons J.K., Elshafae S.M., Keller E.T. et al. Review of animal models of prostate cancer bone metastasis // Veterinary Sci. 2014. Vol. 1. P. 16–39.
6. Vallabhajosula S. Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. – NY: Springer. 2009. 370 pp.
7. Hsu W.K., Virk M., Feeley B. et al. Characterization of osteolytic, osteoblastic and mixed lesions in a prostate cancer mouse model using ^{18}F -FDG and ^{18}F -fluoride PET/CT // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 414–421.

DOI 10.12737/article_5a264b638cb505.41456357

Possibilities of Using “Sodium Fluoride, ^{18}F ” for Diagnostics of Bone Tumors by Positron Emission Tomography (Experimental Study)

A.A. Stanzhevsky¹, N.A. Kostenikov¹, O.E. Klementyeva², O.Yu. Mirolyubova¹, E.G. Kovan'ko¹,
V.F. Dubrovskaya¹, Yu.R. Iliushchenko¹, O.V. Klestova¹

1. Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nkostenikov@yandex.ru.
2. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia.

A.A. Stanzhevsky – Dr. Sc. Med., Director Deputy in Sci.; N.A. Kostenikov – Dr. Sc. Med., Chief of the Lab.;
O.E. Klementyeva – PhD Biol., Head of the Group; O.Y. Mirolyubova – PhD Med., Senior Researcher;
E.G. Kovan'ko – PhD Med., Senior Researcher; V.F. Dubrovskaya – Dr. Sc. Med., Leading Researcher;
Y.R. Iliushchenko – Research Worker; O.V. Klestova – PhD Med., Senior Researcher

Abstract

Purpose: To study the potential of using radiopharmaceutical Sodium Fluoride ^{18}F in order to reveal foci of malignant tumors in animals' bones by positron emission tomography (PET).

Material and methods: Two experimental models (human prostate adenocarcinoma PC 3 and Pliss lymphosarcoma) were used. Tumor cell PC 3 suspensions were injected under a hip periosteum of the BALB/c nude line mice or outbred rats (Pliss lymphosarcoma). Radiopharmaceutical was injected into a tail vein of animals with developed tumors. Then PET scanning was performed for these animals.

Results: Effective half-life of radiopharmaceutical from blood was 9.45 min, from skeleton bones - 77.5 min and tumors - 99 min. The hyperfixation level of radiopharmaceutical in the tumor was sufficient to image tumors by PET. In areas of the tumor from cells of prostate adenocarcinoma PC 3 and Pliss lymphosarcoma the uptake rate of radiopharmaceutical was quite high during an hour that resulted in a high contrast image of tumors in animals' bones. T/NT ratio tumor/bone in rats with Pliss lymphosarcoma was increased in the first 20 min after administration of the radiopharmaceutical, and then slowly decreased. Nevertheless, in 40 minutes after injection of the radiopharmaceutical T/NT ratio tumor/bone remained quite high – more than 1.7, and T/NT ratio tumor/muscle exceeded to 9.0.

Conclusion: The uptake level and fixation time of the radiopharmaceutical in tumor foci, as well as low activity value and its rapid excretion from intact tissues show the expediency of the use of Sodium Fluoride ^{18}F to diagnose intraosseous foci of malignant diseases.

Key words: Radiopharmaceutical, positron emission tomography, ^{18}F -fluoride, tumors, bones, animals

REFERENCES

1. Frost M.L., Blake G.M., Park-Holohan S.J. et al. Long-term precision of ^{18}F -fluoride PET skeletal kinetic studies in assessment of bone metabolism // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. № 5. P. 700–707.
2. Jagaru A., Mitra E., Yaghoubi Sh.S. et al. Novel strategy for a cocktail ^{18}F -fluoride and ^{18}F -FDG PET/CT scan for evaluation of malignancy: results of the pilot-phase study // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. № 4. P. 501–505.
3. Segall G., Delbeke D., Stabin M.G. et al. SNM practice guideline for Sodium ^{18}F -fluoride PET/CT Bone Scan 1.0 // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51. № 11. P. 1813–1820.
4. Hibberd C., Cossigny D.A.F., Quan G. M.Y. et al. Animal cancer models of skeletal metastasis // Cancer Growth and Metastasis. 2013. Vol. 6. P. 23–34.
5. Simmons J.K., Elshafae S.M., Keller E.T. et al. Review of animal models of prostate cancer bone metastasis // Veterinary Sci. 2014. Vol. 1. P. 16–39.
6. Vallabhajosula S. Molecular Imaging. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT. – NY: Springer. 2009. 370 pp.
7. Hsu W.K., Virk M., Feeley B. et al. Characterization of osteolytic, osteoblastic and mixed lesions in a prostate cancer mouse model using ^{18}F -FDG and ^{18}F -fluoride PET/CT // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 414–421.