

**В.И. Чернов¹, Е.А. Дудникова¹, В.Е. Гольдберг¹, Т.Л. Кравчук¹, А.В. Данилова¹, Р.В. Зельчан¹,
А.А. Медведева¹, И.Г. Синилкин¹, О.Д. Брагина¹, Ю.В. Белевич¹, Е.С. Королева²**

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1. Томский национальный медицинский исследовательский центр РАН, Научно-исследовательский институт онкологии, Томск. E-mail: chernov@tnimc.ru;

2. Сибирский государственный медицинский университет, Томск

В.И. Чернов – зам. директора, зав. отделом, д.м.н., проф.; Е.А. Дудникова – м.н.с.; В.Е. Гольдберг – зам. директора, зав. отделением, д.м.н., проф.; Т.Л. Кравчук – врач-гематолог, к.м.н.; А.В. Данилова – врач-гематолог; Р.В. Зельчан – врач-радиолог, к.м.н.; А.А. Медведева – с.н.с., к.м.н.; И.Г. Синилкин – с.н.с., к.м.н.; О.Д. Брагина – врач-онколог, м.н.с., к.м.н.; Ю.В. Белевич – м.н.с.; Е.С. Королева – доцент, к.м.н.

Реферат

Несмотря на высокую эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике, стадировании, мониторинге и прогнозе лечения лимфопролиферативных заболеваний, применение этого метода в нашей стране ограничено из-за высокой стоимости исследования и недостаточного количества ПЭТ-центров. В связи с этим представляется актуальным проведение научных исследований, направленных на применение известных и разработку оригинальных радиофармпрепаратов (РФП) для визуализации лимфом методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В данном обзоре рассмотрены основные РФП (^{67}Ga -цитрат, ^{201}Tl -хлорид, ^{199}Tl -хлорид, $^{99\text{mTc}}$ -метокси-изобутил-изонитрил, $^{99\text{mTc}}$ -тетрофосмин, ^{111}In -октреотид), применение которых возможно для визуализации лимфом с помощью ОФЭКТ. Проанализированы особенности их применения, механизмы действия, возможности их использования при различных морфологических вариантах и локализациях поражения. Представлены результаты применения инновационного РФП $^{99\text{mTc}}$ -1-тио-D-глюкоза, который является перспективным для диагностики, стадирования и мониторинга лимфопролиферативных заболеваний.

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ^{67}Ga -цитрат, таллий-201, таллий-199, $^{99\text{mTc}}$ -метокси-изобутил-изонитрил, $^{99\text{mTc}}$ -тетрофосмин, ^{111}In -октреотид, $^{99\text{mTc}}$ -1-тио-D-глюкоза

Статья поступила: 30.10.2018. Принята к публикации: 18.04.2019

Введение

В настоящее время ПЭТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ широко используется на этапах диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний [1]. Применение данного метода входит в алгоритм обследования больных лимфомами согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России, Американской ассоциации клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology), Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) и Интернациональной рабочей группы (International Working Group) [2].

В то же время, несмотря на доказанную эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике, стадировании, мониторинге и прогнозе лечения лимфопролиферативных заболеваний, применение этого метода в нашей стране ограничено высокой стоимостью исследования и недостаточным количеством ПЭТ-центров, которые располагаются преимущественно центральных регионах Российской Федерации. Вместе с тем, в России существует более 280 радиодиагностических подразделений, оснащенных гамма-камерами, в том числе и ОФЭКТ-сканерами. Поэтому использование РФП, меченных гамма-излучающими нуклидами, сохраняет свою актуальность.

^{67}Ga -цитрат

Первым из таких РФП стал ^{67}Ga -цитрат. Указанный РФП после внутривенного введения образует ком-

плекс с трансферрином крови, который, в свою очередь, связывается с рецепторами клеток лимфомы. Посредством инвагинации клеточной мембраны ^{67}Ga -трансферрин попадает внутрь клетки и, образовав комплекс с лактоферрином, остается в ней. Цитрат ^{67}Ga много лет активно использовался для диагностики, оценки распространенности и эффективности лечения лимфом, определения прогноза заболевания и выявления рецидивов [3, 4]. В то же время скинтиграфическое исследование с этим РФП имеет ряд недостатков: 1) невысокое пространственное разрешение; 2) низкая чувствительность при обнаружении поражений печени и селезенки из-за наличия физиологического поглощения РФП в этих органах; 3) недостаточное накопление в патологических участках при индолентных лимфомах [5]. В многочисленных исследованиях было показано, что скинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом уступает ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при первичной диагностике лимфомы Ходжкина (ЛХ) и неходжкинских лимфом (НХЛ), поскольку не позволяет обнаруживать очаги поражения малых размеров [5]. Мультимодальные изображения, полученные при ОФЭКТ/КТ, улучшают диагностические возможности применения ^{67}Ga -цитрата. Так, в исследовании Palumbo et al было показано, что диагностическая значимость ОФЭКТ/КТ с ^{67}Ga -цитратом приближается к таковой для ПЭТ [6]. В этой работе благодаря гибриднему исследованию были получены дополнительные данные для 54,2 % пациентов, что привело к изменению тактики лечения в 33,2 % случаев. Кроме того, ОФЭКТ/КТ позволила визуализировать дополнительно (по сравнению с самостоятельной ОФЭКТ) 9

очагов поражения, расположенных ниже диафрагмы. Этот факт является особенно интересным, поскольку одним из ограничений метода сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом является затруднение визуализации субдиафрагмальных очагов.

Таллий-201

Радиоизотопы таллия (^{201}Tl и ^{199}Tl), являясь биологическим аналогом калия, поступают внутрь клетки с помощью натрий-калиевого АТФ-зависимого насоса и локализуются в митохондриях. Эти РФП аккумулируются преимущественно в тканях с интенсивным энергетическим обменом (к числу которых относятся атипичные клетки лимфомы).

Таллий-201-хлорид нашел применение в мониторинге лекарственной и лучевой терапии злокачественных новообразований, поскольку активность натрий-калиевой АТФ-азы снижается в ответ на эффективное лечение, что сопровождается уменьшением аккумуляции РФП [7]. Так, в работе Naas et al была исследована возможность применения ^{201}Tl для стадирования и оценки эффективности лучевой терапии фолликулярной лимфомы [8]. Было показано, что использование данного РФП для определения первичной распространенности нецелесообразно из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов. В то же время, у пациентов с наличием очагов патологической аккумуляции ^{201}Tl до начала лучевой терапии метод оказался весьма полезным для оценки эффекта лечения.

В отличие от ^{67}Ga -цитрата, который обычно применяется на этапах диагностики и лечения агрессивных лимфом, ^{201}Tl чаще используется для визуализации лимфопролиферативных заболеваний низкой степени злокачественности [9]. Кроме того, ^{201}Tl более удобен для практического использования, поскольку сцинтиграфию с этим нуклидом выполняют через 3–4 ч после инъекции РФП, тогда как для ^{67}Ga -цитрата этот интервал времени составляет двое суток [10]. Считается, что сцинтиграфии с ^{201}Tl и ^{67}Ga -цитратом дополняют друг друга при наблюдении за пациентами с индолентными лимфомами. Так, например, если у пациента с отсутствием аккумуляции ^{67}Ga -цитрата и наличием накопления ^{201}Tl при наблюдении в динамике выявляется патологическое включение ^{67}Ga -цитрата при одновременном снижении уровня захвата ^{201}Tl , то можно говорить о наличии злокачественной трансформации лимфопролиферативного процесса.

В литературе имеется ряд публикаций об успешном применении ^{201}Tl для диагностики и дифференциальной диагностики лимфом с поражением центральной нервной системы (ЦНС) [11, 12]. Так, в исследовании Lorberboym et al было показано, что индекс ретенции ^{201}Tl при лимфомах ЦНС выше, чем при аденокарциномах и доброкачественных опухолях [12]. Согласно данным Skiest et al, в диагностический алгоритм обследования больных с синдромом приобретенного иммунного дефицита и наличием очагов поражения головного мозга следует включать ОФЭКТ с ^{201}Tl и определение токсоплазменного IgG плазмы крови [13].

Таллий-199

Следует отметить, что разработанный в Томском политехническом университете и Томском НИМЦ ^{199}Tl выгодно отличается от активно используемого за рубежом ^{201}Tl более коротким периодом полураспада (7,4 и 72 ч соответственно), а, следовательно, более низкой эффективной дозой облучения обследуемого. Кроме того, этот радионуклид может быть получен на циклотронах средней мощности по безотходной технологии [14–17]. С конца 1980-х гг. ^{199}Tl успешно используется для диагностики коронарной недостаточности [18, 19] и оценки результатов лечения ишемической болезни сердца [20]. В последние годы доказана высокая эффективность его применения для визуализации рака молочной железы [21] и злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки [22]. Представляются перспективными научные исследования по использованию ^{199}Tl в качестве альтернативы ^{201}Tl при диагностике лимфопролиферативных заболеваний.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ

В последнее время в ядерной онкологии стали активно использоваться комплексы технеция-99m с метокси-изобутил-изонитрилом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) и тетrafosмином ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ), благодаря способности этих РФП к усиленной аккумуляции в митохондриях злокачественных клеток. Наиболее активно эти РФП используют для выявления рака молочной железы, опухолей легких, лимфом и миеломной болезни.

Наибольший интерес клиницистов вызывает возможность применения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ для выявления лекарственной резистентности лимфомы и прогнозирования ответа на химиотерапию [23]. Феномен множественной лекарственной устойчивости обусловлен индивидуальными различиями в экспрессии трансмембранного Р-гликопротеина у больных лимфомами с разной чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам [24, 25]. Известно, что указанный Р-гликопротеин способствует выведению как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТФ), так и химиопрепаратов из опухолевой клетки, ограничивая время воздействия лекарственного средства на злокачественную ткань [26, 27].

Таким образом, чувствительность лимфомы к химиопрепаратам имеет обратную корреляцию с уровнем экспрессии Р-гликопротеина и прямо пропорциональна аккумуляции РФП в новообразовании [23]. Иными словами, у пациентов с низким накоплением указанных РФП или полным его отсутствием следует ожидать худший ответ на лечение по сравнению с больными, у которых имеет место активная аккумуляция РФП в лимфоме независимо от ее типа. В исследовании Song et al было показано, что медленный клиренс $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ из очага поражения является предиктором хорошего ответа опухоли на лечение при диффузной В-крупноклеточной и периферической Т-клеточной лимфомах [28]. В работе Kao et al у пациентов с активной аккумуляцией $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ

в опухолевой ткани, а также с отсутствием экспрессии Р-гликопротеина, наблюдался хороший ответ на химиотерапию и, наоборот, для резистентных к лекарственному лечению лимфом были характерны негативные результаты ОФЭКТ и выраженная экспрессия Р-гликопротеина [29]. Сходные результаты были получены в исследовании Liang et al, в котором была обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем накопления ^{99m}Tc -ТФ в опухоли и степенью экспрессии Р-гликопротеина [30]. Указанные параметры также позволяли предсказывать ответ лимфопролиферативного процесса на химиотерапию.

В работе Lazarowowski et al была обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем накопления ^{99m}Tc -МИБИ в опухолевой ткани и чувствительностью к химиотерапии у больных неагрессивными лимфомами [31]. Интересно, что подобной закономерности авторы не выявили при лимфопролиферативных процессах с высокой степенью злокачественности. Следует отметить, что при прогнозировании ответа на химиотерапию позднее сканирование (через 180 мин) оказалось предпочтительнее перед исследованием, выполненным на ранних сроках (через 30 мин) после инъекции РФП [31]. В целом, на аккумуляцию ^{99m}Tc -МИБИ (^{99m}Tc -ТФ) в опухоли влияют: уровень кровотока, жизнеспособность ткани, сосудистая проницаемость, наличие опухолевого некроза, метаболическая и митохондриальная активность клетки, а также экспрессия Р-гликопротеина [28].

При сравнении ^{99m}Tc -МИБИ и ^{99m}Tc -ТФ отмечено более удобное применение последнего в клинике, поскольку его приготовление осуществляется при комнатной температуре [32]. Несмотря на то, что ^{99m}Tc -ТФ менее активно накапливается в клеточных линиях лимфом *in vitro* [33], этот РФП быстрее покидает кровеносное русло и интактную ткань по сравнению с ^{99m}Tc -МИБИ. Современные исследователи считают, что оба РФП сопоставимы при их использовании для прогноза ответа лимфом на химиотерапию, в то же время отсутствуют работы, напрямую сравнивающие применение ^{99m}Tc -МИБИ и ^{99m}Tc -ТФ для этих целей. Оптимальным считается выполнение ОФЭКТ через 3–4 ч после инъекции РФП. При этом использование указанных РФП имеет ограничение при диагностике субдиафрагмальных поражений из-за их физиологического выделения желчью [34].

^{111}In -октреотид

Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с использованием меченого ^{111}In октреотида (синтетического аналога соматостатина) нашла применение для визуализации нейроэндокринных опухолей [35, 36]. Оказалось, что этот метод обладает высокой чувствительностью при выявлении ЛХ (95–100 %) и НХЛ (80 %) [37]. При этом диагностические возможности сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом невысоки при определении поражения брюшных отделов. Опираясь на результаты исследования 22 пациентов, Valencak et al не рекомендуют использовать указанный метод

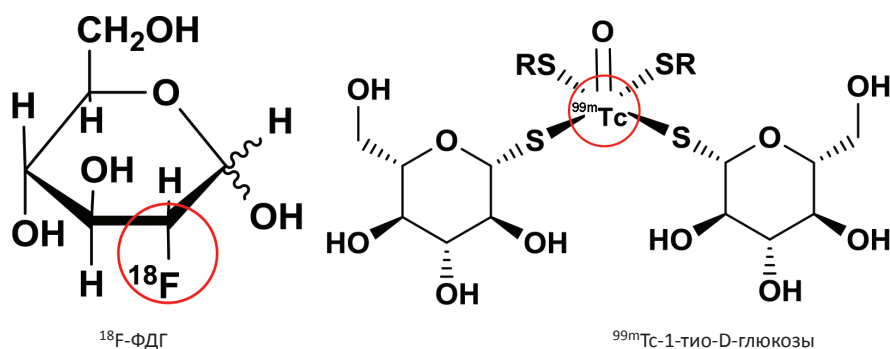
для рутинного использования с целью стадирования Т-клеточной кожной лимфомы и ДВКЛ [38].

В то же время, сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом доказала свою высокую эффективность при стадировании и мониторинге результатов лечения MALT-лимфом. При обследовании 30 таких пациентов было показано, что это радионуклидное исследование имеет преимущество перед другими неинвазивными методами лучевой диагностики для определения эффективности химиотерапии [39]. При этом ни в одном случае локализации MALT-лимфомы в желудке не было получено положительных результатов сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом [40]. В работе Li et al были проанализированы диагностические возможности трех РФП: ^{67}Ga -цитрат, ^{111}In -DOTA-DPhe1-октреотид и ^{111}In -DOTA-ланреотид [41]. Анализ накопления производных октреотида у 18 пациентов с подтвержденным диагнозом MALT-лимфомы показал, что РФП на основе индия имеют преимущество при визуализации наддиафрагмальных поражений и уступают ^{67}Ga -цитрату при очагах, расположенных ниже диафрагмы [41].

^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза

Еще одним перспективным РФП для визуализации лимфом является ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза (^{99m}Tc -ТГ). Радиофармпрепарат представляет собой комплекс производного глюкозы в виде 1-тио-D-глюкозы и ^{99m}Tc , в котором 1-тио-D-глюкоза выполняет функцию транспорта радиоизотопной метки (^{99m}Tc). Особенностью фармакокинетики указанного РФП является отсутствие его активной аккумуляции в головном мозге и миокарде. В рамках проекта «Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе меченой ^{99m}Tc производной глюкозы для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний» (№ 14.N08.11.0033) в Томском НИМЦ и Томском политехническом университете был разработан лабораторный регламент получения данного РФП, проведен комплекс исследований по разработке методик анализа качества РФП и их валидации, осуществлен синтез и анализ образцов РФП в соответствии с разработанной методикой. Был проведен комплекс доклинических исследований общих и специфических видов токсичности. Показано, что ^{99m}Tc -ТГ не обладает токсичностью, кумулятивностью, аллергизирующими свойствами. Доказано, что ^{99m}Tc -ТГ характеризуется высоким накоплением в опухолевых клетках *in vivo* и *in vitro* [42–46].

Исследование механизма накопления ^{99m}Tc -ТГ по сравнению с ^{18}F -ФДГ в злокачественных новообразованиях было выполнено на клеточных линиях коло ректальной карциномы (НСТ-116) и аденокарциномы легких человека (A549) [46]. По уровню аккумуляции в клетках НСТ-116 указанные РФП практически не отличались друг от друга, в то время как клеточная линия A549 захватывала ^{18}F -ФДГ почти в два раза активнее по сравнению с ^{99m}Tc -ТГ. При этом накопление указанных РФП в клетках снижалось по мере конкурентного

Рис. 1. Химическая структура ^{18}F -ФДГ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозы

увеличения концентрации глюкозы и усиливалось в присутствии инсулина.

Полученные факты свидетельствуют о том, что и ^{18}F -ФДГ, и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ и проникают в клетку при участии белков-транспортеров глюкозы. В физиологических условиях глюкоза проникает через клеточную мембрану с помощью натрий-независимых (GLUT1-GLUT6 и GLUT8) и натрий-зависимых (SGLT1 и SGLT2) транспортеров. В солидных опухолях, которые в большинстве своем находятся в гипоксической среде, преобладает анаэробный гликолиз, менее энергетически эффективный по сравнению с аэробным, что, в свою очередь, вызывает гиперэкспрессию белков-транспортеров (в основном GLUT1 и SGLT1) в злокачественных клетках и усиливает поглощение глюкозы [47]. Учитывая тот факт, что накопление и ^{18}F -ФДГ, и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ снижается в присутствии цитохалазина В, который блокирует канал GLUT1, авторы делают вывод о том, что основным путем поступления указанных РФП в клетку является именно этот белок-транспортер. В пользу этого предположения свидетельствует и

весьма выраженная гиперэкспрессия GLUT1 в клеточных линиях НСТ-116 и А549 [48].

Кроме того, в исследовании не было обнаружено значимого влияния блокатора SGLT1 на уровень накопления РФП в клетках, что также подтверждает ведущую роль натрий-независимых транспортеров. Следует отметить, что в отличие от ^{18}F -ФДГ, которая практически полностью локализуется в цитоплазме клетки, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ примерно в равной степени накапливается в цитоплазме и клеточной мембране. Авторы объясняют эту особенность большими размерами молекулы $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ, которая частично необратимо связывается с GLUT1 [46] (рис. 1). Химическая структура $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ТГ не позволяет этой молекуле взаимодействовать с гексокиназой, поэтому указанный РФП не фосфолируется (в отличие от ^{18}F -ФДГ) и остается в клетке в неизменном виде.

В настоящее время начаты клинические исследования РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза, которые уже показали перспективность его применения при лимфомах [49] (рис. 2).

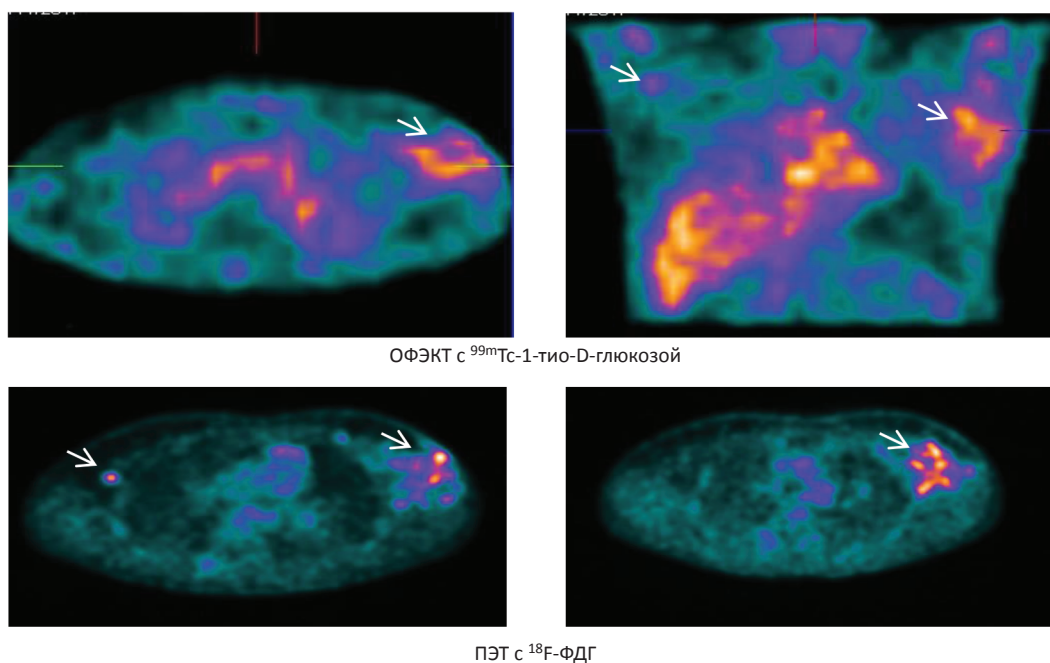


Рис. 2. ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозой и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больного с лимфомой Ходжкина IIБ стадия с поражением аксиллярных лимфоузлов, смешано-клеточный вариант. Визуализируется повышенная аккумуляция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкозы и ^{18}F -ФДГ в проекции аксиллярных лимфатических узлов (стрелки)

Заключение

Таким образом, несмотря на высокую эффективность применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике, стадировании, мониторинге и прогнозе лечения лимфо-пролиферативных заболеваний, применение этого метода в нашей стране ограничено из-за высокой стоимости исследования и недостаточного количества ПЭТ-центров, которые располагаются преимущественно центральных регионах Российской Федерации. В связи с этим, представляется актуальным проведение научных исследований, направленных на применение известных и разработку оригинальных РФП для визуализации лимфом с помощью ОФЭКТ. Одним

из таких перспективных радиоактивных индикаторов может стать $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Тио-D-глюкоза. Вместе с тем, необходимо выполнение комплекса работ, направленных на изучение возможности применения этого инновационного отечественного РФП для диагностики, стадирования, мониторинга и прогноза лечения лимфом.

Для цитирования: Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Белевич Ю.В., Королева Е.С. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 3. С. 58–63.

DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976

Diagnostic Radiology

Medical Radiology and Radiation Safety. 2019. Vol. 64. No. 3. P. 58–63

DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976

Single-Photon Emission Computerized Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas

V.I. Chernov¹, E.A. Dudnikova¹, V.E. Goldberg¹, T.L. Kravchuk¹, A.V. Danilova¹, R.V. Zelchan¹,
A.A. Medvedeva¹, I.G. Sinilkin¹, O.D. Bragina¹, Yu.V. Belevich¹, E.S. Koroleva²

1. Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia. E-mail: chernov@tnimc.ru;
2. Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

V.I. Chernov – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; E.A. Dudnikova – Junior Researcher; V.E. Goldberg – Head of the Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; T.L. Kravchuk – Hematologist, PhD Med.; A.V. Danilova – Hematologist; R.V. Zelchan – Radiologist, PhD Med.; A.A. Medvedeva – Senior Researcher, PhD Med.; I.G. Sinilkin – Senior Researcher, PhD Med.; O.D. Bragina – Junior Researcher, PhD Med.; Yu.V. Belevich – Junior Researcher; E.S. Koroleva – Associate Professor, PhD Med.

Abstract

Despite the high efficiency of the use of ^{18}F -FDG PET in the diagnosis, staging, monitoring and prognosis of treatment of lymphomas, the use of this method in our country is limited due to the high cost and the insufficient number of PET-centers. In this regard, it seems relevant to conduct research aimed at using known and developing original radiopharmaceuticals for lymphoma imaging with single-photon emission computed tomography (SPECT). In this review, the main radiopharmaceuticals (^{67}Ga -citrate, ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tl}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl-isonitrile, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, ^{111}In -octreotide), which are possible for SPECT lymphoma imaging are shown. Also mechanisms of their action, the possibility of their using for various morphological variants of lymphomas and localizations of the lesion are described. In addition, the results of the use of an innovative radiopharmaceutical based on glucose – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-thio-D-glucose, which is promising for diagnostics, staging and monitoring of lymphoproliferative diseases, are presented.

Key words: lymphoproliferative disease, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, single-photon emission computed tomography, ^{67}Ga -citrate, thallium-201, thallium-199, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl-isonitrile, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, ^{111}In -octreotide, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-thio-D-glucose

Article received: 30.10.2018. Accepted for publication: 18.04.2019

REFERENCES

- Aslanidi IP, Mukhortova OV, Shurupova IV, Derevyanko EP, Katunina TA, Pivnik AV, Stroyakovskii DL. Positron emission tomography: refining the stage of the disease in malignant lymphomas. Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice. 2010;3(2):119-29. (Russian).
- Chernov VI, Dudnikova EA, Goldberg VE, et al. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(6):42-50. (Russian).
- Front D, Israel O. Present state and future role of gallium-67 scintigraphy in lymphoma. J Nucl Med. 1996;37(3):530-2.
- Novikov SN, Girshovich MM. Diagnosis and staging of Hodgkin lymphoma. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases. 2007;8(2):65-72.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and followup of lymphoma: is it time to shift gears? Eur J Nucl Med. 2000;27(10):1564-78.
- Palumbo B, Sivoletta S, Palumbo I, et al. ^{67}Ga -SPECT/CT with a hybrid system in the clinical management of lymphoma. Eur J Nucl Med and Molec Imaging. 2005;32(9):1011-7.
- Lin J, Leung WT, Ho SKW, et al. Quantitative evaluation of thallium-201 uptake in predicting chemotherapeutic response of osteosarcoma. Eur J Nucl Med. 1995;22(6):553-5.
- Haas RLM, Vald'es-Olmos RA, Hoefnagel CA, et al. Thallium-201-chloride scintigraphy in staging and monitoring radiotherapy response in follicular lymphoma patients. Radiother and Oncol. 2003;69(3):323-8.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Lymphoma imaging: nuclear medicine. Cancer Treatment and Research. 2006;131:363-412.
- Arbab AS, Koizumi K, Hiraike S, et al. Will thallium-201 replace gallium-67 in salivary gland scintigraphy? J Nucl Med. 1996;37(11):1819-23.
- Lorberboym M, Estok L, Machac J, et al. Rapid differential diagnosis of cerebral toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma by thallium-201 SPECT. J Nucl Med. 1996;37(7):1150-4.
- Lorberboym M, Wallach F, Estok L, et al. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and nonmalignant lesions in AIDS patients. J Nucl Med. 1998;39(8):1366-9.
- Skiest DJ, Erdman W, Chang WE, et al. SPECT thallium-201 combined with Toxoplasma serology for the presumptive diagnosis of focal central nervous system mass lesions in patients with AIDS. J Infection. 2000;40(3):274-81.
- Lishmanov YuB, Chernov VI, Krivonogov NG, Glukhov GG, Maslova LV. Perfusion scintigraphy of myocardium with $^{99\text{m}}\text{Tl}$ -chloride in the experiment. Med Radiology and Radiation Safety. 1988;33(3):13-6. (Russian).

15. Lishmanov YuB, Chernov VI, Triss SV, Mazurin IYu. Scintigraphy of the myocardium with thallium-199. *Med Radiology*. 1990;(4):35-8. (Russian).
16. Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD, Skuridin VS. Experience of developing innovative radiopharmaceuticals in the Tomsk Research Institute of Oncology. *Siberian Oncol J*. 2015 (Application 2):45-7. (Russian).
17. Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD, Skuridin VS. Innovative radiopharmaceuticals for oncology: development of Tomsk National Research Medical Center. *Malignant Tumors*. 2017;7(S3):52-6. (Russian).
18. Lishmanov YuB, Chernov VI, Krivonogov NG, Efimova IYu, Vesnina ZhV, Zavadovsky KV. Radionuclide research methods in diagnosis of cardiovascular diseases. *Siberian Med J (Tomsk)*. 2010;25(4-1):8-13. (Russian).
19. Karpov RS, Pavlyukova EN, Vrublevsky AV, Chernov VI, Usov VYu. Modern methods of diagnosing coronary atherosclerosis. *Siberian Sci Med J*. 2006;26(2):105-117. (Russian).
20. Chernov VI, Garganeyeva AA, Vesnina ZhV, Lishmanov YuB. Perfusion scintigraphy of myocardium in evaluation of the results of course treatment with trimetazidine in patients with ischemic heart disease. *Cardiology*. 2001;41(8):14-6. (Russian).
21. Titskaya AA, Chernov VI, Slonimskaya EM, Sinilkin IG. Imaging with ¹⁹⁹Tl in the diagnosis of breast cancer. *Siberian Oncol J*. 2008(6):5-10. (Russian).
22. Zelchan RV, Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Bragina OD, Chizhevskaya SYu, Choinzonov EL. Use of single-photon emission computer tomography with ^{99m}Tc-MIBI and ¹⁹⁹Tl-chloride in the diagnosis and evaluation of the efficacy of chemotherapy for primary and recurrent tumors of the larynx and larynx. *Eurasian Cancer J*. 2016;1(8):9-16. (Russian).
23. Kostakoglu L, Elahi N, K^{ir}atlı P, et al. Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J Nucl Med*. 1997;38(7):1003-8.
24. Rodriguez C, Commes T, Robert J, Rossi J-F. Expression of P-glycoprotein and anionic glutathione S-transferase genes in non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia Res*. 1993;17(2):149-56.
25. Liu Q, Ohshima K, Kikuchi M. High expression of MDR-1 gene and P-glycoprotein in initial and re-biopsy specimens of relapsed B-cell lymphoma. *Histopathology*. 2001;38(3):209-16.
26. Piwnica-Worms D, Chiu M.L, Budding M, et al. Functional imaging of multidrugresistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res*. 1993;53(5):977-84.
27. Rao VV, Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Expression of recombinant human multidrug resistance P-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med*. 1994;35(3):510-515.
28. Song HC, Lee JJ, Bom HS, et al. Double-phase Tc-99m MIBI scintigraphy as a therapeutic predictor in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2003;28(6):457-62.
29. Kao CH, Tsai SC, Wang JJ, et al. Evaluation of chemotherapy response using technetium-99m-sestamibi scintigraphy in untreated adult malignant lymphomas and comparison with other prognosis. *BioMed Research International* 11 factors: a preliminary report. *Int J Cancer*. 2001;95(4):228-31.
30. Liang JA, Shiau YC, Yang SN, et al. Using technetium-99m-tetrofosmin scan to predict chemotherapy response of malignant lymphomas, compared with P-glycoprotein and multidrug resistance related protein expression. *Oncol Reports*. 2002;9(2):307-12.
31. Lazarowski A, Dupont J, Fernández J, et al. ^{99m}Tc-Sestamibi uptake in malignant lymphomas. Correlation with chemotherapy response. *Lymphatic Res Biol*. 2006;4(1):23-8.
32. Kelly JD, Forster AM, Higley B, et al. Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 1993;34(2):222-7.
33. Ding HJ, Shiau YC, Tsai SC, et al. Uptake of ^{99m}Tc tetrofosmin in lymphoma cell lines: a comparative study with ^{99m}Tc sestamibi. *Appl Radiat Isotop*. 2002 Vol. 56(6):853-6.
34. Aigner RM, Fueger GF, Zinke W, Sill H. ^{99m}Tc-tetrofosmin scintigraphy in Hodgkin's disease. *Nucl Med Commun*. 1997;18(3):252-7.
35. Chernov VI, Bragina OD, Zelchan RV, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Larkina MS, et al. Labeled analogues of somatostatin in the therapy of neuroendocrine tumors. *Med Radiology and Radiation Safety*. 2017;62(3):42-9. (Russian).
36. Chernov VI, Bragina OD, Sinilkin IG, Medvedeva AA, Zelchan RV. Radionuclide theranostics of malignant tumors. *Bull Roentgenol Radiol*. 2016;97(5):306-13. (Russian).
37. Ferone D, Semino C, Boschetti M, et al. Initial staging of lymphoma with octreotide and other receptor imaging agents. *Sem Nucl Med*. 2005;35(3):176-85.
38. Valencak J, Trautinger F, Raderer M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in primary cutaneous T- and B-cell lymphomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):13-7.
39. Raderer M, Traub T, Formanek M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy for staging and follow-up of patients with extraintestinal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Brit J Cancer*. 2001;85(10):1462-6.
40. Raderer M, Valencak J, Pfeffel F, et al. Somatostatin receptor expression in primary gastric versus nongastric extranodal B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *J Nat Cancer Institute*. 1999;91(8):716-8.
41. Li S, Kurtaran A, Li M, et al. ¹¹¹In-DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide. ¹¹¹In-DOTA-lanreotide and ⁶⁷Ga citrate scintigraphy for visualisation of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the MALT type: a comparative study. *Eur J Nucl Med Molec Imaging*. 2003;30(8):1087-95.
42. Zelchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, Chernov V, Stasyuk E, Rogov A, et al. Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose. *AIP Conference Proceedings*. 2016;P.020072-1-020072-4.
43. Zelchan R, Medvedeva A, Sinilkin I, Chernov V, Bragina O, Stasyuk E, et al. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2016;P. 012054.
44. Zelchan RV, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Bragina OD, Chernov VI, Stasyuk ES, et al. A study of the functional suitability of the tumor-neutral radiopharmaceutical ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose in the experiment. *Molecular Med*. 2018;16(2):54-7. (Russian).
45. Chernov VI, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Zelchan RV, Bragina OD. Development of radiopharmaceuticals for radionuclide diagnostics in oncology. *Med Visualization*. 2016(2):63-6 (Russian).
46. Seidensticker M, Ulrich G, Muehlberg FL, et al. Tumor Cell Uptake of ^{99m}Tc-Labeled 1-Thio-β-D-Glucose and 5-Thio-D-Glucose in Comparison with 2-Deoxy-2-[¹⁸F]Fluoro-D-Glucose *in vitro* P. Kinetics, Dependencies, Blockage and Cell Compartment of Accumulation. *Mol Imaging Biol*. 2014(16):189-98.
47. Ganapathy V, Thangaraj M, Prasad PD. Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther*. 2009;121(1):29-40.
48. Ong LC, Jin Y, Song IC, et al. 2-[¹⁸F]-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in human tumor cells is related to the expression of GLUT-1 and hexokinase II. *Acta Radiol*. 2008;49(10):1145-53.
49. Chernov VI, Dudnikova EA, Zelchan RV, et al. The first experience of using ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. *Siberian J Oncol*. 2018;17 (4):81-7. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-7. (Russian).

For citation: Chernov VI, Dudnikova EA, Goldberg VE, Kravchuk TL, Danilova AV, Zelchan RV, Medvedeva AA, Sinilkin IG, Bragina OD, Belevich YuV, Koroleva ES. Single-Photon Emission Computerized Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(3):58-63. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976