

Министерство здравоохранения Республики Беларусь



**МЕТОД ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ
С [¹⁸F]ФТОРХОЛИНОМ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова»

Авторы: О.А. Барановский, К.В. Поддубный, к.м.н. Г.В. Чиж,
к.х.н. С.Д. Бринкевич

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц
22.06.2018
Регистрационный № 063-0618

**МЕТОД ПИЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ
С [¹⁸F]ФТОРХОЛИНОМ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»

АВТОРЫ: О. А. Барановский, К. В. Поддубный, канд. мед. наук Г. В. Чиж, канд. хим. наук С. Д. Бринкевич

Минск 2018

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [¹⁸F]фторхолином, который может быть использован в комплексе медицинских услуг по диагностике онкологических заболеваний.

Инструкция предназначена для врачей-специалистов в области лучевой диагностики, радионуклидной диагностики, онкологии и организаций здравоохранения, оказывающих методическую помощь пациентам указанного выше профиля.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Радиационно-защитное оборудование: шкафы, ширмы, экраны, сборники радиоактивных отходов, контейнеры для шприцев и флаконов, дистанционный манипулятор, средства индивидуальной защиты.

2. Радиометрическое/радиографическое оборудование: калибратор активности изотопов; позитронно-эмиссионный томограф, совмещенный с компьютерным томографом (ПЭТ/КТ).

3. Радиофармацевтическое диагностическое лекарственное средство (РДЛС): [¹⁸F]фторхолин, раствор для инъекций.

4. Напольные весы.

5. Ростомер.

6. Набор помещений, оснащённых в соответствии с действующими санитарными правилами и нормами радиационной безопасности в Республике Беларусь.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В онкоурологии:

выявление рака предстательной железы (РПЖ) (МКБ-10 класс С61) у пациентов с негативным результатом повторной биопсии и сохраняющимся подозрением на злокачественную опухоль (в т. ч. определение локализации процесса для прицельной биопсии);

определение распространенности опухолевого поражения при стадировании РПЖ (у пациентов из группы высокого риска с локализованным и местно-распространенным процессом);

выявление локализации и оценка распространенности опухолевого процесса при биохимическом рецидиве РПЖ (более эффективен при уровне общего простатспецифического антигена (ПСА) не менее 2 нг/мл.

В нейроонкологии:

определение степени злокачественности опухолей головного мозга (ГМ) (МКБ-10 класс С71) нейроэпителиального ряда;

определение оптимального места взятия биопсии;

оценка эффективности лечения опухолей ГМ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Абсолютным противопоказанием для исследования является беременность.

Относительные противопоказания для исследования:

1. Поздние стадии почечной недостаточности.
2. Невозможность соблюдения неподвижности пациента во время обследования (общее тяжелое состояние, психические расстройства).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Особенности и основы применения ПЭТ с [¹⁸F]фторхолином

ПЭТ — это диагностическая процедура визуализации пространственно-временного распределения позитрон-излучающего РДЛС в теле пациента по аннигиляционному излучению. Для детектирования патологических изменений при ПЭТ используются РДЛС, включающие биологически активные молекулы, меченные позитрон-излучающими радионуклидами. Количество вводимого в организм препарата настолько незначительно, что не изменяет естественного хода биологических процессов.

Выполнение исследований без воздействия на гомеостаз является фундаментальным принципом метода ПЭТ.

Цель метода ПЭТ с [¹⁸F]фторхолином — выявление в организме человека клеток с высокой скоростью пролиферации и митотической активностью.

[¹⁸F]фторхолин, являясь меченым аналогом холина, практически повторяет метаболический путь последнего в организме. Холин — органическое вещество, предшественник фосфатидилхолина — фосфолипида, являющегося важнейшим компонентом липидного бислоя клеточных мембран. Кроме этого фосфатидилхолин играет важную роль в процессе трансмембранной передачи сигналов. Опухолевые клетки испытывают повышенную потребность в фосфатидилхолине в сравнении с неизмененными в связи с высокой скоростью пролиферации и митотической активностью.

Механизмы, лежащие в основе активного накопления холина в опухолевых клетках, включают в себя высокий уровень транспорта холина в клетку посредством холинтрансфераз, а также повышенную экспрессию и активность холинкиназы, основного фермента первого этапа цикла Кеннеди, с помощью которого происходит фосфорилирование холина с дальнейшим превращением в фосфатидилхолин.

После болюсного внутривенного введения концентрация [¹⁸F]фторхолина в артериальной крови падает до нескольких процентов от пиковых значений уже через 2 мин после инъекции вследствие активного транспорта в клетки почек и печени. Однако несмотря на быстрый клиренс, уже через 2–5 мин после внутривенного введения в опухолевой ткани достигается высокое накопление РДЛС, что обеспечивается выраженной перфузией и активным транспортом холина в опухолевые клетки.

Диагностическое применение [¹⁸F]фторхолина обеспечивается как радиофармакокинетикой, так и физическими свойствами ¹⁸F. Изотоп ¹⁸F имеет период полураспада 109,7 мин и самопроизвольно подвергается позитронному распаду, средняя энергия частиц составляет 249,8 кэВ. При аннигиляции

позитронов в веществе образуются 2 γ -кванта с энергиями по 511 кэВ, разлетающиеся под углом $180\pm 0,2^\circ$, которые и регистрируются детекторами томографа. Полученная информация о распределении РДЛС в организме оценивается как качественно, так и количественно.

[^{18}F]фторхолин, являясь маркером пролиферации клеточных мембран, накапливается в повышенных количествах в клетках злокачественных опухолей и метастазах. Известно, что степень фиксации данного РДЛС тесно коррелирует со злокачественной трансформацией клеток, темпами роста опухоли, метастатическим потенциалом, а также ответом опухоли на лечение. Наиболее информативным является применение [^{18}F] фторхолина при диагностике и оценке эффективности лечения РПЖ, а также опухолей ГМ.

[^{18}F]фторхолин практически не пересекает неизменный гематоэнцефалический барьер, демонстрируя низкий уровень накопления в сером и белом веществе ГМ. Эти свойства позволяют достичь высокого соотношения опухоль/нормальная ткань и, соответственно, обеспечивают качественную визуализацию интракраниальных опухолей.

Обязательные условия и подготовка к ПЭТ с [^{18}F]фторхолином

Необходимо предоставление данных амбулаторной карты и истории болезни: полная информация о характере и сроках проведенного лечения заболевания, включая тип и объем хирургического вмешательства, сроки проведенных биопсий, результаты морфологических исследований. Также необходимо предоставление данных предшествующих рентгено-компьютерных, магнитно-резонансных, сцинти- и сонографических изображений (на CD/DVD или флэш-носителе), информации об уровне опухолевых маркеров.

Подготовка включает в себя комплекс мероприятий, направленных на выявление показаний и исключение противопоказаний к исследованию, расчет требуемой активности РДЛС и временное экспозиционирование пациента до исследования.

Исключение противопоказаний к исследованию

После ознакомления с медицинскими документами пациента врач непосредственно с ним беседует и осматривает его. Выполняется метрический замер роста и веса пациента с регистрацией в протоколе исследования.

Уточняется ход подготовки пациента к исследованию по следующим характеристикам: отсутствие чрезмерных физических нагрузок накануне и в день исследования; наличие клаустрофобии; время последнего приема алкоголя и спиртосодержащих лекарственных средств; состояние пациента натошак и характер употребленных напитков; время последнего приема пищи.

Обязательным для пациента является соблюдение «бесхолиновой» диеты в течение 1 сут перед ПЭТ-исследованием. Следует исключить продукты с повышенным содержанием лецитина и свободного холина — яйца, говядина, свинина, баранина, печень, соевые продукты, икра, жирные молочные продукты, орехи, бобовые, подсолнечное масло, кондитерские изделия.

Расчет активности [¹⁸F]фторхолина и особенности введения

Оптимально выполнять расчет активности [¹⁸F]фторхолина для каждой области исследования индивидуально с учетом анатомо-топометрических данных пациента и технических характеристик томографа.

Для исследования всего тела (ВТ) активность определяется из расчета 3–5 МБк на 1 кг веса тела, что в среднем составляет от 350 до 450 МБк. Требуемая активность [¹⁸F]фторхолина разводится стерильным физиологическим раствором до объема 5–10 мл и медленно вводится внутривенно.

При исследовании ГМ активность составляет в среднем 250 МБк на 1 исследование. РДЛС вводится в объеме 0,5–2 мл болюсно.

Все инъекции РДЛС производятся пациенту в расслабленном положении на удобном месте в периферическую вену конечности.

Экспозиционирование

После введения РДЛС пациент должен пребывать в состоянии покоя до начала исследования на томографе. Он размещается в теплом помещении и выполняет рекомендации по водной нагрузке (гидратация в виде приема 500–700 мл воды). Необходимо избегать любой мышечной активности — запрещено разговаривать, ходить, жевать. Непосредственно перед проведением ПЭТ обязательно опорожнение мочевого пузыря.

Методика введения РДЛС

Этапы введения (при исследовании ГМ):

Установка пациенту внутривенного катетера.

Пребывание пациента в расслабленном состоянии в течение 20 мин.

Сопровождение пациента в процедурную для введения открытых источников ионизирующего излучения.

Подача одноразового шприца с РДЛС в защитном контейнере в процедурную.

Измерение в дозкалибраторе активности РДЛС в шприце после извлечения его из контейнера (с распечаткой полученных цифровых значений).

Помещение шприца с РДЛС в защитный контейнер.

Подключение системы для введения РДЛС к внутривенному катетеру и введение РДЛС с последующей промывкой всей системы изотоническим раствором натрия хлорида.

Извлечение системы введения и контроль места венопункции на гемостаз.

Сопровождение пациента в экспозиционное помещение — бокс для релаксации.

Извлечение шприца с остатками РДЛС из защитного контейнера и замер остаточной активности в дозкалибраторе с распечаткой цифровых значений.

Помещение шприца в защитный контейнер.

Регистрация процедуры в регламентирующих документах.

Этапы введения (при исследовании ВТ):

Установка пациенту внутривенного катетера.

Пребывание пациента в расслабленном состоянии в течение 20 мин.

Подача одноразового шприца с РДЛС в защитном контейнере в процедурную.

Измерение в дозкалибраторе активности РДЛС в шприце после извлечения его из контейнера (с распечаткой полученных цифровых значений).

Помещение шприца с РДЛС в защитный контейнер и доставка его в процедурную томографа.

Сопровождение пациента в процедурную томографа.

Подключение системы для введения РДЛС к внутривенному катетеру и введение РДЛС с последующей промывкой всей системы изотоническим раствором натрия хлорида.

Извлечение системы введения и контроль места венопункции на гемостаз.

Сопровождение пациента в экспозиционное помещение — бокс для релаксации.

Извлечение шприца с остатками РДЛС из защитного контейнера в процедурной и замер остаточной активности в дозкалибраторе с распечаткой цифровых значений.

Помещение шприца в защитный контейнер.

Регистрация процедуры в регламентирующих документах.

Используемый дозкалибратор — калибратор активности изотопов с настройкой на энергетический пик по ^{18}F в 511 кэВ и окном 20 %.

Радиационная безопасность при ПЭТ

После введения РДЛС помимо процедуры сканирования пациент должен находиться только в экспозиционном помещении — боксе для релаксации с ограничением двигательной активности и запретом выхода (перемещения за пределы помещения). По достижении требуемого времени от момента инъекции РДЛС пациент в сопровождении персонала перемещается в процедурную томографа.

Выведение ^{18}F осуществляется с мочой и калом. В результате пациент может контаминировать РДЛС окружающие его предметы и одежду. Поэтому каждый обследуемый обеспечивается индивидуальным комплектом одежды. По завершении исследования пациент находится в отдельном помещении до выполнения дозиметрического контроля и достижения допустимых значений мощности дозы γ -излучения.

Позитронно-эмиссионное томографическое исследование

Общая схема моноПЭТ

Эмиссионный скан.

Трансмиссионный скан.

Реконструкция изображений (алгоритмы фильтрации обратных проекций, максимизации серий последовательных повторений событий).

Схема совмещенного ПЭТ/КТ исследования

КТ-топограмма (для отметки верхнего и нижнего уровней исследования).

Спиральная КТ по выбранной зоне сканирования — трансмиссионный скан (низкодозная или диагностическая без введения рентгено-контрастного вещества).

Эмиссионный скан.

Диагностическая КТ с контрастным усилением (при необходимости, если не выполнялась ранее).

Реконструкция изображений (алгоритмы фильтрации обратных проекций, максимизации серий последовательных повторений событий).

Режимы исследования

Обследование осуществляется на позитронно-эмиссионном томографе с без совмещения с КТ. В зависимости от цели ПЭТ-сканирование производится как в динамическом режиме сбора данных (область таза), так и в статическом (ВТ либо ГМ).

Процедура обследования всего тела при диагностике РПЖ

Производится совмещенное ПЭТ/КТ-исследование в 2 этапа. Данная методика позволяет значительно повысить точность оценки структур, прилежащих к мочевому пузырю и мочевыводящим путям, а также избежать необходимости применения диуретических средств и катетеризации мочевого пузыря.

Первый этап исследования начинается с бесконтрастного КТ-сканирования области таза (при разметке зоны на топограмме нижней границей является нижний край лобкового симфиза). После этого непосредственно на столе томографа производится внутривенное введение РДЛС с последующим позитронно-эмиссионным сканированием области таза («1 кровать») в динамическом режиме сбора данных в течение 8 мин с матрицей 128 на 128.

Второй этап исследования начинается через 40–60 мин после введения РДЛС и представляет собой низкодозное бесконтрастное КТ-сканирование с последующим ПЭТ-сканированием в статическом режиме сбора данных с использованием матрицы 256 на 256. Зона сканирования включает в себя «все тело» от верхней точки свода черепа до верхней трети бедра. Продолжительность эмиссионного сканирования одной зоны составляет 2–3 мин.

Стандартным является следующее положение обследуемого: лёжа на спине с незначительным разгибанием в шейном отделе позвоночника, верхние конечности сложены в замок выше головы. Под колени, шейный отдел позвоночника и кисти рук подкладываются подушки-фиксаторы для относительной иммобилизации и создания длительного комфортного положения. ПЭТ выполняется в состоянии свободного неглубокого дыхания пациента.

Процедура обследования головного мозга

Производится совмещенное ПЭТ/КТ исследование.

При укладке голова пациента фиксируется через уплотнители с помощью капроновых ремней под контролем лазерного оптического центриатора. Ориентиром является орбитомеатальная линия. Обычно нижняя линия разметки определяется линией, проходящей на 2 см ниже орбитомеатальной.

Исследование начинается через 40–60 мин от введения РДЛС и представляет собой диагностическое бесконтрастное КТ-сканирование и статическое эмиссионное сканирование в течение 15 мин с матрицей 192 на 192. Реконструкция осуществляется с использованием алгоритма максимизации серий последовательных повторений событий.

Принцип анализа получаемой информации

Изображения оцениваются по визуальным и полуколичественным критериям. Визуальный анализ выполняется с помощью серой и цветной шкал в трех проекциях с построением трехмерных изображений проекции максимальной интенсивности

(МІР). Анатомическое картирование обеспечивается при совмещении ПЭТ- и КТ-сканов (fusion-изображения). Полученные серии изображений предоставляют информацию о наличии, локализации, форме очага/очагов, отношении к окружающим анатомическим структурам. Анализ очага/очагов включает оценку их количества, локализации, интенсивности и равномерности включений в каждом, размеров, контуров.

Визуальная оценка очагов, подозрительных в отношении злокачественного поражения, проводится в сравнении с фоновым накоплением РДЛС в неизмененных окружающих тканях, а также с симметричными структурами (при исследовании ГМ).

Для полуколичественного анализа применяются:

при оценке ГМ — индекс накопления (ИН), представляющий собой отношение включения в очаге к таковому в референтной зоне (чаще всего ею является неизменная контралатеральная область);

при оценке ВТ — значение стандартизованного показателя накопления (SUV).

Во всех случаях требуется корректный выбор области интереса, четкое определение границ нормальной ткани, выбор алгоритма реконструкции и коррекции ослабления излучения. Для SUV также необходимо точное определение введенной активности. SUV автоматически рассчитывается программным продуктом томографа и определяется отношением показателей, представленных в формуле:

$$SUV = A_c : (A_o : M).$$

где A_c — удельная активность в единице ткани в зоне интереса;

A_o — значение всей введенной активности по ^{18}F ;

M — масса тела пациента.

Показатель SUV зависит от времени от введения РДЛС до детектирования, введенной активности, продолжительности сканирования данной области, пространственного разрешения сканера и выбранного алгоритма реконструкции, сохранения пациентом неподвижного положения во время сбора данных, частичного объемного эффекта, размера очага, выбранной зоны интереса, однородности включений в очаге.

Выполнение отсроченных изображений зоны интереса обосновано в сложных диагностических случаях и оптимально через 2–3 ч после введения РДЛС.

Интерпретация результатов исследования

Корректная интерпретация изображений обеспечивается знанием анатомии, физиологической и патологической фиксации РДЛС, состояний и условий, стимулирующих повышение или снижение накопления [^{18}F], фторхолина, а также оценкой влияния различных артефактов.

Диагностическая эффективность [^{18}F]фторхолина зависит от уровня накопления препарата в тканях, окружающих зону интереса. Поскольку после

внутривенного введения РДЛС наблюдается выведение ^{18}F -меченых веществ из крови путем экскреции преимущественно почками, то высокая активность отмечается в почках, мочевыводящих путях и мочевом пузыре. Помимо этого активное физиологическое накопление РДЛС выявляется (в убывающем порядке) в печени, поджелудочной железе, слюнных железах, селезенке, костном мозге (преимущественно в телах позвонков), надпочечниках, слезных железах. Вариабельная фиксация [^{18}F]фторхолина может отмечаться в кишечнике. В остальных органах наблюдается низкий равномерный уровень накопления РДЛС.

К патологическим очагам накопления [^{18}F]фторхолина относятся фокусные включения РДЛС в зонах, не относящихся к физиологической фиксации.

Диагностика изменений при раке предстательной железы

На первом этапе проводится оценка серий изображений области таза, полученных в режиме динамического сбора данных. Данные сканы позволяют проводить оценку предстательной железы (либо ее ложа), а также регионарных лимфоузлов до момента накопления РДЛС в дистальных отделах мочеточников и мочевом пузыре (что, в свою очередь, затрудняет интерпретацию).

Проводится визуальная оценка зон патологической фиксации РДЛС, после чего осуществляется измерение SUV в очагах, подозрительных в отношении злокачественного поражения, на каждой серии изображений с 1 по 8 мин включительно с оценкой кинетики накопления. Постепенное нарастание цифровых значений, а также повышение накопления РДЛС с последующим выходом на «плато» свидетельствуют в пользу злокачественного опухолевого поражения. Для доброкачественных и воспалительных процессов более характерно быстрое накопление [^{18}F]фторхолина (вариабельной активности) с последующим уменьшением цифровых значений SUV.

На втором этапе выполняется анализ серий изображений всего тела, полученных в режиме статического сбора данных. Помимо оценки наличия отдаленных метастазов проводится сравнение значений SUV в очагах, выявленных при оценке динамических сканов. Сохранение или повышение уровня накопления [^{18}F]фторхолина при статическом сканировании более характерно для злокачественной опухолевой ткани.

При оценке предстательной железы (как при стадировании процесса, так и после лучевой терапии) патологическим следует считать очаговый характер накопления РДЛС, фиксируемый при динамическом сканировании и сохраняющийся в той же зоне при исследовании всего тела. При полуколичественной оценке патологических очагов следует помнить об отсутствии «порога злокачественности», так как существует значительное статистическое пересечение цифровых показателей при опухолевых и активных воспалительных процессах в предстательной железе.

Диагностика изменений в ГМ

Определение степени злокачественности опухолей нейроэпителиального ряда основано на измерении значения ИН в патологически измененной зоне в сравнении с неизменной контралатеральной областью (для ствола ГМ — в сравнении с краниальным/каудальным отделом). Показатель ИН выше 5 указывает в пользу опухоли высокой степени злокачественности (high grade).

При наличии активного накопления [^{18}F]фторхолина в патологически измененной зоне обязательно определяется анатомическая локализация области максимальной фиксации радиометки. Это выполняется с целью указания оптимального места взятия возможной биопсии.

При оценке эффективности лечения опухолей головного мозга негативная ПЭТ-сканограмма является одним из объективных достоверных признаков излечения или достижения ремиссии процесса.

Ограничения метода ПЭТ с [^{18}F]фторхолином

Ложноотрицательные результаты при ПЭТ с [^{18}F]фторхолином могут быть получены при малых размерах патологического образования (менее 4–6 мм), что обусловлено пространственной разрешающей способностью томографа.

Также при диагностике РПЖ стоит помнить о невысоких показателях диагностической эффективности метода при низких значениях ПСА. Так, при уровне ПСА менее 2 нг/мл частота выявления рецидива РПЖ при ПЭТ/КТ с [^{18}F]фторхолином составила 55 % по данным исследования А. Chiaravalloti, Di D. Biagio, M. Tavolozza et al. (2016).

При диагностике изменений в ГМ следует учитывать возможность отсутствия накопления в некоторых опухолях низкой степени злокачественности (астроцитомы Grade I-II, олигоастроцитомы).

Необходимо помнить, что [^{18}F]фторхолин может накапливаться в органах и тканях, не пораженных злокачественной опухолью, т. е. давать ложноположительный результат. При диагностике РПЖ такие результаты наблюдаются при простатите, доброкачественной гиперплазии, простатической интраэпителиальной неоплазии, воспалительных реактивных процессах в лимфатических узлах (наиболее часто в медиастинальных, подмышечных и паховых), а также нарушении пассажа мочи в мочеточниках, травматических повреждениях и дегенеративных процессах в костях скелета. При диагностике изменений в ГМ ложноположительные результаты могут быть связаны с энцефалитами, абсцессами, васкулитами, демиелинизирующими процессами, доброкачественными опухолями (менингиомы), радиационным некрозом.

Эффективная доза

Расчет данного показателя производится исходя из 0,0111 мЗв на 1 МБк введенной активности [^{18}F]фторхолина при обследовании мужчин и 0,0181 мЗв на 1 МБк — женщин.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Возможных осложнений и реакций при ПЭТ с [^{18}F] фторхолином по данным литературы не выявлено.