

ОПТИМІЗАЦІЯ СЦИНТИГРАФІЇ З ^{99m}Tc -КАРБОМЕКОМ ПРИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ МОНІТОРИНГУ ХВОРИХ НА МЕДУЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Джужа Д.О., Сукач Г.Г.
Національний інститут раку, Київ

Мета роботи. Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ) — злоякісна пухлина, що виникає з парафолікулярних клітин щитоподібної залози. Він складає 12 % усіх гістологічних типів раку щитоподібної залози. П'ятирічна виживаність хворих на МРЩЗ складає 70-80 %, 10-річна — 30-65 %, тобто значно нижча, ніж при інших формах диференційованого раку щитоподібної залози [1-3].

Стандартний протокол лікування хворих з даною патологією включає хірургічне видалення пухлини і дисекцію відповідних груп шийних лімфатичних вузлів. Методи терапевтичного лікування МРЩЗ обмежені та малоефективні [4].

Враховуючи досить низьку ефективність терапевтичного лікування, тривалість і якість життя хворих на МРЩЗ значною мірою залежить від ефективності проведення післяопераційного моніторингу і своєчасного оперативного втручання. У післяопераційному спостереженні пацієнтів провідну роль має регулярне визначення рівня кальцитоніну (КЦТ) в крові та візуалізація осередків метастазування та рецидивів за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), сцинтиграфії.

УЗД є достатньо чутливим методом діагностики метастазів МРЩЗ в області шиї та його місцевих рецидивів. Засіб широко доступний, не створює променевого навантаження, але не ефективний при метастазах в органи грудної порожнини, має низьку специфічність. КТ, МРТ забезпечують високу чутливість діагностики при локалізації регіонарних та віддалених метастазів МРЩЗ, проте недовіком їх є невисока специфічність, особливо при малих розмірах осередків метастазування [5, 6].

Часто підвищені рівні КЦТ вказують на існування осередків МРЩЗ в тих випадках, коли УЗД, КТ, МРТ не здатні виявити ураження. Це зазвичай пов'язано з дифузним мікрометастатичним розповсюдженням у легені, печінку, кістковий мозок або з малими розмірами окремих осередків, що менше розрізнявальної здатності рутинних методів [7]. У таких клінічних ситуаціях додаткову діагностичну інформацію можуть надати радіонуклідні методи. В якості радіофармацевтичних препаратів (РФП) для моніторингу хворих на МРЩЗ досліджено цілий ряд хімічних сполук — $^{201}\text{TlCl}_2$, фосфонати, мічені ^{99m}Tc , ^{67}Ga -

цитрат, ^{99m}Tc -ДМСА, ^{123}I -, ^{131}I -метайодобензилгуанидин ($^{123/131}\text{I}$ -МЙБГ). В цілому, всі ці РФП, що застосовувалися як туморотропні, виявилися в тій чи іншій мірі неспецифічними і клінічно дають різні результати [1, 8, 9]. Серед них ^{99m}Tc -карбомак (^{99m}Tc - (V) -ДМСА) показує найбільшу діагностичну чутливість — до 60-70 % і вважається РФП вибору для післяопераційного моніторингу хворих на МРЩЗ [10].

У зв'язку з цим, метою дослідження є підвищення ефективності сцинтиграфії з ^{99m}Tc -карбомаком (^{99m}Tc - (V) -ДМСА) при моніторингу хворих на МРЩЗ шляхом вивчення особливостей фармакокінетики ^{99m}Tc -карбомака в метастазах в лімфатичних вузлах шиї та середостіння.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати радіонуклідних досліджень 22 хворих на МРЩЗ, які проходили моніторинг після хірургічного лікування. Серед обстежених 8 чоловіків і 14 жінок віком від 21 до 74 років, середній вік 49,9±2,4 років, медіана — 52,0 років. В 19 спостереженнях гістологічно визначався медулярний рак, в 3 медулярно-фолікулярний. Стадію $\text{T}_1\text{N}_1\text{M}_0$ встановлено в 1 хворого, $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$ — в 5, $\text{T}_2\text{N}_1\text{M}_0$ — в 5, $\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_v$ — в 4, $\text{T}_3\text{N}_1\text{M}_0$ — в 2, $\text{T}_3\text{N}_1\text{M}_1$ — в 2, $\text{T}_4\text{N}_0\text{M}_0$ — в 1, $\text{T}_4\text{N}_1\text{M}_0$ — в 2.

Всім хворим було виконано тиреоїдектомію з відповідною дисекцією шиї. В післяопераційному періоді чотирьом пацієнтам проведено дистанційну променевою терапію на область шиї та середостіння сумарною дозою 40-60 Гр, яка в двох випадках доповнювалась курсами хіміотерапії. Трьом хворим з медулярно-фолікулярним раком проведено радіоабляцію залишкової тканини щитовидної залози лікувальними активностями ^{131}I . Радіонуклідна терапія ^{131}I -МЙБГ призначалась 4 пацієнтам.

Дослідження виконувались на двохдетекторному емісійному комп'ютерному томографі "E. CAM 180" фірми "Siemens" (ФРН) з використанням низько енергетичного паралельного коліматора з високою розрізнявальною здатністю при налагодженні на фотопік 140 кеВ і ширини вікна дискримінації +10 %. В якості РФП використовувався ^{99m}Tc -карбомак (комплекс п'ятивалентного технеція-99m з дімеркаптосукциновою кислотою) виробництва підприємства "Радіопрепарат" (Узбекистан).

Комплексне радіонуклідне дослідження включало послідовне виконання непрямой радіонуклідної ангіографії, динамічної сцинтиграфії та сканування всього тіла. Ангіографія проводилась безпосередньо після внутрішньовенного болюсного введення 500-700 МБк ^{99m}Tc -карбомека в продовженні 60 с, запис проводився на матрицю 256x256 зі швидкістю 1 кадр/с в прямих передній та задній проєкціях в положенні пацієнта лежачи. Укладки хворих виконувались таким чином, щоб у полі зору детектора входили шия і органи грудної порожнини. Динамічна сцинтиграфія реєструвалась в продовженні 60-90 хвилин після завершення ангіографії зі швидкістю 1 кадр за хвилину. Дослідження проводились у тому ж положенні пацієнта, як при ангіографії. Через 1,5-2 години після введення РФП виконувалось сканування всього тіла зі швидкістю 12 см/хв. Реєстрація інформації проводилась на матрицю 265 x 1024.

Променеве навантаження на все тіло при одноразовому введенні ^{99m}Tc -карбомека складало 0,003 мЗв/МБк, на сечовий міхур (критичний орган) — 0,085 мЗв/МБк.

Отримані дані оброблялись за допомогою комп'ютерного забезпечення "Synco" (фірма "Siemens"). Комп'ютерна обробка включала стандартні операції контрастування зображень, побудову "зон інтересу", кривих "активність-час", визначення коефіцієнтів відносного накопичення РФП "осередок/фон", періоду напіввиведення РФП з осередків МРЩЗ.

Всім хворим проводилось визначення рівня КЦТ в крові, КТ і УЗД за стандартними методиками.

Статистична обробка отриманих даних виконувалась за допомогою пакетів програм "Statistica v 5.0", "SPSS 8.0 for Windows".

Результати та висновки. Серед обстежених хворих сцинтиграфічних ознак метастазування не було виявлено у 9. У двох спостереженнях визначались сцинтиграфічні ознаки віддалених метастазів в легені та печінку без метастатичного ураження лімфатичних вузлів. У 11 пацієнтів виявлялись ділянки підвищеного накопичення РФП, які візуально оцінювались як метастази в лімфатичні вузли ший та середостіння; при подальшому обстеженні метастазування підтверджено у 6 хворих.

При сцинтиграфії з ^{99m}Tc -карбомеком метастази МРЩЗ в лімфатичні вузли ший та середостіння визначаються як округлі ділянки гіперфіксації РФП з рівними контурами та достатньо гомогенним накопиченням. Найбільш типове розташування метастазів — в лімфатичних вузлах по ходу великих судин ший та середостіння, в області грудинно-ключичного з'єднання, за грудиною латерально від середньої лінії. Складність діагностики метастазів МРЩЗ в лімфатичні вузли полягає в тому, що перетин, накладення великих судин, судинні мальформації, запальні процеси в лімфатичних вузлах можуть створювати ділянки гіперфіксації РФП, які візуально сприймаються як підвищене накопичення ^{99m}Tc -карбомека в метастазах. З метою підвищення специфічності дослідження розглянуті дані непрямой радіонуклідної ангіографії та повільної динамічної сцинтиграфії з ^{99m}Tc -карбомеком.

Ангіограми, що реєструвались з ділянок ший та середостіння впродовж 60 с, складались з піку першого проходження болюса РФП та хвилі рециркуляції. Ангіографічний пік складався з двох відрізків — що сходиться і що спадає, які відображають процеси притоку та відтоку крові. Ангіограми з великих судин середостіння мають чіткий симетричний пік, тривалість якого складала зазвичай 5-7 с, тривалість висхідного сегменту — 2-3 с, низхідного сегменту — 3-4 с (рис. 1). Ангіографічні піки з метастатичних осередків МРЩЗ іноді, при значних розмірах метастатичних осередків, були розширеними, асиметричними, могли мати зубчасту форму. Тривалість піку — 8-11 с, висхідного сегменту — 3-5 с, низхідного — 4-6 с (рис. 2). Ці Ангіографічні особливості можуть слугувати додатковими сцинтиграфічними ознаками для диференціації між метастатичними осередками МРЩЗ та ділянками гіперфіксації РФП, зумовленими перетином, накладенням великих судин.

В кривих "активність-час", отриманих при обробці даних повільної динамічної сцинтиграфії з метастатичних осередків МРЩЗ, можна виділити наступні сегменти:

- а) сегмент накопичення, що сходиться; середня тривалість його складала $16,7 \pm 1,7$ хв;
- б) плато відрізок з відносно стабільним рівнем накопичення РФП, середня тривалість — $21,8 \pm 2,7$ хв;
- в) сегмент виведення, який, як правило, починався після 45-55-ої хвилини.

Криві "активність-час" тканинного фону середостіння склалися з тих же сегментів, однак інтенсивність процесу акумуляції РФП була значно меншою. Тривалість плато кривої з $17,2 \pm 0,6$ до $37,0 \pm 2,9$ хвилин. При відніманні кривої "активність-час" тканинного фону від кривих "активність-час", отриманих з метастатичних осередків МРЩЗ, найбільша різниця між накопиченням в осередках та тканинним фоном спостерігалась з $22,3 \pm 2,5$ до $47,3 \pm 2,2$ хв. Таким чином, інтервал часу з 20-ої до 50-ої хвилини після внутрішньовенного введення ^{99m}Tc -карбомека можна вважати оптимальним для проведення сцинтиграфії ший та грудної порожнини з метою виявлення метастатичних осередків МРЩЗ.

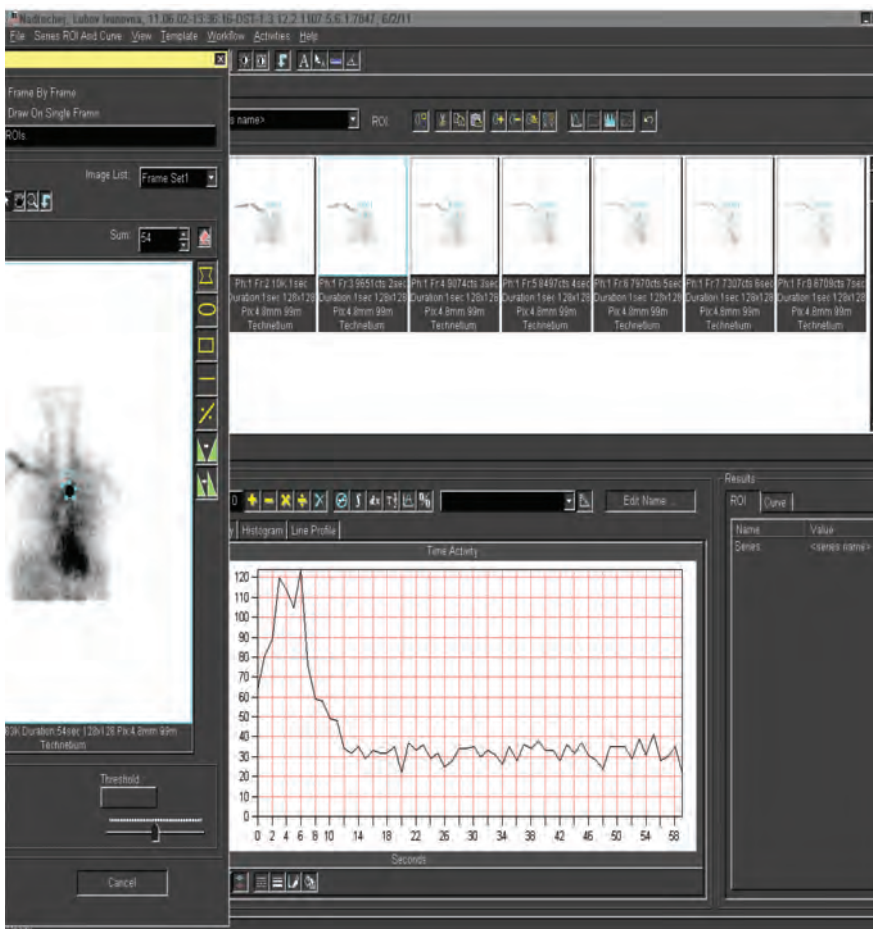
Криві "активність-час", отримані з ділянок гіперфіксації РФП, що зумовлені перетином, накладенням великих судин грудної порожнини або затримкою частини болюса РФП в великих венах, мали вигляд низхідної експоненти і були аналогічними кривим кліренсу крові. Отже, ця сцинтиграфічна ознака також може мати диференційно-діагностичне значення (рис. 3, 4).

У групі хворих, де в осередках гіперфіксації РФП кінетика ^{99m}Tc -карбомека була типова для метастазів МРЩЗ в лімфатичні вузли, рівні КЦТ в крові коливались від 210,7 до 2000 пг/мл, середній рівень — $1378,7 \pm 303,6$ пг/мл. У групі пацієнтів з ділянками гіперфіксації ^{99m}Tc -карбомека в області ший та середостіння, що мали криві "активність-час" у вигляді кривих кліренсу крові, рівень КЦТ був в межах від 2,68 до 230,0 пг/мл, в середньому — $68,6 \pm 40,9$ пг/мл. Тільки в одному спостереженні в цій групі рівень КЦТ був більше 100 пг/мл, що мож-



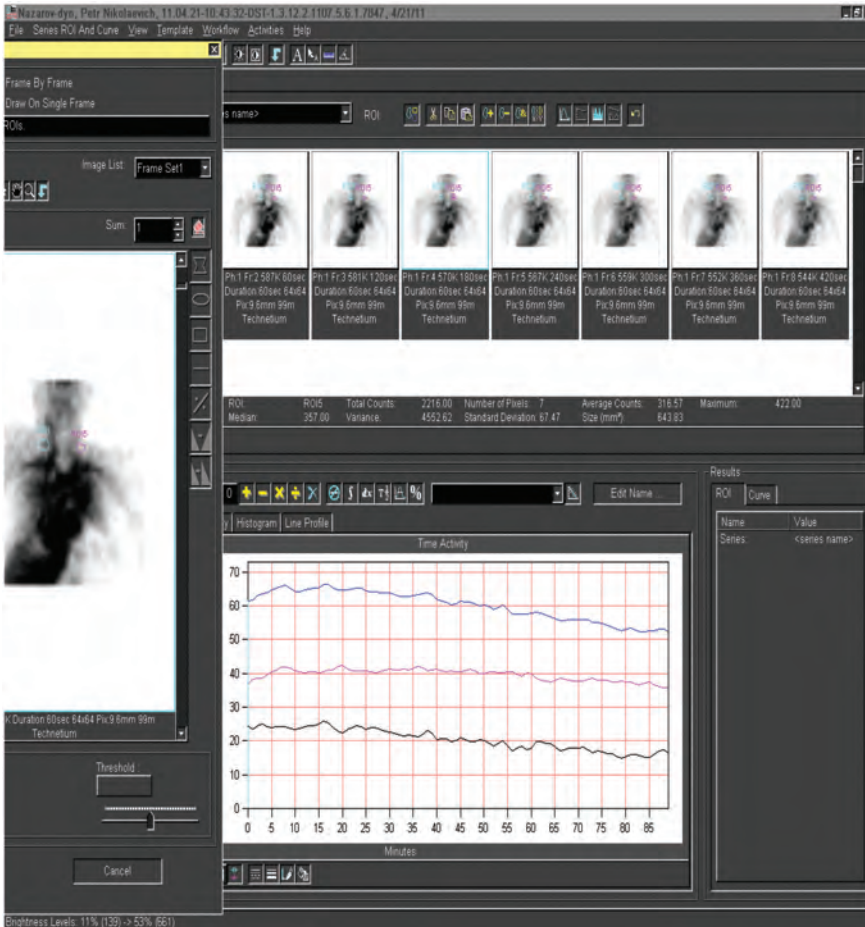
Ангіографічний пік чітко виражений, прямий, симетричний.

Рис. 1. Сцинтиграми непрямої радіонуклідної ангіографії з ^{99m}Tc -карбомеком і ангіограма, що отримана з великої судини.



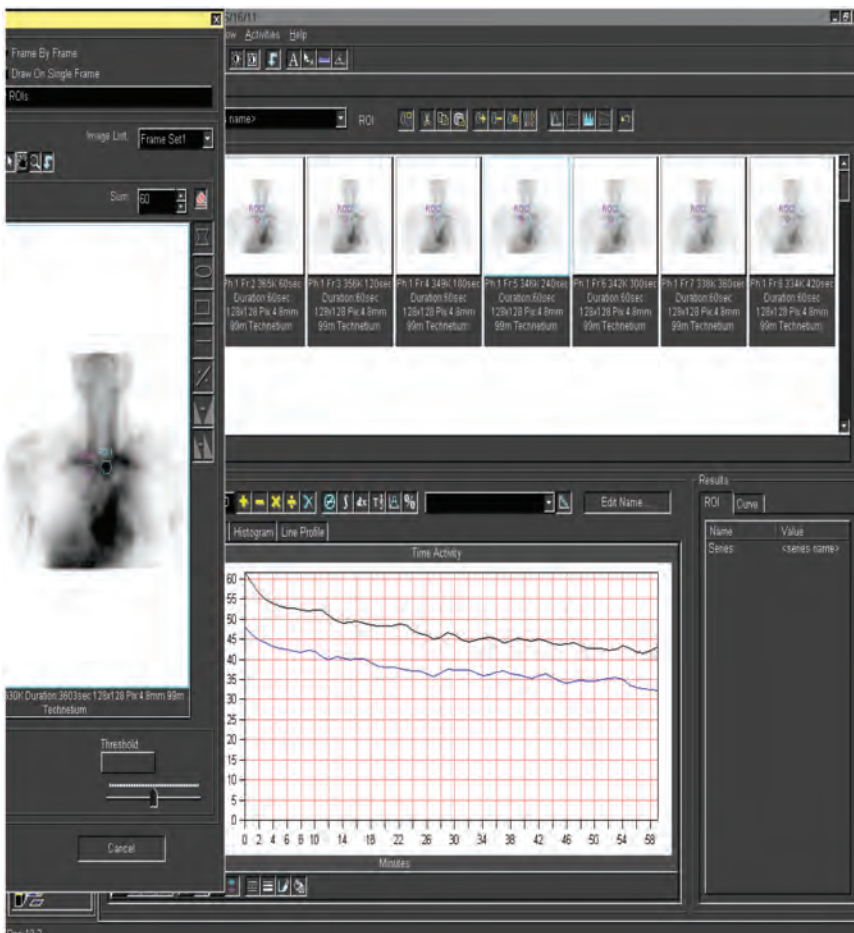
Ангіографічний пік розширений, зубчатий, асиметричний.

Рис. 2. Сцинтиграми непрямої радіонуклідної ангіографії з ^{99m}Tc -карбомеком і ангіограма, що отримана з метастазу МРЦЗ в лімфатичний вузол середостіння



Верхня крива "активність-час" — з метастазу МРЦЗ в лімфатичний вузол шиї;
Середня крива "активність-час" — з м'яких тканин шиї;
Нижня крива "активність-час" — крива віднімання.

Рис. 3. Сцинтиграми та криві "активність-час", отримані при проведенні динамічної сцинтиграфії з ^{99m}Tc-карбомеком.



Верхня крива, що отримана з осередку гіперфіксації РФП, є аналогічною нижній кривій, яка отримана з ділянки судини (крива кліренсу крові). Осередок гіперфіксації РФП, зумовлений накладенням судин.

Рис. 4. Сцинтиграми та криві "активність-час", що отримані при проведенні динамічної сцинтиграфії з ^{99m}Tc-карбомеком

ливо зумовлювалось мікрометастазами, які не визначалися сцинтиграфічно; в інших випадках він не перевищував 41 пг/мл. Різниця між середніми показниками в групах достовірна ($p < 0,01$). Отримані дані підтверджують значимість оцінки кінетики ^{99m}Tc -карбомека в ділянках його гіперфіксації для диференційної діагностики.

Таким чином, для підвищення діагностичної ефективності доцільно проводити сцинтиграфію з ^{99m}Tc -карбомеком при післяопераційному моніторингу хворих на МРЩЗ в часовому інтервалі з 20-ї до 50-ї хвилини після внутрішньовенного введення РФП. Послідовне проведення непрямої радіонуклідної ангіографії, динамічної сцинтиграфії та сканування всього тіла після внутрішньовенного введення ^{99m}Tc -карбомека дає змогу отримати додаткову інформацію, що має диференційно-діагностичне значення і дозволяє підвищити специфічність дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Besonderheiten bei der Nachsorge des C-Zell-Karzinoms / W. Becker, W. Spiegel, C. Reiners, W. Borner // *Nuklearmedizin*. — 1988. — Т. 9. — S. 167-181.
2. Samaan N.A. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy / N.A. Samaan, P.N. Schultz, R.C. Hickey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — Vol. 67. — P. 801-808.
3. Schilling T. Follow-up of medullary thyroid cancer / T. Schilling, R. Ziegler // *Thyroid cancer: current concepts in diagnosis and therapy* / H.-J. Biersack, F. Grunwald, eds. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2001. P. 285-294.
4. Gimm O. Therapy for medullary thyroid cancer / O. Gimm, H. Dralle // *Thyroid cancer: current concepts in diagnosis and therapy* / H.-J. Biersack, F. Grunwald, eds. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2001. P. 275-284.
5. Behr T.M. Imaging in medullary thyroid cancer / T.M. Behr, W. Becker // *Thyroid cancer: current concepts in diagnosis and therapy* / H.-J. Biersack, F. Grunwald, eds. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2001. P. 275-284.
6. Risse J.H. Magnetic resonance imaging / J.H. Risse // *Thyroid cancer: current concepts in diagnosis and therapy* / H.-J. Biersack, F. Grunwald, eds. Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2001. P. 193-224.
7. Anti-carcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma: are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors? / T.M. Behr, S. Gratz, P.M. Marcus (et al.) // *Cancer*. — 1997. — Vol. 80. — P. 2436-2457.
8. Becker W. Tc-99m-(V)-DMSA: the new sensitive and specific radiopharmaceutical for imaging metastases of medullary thyroid carcinomas / W. Becker, W. Borner, C. Reiners // *Horm. Metab. Res. Suppl.* — 1989. — Vol. 21. — P. 38-42.
9. Poor results with technetium-99m (V) DMSA and iodine-131 MIBG in the imaging of medullary thyroid carcinoma / T.E. Hidltich, J.M.C. Connell, A.T. Elliott (et al.) // *J. Nucl. Med.* — 1986. — Vol. 27. — P. 1150-1153.
10. Role of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma / V. Ruffini, M. Salvatore, M.C. Garganese (et al.) // *Rays*. — 2000. — Vol. 25. — P. 273-282.

РЕЗЮМЕ. Проанализированы результаты комплексного сцинтиграфического исследования с ^{99m}Tc -карбомеком у 22 больных медулярным раком щитовидной железы, проходивших послеоперационный мониторинг. Пациентам после внутривенного болюсного введения 500-700 МБк РФП последовательно проводилась ангиосцинтиграфия в течение 60 с, динамическая сцинтиграфия в течение 60-90 минут и сканирование всего тела. Исходя из кинетики РФП в метастазах МРЩЗ в лимфатических узлах шеи и средостения, установлено оптимальный временной интервал проведения сцинтиграфии с ^{99m}Tc -карбомеком — с 20-ой по 50-ю минуту после внутривенного введения. Выполнение ангиосцинтиграфии и динамической сцинтиграфии дает возможность получить дополнительную информацию, которая имеет дифференциально-диагностическое значение и позволяет повысить специфичность исследования. **Ключевые слова.** Медулярный рак щитовидной железы, послеоперационный мониторинг, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -карбомеком.

SUMMARY. The results of complex scintigraphic investigations with ^{99m}Tc -carbomek (^{99m}Tc -(V)-DMSA) of 22 patients with medullary thyroid cancer who were undergoing the postoperative monitoring were analyzed. The angioscintigraphy during 60 seconds, dynamic scintigraphy during 60-90 minutes and whole body scanning after intravenous bolus injection of 500-700 MBq of the radiopharmaceutical in sequence were made. Using the data of kinetics of ^{99m}Tc -carbomek in metastases of medullary thyroid cancer in neck and mediastinal lymph nodes, it was determined that optimal time interval for scintigraphy is 20-50 minutes after injection. The angioscintigraphy and dynamic scintigraphy give the additional information for differential diagnostics and increase the specificity of the investigation.

Key words. Medullary thyroid cancer, postoperative monitoring of patients, scintigraphy with ^{99m}Tc -carbomek (^{99m}Tc -(V)-DMSA).