

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТУМОРОТРОПНОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

С.В. Поспелов¹, М.В. Сатыр², В.Ю. Кундин², Е.В. Миронова³

¹Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, Симферополь

²Киевская городская клиническая больница "Киевский городской центр сердца", Киев

³Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, Киев

Одним из перспективных направлений радионуклидной диагностики является сцинтиграфия с опухолотропными радиофармацевтическими препаратами (ТРФП), способными специфически накапливаться в очагах с измененной метаболической активностью. Это обусловлено уникальной способностью метода визуализировать *in vivo* транспорт, накопление, распределение и метаболизм РФП с определенными фармакокинетическими свойствами.

Разработаны и успешно применяются во многих областях онкологии исследования с ТРФП: ^{67}Ga -цитратом, ^{131}I -MIBG (метайодобензилгуанидином), ^{201}Tl -хлоридом, ^{111}In -октреотидом и ^{99m}Tc -MIBI (метилизобутилизонитрилом). Перспективным направлением является иммуносцинтиграфия, принцип которой заключается в специфической фиксации моноклональных антител (МКА) на клеточной поверхности опухолевых клеток посредством гиперэкспрессированных на ней опухолевоссоциированных антигенов. В настоящее время синтезированы МКА к опухолевоссоциированному гликопротеину TAG72 — ^{111}In -satumomab pendetide (OncoScint[®]), раково-эмбриональному антигену — ^{99m}Tc -arcitumomab (CEAscan[®]) и простат-специфическому антигену — ^{111}In -capromab pendetide (Prostascint).

Одним из ТРФП, синтезированных на основе технеция, является пентавалентный технециевый комплекс димеркаптосукциновой кислоты — $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$. Идея создания ТРФП на основе полинуклеарного комплекса ^{99m}Tc возникла по аналогии с ^{67}Ga -цитратом, который обладает способностью к выраженной аккумуляции в опухолевых клетках и самопроизвольной гидролитической диссоциации.

Фармакокинетика $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$. РФП представляет собой стабильный комплекс $[\text{}^{99m}\text{TcO}(\text{DMSA})_2]^-$, который получают путем редукции пертехнетата дитионитом в присутствии димеркаптосукцилацетата (DMSA) в щелочной среде [7]. При помощи методов хроматографии, электрофореза

и гель-фильтрации было установлено, что в препарате в равной степени присутствуют 3 стереоизомера, отличающиеся различной ориентацией карбоксильных групп в лигандах DMSA. Нормальное физиологическое накопление препарата отмечается в почках, слизистой оболочке носового отдела глотки, а также в сердце и крупных сосудах за счет пула крови. Накопление препарата в ткани грудных желез у женщин также может быть вариантом физиологического накопления [2,24].

При изучении механизма аккумуляции $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ в опухолевых тканях было установлено [3], что он основан на нарушении равновесия комплекса вследствие разведения. $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ остается стабильным в плазме крови до момента включения в таргетные клетки, где происходит его гидролиз с выделением иона TcO_4^- , который является метаболическим аналогом PO_4^{3-} [7].

Механизм фиксации $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ в опухолях основан и на определенных особенностях метаболического состояния злокачественных клеток. При изучении механизма фиксации $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ в тканях опухолей была выявлена корреляция между уровнем их кислотности и распределением введенной радиоактивности [16]: в участках с более низкой pH среды уровень радиоактивности был повышен. Установлено, что РФП имеет pH-чувствительный характер, более интенсивно фиксируется в клетках и тканях с повышенной кислотностью, вследствие этого аккумуляруется в клетках с высоким уровнем утилизации глюкозы и повышенной гексокиназной активностью, что характерно для опухолево-трансформированных клеток и может отображать их жизнеспособность [2,29].

Необходимо также отметить наличие строгой корреляции между уровнем экспрессии протеина Ki-67 (ассоциированного с активными фазами клеточного цикла) и фиксацией $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$, что позволяет рассматривать уровень накопления этого РФП как *in vivo* индикатор пролиферативной активности опухолевых клеток [2].

Механизм локализации $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ в опухолях можно представить следующим образом [3]:

после внутривенного введения РФП равновесие технециевого комплекса нарушается вследствие разведения в плазме крови, что приводит к его деполимеризации или диссоциации. В результате формируются активные или диссоциированные формы ^{99m}Tc , способные проникать через клеточную мембрану опухолевых клеток и фиксироваться в них. Низкая рН внутриклеточной среды может действовать как триггер для формирования активированных (или диссоциированных) форм ^{99m}Tc . $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ имеет ряд преимуществ перед другими ТРФП: доступность, относительно низкая стоимость, простота приготовления. Сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ является эффективной общепринятой методикой для диагностики мягкотканых опухолей, медуллярной карциномы щитовидной железы, опухолей головы и шеи, опухолей головного мозга, мелкоклеточных и немелкоклеточных новообразований легких, грудной железы, а также метастазов опухолей различных локализаций [8,11,13,15,17,20].

Целью работы является обзор данных литературы и результатов собственных исследований, полученных при исследованиях с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ при различных онкологических заболеваниях, анализ наиболее приемлемых и эффективных методик исследования и их диагностической значимости.

Диагностическая значимость $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ при мягкотканых опухолях

Проведено сравнительное исследование сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ и ^{67}Ga -цитратом при мягкотканых новообразованиях в группе из 76 пациентов с гистологически верифицированными опухолями диаметром 2 см и более без предшествующего лечения [20]. У 57 из них было также произведено исследование с ^{67}Ga -цитратом с интервалом 2 недели.

Методика исследования: сбор статических проекций производился через 2 часа после введения 370—555 МБк $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ (для ^{67}Ga -цитрата — введенная доза — 111 МБк, сбор статических проекций через 72 часа).

Оценка результатов проводилась визуально, при помощи сравнения уровня накопления РФП в области новообразования и окружающих здоровых тканях. Накопление $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ отмечалось во всех злокачественных новообразованиях (фиброзная гистиоцитома, синовиальная саркома, лейомиосаркома, альвеолярная мягкотканая саркома и др.), метастатических (аденокарцинома и др.), а также воспалительных опухолевидных часто рецидивирующих доброкачественных опухолях. По результатам исследования авторами были сделаны выводы о том, что $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ является более эффективным РФП для диагностики злокачественных мягкотканых опухолей (чувствительность для $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ составила 100%, для ^{67}Ga -цитрата — 57%). Отсутствие накопления $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ трактовалось как признак очень низкой вероятности злокачественности новообразования.

При сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ в группе из 27 пациентов с гистологически верифицированной

плоскоклеточной карциномой носоглотки [18] авторы не наблюдали клинически значимого накопления препарата в участках поражения. Другое исследование с этим РФП было проведено в группе из 67 пациентов с гистологически верифицированными опухолями головы и шеи (плоскоклеточная карцинома, недифференцированная карцинома, злокачественная лимфома, меланома, медуллярная карцинома щитовидной железы) [5]. Чувствительность метода составила 65% при сборе планарных изображений, 90% — при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). При этом сцинтиграфически впервые было выявлено 6 метастатических очагов. Накопление РФП отмечалось в злокачественных и доброкачественных опухолях головы и шеи.

По результатам работы были сделаны выводы о том, что сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ является перспективным методом в оценке опухолей головы и шеи, а применение ОФЭКТ рекомендуется для точной анатомической локализации этих образований.

Диагностическая значимость $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ при медуллярном раке щитовидной железы

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — это новообразование нейроэндокринной природы, которое происходит из парафолликулярных клеток щитовидной железы (С-клеток), секретирующих кальцитонин и раково-эмбриональный антиген (CEA). Выявление повышенного уровня этих веществ в сыворотке крови в сочетании с конвенциональными радиологическими методами (УЗИ, КТ, МРТ) является рутинным подходом при первичной диагностике и стадировании МРЩЖ, однако он не позволяет выявить локализацию остаточной ткани или наличие рецидива после хирургического лечения [8]. Учитывая функционирующий характер опухоли, на первый план при этом заболевании выходят методики ядерной медицины с применением туморотропных РФП, которые позволяют визуализировать скрытые очаги поражения до начала клинических проявлений. На начальных этапах поиска, наиболее эффективного для такой диагностики РФП, проводились исследования с различными туморотропными препаратами: ^{201}Tl -хлоридом, ^{67}Ga -цитратом, ^{131}I -MIBG, $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, $^{99m}\text{Tc-MDP}$ [9,26]. Однако сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ продемонстрировала наиболее высокую эффективность при выявлении МРЩЖ и его метастазов, общая чувствительность метода достигала 95% [9].

Учитывая нейроэндокринную природу МРЩЖ, логично было предположить возможность его визуализации с препаратами-аналогами соматостатина. Такое исследование произведено [27], при этом сравнивалась эффективность ^{111}In -octreotide и $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ -сцинтиграфии для мониторинга пациентов, которые перенесли оперативное лечение по поводу МРЩЖ [27]. Общая чувствительность исследований с этими препаратами оказалась аналогичной и составила 60—70%, что дало основания рассматривать обе методики как относительно равноценные, в особенности при неоднозначных данных морфологических методов исследования.

В исследовании [12] результаты также свидетельствовали об относительной равноценности этих методик: чувствительность сцинтиграфии с ^{111}In -octreotide составила 41%, с $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA — 57%. Оба эти метода существенно уступают ПЭТ с ^{18}F -FDG, чувствительность которой составила 96% для группы пациентов с МРЦЖ после операции с повышенным уровнем кальцитонина [12].

Возможность применения сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA при других нейроэндокринных опухолях (НЭО) была успешно осуществлена у 5 пациентов с опухолями поджелудочной железы (2 инсулиномы, 1 випома и 2 неклассифицируемые НЭО) [6]. Во всех случаях визуализировался как первичный очаг поражения, так и метастазы.

Методика исследования: сбор статических проекций производится через 2 часа после введения 500 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA.

Оценка результатов проводится визуально, при помощи сравнения уровня накопления РФП в области новообразования и окружающих здоровых тканей.

Диагностическая значимость $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA при первичных опухолях легких

Много внимания уделяется возможностям визуализации рака легких с различными РФП — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide, ^{18}F -FDG [13]. В одном из исследований, посвященных сравнению эффективности ^{18}F -FDG и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide, отмечается, что чувствительность обеих методик достаточно высока (94,4 и 88,9% соответственно) [13].

Не менее эффективным для выявления злокачественных образований легких является исследование с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, чувствительность которого составила, по данным разных авторов, 89,8—91%, что существенно превышает чувствительность КТ (61—73%) [25,28]. Кроме того, в работе [25] отмечается ценность этого РФП при медиастинальном стадировании ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI накапливается в метастатически пораженных лимфатических узлах средостения, что позволяет четко прогнозировать эффективность оперативного лечения).

Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA также применяется при первичных новообразованиях легких. Исследователи [4,11,14] указывают на достаточно высокую чувствительность метода при проведении ОФЭКТ (от 82 до 100%). В исследовании [19] накопление $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA в злокачественных опухолях легких отмечалось всего у 43% исследуемых пациентов с различными гистологическими типами новообразований. Во всех исследованиях отмечалось накопление РФП в 100% случаев мелкоклеточного рака легких.

Преимуществом сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA при раке легких является возможность выявления отдаленных метастазов. Так, в работе [11] у 11 пациентов с выявленным первичным очагом в легких было визуализировано 19 костных метастазов, 1 образование в надпочечнике, 1 аксиллярный и 2 супраклавикулярных метастатических лимфатических узла.

Методика исследования: сбор изображений (статического изображения всего тела и ОФЭКТ

грудной полости) производится через 3—5 часов после в/в введения 555—740 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA.

Оценка результатов проводилась визуально, при выявлении участков повышенного накопления интенсивность его подразделялась на 4 уровня: 0 — накопление не повышено, I — активность выше, чем в окружающих тканях, II — между I и III, III — активность аналогична тканевому фону в кардиоваскулярных структурах.

Необходимо отметить, что оценка медиастинального распространения образований легких при сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA затруднена вследствие высокой активности кровотока в кардиоваскулярных структурах (она также затруднена при сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI и ^{18}F -FDG вследствие фиксации этих РФП в миокарде). Этому недостатку лишены только препараты аналогов соматостатина — ^{111}In -octreotide и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide, которые в норме не фиксируются в органах грудной полости.

Диагностическая значимость $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA при поражении костной системы.

Фиксация $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA в костной ткани обусловлена 2 механизмами:

1. Сродством комплекса $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{DMSA})_2]^-$ к клеткам и тканям с низкой рН среды и высокой гликолитической активностью (к которым относятся остеокласты).

2. Наличием в составе РФП иона TcO_4^- , который является метаболическим аналогом остеотропного иона PO_4^{3-} .

$^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA не накапливается в нормальной костной ткани в отличие от фосфатов, однако при патологических изменениях в ее клеточных структурах и интерстициальном пространстве определяется стойкая фиксация РФП в этих участках.

Общепринятой методикой для выявления метастатического поражения костной системы на протяжении многих десятилетий является остеосцинтиграфия с фосфатами, мечеными технецием [10]. Это исследование позволяет визуализировать весь скелет вследствие физико-химического сродства РФП к минеральным компонентам костных структур, при этом более интенсивное накопление препарата соответствует участкам повышенной метаболической активности вследствие активной минерализации костной ткани и ее повреждения, что происходит на ранних стадиях патологического процесса. Недостатком остеосцинтиграфии является ее низкая специфичность, а также отсутствие фиксации препарата в очагах поражения с преобладанием остеолитических процессов. При сравнительном исследовании на изолированных клетках костной ткани с фосфатами и $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA [17] были выявлены существенные отличия в механизме их аккумуляции. Сродство фосфатов было очень низким как к остеобластам (ОБ), так и остеокластам (ОК), в то время как $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA показал очень высокую специфическую аффинность к ОК. Можно предположить, что механизм фиксации $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA в участках поражения костной ткани с высокой остеокластической активностью основан на высоком и специ-

фическом средстве к ОК, поскольку в этих клетках происходит ацидификация цитоплазмы вследствие повышенного обмена глюкозы. Как известно, активированные остеокласты секретируют молочную и лимонную кислоты, что приводит к дезорганизации кальциевых солей, составляющих минеральную структуру костной ткани, следствием чего являются остеолитические процессы. Следовательно, сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ позволяет выявить патологические изменения костной ткани, недоступные для стандартной остеосцинтиграфии.

Диагностическая значимость $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ при опухолях головного мозга

Подход к лечению этих опухолей зависит от степени их злокачественности, гистологической структуры, пролиферативного уровня и склонности к метастазированию, а также резистентности к химиотерапии. Для дифференциальной диагностики применяются методики радионуклидной визуализации с различными ТРФП. Показана четкая зависимость уровня накопления $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ от гистологического типа, а также степени его злокачественности [15]. При проведении ОФЭКТ со сбором ранних (30 мин) изображений как доброкачественные, так и злокачественные образования визуализировались в 95% случаев. Статистически достоверной зависимости от гистологического типа и степени злокачественности опухоли не было выявлено, что объяснялось высоким уровнем их кровоснабжения. Однако при отсроченном исследовании (3 часа после введения препарата) уровень ретенции и индекс ретенции в злокачественных новообразованиях был достоверно выше ($p < 0,05$), при этом он отличался в зависимости от степени злокачественности (более интенсивное накопление отмечалось в глиобластомах и астроцитомах высокой степени злокачественности). Уровень накопления в менингиомах и шванномах существенно не отличался на ранних и отсроченных изображениях, уровень ретенции и индекс ретенции в них были относительно низкими. При этом индекс ретенции в злокачественных опухолях (глиобластомах и астроцитомах grade3) был существенно (статистически достоверно) выше, чем в доброкачественных (астроцитомах grade2, менингиомах и шванномах). Таким образом, сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ является эффективным методом диагностики первичных опухолей, которая позволяет дифференцировать их в зависимости от их степени злокачественности и гистологической структуры.

Методика исследования: ОФЭКТ головного мозга производится через 30 мин и 3 часа после введения 555 МБк $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$.

Оценка результатов проводится визуально, а также путем расчета уровня накопления РФП, уровня ретенции и индекса ретенции.

При сравнительном анализе [1] различных ТРФП оптимальным для визуализации ОГМ является $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, однако при необходимости сцинтиграфии всего тела для выявления внечерепной локализации очагов поражения предпочтение отдается $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ в связи с его более высокой

чувствительностью относительно этих образований, а также его более равномерным распределением в органах и тканях.

Необходимо отметить достаточно высокую эффективность сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ при выявлении аденом гипофиза [30]: общая чувствительность — 81%; при несекретирующих аденомах — 100%. Эти данные подтверждаются результатами исследований [1].

Применение сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ при воспалительных процессах в брюшной полости

Показано [22], что применение $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ для диагностики воспалительных процессов кишечника является достаточно эффективным. При исследовании группы из 62 пациентов с колитами различной этиологии (язвенный, инфекционный, антибиотик-ассоциированный, болезнь Крона) сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ проводилась параллельно с колоноскопией и биопсией до начала лечения [22]. Контрольная группа составила 30 человек. Исследование проводили в передней проекции в положении стоя и лежа, через 2—4 часа после введения 20 мКи (740 МБк) препарата. При обработке результатов исследования кишечник по локализации был разделен на 5 сегментов: ректосигмоидный, нисходящая кишка, поперечно-ободочная кишка, нисходящая кишка, область тонкого кишечника. Накопление в любой области трактовалось как положительное, а уровень накопления в нем РФП оценивался по отношению к степени фиксации в гребне подвздошной кости.

При анализе полученных результатов, чувствительность метода составила 95%, специфичность — 94%, точность — 95%. Результаты данной работы позволили выявить преимущества сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ по сравнению с другими методиками:

1. Исследование идеально подходит для получения точных очертаний участков повышенной фиксации в кишечнике, соответствующих воспалительному процессу.
2. Исследование является менее инвазивным, чем эндоскопия или рентгенологическое исследование с контрастированием.
3. В отличие от колоноскопии сцинтиграфия с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ позволяет проанализировать одновременно состояние всех отделов кишечника.
4. Нет необходимости в специальной подготовке пациента к исследованию, что сокращает время исследования, отсутствие связанного с этим дискомфорта.
5. Низкая стоимость препарата и простота проведения исследования также являются преимуществами данной методики в сочетании с ее высокой клинической эффективностью.

Любое накопление $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ в брюшной полости интерпретируется как воспалительный процесс, при этом отмечается хорошая корреляция активности воспаления и интенсивности накопления РФП. В отличие от $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ при исследовании с ^{67}Ga -цитратом может отмечаться физиологическое накопление в кишечнике [21,23].

Результаты собственных исследований. На протяжении 2002—2009 годов обследовано 37 па-

циентов с опухолями различных локализаций с применением РФП $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$, из них 6 пациентов с МРЩЖ, 17 пациентов с первичным и метастатическим поражением костей скелета, 8 пациентов с опухолями головного мозга и 6 пациентов с опухолями мягких тканей. Впервые в Украине исследования с $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ начали проводиться в лаборатории радионуклидных исследований Республиканской клинической больницы им. Н.А.Семашко (г.Симферополь).

До 2005 г. $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ получали из стандартного набора DMSA фирмы "Polatom" (Польша) и "Технемек" фирмы "Радиофармапрепарат" (Узбекистан) путем модификации трехвалентного $^{99m}\text{Tc(III)}$ в пятивалентный $^{99m}\text{Tc(V)}$.

Методика получения $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$

Препарат $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ готовился непосредственно перед употреблением в три этапа:

1. В вакуумированный флакон (через наиболее толстую часть пробки) без доступа воздуха инсулиновым шприцем вводили 0,175 мл 4% натрия двууглекислого.
2. Затем без доступа воздуха вводили 300—900 МБк ^{99m}Tc -пертехнетата в 3 мл физиологического раствора. Флакон энергично встряхивали до полного растворения содержимого.
3. Полученный раствор без доступа воздуха вводили во флакон с DMSA или технемом и энергично встряхивали. Через 30 мин РФП был готов к употреблению.

С 2006 г. использовали набор "Карбомек" фирмы "Радиофармапрепарат". Набор реагентов для получения $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ состоит из флакона реагента №1 [Технемек $^{99m}\text{Tc(III)}$] и флакона реагента №2 [лиофильно высушенный натрий двууглекислый (6,9—7,3 мг)]. Исследования проводили на гамма-камерах: томо-камере ГКС-301Т (Тамара) и Infinia Hawkeye (фирма GE).

У всех пациентов наблюдали накопление $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ в зоне локализации опухолевого образования различной степени интенсивности. Уровень накопления $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ в опухолях относительно интактной ткани достигал от 30 до 250% (при первичных опухолях костной ткани до 600%) и зависел от размеров опухоли, морфологической атипичности и степени дифференцирования опухолевых клеток.

6 пациентам с МРЩЖ сцинтиграфическое исследование проводили в два этапа.

1. Пациентам в стандартном положении внутривенно вводили 40 МБк ^{99m}Tc -пертехнетата. Провели динамическую тиреоидную сцинтиграфию с определением поглотительной функции железы. Режим сбора кадров: первая группа — 1 кадр/сек, 60 кадров; вторая группа — 1 кадр/мин, 10 кадров. Запись проводилась в матрицу 64x64 ячейки, в увеличенном формате. Статическая тиреоидная сцинтиграфия через 40 мин в матрицу 256x256 с набором 800000 импульсов.
2. Через 90, 120 и 180 мин после введения 200 МБк $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ проводилась статическая тиреоидная сцинтиграфия в увеличенном формате, запись в матрицу 128x128 с набором 800000 импульсов.

Обработка файлов исследования проводилась в базовой программе "SpectWorks" по стандартной методике с использованием кадровой алгебры для получения субтракционных изображений. На тиреоидных сцинтиграммах, полученных на первом этапе исследования, оценивался кровоток в каждой доле, зоне узлового образования, динамика накопления и характер распределения РФП в щитовидной железе, ее форма и размеры.

Наблюдение 1. Пациентка П., 60-ти лет, с медулярным раком левой доли щитовидной железы. В левой доле, в зоне расположения узла выявлен атипично повышенный кровоток (рис.1) при очень

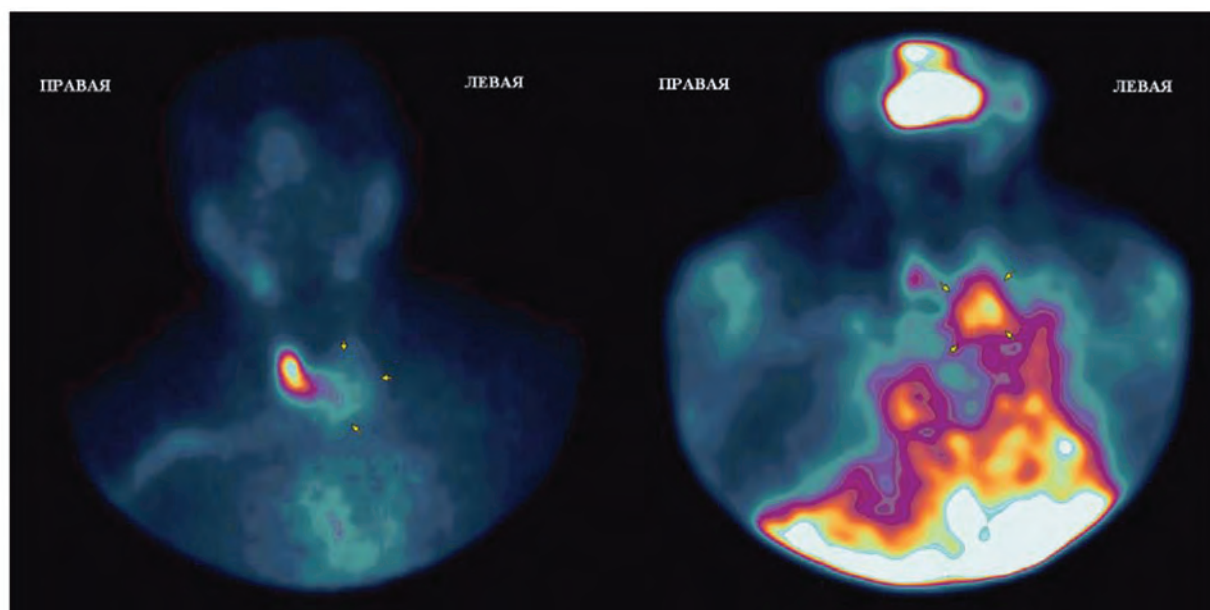


Рис. 1. МРЩЖ у пациентки П., 60 лет. Исследование проведено с ^{99m}Tc -пертехнетатом (дефект накопления РФП в левой доле ЩЖ) и $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ через 4 часа после введения (очаг повышенной фиксации РФП в левой доле ЩЖ)

низком поглощении ^{99m}Tc -пертехнетата, что регистрировалось визуально при оценке тиреоангиограмм и сравнении изображений на 1—2 и 9—10 минутах и на субтракционных сцинтиграммах. В правой доле распределение РФП было равномерным. На тиреоангиограммах, выполненных через 40 мин, изображение правой доли с ровными контурами, с достаточным и равномерным распределением РФП, уровень накопления на 158% выше, чем в левой доле, пораженной узлом. Левая доля визуализировалась нечетко из-за низкого накопления пертехнетата, контуры неровные, распределение неоднородное, форма изменена. На сцинтиграммах, полученных на втором этапе после введения $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA, четко визуализировалась левая доля, замещенная узлом. Накопление РФП на 46% выше, чем в правой доле, распределение неоднородное, контуры неровные, волнистые.

Обследование пациентов с опухолями мягких тканей проводили с $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA в динамическом

(ангиофаза) и статическом режимах. Накопление и выведение препарата в мягких тканях было прямо пропорционально степени их кровоснабжения.

Наблюдение 2. Пациент Д., 49 лет, с диагнозом: опухоль мягких тканей левой стопы. На серии сцинтиграмм (рис. 2) в ангио- и перфузионной фазах в левой нижней конечности регистрировались признаки снижения периферического сопротивления — выраженное усиление кровотока, депонирование РФП в большей степени в стопе. На отсроченных сцинтиграммах визуализировалась распространенная диффузная гиперфиксация РФП от пальцев до средней трети голени. Протяженность гиперфиксации препарата в голени — 160 мм.

Наблюдение 3. Пациент Р., 17 лет, диагноз: плоскоклеточный рак носового отдела глотки. На отсроченных сцинтиграммах визуализировалась гиперфиксация РФП в области носоглотки справа (рис. 3).

Первичные опухоли костной ткани активно фиксируют $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA.

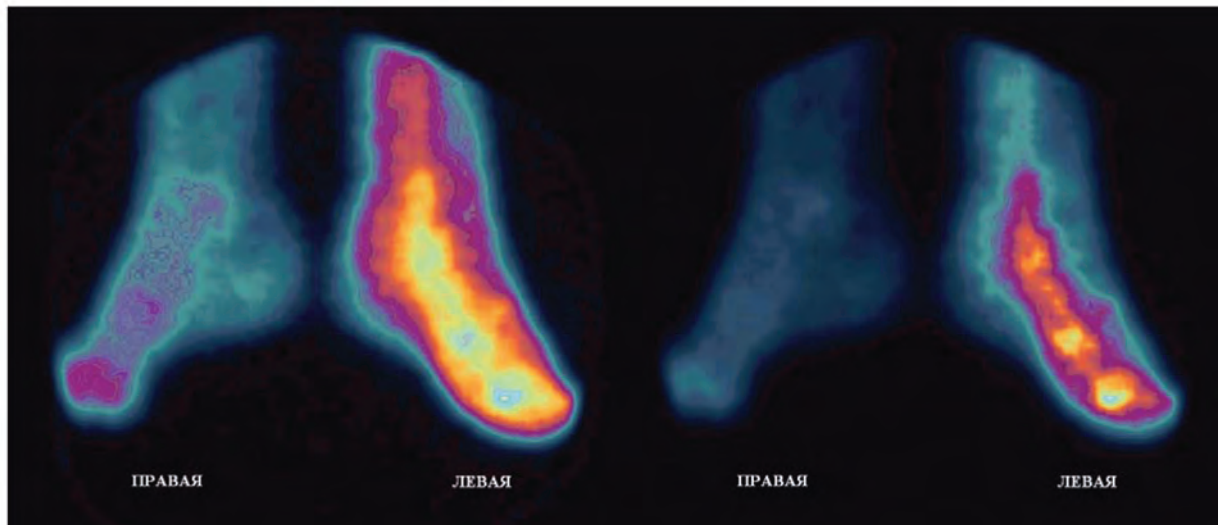


Рис. 2. Опухоль мягких тканей левой стопы, больной Д., 49 лет. Отмечается высокая фиксация $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA в области опухолевого образования (слева на рисунке ангиофаза и справа отсроченное исследование через 4 часа)

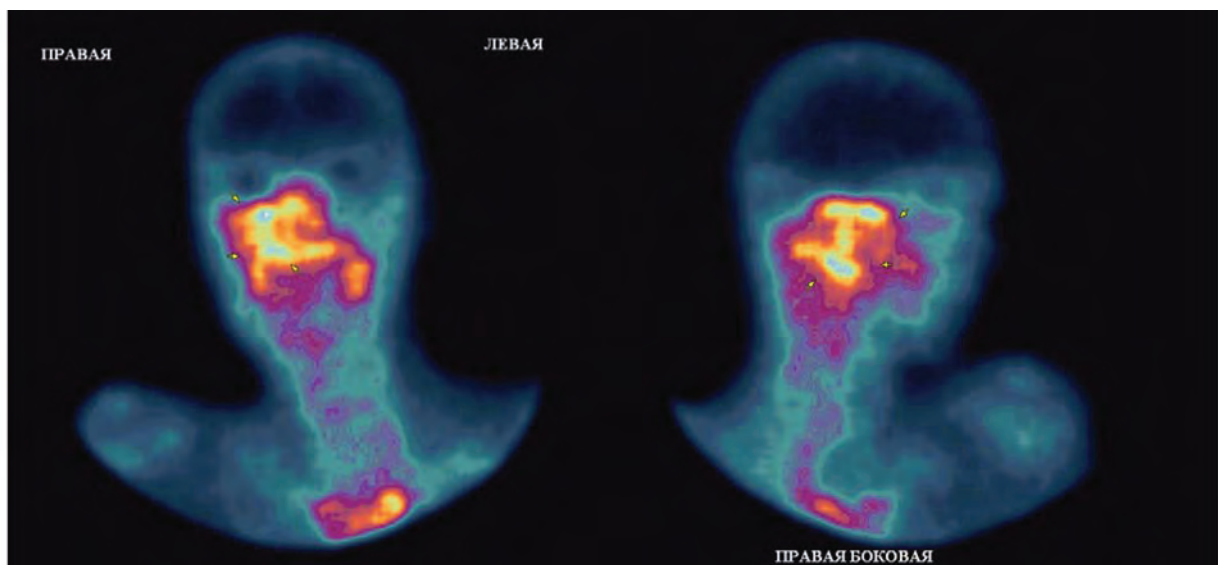


Рис. 3. Опухоль носоглотки справа (плоскоклеточный рак), больной Р., 17 лет. Отмечается высокая фиксация $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA в области опухолевого образования

Наблюдение 4. Пациентка В., 19 лет, с диагнозом: остеосаркома правой подвздошной кости. В правой подвздошной области пальпаторно определяется объемное образование размерами 10х15 см, появившееся в течение 2—3 дней после 7 сеансов телегамма-терапии с нарастанием болевого синдрома. Возникло подозрение на образование гематомы вследствие эрозии сосуда. На скintiграммах и томограммах скелета (рис. 4) регистрировалась зона патологического накопления препарата в правой подвздошной кости. Уровень накопления составил 600% относительно симметричной области. Внутри объемного образования по результатам эмиссионной томографии включение ^{99m}Tc -(V)-DMSA не регистрировалось, что свидетельствовало в пользу гематомы.

При вторичном поражении костной ткани проводили двухэтапное исследование. На первом этапе проводили остеосцинтиграфию с ^{99m}Tc -пирофосфатом по стандартной методике. Исследова-

ние с ^{99m}Tc -(V)-DMSA назначали в случаях сомнительных результатов остеосцинтиграфии, когда невозможно было однозначно трактовать ее результаты или в случае наличия единичного очага поражения.

Наблюдение 5. Результаты скintiграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и ^{99m}Tc -(V)-DMSA у пациентки У., 52 года, с диагнозом: рак грудной железы (рис. 5).

Остеосцинтиграфия проводилась в два этапа с двумя РФП на томо-камере ГКС-301Т (Тамара), коллиматор общего назначения:

1. Через 120 мин после введения 550 МБк ^{99m}Tc -пирофосфата проведена остеосцинтиграфия и сканирование всего тела. Запись проводилась в матрицу 256х256 с набором 900000 импульсов.
2. Спустя 3 суток внутривенно введено 300 МБк ^{99m}Tc -(V)-DMSA и через 2 часа проведена статическая скintiграфия. Запись в матрицу 128х128 с набором 800 000 импульсов и ОФЭКТ костей таза, матрица 128х128 ячеек, 64 проекции.

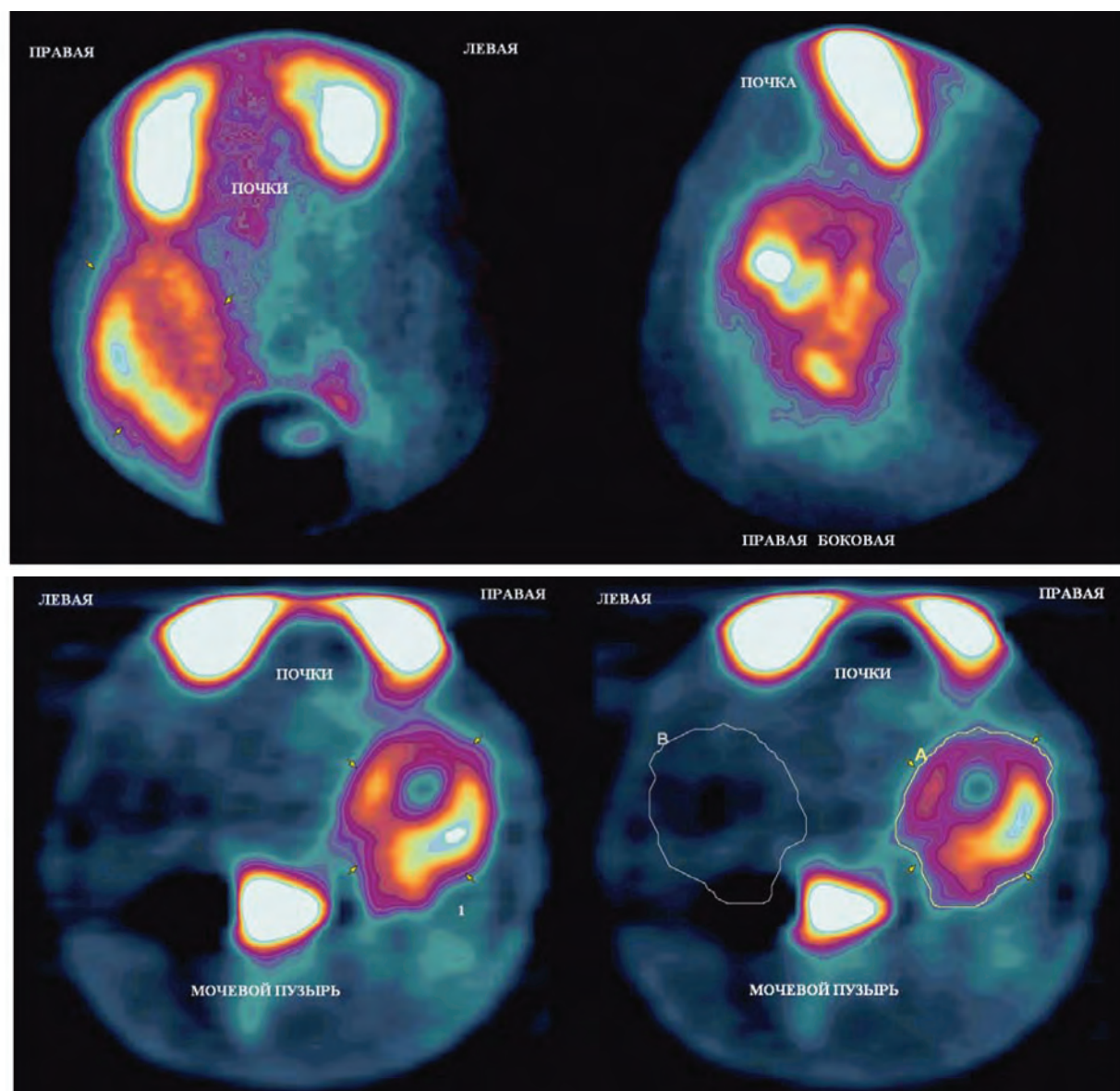


Рис. 4. Остеосаркома правой подвздошной кости, пациентка В., 19 лет. Исследование проведено с ^{99m}Tc -(V)DMSA в планарном режиме (верхний рисунок) и ОФЭКТ (нижний рисунок) через 4 часа после введения РФП (очаг повышенной фиксации РФП в области правой подвздошной кости на уровне 600%)

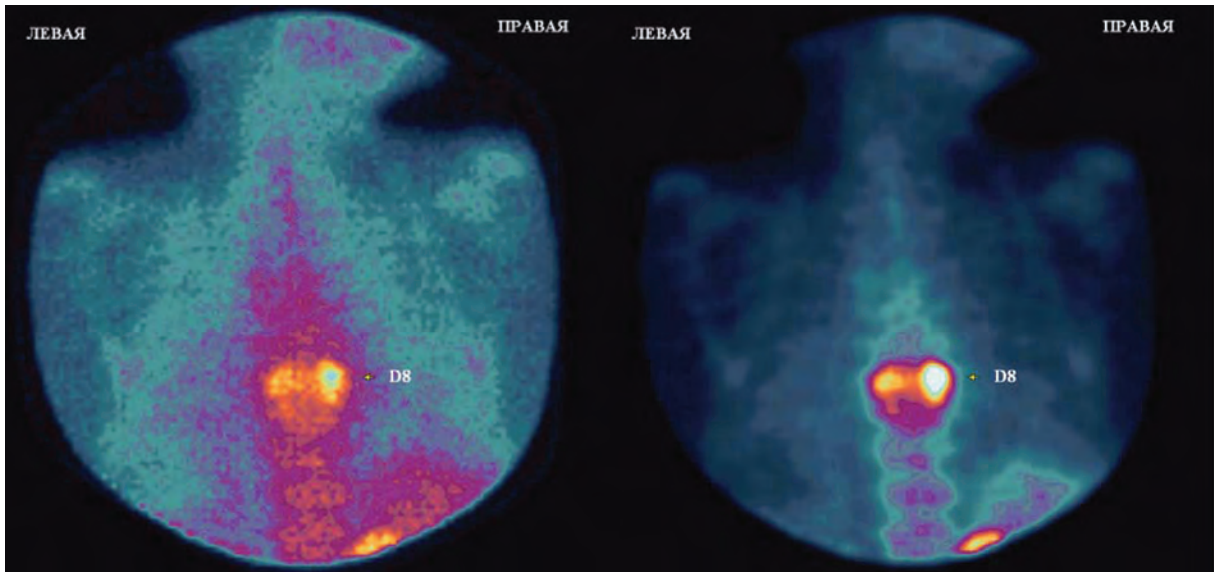


Рис. 5. Метастатическое поражение грудного отдела позвоночника на уровне Th8, пациентка У., 52 года. Исследование проведено с ^{99m}Tc -пирофосфатом (слева) в планарном режиме через 3 часа после введения (очаг повышенной фиксации РФП в области Th8 на уровне 130%) и ^{99m}Tc -(V)DMSA (справа) в планарном режиме через 4 часа после введения (очаг повышенной фиксации РФП в области Th8 на уровне 250%)

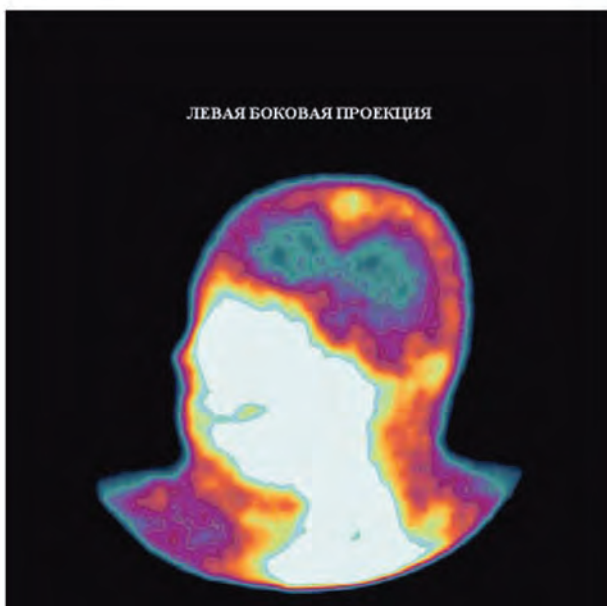
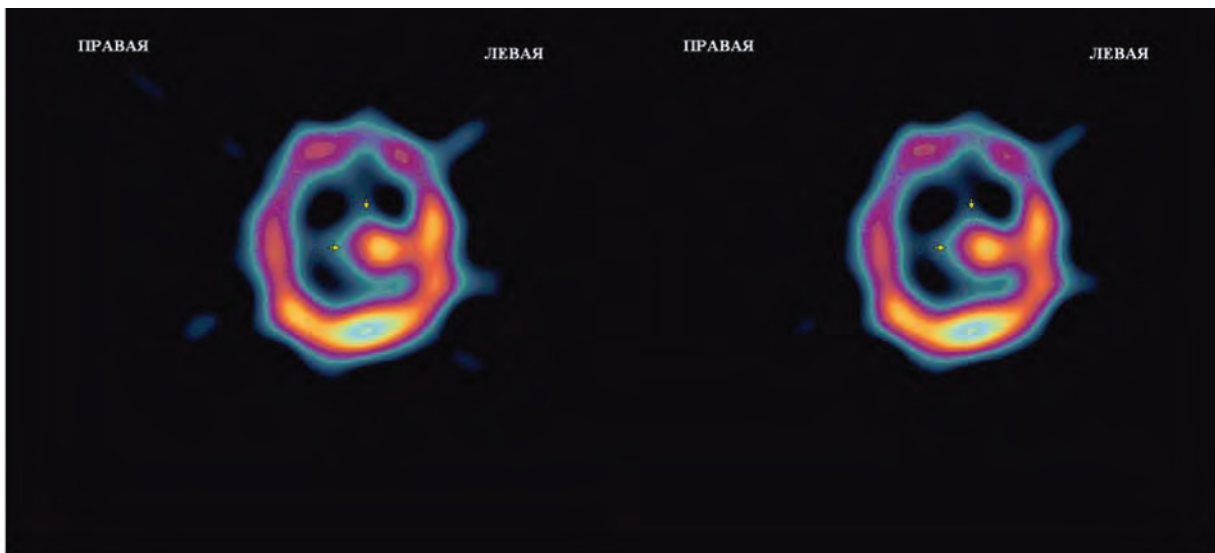


Рис. 6. Опухоль головного мозга, пациентка Д., 68 лет. Исследование проведено с ^{99m}Tc (V)-DMSA в планарном режиме и ОФЭКТ через 4 часа после введения (очаг повышенной фиксации РФП в левой теменной области на уровне 185%)

На полипозиционных остеосцинтиграммах скелета регистрировалось умеренное накопление препарата в области грудного позвонка Th8. Уровень накопления РФП составил 133% относительно смежных позвонков, распределение неоднородное, максимум включения регистрировался по правому краю. При повторной скintiграфии с ТРФП в области грудного позвонка Th8 определялся высокий уровень фиксации РФП (250%), что позволило диагностировать метастаз. Других очагов патологического накопления не выявлено.

Наблюдение 6. Пациентка Д., 68 лет. Диагноз: опухоль головного мозга. Исследование проведено в планарном режиме и ОФЭКТ. На отсроченных скintiграммах в левой гемисфере, в теменной области визуализировался округлый очаг патологического накопления ТРФП, размерами 28x32 мм. Интенсивность накопления составила 185% относительно симметричной зоны. Регистрировалась асимметрия мозгового кровотока — угнетение микроциркуляции в левой гемисфере.

Выводы

1. Скintiграфия с $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ является доступной и экономически оправданной неинвазивной методикой для визуализации злокачественных новообразований различной природы и их метастазов.
2. Преимуществами исследования является простота метода, воспроизводимость и качество изображений. Возможность получения изображения всего тела повышает распознаваемость отдаленных метастазов, в том числе в костях скелета.
3. Время оптимальной визуализации опухолей составляет 4—5 часов с момента внутривенного введения препарата и соответствует времени максимального накопления РФП в целевых клетках и тканях.
4. Использование ОФЭКТ существенно повышает чувствительность метода исследования, в особенности при расположении новообразования в непосредственной близости к хорошо кровоснабжаемым сосудистым структурам анатомических образований (средостение), а также дает возможность осуществлять более точную локализацию очагов поражения путем совмещения с КТ-, МРТ-изображениями.
5. Скintiграфия с $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ может применяться для диагностики, стадирования, мониторинга эффективности радио- и химиотерапии, а также наблюдения в динамике для раннего выявления рецидивирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макеєв С.С. Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія у діагностиці пухлин головного мозку // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Сучасні досягнення ядерної медицини"*, 30.09 — 01.10. 2008 р. — С.6 — 11.
2. Al-Saeedi F. Role of $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ in detecting tumor cell proliferation // *Anal. Chem. Insights*. — 2007. — Vol.2. — P.81 — 83.
3. Arano Y. Recent advances in ^{99m}Tc radiopharmaceuticals // *Annals of Nuclear Medicine*. — 2002. — Vol.16, N.2. — P.79 — 93.

4. Atasever T., Gundogdu C., Vural G. et al. Evaluation of pentavalent Tc — ^{99m}Tc DMSA scintigraphy in small cell and non-small cell lung cancers // *Nuklearmedizin*. — 1997. — Vol.36, N7. — P.223 — 227.
5. Bae S.K., Lee J., Park J.S. et al. The clinical role of $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ Imaging in patients with head and neck cancer // *The Korean Journal of Nuclear Medicine*. — 1995. — Vol. 29, N.4. — P.526 — 532.
6. Banci M., Bianchi P.L., Gianni W. et al. Preliminary evaluation of the usefulness of Tc- $^{99m}(\text{V})$ DMSA in pancreatic neuroendocrine tumors // *Clin. Nucl. Med.* — 1996. — Vol.21, is.2. — P.122 — 124.
7. Blower P.J., Singh J., Clarke S.E. The Chemical Identity of Pentavalent Technetium- 99m -Dimercaptosuccinic Acid // *J. Nucl. Med.* — 1991. — Vol.32. — P.845 — 849.
8. Bozkurt M.F., Ugur U., Banti E. et al. Funktional nuclear medicine imaging of medullary thyroid cancer // *Nucl. Med. Commun.* — 2008. — Vol.29, is.11. — P.934 — 942.
9. Clark S.E.M., Lazarus C.R., Wraight P. et al. Pentavalent $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$, ^{131}I -MIBG and ^{99m}Tc -MDP — an evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid // *J. Nucl. Med.* — 1988. — Vol.29. — P.33 — 38.
10. Collier B.D., Fogelman I., Rosenthal L. (eds) *Skeletal nuclear medicine*, St. Louis, MO, Mosby, 1996.
11. Ergun E.L., Kara P.O., Gedik G.K. et al. The role of Tc- $^{99m}(\text{V})$ DMSA scintigraphy in the diagnosis of lung cancer lesions // *Ann. Nucl. Med.* — 2007. — Vol.21. — P.275 — 283.
12. Groot J.W.B., Links T.P., Jager P.L. et al. Impact of ^{18}F -Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer // *Annals of Surgical Oncology*. — 2004. — Vol.11, N8. — P.786 — 794.
13. Halley A., Hugentobler A., Icard P. et al. Efficiency of ^{18}F -FDG and ^{99m}Tc -depreotide SPECT in the diagnosis of malignancy of solitary pulmonary nodules // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2005. — Vol.32. — P.1026 — 1032.
14. Hirano T., Otake H., Yoshida I. et al. Primary Lung Cancer SPECT Imaging with Pentavalent Technetium- 99m -DMSA // *J. Nucl. Med.* — 1995. — Vol.36. — P.202 — 207.
15. Hirano T., Otake H., Shibasaki T. et al. Differentiating histologic malignancy of primary brain tumors: pentavalent technetium- 99m -DMSA // *J. Nucl. Med.* — 1997. — Vol.38. — P.20 — 26.
16. Horiuchi K., Saji H., Yokoyama A. Tc(V)-DMSA tumor localization mechanism: a pH-sensitive Tc(V)-DMS-enhanced target/nontarget ratio by glucose-mediated acidosis // *Nucl. Med. Biol.* — 1998. — Vol.25. — P.549 — 555.
17. Horiuchi-Suzuki K., Konno A., Ueda M. et al. Skeletal affinity of Tc(V)-DMS is bone cell mediated and pH dependent // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2004. — Vol.31, N3. — P.388 — 398.
18. Kao C.H., Wang S.J., Wey S.P. et al. The Detection of Nasopharynx Carcinoma in Technetium- 99m (V) Dimercaptosuccinic Acid SPECT Imaging // *Clinical Nuclear Medicine*. — 1993. — Vol.18, Is.4. — P.273 — 370.
19. Kao C.H., Wang S.J., Wey S.P. et al. Using technetium- 99m (V) dimercaptosuccinic acid to detect malignancies from single solid masses in the lungs // *Eur. J. of Nucl. Med. and Mol. Imaging*. — 1992. — Vol.19. — P. 1012 — 1023.
20. Kobayashi H., Sakahara H., Hosono M. et al. Soft — Tissue Tumors: Diagnosis with Tc- 99m (V) Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy // *Radiology*. — 1994. — Vol.190. — P.277 — 280.
21. Koutoubakis I.E., Koukouraki S.I., Dimoulis P.D. et al. Active inflammatory bowel disease: evaluation with ^{99m}Tc (V) DMSA scintigraphy // *Radiology*. — 2003. — Vol.229. — P.70 — 74.
22. Lee B.F., Chiu N.T., Wu D.C. et al. Use of ^{99m}Tc (V) DMSA scintigraphy in the detection and localization of intestinal inflammation: comparison of findings and colonoscopy and biopsy // *Radiology*. — 2001. — Vol.220. — P.381 — 385.
23. Lin W.Y., Hung G.U., Chao T.H. The value of Tc- 99m (V) dimercaptosuccinic acid in detecting intra-abdominal infection: compared with gallium scan // *Ann. Nucl. Med.* — 2007. — Vol.21. — P.285 — 291.

24. Nakamoto Y., Sakahara H., Kobayashi H. et al. *Technetium-99m (V)-dimercaptosuccinic acid: normal accumulation in the breasts // Eur. J Nucl. Med.* — 1997. — Vol.24. — P.1146 — 1148.
25. Nosotti M., Santambrogio L., Gasparini M. et al. *Role of ^{99m}Tc-hexakis-2-methoxy-isobutylisonitrile in the diagnosis and staging of lung cancer // Chest.* — 2002. — Vol.122. — P.1361 — 1364.
26. Ohta H., Yamamoto K., Endo K. et al. *A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid // J. Nucl. Med.* — 1984. — Vol.25. — P.323 — 325.
27. Rendl J., Reiners C. *Follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma // Acta Chir.Austriaca.* — 1997. — Vol.29. — P.18 — 21.
28. Santinia M., Fiorello A., Mansib L. et al. *The role of technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile in the detection of neoplastic lung lesions // European J. of Cardio-Thoracic Surgery.* — 2009. — Vol.35, is.2. — P.325 — 331.
29. Tannock I.F., Rotin D. *Acid pH in tumors and its potential for therapeutic exploitation // Cancer Res.* — 1989. — Vol.49. — P.4373 — 4384.
30. Yamamura K., Suzuki S., Yamamoto I. *Differentiation of pituitary adenomas from other sellar and parasellar tumors by ^{99m}Tc(V)-DMSA scintigraphy // Neurol. Med. Chir.* — 2003. — Vol.43, N.4. — P.181 — 186.

РЕЗЮМЕ. Представлений огляд діагностичних можливостей туморотропного радіофармпрепарату ^{99m}Tc(V)-DMSA в діагностиці злоякісних і доброякісних пухлин м'яких тканин, голови та шиї, щитоподібної залози, головного мозку, легень, кісток. Представлені дані щодо діагностики інтраабдомінальних запальних процесів. На підставі власних спостережень 37 хворих з різними пухлинами показані можливості ^{99m}Tc(V)-DMSA в діагностиці медулярного раку щитоподібної залози, пухлин м'яких тканин нижніх кінцівок та носоглотки, головного мозку, метастатичного та первинного ураження кісток. Проведені дослідження вказують на високу діагностичну значущість ^{99m}Tc(V)-DMSA як туморотропного радіофармпрепарату в діагностиці пухлин різної локалізації.

SUMMARY. The review represents the tumor imaging agent ^{99m}Tc(V)-DMSA diagnostic possibilities in the detection of malign and benign soft tissues tumors, tumors of head and neck, thyroid gland, brain, lungs, bones. The represented data concern the detection of intraabdominal inflammatory processes. Based on the own studies of 37 patients with different tumors, we have showed the possibilities of ^{99m}Tc(V)-DMSA scans in the detection of medullary thyroid cancer, soft tissue tumors of low extremities and nasopharings, brain, metastatic and primary bone lesion. The performed studies reveal a high diagnostic value of ^{99m}Tc(V)-DMSA as a tumor imaging agent in tumor detection of different locations.