

МАМОСЦИНТИГРАФІЯ З ^{99m}Tc -МЕТОКСИ-ІЗОБУТИЛІЗОНІТРИЛОМ В ПРОГНОЗУВАННІ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПУХЛИНИ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Солодянникова О.І., Піперкова Є.Н., Войт Н.Ю., Скляр С.Ю., Джужа Д.О.
Національний інститут раку, м. Київ

Одним із важливих етапів лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) є хіміотерапія (ХТ), від ефективності якої залежить успішність лікування в цілому. Важливим напрямком сучасної ядерної медицини є визначення чутливості злоякісної пухлини до хіміопрепаратів з метою корегування протоколів лікування.

Здатність пухлинних клітин бути одночасно резистентними до декількох класів хіміопрепаратів відома як множинна хіміорезистентність (MDR), яка характеризується зниженням концентрації токсичних препаратів в клітині за рахунок підвищеної експресії різноманітних білків, що діють як АТФ-залежні позаклітинні виштовхуючі насоси [1, 5]. Один з найбільш вивчених механізмів хіміорезистентності ґрунтується на функціонуванні Р-глікопротеїну (Рgp), який бере активну участь у видаленні чужорідних катіонів та катіонних комплексів проти-пухлинних препаратів з пухлинних клітин. Рgp-білок кодується спеціальним геном полірезистентності до хіміопрепаратів — MDR1 [7, 8]. Виявлений корелятивний зв'язок між експресією MDR1-гена та рівнем Рgp-білка. Внаслідок того, що ряд препаратів є субстратами для Рgp, вони активно видаляються з хіміорезистентних клітин і ХТ стає неефективною [2, 6].

За даними чисельних досліджень, комплекс органічного 2-метокси-ізобутилзонітрилу (^{99m}Tc -МІБІ) є субстратом для Рgp транспортної системи, оскільки має той самий механізм виведення, що і Рgp-білок [6, 9]. Встановлено, що швидкість елімінації цього радіофармпрепарату (РФП) з пухлинної тканини достовірно корелює з рівнем Рgp-білка, експресією MDR1-гена та чутливістю пухлини до ХТ [7]. Прискорений кліренс виведення ^{99m}Tc -МІБІ з пухлини при РМЗ пов'язаний з високою експресією MDR1-гена та є показником недостатньої чутливості пухлини до неoad'ювантної ХТ у хворих з місцево поширеними формами РМЗ [10]. Доведено також, що кліренс ^{99m}Tc -МІБІ є предиктором чутливості до неoad'ювантної ХТ при РМЗ [2,10].

Отже, параметри кінетики ^{99m}Tc -МІБІ є інформативними та важливими факторами прогнозування ефективності відповіді пухлини на хіміотерапію, оскільки, оцінюючи швидкість виведення з пухлинного осередку ^{99m}Tc -МІБІ, можливо виявити вірогідну резистентність пухлини до ХТ [11].

Разом з тим, багато дискусій в літературі викликає питання вибору оптимального протоколу, за яким мають визначатися показники накопичення та виведення ^{99m}Tc -МІБІ з пухлини, порогові значення швидкості елімінації цього РФП для оцінки хіміорезистентності пухлини, а також встановлення кореляції кінетичних параметрів ^{99m}Tc -МІБІ з розміром та гістологією пухлини.

Враховуючи наведені вище факти, ми поставили за мету оцінити кінетику ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині і визначити параметри, які б найбільш адекватно відображали процеси накопичення і виведення препарату і були б зручними для розрахунку, а також дослідити динаміку параметрів кінетики ^{99m}Tc -МІБІ у хворих на РМЗ та встановити їх корелятивний зв'язок з розмірами та гістологічною структурою злоякісної пухлини.

Матеріали та методи дослідження

Мамосцинтиграфія (МСГ) виконувалась на двоходетекторному емісійному комп'ютерному томографі "Е.С.АМ 180" фірми "Siemens" (ФРН), укомплектованому спеціальним ложем з вирізками для фіксації МЗ. Дослідження проводилися з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора з високою роздільною здатністю при налагодженні на фотопік 140 кеВ і ширині вікна дискримінації + 10 %.

В якості РФП використовувався ^{99m}Tc -МІБІ (фірми "Polatom", Польща).

У 19 жінок проводилась динамічна МСГ, визначались кількісні характеристики фаз накопичення та виведення РФП. З цієї ж метою у 9 пацієнток проводилась статична МСГ. Параметри кінетики ^{99m}Tc -МІБІ досліджувались у 43 жінок з РМЗ.

Динамічна та статична МСГ проводилися за методикою, описаною авторами в попередній статті [12].

Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження кінетичних характеристик ^{99m}Tc -МІБІ проведено у 19 жінок віком від 37 до 70 років, середній вік (52,1 + 1,9) років. Усі спостереження були верифіковані морфологічно: в 17 спостереженнях визначався залозистий рак, в 2 низькодиференційований.

Стадію $T_1N_0M_0$ встановлено в 3 спостереженнях, $T_2N_0M_0$ — в 4, $T_2N_1M_0$ — в 3, $T_2N_3M_1$ — в 1, $T_3N_1M_0$ — в 2, $T_3N_2M_0$ — в 2, $T_3N_2M_1$ — в 1, $T_3N_3M_0$ — в 1, $T_3N_3M_1$ — в 1, $T_4N_2M_0$ — в 1.

Пухлини локалізувались у верхньо-внутрішніх квадрантах у 2 випадках, у двох верхніх — у 6, у верхньо-зовнішніх — у 9, у двох внутрішніх — у 1, у нижньо-зовнішньому — у 1, у двох зовнішніх — у 1. Правостороння локалізація процесу відмічалась у 9 випадках, лівостороння — у 10.

Розмір пухлинних вузлів коливався від 1,0 до 6,0 см у найбільшому діаметрі, середній розмір — $2,9 + 0,4$ см.

Для оцінки кінетики ^{99m}Tc -МІБІ у 10 хворих була проведена динамічна МСГ протягом перших 60 хвилин після внутрішньовенного введення РФП з швидкістю 1 кадр в хвилину. Запис інформації проводився в боковій пронаційній проекції в положенні хворої "лежачи". Сцинтиграми оброблялись за допомогою стандартного комп'ютерного забезпечення "Syngo". Над осередками РМЗ визначались "зони інтересу" і будувались криві "активність-час". Отримані криві складались з 4 відрізків, які відображали різні фази кінетики ^{99m}Tc -МІБІ:

- судинний сегмент, тривалість 30-40 с, відображає кровообіг в пухлинному вузлі;
- сегмент накопичення, середня тривалість — $6,0 + 1,4$ хвилини;
- плато сегмент з відносно стабільним рівнем накопичення, при цьому максимальне значення в середньому на $13,9 + 1,5$ хвилини; середня тривалість плато дорівнювала $19,7 + 1,6$ хвилин;
- екскреторний сегмент, який, як правило, починався після 25-ої хвилини.

Виходячи з отриманих даних кінетики, ми вважаємо за доцільне в якості показника, який характеризує процес накопичення ^{99m}Tc -МІБІ, визначити рівень відносного накопичення пухлина/фон на 10-15 хвилинах після введення, коли концентрація препарату досягає максимальних значень і залишається певний час стабільною. В даній групі хворих середнє значення відносного показника пухлина/фон, визначеного на 10 хвилині, дорівнювало ($202,3 + 12,7$) % з коливанням від 142,3 до 295,0 %.

Для характеристики процесу виведення ^{99m}Tc -МІБІ доцільно і зручно визначити період напіввиведення, припускаючи моноекспоненціальний характер елімінації. При проведенні динамічної мамосцинтиграфії період напіввиведення ^{99m}Tc -МІБІ розраховувався за допомогою програмного забезпечення "Syngo".

У 9 пацієток проводилась статична МСГ через 10, 60, 90 хвилин після введення ^{99m}Tc -МІБІ в однакових умовах реєстрації. В цих випадках період напіввиведення розраховувався за наступною формулою [3]:

$$T_{1/2} = \frac{0,693(T_1 - T_2)}{|\ln(N_1) - \ln(N_2)|}$$

де $T_{1/2}$ — період напіввиведення, години;

N_1 і N_2 — величини рахунку імпульсів в осередку РМЗ в моменти часу T_1 і T_2 , години.

В дослідженій групі хворих середній період напіввиведення складав ($183,8 + 43,5$) хвилин з коливанням від 112 до 526 хвилин. Ці дані відповідають результатам, що були отримані S. Del Vecchio et

al. [2], де в групі з 30 хворих на РМЗ період напіввиведення варіював від 41 до 574 хвилин.

Таким чином, для оцінки кінетики ^{99m}Tc -МІБІ з осередків РМЗ в якості параметра накопичення доцільно визначити відносний показник пухлина/фон на 10 хвилині після введення РФП, а в якості параметра виведення — період напіввиведення ^{99m}Tc -МІБІ, за умов моноекспоненціального характеру елімінації.

Вивчення параметрів кінетики ^{99m}Tc -МІБІ було проведено у 43 жінок з РМЗ віком від 24 до 70 років, середній вік — ($50 + 8,2$) років. Всі випадки були верифіковані гістологічно. Розмір пухлинних утворень коливався в межах від 1,0 до 6,0 см.

Всім пацієнтам проводилась статична мамосцинтиграфія (МСГ) в однакових умовах реєстрації, через 10 та 60 хвилин після внутрішньовенного введення РФП активністю від 300 до 800 МБк. Дослідження проводилось до початку лікування (ХТ, гормональної або променевої терапії).

Структура групи обстежених в залежності від стадії процесу представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл групи обстежених в залежності від розмірів первинної пухлини

Стадія РМЗ	T_1	T_2	T_3	T_4
Кількість обстежених	3	19	11	10

Як видно з даних таблиці, переважна кількість жінок була віднесена до стадії T2. Крім того, обстежені були розподілені і в залежності від ступеню диференціації пухлин, яка була встановлена в 15 випадках (табл. 2).

Таблиця 2

Структура групи обстежених в залежності від ступеню диференціювання пухлини

Ступінь диференціювання пухлини	Кількість хворих
Помірно диференційований	8
Високо диференційований	2
Низько диференційований	5

Аналіз параметрів кінетики ^{99m}Tc -МІБІ проводився на основі оцінки показників накопичення та виведення РФП з пухлини.

Рівень відносного накопичення оцінювався на 10-15 хвилині після внутрішньовенного введення РФП, коли концентрація препарату набувала максимальних значень. Для кількісної характеристики патологічного вузлового включення ^{99m}Tc -МІБІ в молочній залозі розраховувався індекс "пухлина/фон", як співвідношення середнього рахунку імпульсів в патологічному вогнищі до середнього рахунку в здоровій тканині залози.

Для характеристики процесу елімінації ^{99m}Tc -МІБІ визначався період напіввиведення ($T_{1/2}$), з врахуванням моноекспоненціального характеру елімінації РФП.

Дані, отримані нами з обчислення $T_{1/2}$, були співставлені з даними S. Del Vecchio et al. [6]. Група цих авторів досліджувала наявність зв'язку між швидкістю виведення ^{99m}Tc -МІБІ із злюкисних пухлин молочної залози до початку лікування та рівнем Pgp-білка. Ними було встановлено порогові значення для $T_{1/2}$ — 161 хвилина. За даними цих вчених, час напіввиведення менш ніж 161 хвилина вказує на високий рівень Pgp-білка та низьку чутливість пухлини до ХТ.

Таблиця 3

Параметри кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в осередках РМЗ

№ п/п	Розмір пухлини, см	Рівень накопичення, %	$T_{1/2}$, хвилини
1	4,0	262,0	79,1
2	4,0	220,0	84,0
3	5,0	271,9	84,2
4	4,0	256,0	86,3
5	5,0	162,3	92,4
6	5,0	147,0	96,4
7	4,0	202,0	96,8
8	1,5	167,0	107,3
9	2,0	252,0	109,8
10	1,0	186,0	109,8
11	1,5	161,0	113,1
12	5,0	165,2	114,0
13	5,0	227,0	115,0
14	5,0	154,7	117,3
15	5,0	250,0	122,6
16	1,5	185,0	130,0
17	2,0	153,0	130,6
18	3,0	176,3	132,2
19	4,0	228,0	139,2
20	4,0	164,2	140,8
21	2,0	203,0	144,1
22	6,0	256,0	144,4
23	4,0	150,0	145,0
24	4,0	207,0	158,2
25	2,5	272,6	180,5
26	2,5	158,0	181,0
27	2,0	106,6	196,7
28	2,0	106,6	По висхідному типу
29	1,5	135,5	По висхідному типу
30	5,0	221,5	По висхідному типу
31	5,0	165,2	По висхідному типу

В нашому дослідженні $T_{1/2}$ була розрахована для кожної пацієнтки окремо (таблиця 3). Цей показник коливався в межах від 79,1 до 196,7 хвилин.

Виходячи з одержаних даних, умовно усі хворі були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 23 пацієнти, в яких $T_{1/2}$ була нижче порогового значення (від 79,1 до 145 хвилин). Друга група — 8 пацієнтів з $T_{1/2}$ вище 161 хвилин (від 158,2 до 196,7 хвилин). В чотирьох із восьми випадків елімінація РФП характеризувалась висхідним типом кривої (з них в 3 хворих встановлений помірний рівень накопичення РФП до 170,0 %, в 1 — високий — 221,5 %). В першій групі середній показник накопичення РФП склав 199 %, а середнє значення часу напіввиведення — 114,5 хвилин. В другій групі середнє значення накопичення — 171,6 %, $T_{1/2}$ — 189,5 хвилин.

Кількісні характеристики відносного накопичення РФП в залежності від розмірів первинного пухлинного вогнища приведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Середній рівень відносного накопичення в пухлині ^{99m}Tc -МІБІ в залежності від стадії РМЗ

Стадії РМЗ	Середній рівень накопичення ^{99m}Tc -МІБІ, %
T_1	103,3 ± 34,2
T_2	153,8 ± 38,1
T_3	178,0 ± 48,8
T_4	201,0 ± 58,7

Найвищий ступінь накопичення спостерігався у хворих зі стадіями T_3 та T_4 .

Серед 31 хворої, яким було проведено МСГ, в 23 випадках було встановлено наявність регіонарних метастазів. При проведенні аналізу отриманих даних виявилась наявність зв'язку між інтенсивністю накопичення ^{99m}Tc -МІБІ в первинному вузлі та метастатичною розповсюдженістю РМЗ. Встановлено, що у хворих з лімфометастазами в цілому були достовірно вищі значення накопичення РФП. В групі хворих з N1-3 (23 пацієнта) середній показник накопичення складав — 213,0 %, в групі з N0 (8 хворих) — 172,6 %. Одержані нами дані щодо залежності рівня накопичення від стадії захворювання та розповсюдженості процесу співпадають з даними літературних джерел, які вказують, що інтенсивність включення РФП зростає прямо пропорційно розмірам первинного вузла [13].

Для більш глибокого аналізу даних у 31 хворого ми дослідили корелятивні зв'язки між періодом напіввиведення ^{99m}Tc -МІБІ з пухлини, розміром пухлини, ступенем її диференціювання та рівнем відносного накопичення РФП в патологічних осередках за допомогою кореляції рангів Кендела. Була встановлена достовірна корелятивна залежність між розміром пухлини та рівнем накопичення РФП в осередку РМЗ ($r = 0,374$, $p < 0,05$). Однак, за результатами нашого дослідження виявилось, що по-

казники $T^{1/2}$, рівень накопичення, ступінь диференціювання пухлини та її розмір є незалежними параметрами і достовірно не корелюють. Кореляційного зв'язку між $T^{1/2}$ та розміром пухлини, ступенем диференціювання або рівнем відносного накопичення в нашому дослідженні не виявлено. Можливо, причина полягає в тому, що в групі хворих, яку ми аналізували, переважну більшість випадків склали пацієнти з відносно невисоким значенням $T^{1/2}$. Для більш точного та детального аналізу параметрів кінетики в різних клінічних групах хворих на РМЗ, необхідні більш чисельні спостереження.

Висновки

1. Такі показники як пухлина/фон та період напіввиведення, визначені при проведенні МСГ з ^{99m}Tc -МІБІ, можуть бути використані в якості характеристик кінетики хіміопрепарату в пухлині при РМЗ.
2. Аналіз кінетичних параметрів ^{99m}Tc -МІБІ в осередках РМЗ виявив існування вірогідної позитивної кореляції між відносним накопиченням РФП і розміром пухлинного вузла та розповсюдженістю процесу.
3. Динамічне скінтиграфічне дослідження МЗ дає можливість визначати предикативні показники хіміорезистентності пухлини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ciarmiello A., Del Vecchio S., Silvestro P. et al. Tumor clearance of technetium 99m -sestamibi as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 1677-1683.
2. Del Vecchio S., Zannetti A., Ciarmiello A. et al. Dynamic coupling of ^{99m}Tc -MIBI efflux and apoptotic pathway activation in untreated breast cancer patients // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2002. — Vol. 29. — P. 809 — 814.
3. Brown P.H. Mathematics and statistics. — In: *Nuclear medicine technology and techniques.* — St. Louis: Mosby, 1997. — P. 135.
4. Усов В.Ю., Обрадочич В., Костенников Н.А. Маммосцинтиграфия: краткий очерк современного клинического применения // *Радиология практика.* 2001. № 3. С. 10-23.
5. Усов В.Ю., Ряннель Ю.Э., Медведева А.А. и др. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -Технетрилом в оценке состояния первичной опухоли при химиотерапии рака молочной железы // *Мед. визуализация.* — 2002. — №2. — С. 86-93.
6. Del Vecchio S., Ciarmiello A., Potena M.I. et al. In vivo detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by technetium- 99m sestamibi scan in untreated breast cancer patients // *Eur. J. Nucl. Med.* 1997. Vol. 24, N 2 P. 150-159.
7. Pivnicka-Worms D., Chiu D., Budding M. et al. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex // *Cancer Res.* — 1993. — Vol.53. — P. 977-984.

8. ^{99m}Tc -Sestamibi and ^{99m}Tc -tetrofosmin are substrates for multidrug resistance protein transporters /K. Utsunomiya, J. Ballinger, M. Piquette-Miller et al. // *J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 27, № 8. — P. 1181.

9. Quantitative evaluation of ^{99m}Tc -Sestamibi uptake in malignant breast tumors: double or one-phase protocol? / O. Alonso, T. Massardo, H. Zhu. et al. // *J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 27, № 8. — P. 1128.

10. ^{99m}Tc -MIBI washout as a predictor of chemoresistance locally advanced breast cancer. Correlation with histology / V. Vallejos, A. Barnadas, M. Fraile et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Molec. Imag.* — 2005. — Vol. 32, Suppl. 1. — S. 128.

11. The evaluation of response to chemotherapy with ^{99m}Tc -MIBI and the effect of MDR expression upon to MIBI uptake / O. Sary, T. Aras, E. Baltali et al. // *J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 27, № 8. — P. 1058.

12. Предварительные результаты использования ^{99m}Tc -технетрила при прогнозировании эффекта предоперационной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы / С.М. Портной, А.А. Оджарова, С.В. Ширяев и др. // *Вопр. онкол.* — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 620-623.

13. Usefulness of scintimammography with ^{99m}Tc MIBI in clinical practice / L. Filippi, A. Pulcini, S. Remediani et al. // *Clin. Nucl. Med.* — 2006. — Vol. 31, № 12. — P. 761-763.

РЕЗЮМЕ. У 19 жінок, хворих на рак молочної залози, проведена динамічна МСГ з ^{99m}Tc -МІБІ з метою вибору найбільш оптимальних параметрів накопичення та виведення РФП. Виділені найінформативніші показники кінетики РФП, а саме — рівень відносного накопичення пухлина/фон та час напіввиведення $T^{1/2}$. Вивчення параметрів кінетики ^{99m}Tc -МІБІ проведено у 43 жінок з РМЗ. Одержані дані проаналізовані в залежності від розмірів первинної пухлини, ступеню її диференціації та стадії РМЗ. Зроблені висновки про доцільність використання в якості показників кінетики ^{99m}Tc -МІБІ величини співвідношення "пухлина/фон" та часу напіввиведення $T^{1/2}$. Встановлена вірогідна кореляція між накопиченням РФП і розміром пухлинного осередку. Кореляційного зв'язку між періодом напіввиведення РФП і розміром пухлини чи ступенем її диференціювання не встановлено.

Ключові слова: рак молочної залози, маммосцинтиграфія, кінетика ^{99m}Tc -МІБІ.

SUMMARY. 19 women with breast cancer have undergone ^{99m}Tc -MIBI dynamic scintimammography. The aim of this study was to define the most optimal parameters of ^{99m}Tc -MIBI uptake and wash-out. The most informative indicators of radiopharmaceuticals kinetic, such as tumour-to-background ratio and time to half clearance, had been identifying. Determination of kinetics parameters had been studied in 43 breast cancer patients. Investigation data were analysed depended upon primary tumour size, TNM classification and degree differentiation. As the result of this study — tumour-to-background ratio and time to half clearance can be used as the main parameters of ^{99m}Tc -MIBI kinetics. A clear correlation was found between ^{99m}Tc -MIBI uptake and tumour size. No correlation could be found between time to half clearance and tumour size or differentiation degree.

Key words: breast cancer, scintimammography, ^{99m}Tc -MIBI