

А.С. Крылов¹, В.Г. Поляков^{1, 2}, С.В. Ширяев¹¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация² Российская медицинская академия постдипломного образования, Москва, Российская Федерация

Оценка эффективности лечения сарком мягких тканей у детей при помощи сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и ⁶⁷Ga-цитратом

Цель исследования. Определить диагностическую эффективность сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и ⁶⁷Ga-цитратом в оценке противоопухолевого лечения сарком мягких тканей у детей. **Материалы и методы.** Обследовано 83 ребенка с саркомами мягких тканей. Выполнена стандартная процедура радионуклидного сканирования с ^{99m}Tc-технетрилом (60 пациентов) и ⁶⁷Ga-цитратом (22 пациента) на гамма-камере E.CAM (Siemens). **Результаты.** Чувствительность, специфичность, отрицательная прогностическая ценность и положительная прогностическая ценность сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и ⁶⁷Ga-цитратом в оценке эффективности противоопухолевого лечения составила 94,1; 96,2; 92,6; 97 и 83,3; 90; 81,8; 90,9%, соответственно. **Заключение.** Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом, по сравнению с ⁶⁷Ga-цитратом, обладает более высокими показателями диагностической эффективности в оценке противоопухолевого лечения. Для контроля эффективности противоопухолевого лечения целесообразно проводить мониторинг с ^{99m}Tc-технетрилом.

Ключевые слова: сцинтиграфия, ^{99m}Tc-технетрил, ⁶⁷Ga-цитрат, опухоли мягких тканей.

42

ВВЕДЕНИЕ

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой группу опухолей мезенхимального происхождения. В настоящее время эта группа опухолей занимает четвертое место в структуре онкологических заболеваний у детей и составляет около 8% всех новообразований. Группа СМТ гетерогенна, что обусловлено ее широкой гистогенетической вариабельностью. В биологическом аспекте мягкотканые саркомы ведут себя по-разному: даже в пределах одной нозологической формы клинико-морфологические варианты опухоли существенно различаются между собой по агрессивности, клиническому проявлению. Проблема оценки эффективности лечения СМТ актуальна в современной онкологии. При оценке эффективности проведенного лечения традици-

онные методы лучевой диагностики имеют свои ограничения. Особое внимание, благодаря неинвазивности и возможности обнаружения патологии уже на стадии функциональных изменений, уделяется радионуклидной диагностике (РНД) [1]. Накопленный уровень радиофармацевтического агента опухолью отражает метаболизм и пролиферативную активность злокачественных клеток, а следовательно, и их количество после лечения, поэтому радионуклидные методы могут широко использоваться с целью мониторинга эффективности лечения [1–3].

Наиболее перспективным методом диагностики опухолей мягких тканей у детей в ядерной медицине является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁸F-ФДГ, которая обладает высокой специфичностью

A.S. Krylov¹, V.G. Polyakov^{1, 2}, S.V. Shiryayev¹¹ FSI "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", Moscow, Russian Federation² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Estimation of efficiency of treatment of children's soft tissues sarcomas using ^{99m}Tc-mibi and ⁶⁷Ga-citrate scintigraphy

Aim. To define diagnostic efficiency of ⁶⁷Ga-citrate and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy in estimation of treatment efficiency children's soft tissues sarcomas. **Materials and Methods.** Are investigated 83 primary patients with STS. Is executed standard procedure radionuclide scanning with ⁶⁷Ga-citrate (22 patients) and ^{99m}Tc-MIBI (60 patients) on gamma camera E.CAM (Siemens). **Results.** Sensitivity, specificity, NPV and PPV of ⁶⁷Ga-citrate scintigraphy was 83,3; 90; 81,8 and 90,9% respectively. Sensitivity, specificity, NPV and PPV of ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy was 94,1; 96,2; 92,6 and 97% respectively. **Conclusions.** It has been established, that ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy possesses higher diagnostic efficiency in an estimation of antineoplastic treatment, than ⁶⁷Ga-citrate scintigraphy. It is expedient to carry out monitoring with ^{99m}Tc-MIBI for control of antineoplastic efficiency of STS.

Key words: scintigraphy, ^{99m}Tc-MIBI, ⁶⁷Ga-citrate, soft tissue tumors.

и высокой разрешающей способностью, но, к сожалению, пока не получила широкого распространения в России [1, 2, 4]. По данным литературных источников, наибольшей эффективностью при диагностике СМТ обладают ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, а также сцинтиграфия с ^{201}Tl -хлоридом, ^{67}Ga -цитратом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI [3–6]. В России в клинической практике для диагностики мягкотканых опухолей часто используются два туморотропных радиофармпрепарата (РФП): ^{67}Ga -цитрат и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил [1, 2]. ^{67}Ga -цитрат относится к условно туморотропным радиофармпрепаратам. Механизм накопления ^{67}Ga -цитрата в опухолях — комплексный. Метод основан на избирательном повышенном накоплении ^{67}Ga -цитрата в патологической ткани по сравнению с окружающими ее «нормальными» тканями, что позволяет с помощью сцинтиграфии через 48–72 ч визуализировать злокачественные опухоли. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил, благодаря отрицательному трансмембранному потенциалу, пассивно диффундирует в цитоплазму клетки. Повышенное включение РФП в опухоли объясняется тем, что раковые клетки, по сравнению с нормальными, обладают более высоким трансмембранным потенциалом.

Роль ядерной медицины в диагностике опухолей мягких тканей на сегодняшний день четко не определена. По данным отечественной и зарубежной литературы, использование этих РФП в детской онкологической практике изучено недостаточно.

Цель исследования: определить диагностическую эффективность сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в оценке результатов противоопухолевого лечения СМТ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе находились под наблюдением 83 пациента (40 девочек и 43 мальчика) в возрасте от 1 года до 16 лет с СМТ различной локализации. Все пациенты имели гистологически подтвержденный диагноз и прошли полное клиническое обследование, включающее физикальный осмотр, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновскую компьютерную и магнитно-резонансную томографию (РКТ, МРТ), остеосцинтиграфию и сцинтиграфию мягких тканей. Все исследования выполняли перед началом противоопухолевого лечения и через 3 нед после окончания курса полихимиотерапии (ПХТ) и/или лучевой терапии. В процессе лечения проводили серию динамических радионуклидных исследований с целью контроля эффективности проводимой терапии. Определение степени патоморфоза опухоли не проводилось. Критерием метаболического ответа опухоли на лечении являлся уровень аккумуляции РФП в опухоли.

В исследование вошли дети с наиболее часто встречаемыми злокачественными мезенхимальными опухолями мягких тканей, такими как рабдомиосаркома (РМС), саркома Юинга / примитивная нейроэктодермальная опухоль (СЮ/ПНЭО), синовиальная саркома (СС).

Сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом была выполнена 22 пациентам (РМС — 6, СЮ/ПНЭО — 12, СС — 4),

с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом — 60 (РМС — 38, СЮ/ПНЭО — 19, СС — 3). Парных исследований с двумя РФП не проводилось.

Сцинтиграфию выполняли на гамма-камере E.CAM (Siemens), сопряженной с компьютером ICON для обработки и хранения данных.

^{67}Ga -цитрат вводили внутривенно, активностью равной 3,7–7,4 МБк/кг массы тела. Исследование проводили через 72 ч после введения РФП. Использовался плоскопараллельный коллиматор для средних энергий общего назначения. Больным с локализацией опухоли в забрюшинном пространстве и в области таза накануне исследования выполнялась подготовка — очистка кишечника.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил вводили внутривенно в контрастную по отношению к очагу поражения конечность. Вводимую активность рассчитывали по массе тела ребенка (37 МБк на 5 кг массы тела). Исследование проводили через 20 мин после введения РФП.

Сцинтиграфию выполняли в режиме сканирования «все тело» и/или проводили статическую полипозиционную сцинтиграфию в передних и боковых проекциях. Обработка полученных результатов осуществлялась стандартными приемами — сглаживанием и контрастированием. Проводилась качественная оценка распределения индикатора соответственно исследованным областям.

Из-за невозможности верификации наших результатов с данными морфологического исследования сравнение проводилось с данными РКТ (МРТ). Для оценки опухолевого ответа на лечение компьютерная и магнитно-резонансная томография рассматривались как наиболее информативные методы инструментальной визуализации. Для того чтобы снизить вероятность ошибочных результатов сцинтиграфии, сравниваемых с данными РКТ, достоверность последних определялась в процессе длительного динамического наблюдения (от 1 года до 3 лет). Для систематизации выявленных изменений по данным РКТ были использованы критерии RECIST (v. 1.1) [7]. Измеряемой считалась опухоль, у которой удавалось измерить хотя бы один размер (фиксировался наибольший диаметр, НД). Образования ≤ 10 мм считались неизмеряемыми. Все измеряемые образования, максимально до 10 образований, фиксировались в исходном состоянии. Подсчитывалась сумма НД всех целевых образований, выявленных исходно, которые затем отслеживались и оценивались. Полное исчезновение всех опухолевых образований считалось полным ответом (ПО), уменьшение суммы НД на 30% по сравнению с исходными размерами — частичным ответом (ЧО), увеличение суммарного значения НД на 20% — прогрессированием заболевания (ПЗ). Стабилизацией заболевания (СЗ) считалось состояние, когда не было ни достаточного для ЧО сокращения размера образований, ни достаточного для ПЗ увеличения образований, при этом учитывалась наименьшая сумма НД с начала терапии.

Для принятия диагностического решения по результатам сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом о наличии или отсутствии активной опухолевой ткани

нами был выбран порог уровня аккумуляции РФП 120%. Рассчитывали относительное накопление ($ОН_{ср.}$) РФП в очаге по сравнению с симметричной «здоровой» областью после определения средних уровней накопления РФП в очаге ($УН_{ср.}$ очаг) и «здоровой» области ($УН_{ср.}$ фон). В работе учитывался только средний уровень накопления РФП в выбранной зоне интереса — $УН_{ср.}$ (%):

$$ОН_{ср.} = УН_{ср.} \text{ очаг} / УН_{ср.} \text{ фон} \times 100\% \text{ (программный алгоритм).}$$

При $ОН_{ср.} < 120\%$ принимали гипотезу об отсутствии активной опухолевой ткани и, наоборот, при $ОН_{ср.} > 120\%$ — о ее наличии. Порог для выбора одной из двух гипотез определен на основе метода последовательного анализа Вальда. Для снижения ложных результатов сканирования в анализируемую группу нами были включены только те дети, у которых при первом исследовании уровень накопления РФП был больше 120%.

При сопоставлении данных сцинтиграфии с данными РКТ (МРТ) происходило формирование результатов исследования с ^{67}Ga -цитратом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом:

- 1) истинноположительный (ИП) результат соответствовал совпадению ЧО, а также СЗ, по данным РКТ (МРТ), с результатами сцинтиграфии: $120\% < ОН_2 \leq ОН_1$, а также ПЗ с $ОН_2 > ОН_1$ (где $ОН_1$ и $ОН_2$ — уровни аккумуляции РФП в опухоли в первом и втором исследованиях, соответственно);
- 2) истинноотрицательный (ИО) результат: совпадение ПО с $120\% > ОН_2 < ОН_1$;
- 3) ложноположительный (ЛП) результат: совпадение ПО с $120\% < ОН_2 < ОН_1$, а также ЧО и СЗ с $ОН_2 > ОН_1$;
- 4) ложноотрицательный (ЛО) результат: совпадение ЧО и СЗ с $120\% > ОН_2 < ОН_1$ и ПЗ с $ОН_2 < ОН_1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом

Сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом была выполнена 22 пациентам, из них 6 с РМС, 12 с саркомой Юинга/ПНЭО и 4 с синовиальной саркомой.

Были получены 10 ИП, 9 ИО, 2 ЛО и 1 ЛП результаты (больные, у которых был положительный результат при сканировании, но отсутствовало опухолевое образование, подтвержденное данными УЗИ, РКТ/МРТ). Среди ЛО результатов были 2 пациента с синовиальной саркомой. Один ЛП результат был получен у больного с РМС (табл. 1).

Рассмотрим более подробно случаи ложных результатов исследования.

Больной К., 10 лет (вес 41 кг), диагноз синовиальной саркомы пояснично-крестцовой области справа с распространением в полость малого таза ($\text{T}_{2b}\text{N}_0\text{M}_0$, G_{2-3}). До лечения было выполнено исследование с ^{67}Ga -цитратом. Уровень накопления РФП в опухоли составил 195%. В последующем больному было проведено 5 курсов ПХТ и лучевая терапия. При контрольном исследовании по данным МРТ определялся внутритазовый компонент опухоли размером 3,5 x 2,0 x 2,6 см (ЧО). При сканировании очагов гиперфиксации выявлено не было (ЛО результат). Исследования с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом не проводились.

Больная Ш., 6 лет (вес 19 кг), диагноз синовиальной саркомы левого бедра, метастазы в легких ($\text{T}_{2b}\text{N}_0\text{M}_1$, G_x). При исследовании с ^{67}Ga -цитратом до начала лечения была визуализирована первичная опухоль ($ОН_{ср.}$ — 504%). В последующем больная получила несколько курсов ПХТ, и через 1 мес после окончания очередного курса химиотерапии было выполнено контрольное исследование с ^{67}Ga -цитратом. Был получен отрицательный результат сканирования (ЛО). По данным УЗИ и РКТ определялась остаточная опухоль размерами 5,1 x 3,2 x 6,5 см с участками кальцинации (ЧО).

Больная С., 8 лет (вес 27 кг), диагноз рабдомиосаркомы левой лопаточной области ($\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_0$, G_x). До лечения уровень аккумуляции РФП составлял 186%. Пациентке было выполнено радикальное удаление опухоли с последующей адьювантной химиотерапией и облучением. Через 3 мес выполнено контрольное исследование. Уровень накопления РФП в левой лопаточной области составил 128% при отсутствии признаков рецидива заболевания по данным УЗИ и РКТ (ЛП). Исследования с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом у этого ребенка также не проводились.

Из табл. 1 видно, что при исследовании с ^{67}Ga -цитратом было получено 2 ЛО и 1 ЛП результат.

Рассчитанная диагностическая эффективность метода составила:

- чувствительность — 83,3%;
- специфичность — 90,0%;
- отрицательная прогностическая ценность — 81,8%;
- положительная прогностическая ценность — 90,9%.

Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом

Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом была выполнена 60 пациентам (проведено 60 исследований), из них 38 с РМС, 19 с саркомой Юинга/ПНЭО и 3 с синовиальной саркомой.

Таблица 1. Результаты исследований с ^{67}Ga -цитратом (n = 22)

Заболевание	Результат	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Рабдомиосаркома		4	3	1	-
Саркома Юинга/ПНЭО		5	6	-	-
Синовиальная саркома		1	-	-	2
Всего исследований		10	9	1	2

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПНЭО — примитивная нейроэктодермальная опухоль. ИП — истинноположительный, ИО — истинноотрицательный, ЛП — ложноположительный, ЛО — ложноотрицательный.

Таблица 2. Результаты исследований с ^{99m}Tc -технетрилом (n = 60)

Заболевание	Результат	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Рабдомиосаркома		21	16	-	1
Саркома Юинга/ПНЭО		4	5	-	1
Синовиальная саркома		7	4	1	-
Всего исследований		32	25	1	2

Были получены 32 ИП, 25 ИО, 2 ЛО и 1 ЛП результаты. Среди ЛО результатов был 1 пациент с саркомой Юинга/ПНЭО и 1 с рабдомиосаркомой. Один ЛП результат был получен у больного с синовиальной саркомой (табл. 2).

Рассмотрим более подробно ложные результаты исследования.

Больная У., 3 года (вес 15 кг), диагноз рабдомиосаркомы правой орбиты ($T_{2a}N_0M_0$, G_x). До лечения было выполнено сканирование с ^{99m}Tc -технетрилом. Накопление препарата в опухоли было невысокой интенсивности — 130%. После окончания клинического обследования больной проведено 6 курсов ПХТ. При контрольном обследовании в мягких тканях правой орбиты определяется остаточная опухоль размером 2,0 x 1,6 x 1,0 см (ЧО). Проведенное повторное сканирование не подтвердило наличие активной патологической ткани (ЛО). Исследование с ^{67}Ga -цитратом не проводилось.

Больная Ж., 5 лет (вес 20 кг), диагноз саркомы Юинга/ПНЭО мягких тканей задней поверхности левой голени ($T_{2a}N_0M_0$, G_x). Состояние после радикального удаления опухоли по месту жительства. Рецидив в ложе удаленной опухоли. Накопление ^{99m}Tc -технетрила составило 188%. Было проведено 5 курсов ПХТ, после чего оценена эффективность лечения. По данным УЗИ, в мягких тканях левой голени сохранялся опухолевый узел размерами 6,6 x 1,9 x 2,4 см (ЧО). ^{99m}Tc -технетрил в остаточной опухоли не накопился (ЛО). Исследование с ^{67}Ga -цитратом не выполнялось.

Пациентка Б., 10 лет (вес 45 кг), диагноз синовиальной саркомы правого коленного сустава ($T_{2b}N_0M_0$, G_x). Аккумуляция ^{99m}Tc -технетрила до лечения составила 202%. После нескольких курсов ПХТ, по данным инструментального обследования (УЗИ, РКТ), опухоль не определялась (ПО). При контрольном сканировании в области ранее определяемой опухоли отмечалась гиперфиксация РФП (OH_{cp} — 150%; ЛП). Исследование с ^{67}Ga -цитратом не проводилось.

Рассчитанная диагностическая эффективность метода составила:

- чувствительность — 94,1%;
- специфичность — 96,2%;
- точность — 95,0%;
- отрицательная прогностическая ценность — 92,6%;
- положительная прогностическая ценность — 97,0 %.

Приводим клинический пример

Пациент К., 16 лет (вес 51 кг). Диагноз: «Опухоль семейства саркомы Юинга/ПНЭО левого бедра ($T_{2b}N_1M_0$, G_x)». Со слов больного, около 3 лет назад



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (режим T2, проекция фронтальная): в мягких тканях внутренней поверхности средней трети левого бедра пациента К., 16 лет, определяется многоузловая опухоль неоднородной солидной структуры с наличием участков с жидкостным сигналом (возможно, некроз) и единичных участков кровоизлияний. Общий размер опухоли 8,0 x 2,0 x 3,6 см

была травма левого бедра. В июне 2011 г. заметил появление объемного образования в области левого бедра. Обратился в РОНЦ, где была выполнена открытая биопсия опухоли. Гистологическое заключение: опухоль семейства саркомы Юинга/ПНЭО.

Данные первичного инструментального обследования:

УЗИ. В мягких тканях левого бедра определяются 2 сливающихся друг с другом умеренно васкуляризированных опухолевых образования, тесно прилежащих к бедренной кости. Опухоль муфтообразно охватывает бедренную кость. Размер опухоли 9,0 x 2,5 x 4,0 см. Регионарные лимфатические узлы не изменены.

РКТ грудной клетки. Патологии не выявлено.

МРТ бедер. В мягких тканях внутренней поверхности средней трети левого бедра определяется многоузловая опухоль неоднородной солидной структуры с наличием

участков с жидкостным сигналом (возможно, некроз) и единичных участков кровоизлияний. Общий размер опухоли 8,0 x 2,0 x 3,6 см. Глубокие артерия и вена тесно прилежат к опухоли на протяжении до 0,6 см. Седалищный нерв и бедренные сосуды в опухолевый процесс не вовлечены (рис. 1).



Рис. 2. Сцинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом: в мягких тканях средней трети левого бедра пациента К., 16 лет, по внутренней поверхности определяется патологическая гиперфиксация РФП. $\text{OH}_{\text{ср.}}$ — 234%



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография (режим T2, проекция фронтальная): определяется уменьшение размера образования до 5,1 x 0,7 x 1,4 см. Выраженная положительная динамика

Остеосцинтиграфия. Очагового поражения костей скелета не выявлено.

Сцинтиграфия мягких тканей с ^{99m}Tc -технетрилом. На сцинтиграммах определяется патологическая гиперфиксация РФП в мягких тканях средней трети левого бедра по внутренней поверхности. $\text{OH}_{\text{ср.}}$ — 234%, $\text{OH}_{\text{макс.}}$ — 251% (рис. 2).

После комплексного обследования был поставлен клинический диагноз: «Саркома семейства Юинга/ПНЭО мягких тканей левого бедра». Пациенту начато химиотерапевтическое лечение по протоколу VAI. Проведено 6 курсов, после чего была оценена эффективность проводимой терапии.

Данные МРТ и сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом:

МРТ. Выраженная положительная динамика в виде уменьшения опухоли до 5,1 x 0,7 x 1,4 см. Седалищный нерв и бедренные сосуды в опухолевый процесс не вовлечены. Выраженная положительная динамика. Частичный ответ по системе RECIST (рис. 3).

Сцинтиграфия мягких тканей с ^{99m}Tc -технетрилом. На сцинтиграммах определяется физиологическое распределение туморотропного РФП. Выраженная положительная динамика (рис. 4).

В дальнейшем пациент был направлен под наблюдением онколога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Молодой возраст пациентов, составляющих преимущественный контингент больных СМТ, накладывает на диагноста и лечащего врача дополнительную ответственность, обусловленную социальной значимостью этой проблемы. Несмотря на достигнутый в медицине прогресс в вопросах ранней диагностики и лечения опухолей мягких тканей, результаты, к сожалению, не достигают желаемых.

Развитие и рост опухоли начинается на уровне изменений метаболизма и других функциональных расстройств. В свете изученных терапевтических возможностей современных противоопухолевых препаратов все большее внимание уделяется разработке новых подходов в прогнозировании и оценке эффективности лечения опухолей мягких тканей с точки зрения биохимических и биофизических особенностей опухолевой ткани, ее агрессивности и других показателей. Сцинтиграфическое исследование позволяет контролировать эффективность противоопухолевого лечения, отражая физиологические и биохимические процессы, происходящие в опухоли в процессе лечения, что является принципиально важным преимуществом методов «функциональной визуализации».

В современной научной литературе подробно описаны различные РФП, применяемые в диагностике опухолей мягких тканей. Для многих изучена аффинность (тропность) к опухолям, как злокачественным, так и доброкачественным; определена диагностическая эффективность сцинтиграфической методики в оценке противоопухолевого лечения и выявления рецидива заболевания. Хуже обстоит дело с изучением сравнительных возможностей различных радиофармпрепаратов в диагностике. Наиболее часто сравниваются ^{201}Tl -хлорид и ^{99m}Tc -MIBI. Особняком стоят работы,

посвященные изучению ПЭТ с ^{18}F -FDG как наиболее эффективному и перспективному методу. Но мы не встретили ни одной работы по сравнительному анализу скintiграфии с ^{67}Ga -цитратом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI в диагностике опухолей мягких тканей. Кроме того, большинство авторов изучают возможности отдельных РФП на достаточно разнородных группах пациентов, преимущественно взрослого возраста. Вероятно, поэтому данные, получаемые разными исследователями, при изучении одного и того же РФП отличаются. В настоящей работе впервые был проведен сравнительный анализ возможностей скintiграфии с ^{67}Ga -цитратом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом для оценки эффективности противоопухолевого лечения СМТ у детей.

В нашем исследовании было установлено, что скintiграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом обладает более высокой чувствительностью, специфичностью, отрицательной прогностической и положительной прогностической ценностью по сравнению с ^{67}Ga -цитратом. Так, при скintiграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом было получено 3 ЛО (1 РМС, 1 синовиальная саркома, 1 ПНЭО) и 1 ЛП результат (синовиальная саркома), с ^{67}Ga -цитратом — 2 ЛО (синовиальная саркома) и 1 ЛП (РМС). Исследование было выполнено у 83 детей, что повышает достоверность полученных данных по сравнению с иностранными работами.

Сопоставление результатов скintiграфии происходило с данными РКТ, поскольку биопсия опухоли не проводилась. Стоит отметить, что биопсия как «золотой стандарт» диагностики имеет ограничения в оценке эффективности лечения СМТ. Так, СМТ часто достигают крупных размеров, а в процессе лечения в них могут возникать зоны некроза. Пункционная биопсия в этом случае должна выполняться из нескольких точек и лучше под контролем ПЭТ (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, ОФЭКТ) / РКТ. Такое совмещенное исследование позволит обнаружить наиболее функционально активный участок опухоли, из которого и следует получать гистологический материал. В реальных условиях пункционная биопсия под контролем ПЭТ (ОФЭКТ) / РКТ практически не выполняется. Кроме того, пункционная биопсия является инвазивным методом, поэтому в качестве эталона сравнения результатов скintiграфии мы использовали РКТ, достоверность результатов которой подтверждалась в процессе мониторинга в течение от 1 до 3 лет.

Из научной литературы известно, что скintiграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом используется для оценки эффективности противоопухолевого лечения опухолей костей (преимущественно остеосаркомы) и мягких тканей.

Н. Moustafa с колл. изучили диагностические возможности скintiграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI при оценке эффективности лечения костных и мягкотканых опухолей ($n = 28$). Ученые установили, что $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI является хорошим индикатором опухолевого ответа на проводимое лечение. Так, уровень аккумуляции РФП в опухоли напрямую зависел от степени ее некроза ($r = 0,77$) [8].

Р. Garcia изучил возможности ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI в диагностике злокачественных опухолей мягких тканей и установил, что противоопухолевое лечение приводит к значительному снижению уровня аккумуляции РФП опу-



Рис. 4. Скintiграмма мягких тканей с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом после 6 курсов химиотерапии: определяется физиологическое распределение туморотропного РФП. Выраженная положительная динамика

холью, что может быть использовано в качестве критерия эффективности лечения. У 9 из 48 пациентов были получены отрицательные результаты исследования, несмотря на наличие активной опухолевой ткани. При дальнейшем наблюдении было установлено, что четверо из этих пациентов не ответили на проводимое лечение, и у них была обнаружена гиперэкспрессия П-гликопротеина, отвечающего за химиорезистентность и быстрое «вымывание» РФП из клетки, как аналога химиопрепарата [9]. Известно, что опухоль с установленной гиперэкспрессией П-гликопротеина плохо отвечает на химиотерапию, а быстрое вымывание $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила из такой опухоли может служить предсказательным индикатором низкой эффективности химиотерапии [10].

Степень накопления индикатора в опухоли может свидетельствовать о жизнеспособности злокачественных клеток, предсказывая их смерть в процессе лечения. К примеру, снижение накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI происходит в пренекротических клетках с ослабленными митохондриальными функциями. V. Soderlund и соавт. показали зависимость между уровнем снижения аккумуляции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI остеосаркомой и степенью ее некроза [11].

Еще один механизм аккумуляции РФП в опухоли напрямую связан со степенью ее кровоснабжения. СМТ представляют собой хорошо васкуляризированные опухоли. В процессе лечения патологическая сосудистая сеть опухоли подвергается регрессии. Известно, что скintiграфию с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI можно использовать для оценки степени перфузии опухоли [12]. Следовательно, если противоопухолевое лечение приводит к регрессии сосудистой сети, то это должно отражаться на результатах скintiграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. Чем эффективнее противоопухолевое лечение, тем интенсивнее регрессия кровеносной сети опухоли, что приводит к снижению уровня аккумуляции РФП в ней.

В исследовании Z. Özcan была получена корреляционная зависимость, равная 0,7 ($p < 0,05$), между уровнем аккумуляции ^{99m}Tc -MIBI в опухоли и степенью ее перфузии, определяемая при динамической остеосцинтиграфии [13].

Таким образом, снижение уровня аккумуляции ^{99m}Tc -технетрила в опухоли в процессе лечения может происходить по двум основным причинам: при уменьшении перфузии опухоли и снижении митохондриального индекса в результате некротических и пренекротических процессов в опухоли. Уровень аккумуляции ^{67}Ga -цитрата в опухоли меньше зависит от развитости сосудистой сети, потому как максимальное накопление РФП в опухоли происходит на 3-и сут. Так же нам не удалось найти ссылок на связь между уровнем аккумуляции ^{67}Ga -цитрата в опухоли и степени ее патоморфоза в процессе лечения.

D. Estes с колл. изучил возможности скинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом в оценке эффективности лечения больных с саркомой Юинга. У всех включенных в исследование пациентов ($n = 30$) в процессе лечения наблюдалось

снижение уровня аккумуляции РФП в опухоли при контрольном исследовании [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог нашей работе, мы предлагаем использовать для оценки эффективности лечения СМТ мониторинг с ^{99m}Tc -технетрилом. Эта методика обладает более высокой диагностической эффективностью по сравнению с ^{67}Ga -цитратом. Кроме того, исследование скорости «вымывания» РФП из опухоли как фактора прогноза эффективности предстоящей химиотерапии делают эту методику перспективной для дальнейшего изучения. В случаях локализации опухоли в области живота и таза целесообразно проводить исследование с ^{67}Ga -цитратом, поскольку диагностика ^{99m}Tc -технетрилом затруднена из-за физиологической гиперфиксации РФП в данных областях.

Выводы. Скинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом обладает более высокими показателями диагностической эффективности в оценке противоопухолевого лечения, чем с ^{67}Ga -цитратом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ширяев С.В. Ядерная медицина в онкологии. В сб.: Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. М.: ПЛС. 2004. С. 117–125.
2. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск: СТТ. 2004. 37 с.
3. Hicks R.J., Toner G.C., Choong P.F. Clinical applications of molecular imaging in sarcoma evaluation. *Cancer Imaging*. 2005; 5: 66–72.
4. Moon L., McHugh K. Advances in paediatric tumour imaging. *Arch Dis Child*. 2005; 90 (6): 608–611.
5. Cormier J.N., Pollock R.E. Soft tissue sarcomas. *Cancer J Clin*. 2004. P. 54–94.
6. Pinkas L., Robinson D., Halperin N., Mindlin L., Cohenpour M., Baumer M., Horne T. ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy in musculoskeletal tumors. *J Nucl Med*. 2001; 42 (1): 33–37.
7. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European J of Cancer*. 2009; 45: 228–247.
8. Moustafa H., Riad R., Omar W., Zaher A., Ebied E. ^{99m}Tc -MIBI in the assessment of response to chemotherapy and detection of recurrences in bone soft tissue tumours of the extremities. *QJ Nucl Med*. 2003; 47: 51–57.
9. Garcia R., Kim E.E., Wong F.C., Korkmaz M., Wong W.-H., Yang D.J., Podoloff D.A. Comparison of fluorine-18-FDG PET and technetium-99m-MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med*. 1996; 37: 1476–1479.
10. Sergieva S.B., Timcheva K.V., Hadjiolov N.D. ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy as a functional method for the evaluation of multidrug resistance in breast cancer patients. *J Buon*. 2006; 11 (1): 61–68.
11. Söderlund V., Jonsson C., Bauer H.C., Brosjö O., Jacobsson H. Comparison of technetium-99m-tetrofosmin uptake by musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med*. 1997; 38 (5): 682–686.
12. Taki J., Sumiya H., Tsuchiya H., Tomita K., Nonomura A., Tonami N. Evaluating benign and malignant bone and soft-tissue lesions with Technetium-99m-MIBI scintigraphy. *J Nucl Med*. 1998; 39 (5): 501–506.
13. Özcan Z., Burak Z., Erinc K., Dirlik A., Basdemir G., Sabah D., Ozkilic H. Correlation of ^{99m}Tc -sestamibi uptake with blood-pool and osseous phase ^{99m}Tc -MDP uptake in malignant bone and soft-tissue tumours. *Nuclear Medicine Communications*. 2001; 22: 679–683.
14. Estes D.N., Magill H.L., Thompson E.I., Hayes F.A. Primary Ewing sarcoma: follow-up with Ga-67 scintigraphy. *Radiology*. 1990; 177 (2): 449–453.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Крылов Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-14-01, +7 (903) 721-17-77,
e-mail: krilovas@rambler.ru

Поляков Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, **тел.:** +7 (499) 324-44-88, **e-mail:** vgp-04@mail.ru

Ширяев Сергей Вадимович, доктор медицинских наук, зав. отделом радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24