

ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ С ^{99m}Tc -МИБИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

Зельчан Р.В., Чернов В.И., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Чижевская С.Ю., Суркова П.В., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л.

Научно-исследовательский институт онкологии Сибирского отделения РАМН, Томск, Россия

Цель работы. Изучение возможности применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки.

Материалы и методы. В исследование включены 36 пациентов с опухолью гортани и гортаноглотки $T_{1-4}N_{0-1}M_0$, которым проводили однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом. Повторное исследование после двух курсов неoadъювантной химиотерапии прошли 14 пациентов основной группы. Контрольную группу составили 20 пациентов, проходивших обследование по поводу заболеваний молочных желез.

Результаты. Чувствительность метода составила 97%. Ни у одного пациента из контрольной группы не было выявлено асимметричных очагов гиперфиксации препарата в проекции гортани и гортаноглотки. Патологическое накопление препарата в проекции метастатически пораженных лимфатических узлов выявлено лишь в 25%. В группе пациентов, проходивших повторное обследование, визуально отмечалось выраженное снижение накопления препарата в опухоли, что подтверждалось произведенными расчетами: индекс опухоль/подчелюстная слюнная железа уменьшился с $0,73 \pm 0,37$ до $0,51 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), индекс опухоль/околоушная слюнная железа $0,76 \pm 0,47$ до $0,46 \pm 0,19$ ($p = 0,06$), индекс опухоль/скальп с $5,81 \pm 2,98$ до $4,47 \pm 1,22$ ($p > 0,08$).

Выводы. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом может стать не только одним из дополняющих методов диагностики рака гортани и гортаноглотки, но и объективным методом оценки эффекта неoadъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил.

Введение

В настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется свыше 8 млн вновь выявленных онкологических больных. Смертность от рака занимает третье ранговое место после заболеваний сердечно-сосудистой системы, несчастных случаев и травм. Кроме того, онкологические заболевания занимают второе место среди причин инвалидизации населения, в т. ч. трудоспособного возраста [1, 2]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак гортани занимает 9-е место и составляет 4,7%, а в структуре заболеваемости мужского населения – 4-е место [1, 4, 5]. По данным В.И. Чиссова с соавт. (2011), на конец 2010 года под наблюдением находилось 41375 больных раком гортани, что соответствует показателю распространенности 29,2 на 100 тыс. населения. При анализе темпов прироста заболеваемости раком гортани отмечается тенденция к ее увеличению [6]. В настоящее время среди впервые выявленных больных раком гортани частота I-II стадии составляет 35,3%, а рак *in situ* – 6%. В подавляющем же большинстве случаев (60-70%), злокачественные опухоли гортани диагностируют в III-IV стадии [6].

На современном этапе развития онкологии диагностика рака гортани является комплексной и включает в себя ларингоскопию, фиброларингоскопию, компьютерную томографию (КТ) и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ), радионуклидные методы исследования.

Оправданность применения методов ядерной медицины в диагностике рака гортани несомненна. Несмотря на достижения современной эндоскопической техники, фиброларингоскопия является инвазивным методом, проводится под местной анестезией, и нередко адекватный осмотр зоны интереса является весьма непростой задачей. При обследовании пациентов раком гортани методами КТ и МРТ возникают сложности дифференциальной диагностики постлучевых фиброзных изменений и рецидива опухоли. Немаловажным является и тот факт, что КТ и МРТ зачастую не несут дополнительной информации о состоянии зон регионарного лимфооттока и характере изменений в лимфатических узлах. Это обстоятельство, в свою очередь, требует проведения тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ, которая является инвазивным методом, может иметь осложнения

и требует затрат на проведение цитологического исследования. Кроме того, ни один из вышеперечисленных методов диагностики рака гортани не позволяет предсказать и адекватно оценить эффект проводимой химиотерапии. Повысить качество диагностики рака гортани, а также получить дополнительную информацию о состоянии первичного опухолевого очага и зон регионарного лимфооттока могут методы ядерной медицины, поскольку они являются функциональными и отражают метаболические процессы, происходящие в опухолевой ткани. Наиболее изученным и получившим широкое распространение радиофармпрепаратом для визуализации опухолевой ткани с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) является ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил (^{99m}Tc -МИБИ) [7-9]. В эксперименте было показано, что наиболее интенсивно ^{99m}Tc -МИБИ накапливается в митохондриях жизнеспособных атипичных клеток, отражая тем самым интенсивность обменных процессов в опухолевой ткани и уровень кровотока в ней [10-12].

Целью настоящей работы явилось исследование возможностей применения ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ в комплексной диагностике и оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки.

Материалы и методы

В исследование включены 36 больных раком гортани или гортаноглотки T_1 - $_4N_{0-1}M_0$, находившиеся на лечении в Научно-исследовательском институте онкологии СО РАМН г. Томска. Наибольшую по численности группу составили пациенты с опухолью T_3 – 24 пациента (66,7%) и T_2 – 8 (22,2%), затем T_1 – 2 (5,5%) и T_4 – 2 (5,5%). По данным цитологического исследования биопсийного материала, у 8 (22,2%) больных были выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах N_1 , у 28 (77%) пациентов их обнаружено не было (N_0). На момент обследования ни у одного из пациентов не было обнаружено признаков отдаленного метастазирования. У 12 пациентов проводили совмещение ОЭКТ и КТ. Восемнадцать пациентов из числа основной группы были обследованы повторно, после проведения двух курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме паклитаксел 175мг/м^2 / карбоплатин АUC-6 с интервалом 3 недели. Контрольную

группу составили 20 женщин, проходивших обследование по поводу рака молочной железы.

Всем больным были выполнены: ларингоскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, фиброларингоскопия с биопсией для морфологического исследования, КТ органов шеи и ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ. Комбинированное лечение предполагало обязательное выполнение оперативного вмешательства в радикальном объеме с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием операционного материала в тех случаях, когда при оценке результатов консервативного лечения была достигнута стабилизация или регресс опухоли менее 50%.

ОЭКТ гортани проводили на двухдетекторной гамма-камере E.CAM 180 фирмы “Siemens” (Германия) с использованием высокоразрешающих коллиматоров для энергии 140 КэВ. Радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc -Технетрил (МИБИ, “Диамед”, Москва) вводили в кубитальную вену в дозе 550 МБк. Исследование проводили через 20 минут и 2 часа после введения РФП. Во время исследования пациенты находились в положении «лежа на спине». В поле зрения детектора входили область головы и шеи, трахея до бифуркации. Проводили запись 16 проекций (каждая по 30 сек) в матрицу 64 x 64 пиксела без аппаратного увеличения. Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной системы E.Soft фирмы “Siemens” (Германия) и получением сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. Оценку томосцинтиграмм проводили визуально, определяли накопление препарата в проекции гортани и зон регионарного лимфооттока. Сравнивали контралатеральные области, при этом патологическими считали асимметричные участки гиперфиксации индикатора. Проводили вычисление следующих индексов: опухоль/подчелюстная слюнная железа (о/подчел.жел._p), опухоль околоушная слюнная железа (о/околоушн.жел._p), опухоль/скальп (о/скальп_p) в раннюю фазу исследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA компании “StatSoft.Inc”, версия 6.0, с использованием описательной статистики (*descriptive statistics*) и методом Манна-Уитни для оценки значимости внутригрупповых различий.

Результаты и обсуждение

В группе условно здоровых лиц визуализировалось физиологическое накопление препарата в проекции щитовидной железы, мышц шеи, слизистой носовой полости и различных групп слюнных желез. В проекции гортани участков гиперфиксации индикатора не определялось (рис. 1).

При проведении фиброларингоскопии и компьютерной томографии у больных раком гортани или гортаноглотки первичный очаг был выявлен в 100%.

У больных раком гортани или гортаноглотки при исследовании с ^{99m}Tc -МИБИ очаги асимметричной гиперфиксации индикатора в проекции гортани визуализировались у 35 (97%) из 36 пациентов.

Чувствительность метода, по нашим данным, составила 97%. В единственном случае мы получили ложно отрицательный результат, хотя по данным КТ имела место больших размеров опухоль с обширным местным распространением. Отсутствие накопления препарата в проекции опухоли связано, вероятно, с нарушением кровоснабжения опухолевой ткани, поскольку известно, что выраженность кровотока играет ключевую роль в интенсивности включения индикатора в опухоль [11]. В таких ситуациях повысить информативность исследования помогает примененная нами методика совмещения ОЭКТ и КТ изображений, которая позволила визуализировать патологическое включение в злокачественное новообразование у 12 (100%) больных (рис. 2). По данным T. Leitha, при совмещении ОЭКТ и КТ изображений чувствительность и специфичность методик приближается к 100% как в диагностике первичной опухоли, так и рецидивов [14]. Следует отметить, что при общепринятых ограничениях метода в визуализации новообразований размерами менее 10 мм в нашем исследовании более чем в 90% визуализировались опухоли меньше 10 мм в наибольшем измерении, а наименьшее обнаруженное образование составило 4 мм.

При вычислении количественных показателей получили следующие результаты: среднее значение индекса $\text{О/подчел.жел.}_p = 0,73 \pm 0,37$, среднее значение индекса $\text{О/околоушн.жел.}_p = 0,76 \pm 0,47$ и среднее значение $\text{О/скальп}_p = 5,81 \pm 2,98$. Однако какой-либо связи вычисленных показателей с гистологическим типом опухоли, степенью ее дифференцировки или стадией процесса мы не обнаружили.

Состояние зон регионарного лимфооттока оценивали с помощью морфологического исследования материала, полученного с помощью тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ, при этом в 22,2% было диагностировано метастатическое поражение лимфатических узлов шеи. Из указанных больных лишь у 2 (25%) было выявлено накопление индикатора в проекции метастатически пораженных лимфатических узлов.

В группе пациентов, которые обследовались повторно после проведения химиотерапии в неoadьювантном режиме, у 14 человек визуально отмечали выраженное снижение накопления индикатора в опухолевой ткани (рис. 3). Этот факт был расценен как положительный эффект проведенного лечения, что подтверждалось данными КТ и фиброларингоскопии, при выполнении которых визуально отмечалось уменьшение размеров опухоли. Кроме того, при морфологическом исследовании биопсийного материала у этих больных был отмечен лекарственный патоморфоз 3-4 степени. При этом индекс О/подчел.жел._р уменьшался с $0,73 \pm 0,37$ до $0,51 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), индекс О/околоушн.жел._р – с $0,76 \pm 0,47$ до $0,46 \pm 0,19$ ($p = 0,06$), а индекс О/скальп_р – с $5,81 \pm 2,98$ до $4,47 \pm 1,22$ ($p > 0,08$), что свидетельствует о возможности использования индекса О/подчел.жел._р для оценки эффективности неoadьювантной химиотерапии.

У 4 больных интенсивность накопления препарата в проекции опухоли оставалась на уровне исходного значения или отмечалось некоторое усиление гиперфиксации индикатора, что можно расценить как прогрессирование заболевания. Этот факт подтвердился при проведении контрольной фиброларингоскопии и компьютерной томографии.

Исследование показало, что ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ может применяться в диагностике злокачественных опухолей гортани. Однако необходимо определить место этого метода в диагностическом алгоритме и четко сформулировать показания и противопоказания к его проведению. У подавляющего большинства обследованных пациентов нам удалось обнаружить накопление индикатора в проекции новообразования, что свидетельствует о высокой чувствительности данного метода.

Хотя группа пациентов, получавших химиотерапию, немногочисленна, в ней четко прослеживается снижение накопления индикатора в опухоли. У 78%

пациентов накопление ^{99m}Tc -МИБИ в очаге поражения снизилось в среднем на 30%.

Согласно результатам наших исследований, ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ практически не несет дополнительной информации о состоянии зон регионарного лимфооттока. В большой степени это связано с тем, что физиологическая гиперфиксация РФП в проекции щитовидной железы экранирует область регионарного лимфатического коллектора.

Таким образом, ОЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ может стать не только одним из дополняющих методов диагностики рака гортани и гортаноглотки, но и объективным методом оценки эффекта неoadъювантной химиотерапии. При этом наиболее информативным полуколичественным показателем определения результатов лечения является динамика индекса О/подчел.жел._p.

Список литературы

1. **Давыдов М.И., Аксель Е.М.** Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. – М.: Медицина, 2002.
2. **Strome S.E., Weinman E.C.** Advanced larynx cancer. Curr Treat Options Oncol 2002; 3(1): 11-20.
3. **Давыдов М.И., Аксель Е.М.** Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008; 19(2) (прил. 1).
4. **Старинский В.В., Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В.** Злокачественные новообразования в России в 1993-2002 гг. // Материалы VIII Рос. онкол. конгр. – М., 2004. – С. 105.
5. **Старинский В.В., Петрова Г.В., Чиссов В.И. и др.** Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. Рос. онкол. журн. 2002; 3: 39-44.
6. **Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.** Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011. – 188 с.
7. **Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г.** Сравнение результатов маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -Технитрилом в планарном и

томографическом режиме. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2008; 5: 53-57.

8. **Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др.** Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc-МИБИ в диагностике рака молочной железы. Сибирский медицинский журнал 2010; 25(4): 92-95.

9. **Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г.** Маммосцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl в диагностике рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2008; 30(6): 5-10.

10. **Koizumi K., Toyama K., Araki T.** Uptake of Tc-99m tetrafosmin, Tc-99m MIBI and ²⁰¹Tl in tumour cell line. J Nuc Med 1996; 37: 1551-1556.

11. **Komori T., Narabayashi I., Tatsu Y. et al.** Evolution of uptake and release of technetium-99m MIBI SPECT of pulmonary and mediastinal lesions. Ann Nucl Med 1997; 11: 227-232.

12. **Scopinaro F., Schillaci O., Ussov W. et al.** A three center study on the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-MIBI scintimammography. Anticancer Res 1997; 17(3B): 1631-1634.

13. **Braams J.W., Pruim J., Freeling N.J.M. et al.** Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. J Nucl Med 1995; 36: 211-216.

14. **Leitha T., Glaser C., Pruckmayer M. et al.** Technetium-99m-MIBI in primary and recurrent head and neck tumors: Contribution of bone SPECT image fusion. J Nucl Med 1999; 38: 1652-1657.