

Опыт применения радиофармпрепаратов на основе меченой золедроновой кислоты у больных с метастатическим поражением скелета

Д.К. ФОМИН, О.О. ЛЮГАЙ, А.А. НАЗАРОВ

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» (дир. — член-корр. РАН В.А. Солодкий) Минздравсоцразвития России, Москва

Experience in using labeled zoledronic acid-based radiopharmaceuticals in patients with metastatic skeletal involvement

D.K. FOMIN, O.O. LYUGAI, A.A. NAZAROV

Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

Проведена сравнительная оценка результатов радионуклидного исследования скелета у 30 больных раком молочной железы в сроки от 6 мес до 3 лет после завершения комбинированного лечения. Первичное исследование проводилось с применением Тс-99м-пирофосфата, повторное — с использованием резоскана, 99mТс. Для верификации характера костных изменений в сомнительных случаях применялась рентгеновская компьютерная томография. Установлено, что остеосцинтиграфия с новым радиофармпрепаратом резоскан, 99mТс позволила увеличить на 16,7% количество выявляемых метастазов за счет возможности визуализации остеолитических патологических очагов по сравнению с традиционным исследованием с применением меченых пирофосфатов. Применение методики виртуального снижения введенной активности радиометки снизило на 25% лучевую нагрузку на пациента без ухудшения качества полученных сканов.

Ключевые слова: метастатическое поражение скелета, радионуклидные методы исследования, меченая золедроновая кислота.

The results of a radionuclide skeletal survey were comparatively assessed in 30 patients with breast cancer 6 months to 3 years after completion of combination treatment. A primary survey was conducted using Tc-99m pyrophosphate; a resurvey applied Tc-99m resoscan. X-ray computed tomography was employed to verify the nature of bone changes in questionable cases. Osteoscintigraphy with the new radiopharmaceutical Tc-99m resoscan was ascertained to increase the number of detectable metastases by 16.7% due to the fact that pathological osteolytic foci may be visualized, as compared to the conventional survey with labeled pyrophosphates. The use of a procedure for virtually reducing the injected radiolabel activity decreased radiation load per patient by 25%, without worsening the quality of obtained scans.

Key words: metastatic skeletal involvement, radionuclide methods, labeled zoledronic acid.

На протяжении более чем полувека радионуклидные методы исследования являются основой диагностики метастатического поражения скелета. Возможность получения информации о распространенности патологического процесса во всем теле без увеличения лучевой нагрузки, отсутствие побочных эффектов и возможность визуализации патологического очага до развития характерных рентгенологических признаков костной деструкции явились основанием для включения остеосцинтиграфии в перечень обязательных методов оценки распространенности и контроля эффективности лечения злокачественных новообразований большинства локализаций. В то же время общеизвестна недостаточная чувствительность радиону-

клидного исследования, особенно при преимущественно остеолитическом поражении костной системы. Последнее обусловлено особенностями фармакокинетики наиболее часто применяемых диагностических радиофармпрепаратов — моно- и дифосфонатов меченых 99mТс, которые накапливаются в основном в зонах усиленного остеосинтеза за счет фиксации в незрелом коллагене и минеральной матрице [2]. В связи с этим представляется актуальным изучение диагностических возможностей нового радиофармпрепарата на основе золедроновой кислоты — резоскан, 99mТс, обладающего тропностью к зонам резорбции костной ткани (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия).

Цель исследования

Провести сравнительную оценку диагностических возможностей остеосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата резоскан, ^{99m}Tc и традиционных радиодиагностических меток.

Материалы и методы исследования

Для исследования были проанализированы результаты остеосцинтиграфии с обоими видами метки у 30 больных в сроки от 6 мес до 5 лет после комбинированного лечения по поводу рака молочной железы. Первичное исследование проводилось по стандартной методике с применением радиофармпрепарата пирфотех, ^{99m}Tc активностью 5 МБк/кг массы тела и записью сцинтиграмм через 3 ч, согласно рекомендациям производителя — ООО «Диамед». Регистрация информации проводилась в режиме непрерывного сканирования всего тела в передней и задней проекциях со скоростью 1 метр в 12 мин в матрицу 512·1024. Патологической считали очаговую гиперфиксацию радиофармпрепарата в 130% и более по сравнению с симметрично расположенным интактным участком. В случаях выявления очаговых изменений в скелете, а также при наличии убедительной клинической картины поражения костной системы и отсутствии патологических изменений на сцинтиграммах пациентам в срок от 2 до 4 нед выполнялось повторное исследование с меченой золедроновой кислотой. Использовались те же параметры регистрации изображения и дозирования вводимой активности, что и при исследовании с пирфотехом, ^{99m}Tc . Кроме того, учитывая ранее полученные данные о более высоком захвате радиофармпрепаратов костной тканью и лучшем качестве сцинтиграмм при использовании радиофармпрепарата резоскан, ^{99m}Tc [1], мы дополнительно изучили возможность проведения остеосцинтиграфии со сниженными активностями диагностической метки. Для этого по окончании основной записи выполнялась регистрация серии из 32 динамических сцинтиграмм продолжительностью 40 с каждая над зоной наиболее выраженных очаговых изменений. Далее выполнялось виртуальное сложение всех 32 сцинтиграмм, трех из четырех последовательно записанных изображений и так далее, чем и достигалась имитация снижения активности введенного диагностического нуклида. Качество полученного изображения оценивалось двумя независимыми врачами-экспертами, не осведомленными о виде использованного радиофармпрепарата и способе регистрации сцинтиграммы. Использовалась 10-балльная шкала, где нулевому значению соответствовало нечитаемое изображение, а 10 баллам — сцинтиграмма максимально высокого качества. Верификация результатов

остеосцинтиграфии проводилась путем проведения рентгеновской компьютерной томографии (КТ) зон с очаговыми изменениями сомнительного характера.

Осложнений, а также побочных эффектов при использовании всех упомянутых видов радиофармпрепаратов мы не отметили ни в одном наблюдении.

Результаты и обсуждение

Как было отмечено выше, в исследование были включены 30 больных, наблюдавшихся в различные сроки после завершения комбинированного лечения по поводу рака молочной железы. Такой выбор был обусловлен тем, что костные метастазы данного вида опухоли с достаточной частотой имеют как остеобластический, так смешанный и остеолитический тип строения. Это, в свою очередь, позволило проследить различия в характере включения остеотропной метки в патологические очаги. Результаты остеосцинтиграфии с радиофармпрепаратом пирфотех, ^{99m}Tc в зависимости от вида сделанного заключения представлены в **табл. 1**.

Как следует из данных, представленных в таблице, у большей части пациентов по результатам остеосцинтиграфии с пирфотехом, ^{99m}Tc отмечалось наличие множественных несимметричных очагов интенсивной гиперфиксации радиофармпрепарата, на основании чего было уверенно диагностировано диссеминированное метастатическое поражение скелета. Однако у 46,7% больных полученное заключение было предварительным и требовало верификации другими методами диагностики.

При проведении повторной остеосцинтиграфии с резосканом, ^{99m}Tc были получены следующие результаты.

У 16 больных с выявленным множественным остеопластическим поражением скелета характер заключения не изменился ни в одном случае. Однако были отмечены разнонаправленные изменения в значениях коэффициентов дифференциального накопления в отмеченных патологических очагах (от -11% до $+31\%$), а у 3 пациентов были дополнительно выявлены очаги патологической гиперфиксации, расцененные как остеолитические метастазы, что было в дальнейшем подтверждено при проведении КТ. Значительное сходство результатов исследования с применением меток, обладающих различными механизмами включения в патологический очаг, мы склонны объяснить наличием в обнаруженных метастазах как костной резорбции, так и репаративных процессов.

У единственной больной с обширным очаговым поражением крыла подвздошной кости на сцинтиграммах с обоими типами меток отмечались типичные признаки смешанного костного метастазирования в виде симптома ободка — наличия патологической гиперфиксации нуклида по периферии метастаза и гипофиксации в центре.

Таблица 1. Результаты радионуклидного исследования скелета с меченым пирофосфатом у больных раком молочной железы

Вид заключения	Число больных
Множественное остеопластическое поражение скелета	16
Очаговое поражение скелета смешанного характера	1
Признаки остеолитического поражения скелета	0
Очагового поражения скелета не выявлено, однако следует исключать наличие остеолитических метастазов	3
Следует дифференцировать метастатическое поражение с обменно-воспалительными изменениями	10

Таблица 2. Качество остеосцинтиграмм с резосканом, ^{99m}Tc в условиях имитации введения различных активностей радиофармпрепарата

Количество суммированных сцинтиграмм	Эквивалент введенной активности, МБк/кг	Экспертная оценка $M \pm m$
32	5	$8,2 \pm 0,4$
24	3,75	$7,9 \pm 0,4$
16	2,5	$5,9 \pm 0,6$
12	2	$3,3 \pm 0,8$
8	1,25	$2,2 \pm 0,5$

Отсутствие ожидаемого накопления меченой золедроновой кислоты в зоне костной деструкции мы объясняем наличием полости распада, обнаруженной при проведении рентгенологического исследования.

В трех отмеченных наблюдениях отсутствия патологического накопления остеотропной метки при проведении повторного исследования с резосканом, ^{99m}Tc у 2 больных были выявлены очаги гиперфиксации небольшого размера с коэффициентами дифференциального накопления от 114 до 145%, расцененные как остеолитические метастазы. Таким образом, можно полагать, что преимущества резоскана, ^{99m}Tc наиболее полно выявляются при остеолитических очагах малого размера, до формирования зон некроза. Еще у одной пациентки очаговой гиперфиксации при повторном исследовании с меченой золедроновой кислотой и наличия очагов костной деструкции на рентгеновских компьютерных томограммах выявлено не было, что позволило исключить остеогенный характер болевого синдрома.

У 10 больных с асимметричной гиперфиксацией пирфотеха, ^{99m}Tc в проекции крупных суставов, требовавшей дифференциальной диагностики между метастатическим поражением и обменно-воспалительными изменениями, при проведении остеосцинтиграфии с резосканом, ^{99m}Tc локализация областей повышенного включения радиофармпрепарата и интенсивность включения метки не имели существенных отличий. При проведении уточняющей КТ у 2 больных были выявлены деструктивные изменения, характерные для метастатического процесса, у остальных больных отмечены признаки дисметаболических изменений суставов.

Нами также было проведено исследование возможности снижения вводимой активности резоскана, ^{99m}Tc по сравнению с максимально рекомендованной компанией-производителем. Как было отмечено выше, имитация использования сниженных активностей была получена путем сложения различного числа динамических сцинтиграмм с последующим сравнением методом экспертных оценок (табл. 2).

Как следует из данных, представленных в таблице, виртуальное снижение активности метки на 25% не приводит к достоверному снижению качества сцинтиграмм. Даже «использование» активности, в два раза меньше рекомендованной, позволяет получить полноценно читаемые изображения. Данный факт открывает дополнительные возможности по снижению лучевой нагрузки на пациентов при использовании диагностического препарата нового поколения.

Выводы

1. Остеосцинтиграфия с новым радиофармпрепаратом резосканом, ^{99m}Tc позволила увеличить на 16,7% частоту выявляемых метастазов за счет возможности визуализации остеолитических патологических очагов по сравнению с традиционным исследованием с применением меченого пирофосфата.

2. Представляется целесообразным использование сниженных по сравнению с рекомендациями производителя активностей резоскана, ^{99m}Tc , что позволит уменьшить лучевую нагрузку на обследуемых больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анолихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н., Рабинович Э.З., Новосельцева Е.В., Кешишев Н.Г., Никитинская Л.П., Шкабко О.В. Новый радиофармацевтический препарат Резоскан ^{99m}Tc в диагностике патологических изменений скелета у больных раком предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 4.
2. Harbert J.C., Eckelman W.C., Neumann R.D., eds. Nuclear Medicine. Diagnosis and Therapy. Thieme Medical Publishers, Inc., New York. 1996.

Поступила 27.08.2012