

ночка, найбільш виражене у хворих на постінфарктний кардіосклероз.

Література

1. Меерсон Ф.З., Брегер Л.И. *Сопряжение возбуждения с сокращением и расслаблением сердечной мышцы* // Ижевск.: Б.и., 1986. – 187 с.
2. Меерсон Ф.З., Капелько В.И. // *Успехи физиол. наук.* – 1978. – Т. 9, № 1. – С. 21–41.
3. Удельнов М.Г., Туларокова К.М., Орлова И.Р. // *Кардиол.* – 1987. – № 8. – С. 148–153.
4. Yamamoto K., Redfield M.M., Nishimoro R.A. // *Heart.* – 1996. – Vol. 75 (Suppl. 2). – P. 27–35.
5. Balli R. // *Circulat.* – 1992. – Vol. 86. – P. 1671–1691.
6. Beller G.A. // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1486–1490.
7. Gilbert J.C., Glantz S.A. // *Circulat. Res.* – 1989. – Vol. 64, № 5. – P. 827–852.
8. Marita M., Kuribara T., Murano K. et al. // *Nucl. Med. and Biol. Advanc.* – 1989. – Vol. 2, № 6. – P. 104–112.
9. Miller T.R., Goldman K.J., Sampathkumaron S. et al. // *J. Nucl. Med.* – 1988. – № 1. – P. 2–7.
10. Polac J.P., Kemper A.J., Bianco J.A. et al. // *Ibid.* – 1982. – Vol. 23, № 3. – P. 4712–478.
11. Цыганков А.Т., Строганова Н.П., Рябова Л.Б. // *Мед. радиол.* – 1987. – № 7. – С. 3–6.
12. Bonow R.O. // *Internat. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 5, № 5. – P. 659–663.
13. Dawson J.R., Gibson D.G. // *Brit. Heart J.* – 1989. – Vol. 61. – P. 248–257.
14. Ishida Y., Meisner Y.S., Tsujioka K. et al. // *Circulat.* – 1986. – Vol. 74, № 1. – P. 187–196.

Г.Г. Сукач, О.І. Солодянникова, Н.Ю. Войт,
Д.Л. Саган

Національний інститут раку, Київ

¹³¹I-MIBG в діагностиці і терапії медулярного раку щитоподібної залози (стан проблеми)

¹³¹I-MIBG in diagnosis and therapy of medullar thyroid cancer (the state of the problem)

Summary. The authors analyze the literature about the problem of diagnosis and treatment of medullar thyroid cancer and highlight the findings of the investigation on the role of radionuclide methods in diagnosis of metastases and relapses of medullar carcinoma, choice of radiopharmaceuticals for systemic radionuclide therapy, compare them using the data of multi-center studies. The role of ¹³¹I-MIBG in treatment of medullar thyroid carcinoma was determined.

Key words: medullar thyroid cancer, ¹³¹I-MIBG, radionuclide therapy.

Резюме. В статье проанализированы данные литературы по проблеме диагностики и лечению медулярного рака щитовидной железы, выделены результаты исследования места радионуклидных методов в диагностике метастазов и рецидивов медулярной карциномы, выбора радиофармпрепаратов для системной радионуклидной терапии, приведен их сравнительный анализ на основе продолжительных многоцентровых исследований. Определена роль ¹³¹I-MIBG в лечении медулярного рака щитовидной железы.

Ключевые слова: медулярный рак щитовидной железы, ¹³¹I-MIBG, радионуклидная терапия.

Ключові слова: медулярний рак щитоподібної залози, ¹³¹I-MIBG, радіонуклідна терапія.

Медулярний рак щитоподібної залози (МРЦЗ) є відносно рідкісною формою раку і складає близько 5–10% всіх випадків раку щитоподібної залози. Будучи

нейроендокринною пухлиною, МРЦЗ походить з нервового гребінця і представлений парафолікулярними клітинами (С-клітинами), які продукують кальцитонін, карциноембріональний антиген, а також деякі інші речовини, такі як серотонін, хромогранін, гастрин-релізінг пептид і соматостатин [1–3]. У 70–80% випадків зустрічається спорадична форма МРЦЗ, а ще в 20–30% — успадковується як автосомно-домінантна ознака, в результаті мутації протонкогена RET. Хвороба також існує в двох різних спадкових формах: самостійно, без взаємно пов'язаних ендокринопатій або як компонент деяких мультиендокринних неоплазій (МЕН): MEN2A і MEN2B. При синдромі MEN2A, МРЦЗ поєднується з феохромоцитомою та гіперпаратиреозом, при MEN2B — з феохромоцитомою, гангліонеїроматозом, скелетними аномаліями і морфаноїдним габітусом.

Прогноз МРЦЗ значною мірою пов'язаний з поширеністю пухлини на початку захворювання. Загальна десятирічна виживаність пацієнтів становить 69% [4]. Близько 95% пацієнтів з пухлинами в межах щитоподібної залози (ЩЗ) мають десятирічну виживаність 95%, з регіонарним поширенням процесу — 75%, тоді як у випадках з віддаленими метастазами рівень показника зменшується до 40% [5–6]. Таким чином, оперативне втручання залишається найбільш ефективним методом для потенціального вилікування. Першим етапом є тотальна тиреоїдектомія з центральною дисекцією ший. Іпсилатеральне висічення вузла ший показане при пухлинах понад 1 см у діаметрі або двобічних [3]. Контралатеральне висічення залишається спірним і повинно розглядатися у випадку іпсилатеральної інвазії у тканини ший [7]. Загальна виживаність чітко пов'язана з наявністю або відсутністю рецидиву протягом моніторингового періоду — виникнення рецидиву або наявність залишкової тканини після хірургічного втручання вірогідно скорочує тривалість життя.

Виявлення резидуальної пухлини або рецидиву захворювання

Під час післяопераційного спостереження рецидив або прогресування захворювання можуть бути виявлені клінічно, методами візуалізації або визначенням рівня кальцитоніну (КТ). Після первинного хірургічного втручання рівень КТ залишається найбільш чутливим тестом для виявлення пролонгації захворювання. Приховані осередки захворювання можуть не виявлятися протягом багатьох років, однак вірогідність виявлення прямо пов'язана з прогресивним збільшенням КТ. Разом з тим, високі рівні КТ часто поєднуються з тривалим виживанням [8, 9].

Доопераційна діагностична візуалізація включає УЗД, комп'ютерну томографію, магнітнорезонансну томографію, скінтиграфію кісткової системи та місць частот локалізації рецидивів або метастазів — шийних лімфатичних вузлів, вузлів середостіння, легенів та печінки [9–11]. Методи ядерної медицини використовуються, головним чином, для виявлення осередків малих розмірів, прихованого перебігу процесу, а також для оцінки метаболічної активності пухлини.

Протягом останніх двох десятиріч застосовуються декілька радиофармпрепаратів (РФП) для одержання як діагностичного зображення так і для терапії. Найбільш поширені сполуки для візуалізації і терапії: димеркаптобуришинова кислота, мічена ^{99m}Tc [V], метайодбензилгуанідин, мічений ¹³¹I, аналоги соматостатину, мічені ¹¹¹In. Недавно з'явилися ПЕТ-РФП, такі як ¹⁸F-флуоридезоксиглюкоза і ¹⁸F-3,4-дигідроксифенілаланін. Для лікування використовуються ¹³¹I-MIBG, ⁹⁰Y-[DOTA], Туг3-октреотид (⁹⁰Y-DOTATOC) або ¹⁷⁷Lu-[DOTA], Туг3-октреотид (¹⁷⁷Lu-DOTATATE).

^{99m}Tc [V]-димеркаптосукцинова кислота (DMSA)

Нині РФП широко використовується з метою виявлення прихованих осередків у пацієнтів без клінічних проявів, але з підвищеним рівнем КТ [8]. Метод відзначається достатньою чутливістю (до 70%), але низькою специфічністю, у зв'язку з чим запальні осередки можуть трактуватися як хибнопозитивні результати [12–14]. При порівняльному аналізі діагностичних можливостей ^{99m}Tc[V]-(DMSA) і ¹¹¹In-октреотиду виявлена вища чутливість останнього (до 75%) [14].

¹¹¹In — аналог соматостатину

Цей РФП має високу спорідненість з рецепторами соматостатину підтипу 2 (sstr2) і 5 (sstr5), які більш щільно розташовані на клітинних мембранах більшої частини пухлини, що походить з нервового гребінця. Разом з тим, при МРЦЗ кількість рецепторів соматостатину суттєво нижча, ніж при інших нейроендокринних пухлинах, а розподіл їх неомогенний [15]. З цих причин, ¹¹¹In-октреотид для візуалізації пухлини при МРЦЗ широко не використовується. Крім того, в літературі відмічена висока варіабельність результатів, а чутливість методу коливається в діапазоні від 37 до 75% [14–16]. Останнє значно звужує можливі показання для цієї діагностичної процедури. За даними інших авторів, чутливість ¹¹¹In-октреотид-сцинтиграфії значно вища при ураженні лімфатичних вузлів ший та середостіння, які прогресують повільніше. Ще одним показанням для сканування з ¹¹¹In-октреотидом є відбір хворих для лікування ⁹⁰Y-DOTATOC і ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Досвід використання терапії зазначеними препаратами пацієнтів з МРЦЗ і досі залишається невеликим і в літературі наведені повідомлення, які стосуються тільки ⁹⁰Y-DOTATOC. У більшості випадків спостерігалася стабілізація процесу, однак у деяких пацієнтів з малими розмірами пухлини і високим рівнем поглинання РФП у осередках ураження наставала повна ремісія.

ПЕТ-візуалізація

Порівняно з однофотонною емісійною комп'ютерною томографією (ОФЕКТ), ПЕТ відрізняється більш високою якістю зображення, має більше просторове розрізнення та швидкість реєстрації процесів. Однак як при інших нейроендокринних пухлинах, чутливість ¹⁸F-ФДГ-ПЕТ при МРЦЗ є досить мінливою, тому що це чітко корелює з біологічною характеристикою пухлини, а саме з розміром осередку ураження, індексом поширеності і ступенем диференціювання. Таким чином, ФДГ-ПЕТ-чутливість висока при більш агресивній пухлині, і в той же час відносно низька у випадках малих уражень, з низькою швидкістю проліферації або високим ступенем диференціювання [17].

За даними деяких авторів, позитивні результати при візуалізації ¹⁸F-ФДГ-ПЕТ корелюють з високим рівнем прогресії і можуть бути використані для прогнозування результатів лікування. Відмічено, що чутливість ¹⁸F-ФДГ-ПЕТ зростає з підвищенням рівня кальцитоніну. Наведені показники чутливості 78% при значенні КТ вище 1 000 пг/мл і близько 20% при значенні КТ нижче 500 пг/мл [18]. У пацієнтів з прогресуючим перебігом, чутливість ¹⁸F-ФДГ-ПЕТ або ПЕТ/КТ є високою для метастазів у лімфатичні вузли ший та середостіння — більше 80%, середньою для метастазів у легені — близько 75% і низькою у випадках метастазів у печінку або кістки — близько 60%, які, як правило, малих розмірів [19, 20]. Інші ПЕТ-РФП, такі як ¹⁸F-3,4-дигідроксифеніланін і ¹⁸F-флюородопамін, що були розроблені для нейроендокринних пухлин, нині вивчаються. ⁶⁹Ga-DOTATOC, який характеризується високою спорідненістю до рецепторів соматоста-

тину підтипу 2, а мітку можна одержувати з генератора, може бути використаний для діагностичного зображення і відбору пацієнтів для радіонуклідної терапії ⁹⁰Y-DOTATOC або ¹⁷⁷Lu-DOTATATE [21].

Метайодбензилгуанідин, мічений ¹³¹I

Даний препарат є похідним гуанітидину, який структурно подібний до норادرеналіну. Він накопичується в клітинах шляхом активного захвату і концентрації у внутріклітинних везикулах [22, 23]. ¹²³I та ¹³¹I-MIBG використовуються в діагностиці і подальшій терапії нейроендокринних пухлин з початку 1980-х років, в основному при феохромоцитомі і нейробластомах [24]. В цих випадках досягалась чутливість 85–90% і специфічність 95–99%. Перші відомості про накопичення ¹³¹I-MIBG в осередках МРЦЗ у пацієнта з MEN2 датуються 1984 р. Однак після перших обнадійливих результатів подальші дослідження показали низьку діагностичну точність ¹³¹I-MIBG у зв'язку з низькою чутливістю (35–40%), незважаючи на високі значення показників специфічності (близько 95%) [12, 25]. ¹³¹I-MIBG виявив нижчу ефективність у пацієнтів з високим рівнем кальцитоніну, хоча з високою точністю при MEN2 і сімейних формах МРЦЗ. Крім того, були проведені дослідження у пацієнтів з відомою стадією захворювання на придатність їх для ¹³¹I-MIBG-терапії. Кращою клінічною стратегією виявився комбінований діагностичний підхід з використанням октреотиду і ¹³¹I-MIBG для визначення можливості проведення радіонуклідної терапії і вибору оптимального РФП. В результаті таких комбінованих досліджень [7] було визначено, що одного пацієнта доцільно лікувати з допомогою ⁹⁰Y-DOTATOC, а у трьох хворих використовувати ¹³¹I-MIBG [26].

Зведені результати діагностичних ¹³¹I-MIBG-сканувань депонуються з 1987 року дотепер в Національному інституті раку в м. Мілані (Італія).

¹³¹I-MIBG терапія

Досвід ¹³¹I-MIBG-терапії започатковано в 1984 р. і з того часу застосовується у пацієнтів з первинними нейробластомами і феохромоцитомами. На міжнародному семінарі з питань ролі терапії ¹³¹I-MIBG (Рим, 1991 р.) було повідомлено про 456 пацієнтів, які пройшли лікування ¹³¹I-MIBG. Більшість з них хворіли на нейробластоми (255 осіб) та феохромоцитому (127 осіб). В середньому частота вірогідної відповіді пухлини на терапію склала 30–35%. У цьому ж дослідженні повідомлялось про 48 пацієнтів з МРЦЗ, які одержали ¹³¹I-MIBG-терапію [15, 20, 24, 27]. Незважаючи на невелику кількість пацієнтів, часткова відповідь одержана у 30% випадків, стабілізація захворювання спостерігалась у 30%, симптоматичний ефект — у 60% з 48 пацієнтів.

З 1994 по 2008 рік 13 хворих на МРЦЗ проходили лікування у відділенні діагностичної візуалізації і терапії Національного інституту раку в м. Мілані (Італія). Всі випадки були морфологічно верифіковані і супроводжувались підвищенням рівня КТ. Інтенсивність накопичення ¹³¹I-MIBG була різною. У випадках низького накопичення препарату в осередках ураження, ¹³¹I-MIBG-терапію проводили, коли інші методи лікування були не результативними. Незважаючи на низьке накопичення РФП, у двох з цих хворих була досягнута стабілізація процесу терміном на 12 і 20 місяців відповідно. У трьох пацієнтів перебіг хвороби залишався стабільним або прогресував, попри значне накопичення ¹³¹I-MIBG на діагностичних сканах. У чотирьох пацієнтів визначалась часткова відповідь на терапію. В одного хворого спостерігалась повна ремісія при ураженні лімфатичних вузлів середостіння. У одного хворого відмічалось повне зникнення метастазів з печін-

ки і протягом наступних 10 років не було виявлено ні клінічних, ні морфологічних ознак захворювання, за винятком підвищеного рівня КТ. У хворого з синдромом MEN 2В повна відповідь спостерігалась з боку метастазів в кістки і ремісія тривала протягом 9 років, після чого утворилися нові осередки в кістках і хворий був повторно пролікований ^{131}I -MIBG, але без значного клінічного ефекту [26].

Дозиметричний контроль показав низькі дози опромінення червоного кісткового мозку, що підтверджувалося низькою гематотоксичністю. Поглинуті дози в осередках ураження були вірогідно високими, однак знижувались після повторного курсу лікування і були вірогідно низькими після третього курсу. Для досягнення терапевтичного ефекту в подальшому необхідно було використовувати більш високі активності РФП [22, 28].

Діагностика і лікування рецидивів і метастазів МРЦЗ є проблематичною за своєю суттю. Перш за все, необхідно враховувати, що МРЦЗ є неоднорідним захворюванням, а включає як спорадичні, так і спадкові форми. Перебіг захворювання може бути як "лінивим", так і агресивним. Після радикальної операції прогресивне підвищення рівня КТ здебільшого вказує на рецидив захворювання, однак поява клінічних проявів може спостерігатись через декілька місяців, а іноді років. Таким чином, критичні точки в роботі з хворим на МРЦЗ зумовлені необхідністю виявлення досить малих осередків ураження та інформацією про агресивність пухлини для вибору найбільш ефективної терапії. У діагностики методами ядерної медицини досить неоднорідна чутливість і залежить від біологічних особливостей пухлини. Крім того, ефективність різних терапевтичних технологій залежить від розмірів пухлини, її поширеності та біологічної агресивності. Взагалі, методи ядерної медицини відзначаються низькою чутливістю при рівнях КТ нижче 500 пг/мл.

Зображення з ^{111}In -октреотидом є більш інформативними для виявлення метастатично уражених лімфатичних вузлів ший і середостіння, які характеризуються повільнішим темпом прогресії. ПЕТ або ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ більш чутливі при швидко прогресуючому процесі, однак невеликі за розмірами метастази в печінку чи легені можуть залишитися невиявленими. Інші РФП для ПЕТ, такі, як ^{18}F -флюородопамін і ^{68}Ga -DOTATOC дають обнадійливіші результати.

У випадку пасивного перебігу хвороби, локальний вплив (хірургічне видалення) може забезпечити стійку ремісію при ураженні лімфатичних вузлів ший і верхнього середостіння. Що стосується системної терапії, то хемотерапія малоефективна, і може використовуватись у пацієнтів з множинними осередками, які не реагують на інші терапевтичні заходи. Методи ж цільової молекулярної терапії інгібіторами тирозинкінази діяльності RET знаходяться у II фазі клінічних випробувань, але попередні результати показують ефективність тільки у невеликій частині пацієнтів.

З урахуванням вищенаведеного, радіонуклідна терапія аналогами соматостатину, такими як ^{90}Y -DOTATOC і ^{177}Lu -DOTATOC або ^{131}I -MIBG, все ще залишається основним лікуванням при МРЦЗ.

Оскільки тільки частина клітин МРЦЗ містять рецептори соматостатину і тільки 30% накопичують MIBG, кращою клінічною стратегією є комбінований діагностичний підхід з використанням октреотиду та MIBG для визначення доцільності проведення радіонуклідної терапії та вибору оптимального РФП. За даними літератури останніх років, ^{90}Y -DOTATOC-терапія є більш ефективною у хворих з невеликими пухлинами та високим рівнем осередко-

вої дози. На основі досвіду використання ^{131}I -MIBG-терапії, лікування повинно проводитись у хворих з ознаками прогресування захворювання для забезпечення тривалої ремісії. Крім того, на думку деяких дослідників, діагностична візуалізація з ^{131}I -MIBG має виконуватись кожному пацієнту з рецидивом або метастазами, якщо неефективні інші варіанти лікування. Необхідно також проводити дозиметричний розрахунок активності, що може суттєво підвищити ефективність ^{131}I -MIBG-терапії.

Література

1. Hanna F.W., Ardill J.E., Johnston C.F. et al. // *J. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 152. – P. 275–281.
2. Oosterom R., Verleun T., Bruining H.A. et al. // *J. Endocrin. Invest.* – 1987. – Vol. 10. – P. 117–121.
3. Vitale G., Caraglia M., Ciccarelli A. et al. // *Cancer.* – 2001. – Vol. 91. – P. 1797–1808.
4. Roman S., Lin R., Sosa J.A. // *Ibid.* – 2006. – Vol. 107. – P. 2134–2142.
5. Bergholm U., Bergstrom R., Ekblom A. // *Ibid.* – 1997. – Vol. 79. – P. 132–138.
6. Modigliani E., Cohen R., Campos J.M. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 1998. – Vol. 48. – P. 265–273.
7. Schlumberger M., Carlomagno F., Baudin E. et al. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 4. – P. 22–32.
8. Giraudet A.L., Vanel D., Lebouilleux S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 4185–4190.
9. Wang Q., Takashima S., Fukuda H. et al. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1999. – Vol. 125. – P. 842–848.
10. Szavcsur P., Godeny M., Bajzik G. et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 183–190.
11. Bozkurt M.F., Ugur O., Banti E., Grassetto G., Rubello D. // *Nucl. Med. Commun.* – 2008. – Vol. 29. – P. 934–942.
12. Ugur O., Kostakglu L., Guler N. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 23. – P. 1367–1371.
13. Clarke S., Lazarus C., Maisey M. // *Hosp. Med. J.* – 1989. – Vol. 37. – P. 167–168.
14. Arslan N., Ilgan S., Yuksel D. et al. // *Clin. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 26. – P. 683–688.
15. Wiseman G.A., Kvols L.K. // *Semin. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 25. – P. 272–278.
16. Gao Z., Biersack H.J., Ezziddin S., Logvinski T., An R. // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 130. – P. 649–656.
17. Rufini V., Treglia G., Perotti G. et al. // *Minerva Endocrinol.* – 2008. – Vol. 33. – P. 67–73.
18. Ong S.C., Schoder H., Patel S.G. et al. // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48. – P. 501–507.
19. Szakall S. Jr., Bajzik G., Repa I. et al. // *Orv. Hetil.* – 2002. – Vol. 143 (Suppl 3). – P. 1280–1283.
20. Oudoux A., Salaun P.Y., Bournaud C. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 4590–4597.
21. Koukouraki S., Strauss L.G., Georgoulas V. et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2006. – Vol. 33. – P. 460–466.
22. Wafelman A.R., Hoefnagel C.A., Maes R.A., Beijnen J.H. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1994. – Vol. 21. – P. 545–559.
23. Wieland D.M., Wu J., Brown L.E., Mangner T.J. et al. // *J. Nucl. Med.* – 1980. – Vol. 21. – P. 349–353.
24. Shapiro B. // *J. Nucl. Biol. Med.* – 1991. – Vol. 35. – P. 357–363.
25. Rufini V., Castaldi P., Treglia G. et al. // *Biomed. Pharmacother.* – 2008. – Vol. 62. – P. 139–146.
26. Baulieu J.L., Guilloteau D., Delisle M.J. et al. // *Cancer.* – 1987. – Vol. 60. – P. 2189–2194.
27. Hoefnagel C.A. // *Q. J. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 39 (4 Suppl 1). – P. 137–139.
28. Stabin M., Sparks R., Crowe E. // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1023–1027.