

Таблиця 3
Розподіл хворих за стадіями

Стадія	TNM	Кількість хворих, абс. (%)
IA	T1aN0M0	32 (19,8)
IB	T1bN0M0	28 (17,3)
	T2aN0M0	
IIA	T2bN0M0	31 (19,1)
	T3aN0M0	
IIB	T3bN0M0	33 (20,4)
	T4aN0M0	
IIC	T4bN0M0	8 (4,9)
IIIA	T1-4aN1aM0	14 (8,6)
	T1-4aN2aM0	
IIIB	T1-4bN1aM0	16 (9,9)
	T1-4bN2aM0	
	T1-4aN2bM0	
	T1-4aN2cM0	

доступу невеликий розріз і контролювати локалізацію СЛВ під час операції.

Література

1. Cabanas R.M. // *Cancer*. – 1977. – Vol. 39. – P. 456–465.
2. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H. et al. // *Arch. Surg.* – 1992. – Vol. 127. – P. 392–399.
3. Alex J.C., Krag D.N. // *Surg. Oncol.* – 1993. – Vol. 2 (3). – P. 137–143.
4. Morton D.L., Thompson J.F., Essner R.H. // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230 (4). – P. 453–463.
5. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 6199–6206.
6. Ellis M.S., Weerasinghe R., Corless C. // *Am. J. Surg.* – 2010. – Vol. 199 (5). – P. 663–668.
7. Rousseau D.L., Ross M.I., Johnson M.M. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 10 (5). – P. 569–574.
8. Wong S.L., Kattan M.W., McMasters K.M. et al. // *Ibid.* – 2010. – Vol. 12 (4). – P. 282–288.

Валерій Юрійович Кундін,
Марина Володимирівна Сатир,
Ірина Василівна Новерко

Київська міська клінічна лікарня
«Київський міський центр серця»

Сцинтиграфія з аналогами соматостатинових рецепторів у діагностиці нейроендокринних пухлин та їх метастазів

Scintigraphy with somatostatin receptor analogs in the diagnosis of neuroendocrine tumors and their metastases

Summary. The authors present the effectiveness of scan with somatostatin receptor analogs (radiopharmaceutical ^{99m}Tc -Tectrotyd) in diagnosis of neuroendocrine tumors (NET) and their metastases. The study involved 28 patients with NETs. In 24 patients (87.5%) the presence of NEO and tumor metastases was determined. High-quality diagnostic images were obtained. The authors conclude about high diagnostic

value of investigation with ^{99m}Tc -Tectrotyd to determine NEO, as well as their regional and distant metastases.

Key words: scintigraphy with somatostatin receptor analogs, ^{99m}Tc -Tectrotyd, neuroendocrine tumors.

Резюме. Описана ефективність сцинтиграфії з аналогами соматостатинових рецепторів (радіофармацевтичним препаратом ^{99m}Tc -Tectrotyd) в діагностиці нейроендокринних опухолей (НЭО) і їх метастазів. Обстежено 28 больових с НЭО. У 24 больових (87,5 %) определено наличие НЭО и метастазов опухоли. Получены диагностические изображения высокого качества. Сделаны выводы о высокой диагностической значимости исследований с ^{99m}Tc -Tectrotyd для определения НЭО, а также их регионарных и отдаленных метастазов.

Ключевые слова: сцинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов, ^{99m}Tc -Tectrotyd, нейроэндокринные опухоли.

Ключові слова: сцинтиграфія з аналогами соматостатинових рецепторів, ^{99m}Tc -Tectrotyd, нейроендокринні пухлини.

Нейроендокринні пухлини (НЕП) — група рідкісних новоутворів, які походять із клітин нейроендокринної системи. В 1902 р. Z. Obendorfger уперше ввів термін «карциноїдна пухлина», в 1929 р. він підтвердив злорякісну природу цих пухлин і довів їх здатність до метастазування [1]. Наприкінці 1970-х років Пірс висунув концепцію спеціалізованої високоорганізованої клітинної системи, якій дав назву APUD-система (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Пухлини, що походять з таких клітин, характеризуються здатністю продукувати пептиди, які спричиняють типові гормональні синдроми. Більшість НЕП ростуть повільніше, ніж інші епітеліальні злорякісні новоутвори, однак можуть бути агресивними та резистентними до лікування [1–3].

У літературі та клінічній практиці НЕП шлунково-кишкового тракту (ШКТ) позначають кількома синонімами. Z. Obendorfger запропонував термін «карциноїд» для позначення інтестинальних пухлин з менш агресивним, ніж в аденокарцином, клінічним перебігом. Ендокринна природа цих пухлин була доведена Мерлінгом ще в 1938 р. Термін «карциноїд» у 2000 р. ВООЗ замінив визначенням «ендокринна пухлина». Нині термін «карциноїд» застосовують тільки для нейроендокринних новоутворів легенів. Найпоширеніші в сучасній літературі терміни «нейроендокринна пухлина» і «нейроендокринна карцинома» базуються на наявності в усіх ендокринних (нейроендокринних) клітин загальних імунофенотипових особливостей [1, 2, 4, 5]. До НЕП відносять зовсім різні групи новоутворів. Найвужче трактування цього терміна стосується, головним чином, карциноїдів (НЕП) ШКТ. Ця ж категорія неоплазій може включати новоутвори ендокринних клітин залоз внутрішньої секреції, зокрема медулярний рак шитоподібної залози, феохромоцитому, пухлини гіпофіза. До НЕП також відносять так звану карциному Меркеля, що походить із клітин шкіри, які забезпечують тактильну чутливість [2].

З даними світової статистики, відмічено значне підвищення рівня захворюваності на НЕП усіх локалізацій. Кількість нейроендокринних новоутворів збільшилася в 5 разів за останні 30 років [1, 6]. Часто НЕП діагностуються на поширеній стадії. Так, за даними реєстру SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), 50% хворих на момент установлення діагнозу вже мають локорегіонарні або віддалені метастази. Найчастіша локалізація (66%) — ШКТ, переважне місце розташування — сліпа кишка (17,1%) та пряма кишка (16,3%). Близько 30% НЕП зустрічаються в бронхолегеневій системі [2, 6].

Причинами низького рівня виявлення НЕП в Україні є недостатня поінформованість і настороженість лікарів, малопомітна і неспецифічна симптоматика НЕП (тому

хвороба часто діагностується на пізніх стадіях), обмежені можливості проведення спеціальних досліджень для верифікації НЕП, відсутність фінансової підтримки досліджень [1].

У різних пропорціях НЕП секретують біоактивні аміни та пептиди, однак секреція того чи іншого гормону не є стабільним параметром пухлини: багато неоплазм можуть секретувати кілька біологічно активних речовин, причому із прогресуванням пухлини спектр продукованих речовин найчастіше зазнає змін. У частини хворих спостерігається лише підвищення рівнів біохімічних маркерів без жодних проявів клінічних симптомів хвороби з наступним розвитком ускладнень. Такі ж НЕП, які не функціонують, можуть виявлятися на більш пізніх стадіях, а ті, що функціонують, характеризуються відносно агресивним перебігом [2, 6, 7].

Дані про високий вміст рецепторів соматостатину на клітинах НЕП уможливили розробку нового перспективного методу діагностики, який полягає в застосуванні радіонуклідів, пов'язаних з молекулою аналога соматостатину. Цей метод дослідження (сцинтиграфія з аналогами соматостатинових рецепторів) може бути використаний в таких випадках:

1. Діагностика первинної пухлини нейроендокринного походження.
2. Діагностика поширеності захворювання.
3. Визначення стадії і прогнозу захворювання.
4. Визначення показань для радіометаболічної терапії або хемотерапії.
5. Контроль ефективності лікування.

Останнім часом сцинтиграфія з аналогами соматостатинових рецепторів, мічених індієм-111 (^{111}In -Octreotide), широко використовується для діагностики НЕП у клінічній ядерній медицині і є обов'язковою при проведенні діагностичного пошуку в більшості країн світу. Суть методу полягає в тому, що НЕП тією чи іншою мірою містять різні типи соматостатинових рецепторів і при введенні радіофармпрепаратів (РФП) синтетичних аналогів соматостатину відбувається їх специфічне накопичення в пухлині, яка експресує 2-й, 3-й і 5-й підтипи рецепторів соматостатину. Чутливість методу досить висока (у середньому 60–85%) і не залежить від розмірів осередку, що дозволяє виявити НЕП діаметром до 5 мм та їх віддалені метастази. Однак ^{111}In як радіоактивна мітка має ряд недоліків: обмежену доступність, високу вартість (з огляду на циклотронне виробництво препарату), відносно високу енергію гамма-квантів (245 KeV) і, як наслідок, — зниження якості дослідження та підвищення променевого навантаження на пацієнта.

У зв'язку з цим було створено препарат, який є аналогом соматостатинових рецепторів, мічений технецієм-99m (^{99m}Tc) — ^{99m}Tc -Tectrotyd. Цей радіонуклід має ряд переваг порівняно з ^{111}In , а саме: генераторний метод одержання, низька енергія гамма-квантів (140 KeV), істотна специфічність і висока афінність до рецепторів соматостатину [6].

^{99m}Tc -Tectrotyd — це радіофармацевтичний препарат для діагностики пухлин, які надекспресують рецептори соматостатину (особливо підтип 2 і, меншою мірою, підтипи 3 і 5), які можна представити із цим лігандом. Радіофармацевтичний препарат застосовується для діагностики гастроентеро-панкреатичних НЕП GEP-NET; пітуйтарних аденом; пухлин симпатичної системи (феохромоміома, парагангліома, нейробластома, гангліоневрома тощо); серцевинної карциноми щитоподібної залози, а також препарат може потенційно бути корисним у випадку інших пухлин, які експресують рецептори соматостатину різної інтенсивності, зокрема: рак грудної залози, меланому, лімфоми, рак простати, недрібноклітинний рак легень, саркому, рак клітин ниркового епітелію, диференційований рак щитоподібної залози, астроцито-

ма відповідно до WHO I–IV (включаючи багатоформну гліобластому G–M), менінгіоми, рак яєчника [6].

Метою нашого дослідження було вивчення можливостей використання сцинтиграфії з аналогами соматостатинових рецепторів у діагностиці нейроендокринних пухлин і виявленні їх метастазів.

У відділенні було обстежено 28 пацієнтів з гістологічно верифікованими нейроендокринними утворами в грудній, черевній порожнині, а також порожнині малого таза. Статеві і вікова структура пацієнтів: жінки — 20 (71%), чоловіки — 8 (29%), середній вік — $51,1 \pm 12,4$ року (30–72 роки). Локалізація нейроендокринних новоутворів: апендикс — 6 (21,5%), легень — 5 (17,8%), підшлункова залоза — 4 (14,3%), дванадцятипала кишка — 3 (10,7%), сліпа кишка — 3 (10,7%), печінка — 2 (7,1%), корінь брижі тонкої кишки — 2 (7,1%), сигмоподібна кишка — 1 (3,6%), низхідна ободова кишка — 1 (3,6%), яєчник — 1 (3,6%). Серед них 5 (17,8%) неоперованих пацієнтів, що перебували на дообстеженні стосовно наявності та метастазування пухлин та 23 (82,2%), які перенесли оперативне втручання з видалення НЕП та перебували на дообстеженні з метою виявлення рецидиву та метастазування. Попередньо всім хворим було виконано стандартний діагностичний алгоритм, який включає фізикальне обстеження, комп'ютерну томографію органів грудної, черевної порожнини та порожнини малого таза, лабораторні аналізи, біопсію пухлини з наступним патогістологічним висновком, імуногістохімічне дослідження із хромограніном А [1, 4].

Попередній діагноз НЕП було поставлено на підставі клінічної картини та звичайного гістологічного дослідження, а остаточну верифікацію проведено за допомогою імуногістохімічного дослідження [1, 2].

Необхідно відзначити особливе місце хромограніну А у групі загальних маркерів НЕП, який має, на відміну від інших маркерів, найкращу комбінацію діагностичної чутливості і специфічності. Хромогранін А належить до великого сімейства розчинних високомолекулярних білків, експресованих нейроендокринними клітинами. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства з НЕП (ENETS), хромогранін А є обов'язковим маркером біохімічного обстеження з метою діагностики, моніторингу та прогнозу НЕП. Хромогранін А характеризується високою діагностичною чутливістю при НЕП шлунка (95%), клубової кишки (80%), синдрому МЕН (78%), бронхолегеневої системи (70%), при цьому в різних дослідженнях виявлено залежність хромограніну А від поширеності процесу. Було виявлено, що секреція хромограніну А корелює з біологічною активністю та поширеністю цих пухлин [2].

Препарат ^{99m}Tc -Tectrotyd був приготовлений згідно з інструкцією виробника (Polatom, Польща) з використанням елюату ^{99m}Tc , отриманого з генератора молібдену ^{99}Mo як радіоактивної мітки.

^{99m}Tc -Tectrotyd вводили в дозі 370–740 МБк болюсно в ліктьову вену. Через 60 хв після ін'єкції (рання фаза дослідження) і 180 хв після ін'єкції (пізня фаза дослідження) пацієнтам проводили сцинтиграфію в режимі «все тіло» («Whole body»). Також через 180 хв після ін'єкції (відразу після сцинтиграфії в режимі «все тіло») всім пацієнтам проводили однофотонну емісійну комп'ютерну томографію (ОФЕКТ) органів грудної клітки, ділянки живота та таза. Фізіологічний розподіл РФП представлено на рисунку 1. У нормі відзначається включення препарату в нирки, печінку, селезінку та рідше — в щитоподібну залозу.

Дослідження проводили на гамма-камері Infinia Hawkeye, що поєднує в собі однозрівний комп'ютерний томограф з гамма-камерою Infinia. При сцинтиграфії в режимі «все тіло» використовували коліматор загаль-

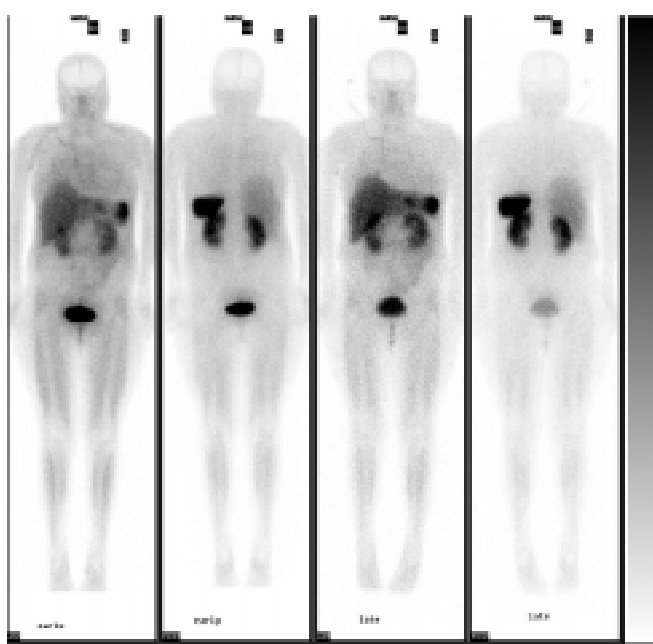


Рисунок 1. Фізіологічний розподіл ^{99m}Tc -Tetrotyd

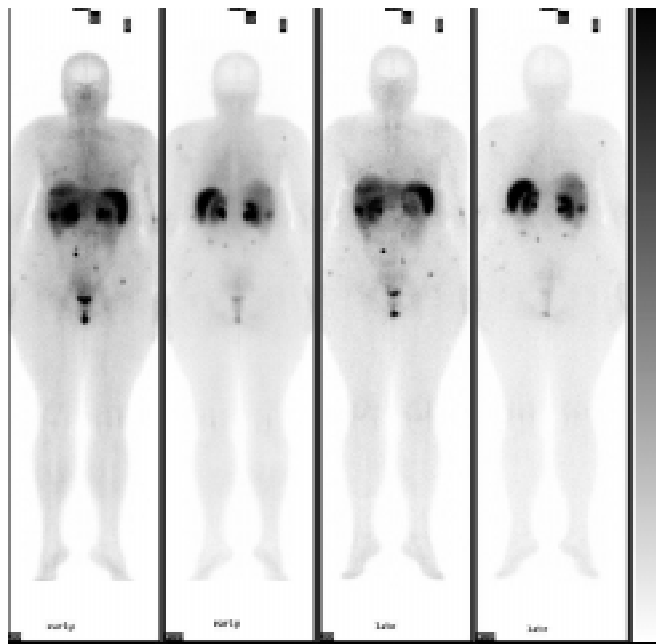


Рисунок 3. Пацієнтка С., 50 років. Діагноз: НЕП тонкої кишки, mts у м'які тканини передньої черевної стінки і спини, праву грудну залозу

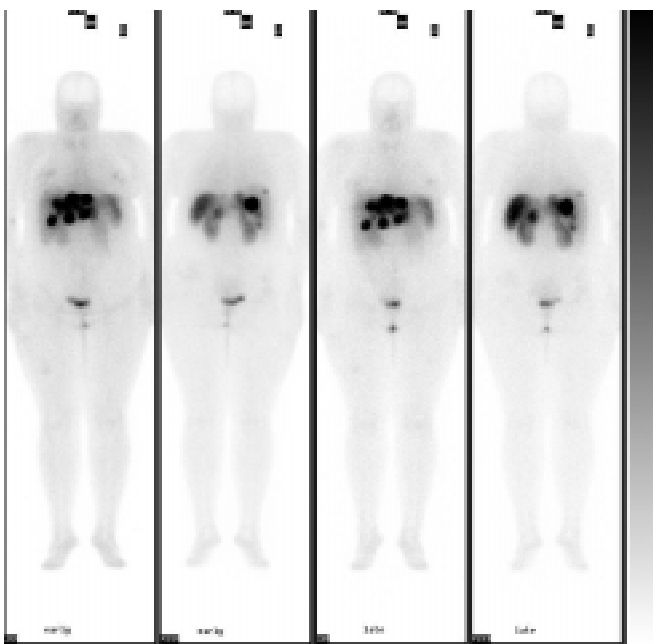


Рисунок 2. Пацієнтка Х., 49 років. Діагноз: НЕП апендикса, mts у печінку

ного призначення, матрицю 64×64 пікселі, 2 проекції (передню та задню). Для ОФЕКТ застосовували такі установки: орбіта руху циркулярна, положення детекторів під кутом 180° один від одного (H-mode position), напрямок руху детекторів — проти годинникової стрілки, коліатор загального призначення, матриця 128×128 пікселі, 120 проекцій, експозиція — 20 с на проекцію.

За даними ОФЕКТ, за допомогою програмних засобів системи Xeleris проводили реконструкцію аксіальних, фронтальних і сагітальних зрізів розподілу накопичення ^{99m}Tc -Tetrotyd у тканинах пацієнтів. Розподіл РФП оцінювали на всіх зрізах ОФЕКТ, переглядаючи їх послідовно покроково (товщина кроку при ОФЕКТ становила 0,4–0,8 см). При аналізі отриманих скінтиграм вивчали характер накопичення РФП у тка-

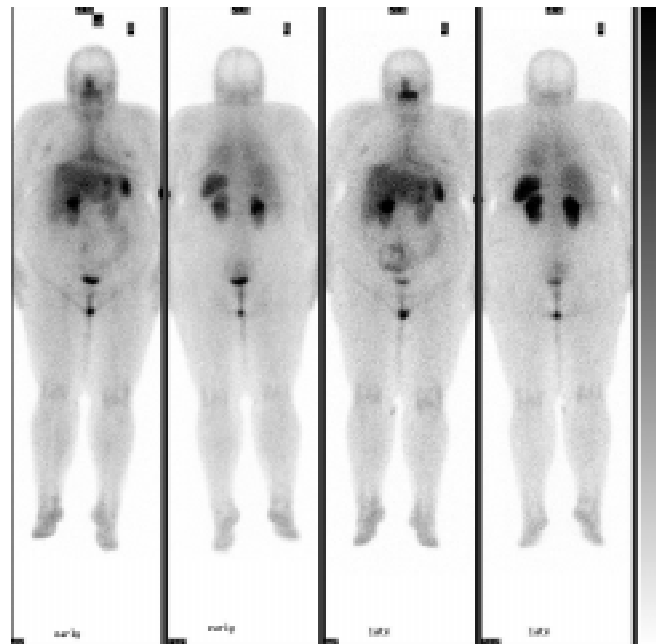


Рисунок 4. Пацієнтка Л., 50 років. Діагноз: НЕП лівої легені. Сцинтиграфічні ознаки специфічних (нейроендокринних) утворів у лівій легені, черевній порожнині

нинах пацієнтів, оцінювали коефіцієнт відносного накопичення ^{99m}Tc -Tetrotyd в ураженій ділянці порівняно з навколишніми тканинами (фоном, яким слугували симетричні ділянки) [6]. Інтенсивність накопичення ^{99m}Tc -Tetrotyd оцінювали за Кренінгом; її величина свідчила про рівень чутливості рецепторів соматостатину в пухлині. Ступінь інтенсивності накопичення РФП у пухлині, який дорівнював такому в печінці, оцінювали як стадію 2; незначно вище рівня його накопичення в печінці — як стадію 3 за Кренінгом; який значно перевищував рівень його накопичення в печінці — стадію 4 за Кренінгом [8]. Дані радіонуклідного методу порівнювали зі структурно-морфологічними змінами, виявленими при комп'ютерній томографії [7].

На підставі проведених досліджень у 24 (85,7 %) пацієнтів були отримані діагностичні зображення високої якості з інтенсивною акумуляцією РФП у НЕП, а також їх регіонарних та віддалених метастазах. Усі ділянки підвищеного накопичення РФП були також виявлені при комп'ютерній томографії. В 18 (64,3 %) пацієнтів при планарній скінтиграфії та ОФЕКТ із ^{99m}Tc -Tectrotyd були виявлені додаткові ділянки специфічного накопичення препарату, що свідчать про метастатичне ураження, раніше не виявлене на КТ.

Так, на рисунку 2 представлені результати скінтиграфії пацієнтки з НЕП апендикса та метастазами в печінку. При скінтиграфії були отримані дані про ознаки множинних нейроендокринних утворів у печінці. При скінтиграфії в режимі «все тіло» у ранній (через 1 годину) і пізній (через 3 години) фазах накопичення РФП в S2 відповідало 410%, в S3 — 360 %, в S4A і S4B — 380%, S5 — 600% і S7 — 370%, що було класифіковано як стадія 4 за Кренінгом. При ОФЕКТ підтверджено наявність зазначених ділянок.

На рисунку 3 представлені скінтиграми пацієнтки з НЕП тонкої кишки, метастазами в м'які тканини передньої черевної стінки і праву грудну залозу. При скінтиграфії в режимі «все тіло» у ранній (через 1 годину) і пізній (через 3 години) фазах визначаються множинні ділянки патологічно підвищеної фіксації ^{99m}Tc -Tectrotyd у грудній, черевній порожнині, на шкірі (стадія 3–4 за Кренінгом), а також у печінці (при ОФЕКТ — 2 ділянки округлої форми в 6 і 7 сегментах правої частки, стадія 3 за Кренінгом).

У 2 (7,1 %) пацієнтів з НЕП легень, що перенесли пульмоноктомію і перебували на дообстеженні щодо метастазування пухлини, скінтиграфічних даних про наявність вторинного специфічного нейроендокринного ураження отримано не було, розподіл ^{99m}Tc -Tectrotyd відповідав фізіологічному. При комп'ютерній томографії не отримано даних, які б свідчили про метастатичний процес.

В 1 (3,6 %) пацієнтки з підозрою на НЕП гепатодуодено-панкреатичної ділянки, що перебувала на дообстеженні щодо наявності та метастазування пухлини, не було отримано скінтиграфічних ознак специфічного нейроендокринного новоутвору (розподіл ^{99m}Tc -Tectrotyd відповідав фізіологічному). Комп'ютерна томографія не дала вірогідних даних, які свідчили б про наявність пухлини та метастатичний процес.

В 1 (3,6 %) пацієнтки з НЕП голівки підшлункової залози, яка перенесла оперативне втручання з приводу видалення пухлини та перебувала на дообстеженні щодо метастазування новоутвору, вірогідних скінтиграфічних даних про наявність вторинного специфічного нейроендокринного ураження отримано не було (накопичення в мезогастрії на рівні 130%). Комп'ютерна томографія виявила метастатичне ураження лімфатичних вузлів брижі, що дозволило трактувати дані скінтиграфії як позитивні щодо наявності метастазу зі стадією 1 за Кренінгом.

На рисунку 4 представлені скінтиграми хворої з НЕП лівої легені.

При скінтиграфії в режимі «все тіло» у ранній (через 1 годину) і пізній (через 3 години) фазах визначалася помірно підвищена фіксація РФП у лівій легені. При ОФЕКТ виявлено ділянку підвищеної фіксації в нижній частці лівої легені (стадія 2 за Кренінгом). Також виявлені ділянки підвищеної фіксації РФП у черевній порожнині, переважно в гіпогастрії (стадія 2 за Кренінгом).

Таким чином, у 87,5% пацієнтів з НЕП різних локалізацій були визначені первинні утвори, рецидиви захворювання або метастатичні ураження різних локалізацій.

Отже, клінічна діагностика НЕП як досить рідкісної

групи злоякісних пухлин викликає значні труднощі. Латентний перебіг на ранніх стадіях ускладнює їх виявлення і вони часто діагностуються на поширеній стадії, вже при наявності локорегіонарних або віддалених метастазів. Труднощі в ранній діагностиці також обумовлені недостатньою поінформованістю і сторожкістю лікарів, малопомітною та неспецифічною симптоматикою НЕП, обмеженістю можливості проведення спеціальних досліджень для верифікації цих пухлин.

Скінтиграфія із РФП ^{99m}Tc -Tectrotyd має високу діагностичну цінність для виявлення НЕП та їх регіонарних і віддалених метастазів, з огляду на досить високу чутливість і специфічність та незалежність від розмірів патологічного осередку, що дозволяє одержувати діагностичні зображення високої якості.

Ураховуючи отримані результати, скінтиграфію з ^{99m}Tc -Tectrotyd доцільно застосовувати для діагностики первинної пухлини нейроендокринного походження, визначення поширеності і стадії захворювання, виявлення прихованої первинної нейроендокринної пухлини, оцінювання прогнозу захворювання, визначення показань для радіометаболічної або хемотерапії та контролю ефективності лікування.

Література

1. Емельянова Г.С. // *РМЖ Онкология*. – 2012. – №2. – С. 34–39.
2. Любимова Н.В., Костылева О.И., Маркович А.А. // *Вест. Московского онкол. об-ва*. – 2010. – № 2. – С. 6–8.
3. Kulke M.H. // *Cancer. Treat. Rev.* – 2003. – Vol. 29. – P. 363–370.
4. Щепотин И.Б., Колесник Е.А., Грабовой А.Н. // *Клин. онкол.* – 2011. – № 3 (3). – С. 10–16.
5. Avenel P., McKendrick A., Silapaswan S. et al. // *Am. Surg.* – 2010. – Vol. 76, № 7. – P. 759–763.
6. Самур М.В., Бальшин М.Д., Ковнер Ф.Я. та ін. // *УРЖ*. – 2009. – Т. XVII, вип. 3. – С. 413–414.
7. Yao James C., Hassan M., Phan A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3063–3072.
8. Lu X., Zhang K., Van Sant C. et al. // *BMC Med. Genomics*. – 2010. – Vol. 22, № 3. – P. 23.

Євген Васильович Лучицький¹,
Галина Анатоліївна Зубкова¹,
Віталій Євгенович Лучицький¹,
Віктор Михайлович Рибальченко¹,
Володимир Олександрович Бондаренко²,
Валентин Васильович Марков¹,
Сергій Васильович Гулеватий¹,
Жанна Сергіївна Співак³

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ,

²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків,

³КЗ «Обласний клінічний перинатальний центр», Суми

Функціональний стан гіпофізарно-статевої системи у чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози

The functional state of pituitary-reproductive system in men with thyroid cancer