**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРАСНОЯРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА
В.Ф. ВОЙНОЯСЕНЕЦКОГО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

д.м.н., доцент Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ на тему:

Возможности сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Технетрилом в диагностике и оценке
эффективности лечения миеломной болезни

Выполнил: клинический ординатор Хантаков Зяято Анатольевич.

Проверил: кафедральный руководитель ординатора
к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск, 2019

ВВЕДЕНИЕ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

РЕЗУЛЬТАТ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Злокачественные заболевания крови, к сожалению, не всегда обнаруживают себя на ранних стадиях, зачастую их первые симптомы настолько неспецифичны, что их и не связывают с такой серьезной проблемой, находя более простое объяснение. В ряде случаев патологию определяют случайно: при профилактическом осмотре, проведении анализа крови по поводу совсем другого заболевания. В их числе множественная миелома – системное заболевание крови. Данная болезнь коварна: причины ее не известны, и может никак не заявлять о себе годами.

Множественная миелома, как наиболее распространенный вариант лимфопролиферативных заболеваний, представляет собой злокачественное новообразование из трансформированных плазматических клеток, которые являются конечным продуктом дифференцировки В-клеток, продуцирующих патологический моноклональный иммуноглобулин.

Число пациентов с множественной миеломой (ММ) растет и уже составляет около 1% всех онкологических заболеваний, достигая 14% гемобластозов. По данным российских центров в 2009 г. было выявлено 2723 пациента с медианой возраста 64 года (1,9 на 100 000 населения), а летальный исход от ММ и других плазматических новообразований зафиксирован у 73,12% больных (1,4 на 100 000 населения) [3]. В США за 60 лет частота встречаемости ММ возросла с 0,8 до 6,1 на 100 000 населения (данные за 1949- 2011 гг.). При этом частота смертей от ММ составила 3,4 на 100 000 населения за период с 2006 по 2010 гг.

Одним из наиболее значимых факторов увеличения частоты встречаемости ММ за последние годы послужило улучшение диагностических комплексов. Нужно отметить, что частота ММ в 2 раза выше у представителей негроидной расы, нежели у европеоидной расы. Показатель заболеваемости во многих странах Азии не превышает 1,5 на 100000 населения. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости в группе лиц моложе 50 лет.

Соотношение мужчины/женщины в мире 1:1,5, в России 1:1,4, а медиана возраста больных ММ составляет по данным регистров в России 65 лет. Так можно сказать, множественная миелома – заболевание, встречающееся чаще всего у пожилых и людей негроидной расы. Большое разнообразие клинических проявлений и малой их специфичности объясняет сложность диагностики данного заболевания на ранних стадиях. У пожилых людей часто встречаются жалобы на усталость, слабость, потерю веса, боль в спине, и симптомы эти довольно неспецифичны. Боль в костях,

сопровождающаяся остеодеструкцией, являются самыми частыми причинами миеломного поражения. В продромальном периоде проходит бессимптомная стадия заболевания, разная по длительности, определяемая лабораторными показателями, такими как: высокая скорость оседания эритроцитов, присутствие парапротеина в крови и/или белка Джонса в моче. Именно из-за отсутствия симптомов заболевания и их неспецифичности множественная миелома диагностируется достаточно поздно, и этим обусловлен высокий уровень риска летальных исходов.

В связи с использованием инновационных методов исследования изменению подверглись как диагностические критерии ММ, так и система, определяющая прогноз и течение заболевания. Современные диагностические методы оценки эффективности терапии, мониторинг течения заболевания предоставили возможность персонализировать прогноз и корректировать лечение, определяя дальнейшую тактику поддерживающей терапии больным ММ. Согласно данным иностранных исследований, радионуклидные методы диагностики зон миеломного поражения позволяют определить результаты лечения ММ, проводить мониторинг минимальной остаточной болезни и построить прогноз течения заболевания.

При курации больных ММ огромное значение имеет своевременная оценка эффективности проводимой терапии, которую можно осуществить внедрением метода однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в лечебно-диагностический процесс. Данную возможность предоставляет 7 радиологическое отделение Республиканской клинической больницы Министерства Здравоохранения Республики Татарстан (РКБ МЗ РТ). Значимость темы по применению однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в качестве диагностического метода у пациентов с миеломной болезнью считается высокой, однако методики ОФЭКТ-исследований находятся в стадии активной разработки. Проблемы ранней диагностики, остановки прогрессирования и предотвращения рецидивирующих форм миеломной болезни так и не решены. В связи с этим, мы считаем важным уделить внимание изучению возможности современных радионуклидных диагностических методов в оценке метаболических нарушений при миеломном поражении до и после лечения, а также в диагностике рецидивирующих форм.

На основании вышеизложенного сформированы цель и задачи настоящего исследования, объектом исследования которого стали пациенты РКБ МЗ РТ и ГКБ №16 МЗ РТ с диагнозом С90.0-90.3 «Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования» (N=30), предметом – результаты их однофотонной эмиссионной томографии. Цель работы – изучить возможности сцинтиграфии Total Body с $^{99m}\text{TcMIBI}$

(Технетрил) в определении формы, стадии и оценке эффективности лечения пациентов с миеломной болезнью. Опираясь на сформированную цель работы, были поставлены следующие задачи:

1. Определить особенности распределения РФП ^{99m}Tc -MIBI у пациентов с различными формами миеломного поражения.
2. Изучить изменения скинтиграфических признаков в ходе полихимиотерапевтического лечения.
3. Сформулировать критерии положительной и отрицательной эффективности лечения на основании изменений скинтиграфических признаков. Научная новизна заключается в том, что в работе впервые определена информативность однофотонной эмиссионной томографии при ведении пациентов с миеломной болезнью.

Научно-практическая значимость: скинтиграфия Total Body с ^{99m}Tc -MIBI (Технетрил) позволяет определить форму, стадию и течение миеломной болезни по особенностям накопления радиофармпрепарата и контролировать лечение. Основные положения, выносимые на защиту: 1. Существуют скинтиграфические признаки, позволяющие выявлять наличие миеломного поражения. 2. Скинтиграфические признаки миеломного поражения изменяются в ходе лечения. Данные изменения можно использовать для оценки эффективности лечения. При уменьшении интенсивности и количества областей патологического накопления РФП наблюдается положительная динамика, при увеличении – отрицательная.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

отделении радиологии проведено обследование 31 пациентам. Опытную группу составили 21 человек мужского и женского пола в возрасте от 33 до 72 лет, средний возраст составляет $59,76 \pm 11,05$ (M $\pm$ σ). Контрольную группу сформировали 10 пациентов кардиологического профиля сформировали здоровых относительно изучаемого заболевания. Среди опытной группы оказалось 10 женщин (47,62%) в возрасте от 53 до 69 лет, средний возраст составляет $58,20 \pm 7,83$ и 11 мужчин (52,38%) в возрасте от 33 до 72 лет, средний возраст $61,18 \pm 13,58$.

Контрольная группа подобрана по возрасту опытной. Критерии включения в исследование: пациенты с установленным диагнозом С90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования (МКБ-10).

Критерии исключения из исследования: беременные женщины, кормящие грудью женщины, наличие пациентов с гемобластомами, не

входящими в группу миеломной болезни. В группу исследования вошли пациенты с установленным диагнозом С90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования (МКБ-10).

Диагноз установлен согласно «золотому стандарту» - клиниколабораторным данным, клиническому обследованию. В диагностический комплекс входят также методы лучевой диагностики (рентгенологический метод) и дополнительные методы исследования (иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга, цитогенетические методы исследования).

Контрольную группу сформировали 10 пациентов отделения кардиологии ГАУЗ РКБ без миеломного поражения, у которых наблюдалось нормальное распределение радиофармпрепарата по исследуемому признаку.

43 2. Метод исследования Сцинтиграфия Total Body с ^{99m}Tc -MIBI (Технетрил) проводилась на гаммакамере Philips Bright View с коллиматором высокого разрешения (CHR – cardiac high resolution) и матрицей размером 128*128 см, представленной на рисунке 2.1. Коллиматор CHR обладает следующими параметрами: шестигранной формы, размером 2,03 мм, перегородка длиной 0,152 мм и общая длина 48 мм

Перед началом исследования готовится радиофармпрепарат ^{99m}Tc -MIBI (Технетрил). Из генератора технеция-99м с объемной активностью 185 -1480 МБк/мл в асептических условиях 3 мл элюата вводят с помощью шприца во флакон с лиофилизатом, прокалывая резиновую пробку иглой. Запрещается использовать воздушную иглу

При необходимости предварительно проводят разбавление элюата изотоническим раствором натрия хлорида до требуемой величины объемной активности.

Как только произошел забор флакон с препаратом сразу же помещают в свинцовый контейнер и нагревают на водяной бане в течение 15 мин с момента закипания воды. Уровень воды в водяной бане должен быть выше уровня раствора препарата во флаконе.

Препарат готов к применению после охлаждения содержимого флакона до комнатной температуры. Проверяется активность РФП с помощью дозиметра. Для переноски шприцев с радиофармпрепаратами используют свинцовые контейнеры. Процедура исследования начинается с регистрации пациентов в Базе данных ГАУЗ РКБ с введением основных данных об исследуемом и проверяется наличие направления от лечащего врача. Пациенту объясняется процедура исследования и необходимые условия. Введенная пациенту активность составляет 500МБк.

Эффективная доза равна в среднем 4,5 мЗв. Радиационный риск для обследуемого низкий (по МР 2.6.0098-15 [32]). Медицинская сестра вводит пациенту радиофармпрепарат внутривенно и записывает данные в общую базу. Затем в программном обеспечении аппарата управления гамма-камеры выбирается режим Total Body

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По скintiграфическим признакам определили форму миеломного поражения, которая бывает диффузной, очаговой и диффузно-очаговой. Распределение пациентов опытной группы по форме миеломного поражения, определённых по скintiграфической картине

Для анализа результатов был введен коэффициент относительного накопления (S), рассчитанный по сумме количественного показателя зон миеломного поражения – расширению (E) и по интенсивности диффузного поглощения костного мозга [31]. $S = E + I$ Расширение (E) – количественный показатель зон миеломного поражения: E-0 нет признаков патологического накопления костного мозга E-1 патологическое накопление в позвоночнике и тазу E-2 патологическое накопление в позвоночнике, тазу и ребрах или проксимальном плечевом и бедренные эпифизы E-3 патологическое накопление в позвоночнике, тазе, ребрах и дистальном отделе плечевые и бедренные эпифизы E-0,5 1 очаг

Согласно полученным результатам произвели сравнение 2х зависимых групп (пациентов до лечения и после 2 курсов терапии) – замечено значимое снижение коэффициента относительного накопления у пациентов с миеломной болезнью в результате проведенных 2-3 курсов ПХТ. Для статистического подтверждения полученной разницы произведен расчет критерия Вилкоксона в программе STATISTICA 13.0. Для подсчета этого критерия нет необходимости упорядочивать ряды значений по нарастанию признака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миеломная болезнь – неизлечимое, постоянно рецидивирующее заболевание с преимущественным поражением костного мозга, нуждающееся в постоянном мониторинге. Перед многоэтапной полихимиотерапией важное значение имеет определение формы, стадии множественной миеломы, с последующей оценкой эффективности проводимой терапии. Из всех лучевых методов диагностики миеломной болезни, позволяющих это сделать раньше других, наиболее информативной является скintiграфия Total Body с $^{99m}\text{TcMIBI}$ (Технетрил). В Российской Федерации исследований миеломного поражения с помощью скintiграфии

Total Body с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (Технетрил) не описывается. С целью изучения возможности данного метода в определении формы, стадии, прогнозировании и оценке эффективности лечения были проведены исследования на базе радиологического отделения ГАУЗ РКБ.

Исследование включало контрольную группу из 10 пациентов отделения кардиологии без миеломного поражения и опытную группу из 21 больного отделения гематологии ГАУЗ РКБ и ГКБ№16 с множественной миеломой на разных стадиях и формами болезни. Для проведения исследования пациентам вводился радиофармпрепарат $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (Технетрил). Спустя 10 минут после введения проводилось исследование сцинтиграфия Total Body продолжительностью 20 минут и затем полученные изображения обрабатывались и описывались. В опытной группе из 21 пациента с миеломной болезнью было 11 (52%) мужчин и 10 (48%) женщин, 12 человек (57,14%) находились до терапии и 9 (42,86%) находились на разных этапах полихимиотерапии. Согласно международной системе стадирования (по V.Durie, S.Salmon) и результатам сцинтиграфического исследования получили следующие данные: на первой стадии множественной миеломы находилось 7 больных (33%), на второй стадии 4 (19%) и на третьей стадии 10 (48%). В ходе исследования установили заметную связь между стадией заболевания и коэффициентом относительного накопления по критерию Спирмена.

По сцинтиграфическим признакам у пациентов с ММ определили диффузную, диффузно-очаговую и очаговые формы поражения. В опытной группе больше всего находилось пациентов с диффузной формой поражения – 11 (52,38%), с очаговой формой – 1 (4,76%) и с диффузно-очаговой формой – 9 (42,86%). Для оценки эффективности проводимой терапии пациентов с впервые установленной миеломной болезнью исследовали дважды: до терапии и после 2-3 курсов полихимиотерапии. Нами было замечено значительное снижение коэффициента относительного накопления РФП, что говорит об эффективности проводимого лечения у большинства пациентов. Результаты были подтверждены с помощью критерия Вилкоксона и являются статистически значимыми ($p \leq 0,05$).

При значительном снижении коэффициента относительного накопления отмечалась положительная динамика в ходе лечения. А отсутствие изменений и увеличение количества очагов подразумевает отрицательную динамику, требующее незамедлительного пересмотра тактики лечения. Сцинтиграфия Total Body с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (Технетрил) позволяет определить активность процесса, форму и распространенность,

установить стадию по зонам патологической фиксации радиофармпрепарата. Преимуществом является возможность оценки эффективности проводимой терапии при миеломной болезни именно данным методом. Хотелось бы отметить, что данное исследование продолжается и устанавливаются уже новые цели и задачи. В будущем рассматривается возможность проведения оценки кардиотоксичности полихимиотерапии у пациентов с миеломной болезнью и сравнение двух разных схем лечения по эффективности.

СПИСОК ИСПОБУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и лечение множественной миеломы: Методические рекомендации. Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С. – СПб., 1993. – 22 с
2. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, О.С. Покровская и др. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – №1. – стр.3-24.
3. Гематология: Национальное руководство / Т. А. Агеева, Н. В. Архипова, В.В. Байков и др. – М., 2015. – стр. 550-580.
4. Традиционные и новые подходы к диагностике, прогнозу и лечению множественной миеломы – К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев, С.В. Волошин и др. – Санкт-Петербург, 2015. – стр. 69
5. Эмиссионная томография: основы ПЭТ и ОФЭКТ / Под ред. Д. Арсвольда, М. Верника. – Москва: Техносфера, 2009. – 600 с.