

МОЗ України  
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ  
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ  
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

про наукову (науково-технічну) продукцію, отриману за результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної академії медичних наук України призначену для практичного застосування у сфері охорони здоров'я.

м. Київ

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ**

про нововведення в сфері охорони здоров'я

Випуск з проблеми  
«Медична радіологія»  
Напрямок впровадження:  
«Медична радіологія»

**Ефективність таргетної терапії йод негативного раку щитоподібної залози та можливості методів радіонуклідної діагностики в її оцінці**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ДНП «Національний інститут раку»

АВТОРИ:

д. м. н., проф. Солодянникова О.І.  
д. м. н., проф. Сівак Л.А.  
к. м. н. Кметюк Я.В.  
к.м.н. Даниленко В.В.  
Туріцина В.Л.

м. Київ

**Суть впровадження:** Розробка способу рецидивів і метастазів у хворих з йод-негативними формами диференційованого раку щитовидної залози (ДРЩЗ) з використанням препаратів таргетної терапії, а саме інгібіторів тирозин-кінази (Сорафеніб), зареєстрований в Україні для лікування хворих ДРЩЗ з радіоїодрезистентністю.

Пропонується для впровадження в практику роботи відділень радіонуклідної діагностики та радіонуклідної терапії міських і обласних онкологічних диспансерів.

Методика терапії Сорафенібом: застосування препарату сорафеніб (Нексавар®) в якості пероральної таргетної монотерапії у пацієнтів з ДРЩЗ, рефрактерним до RIA-терапії проводиться в дозі 800 мг на добу (2 таб. по 200 мг два рази на добу), що сприяє досягненню позитивного результату лікування з передбачуваним та керованим профілем побічних явищ.

Механізм дії препарату Нексавар® базується на тому, що він є інгібітором низки ферментів із групи кіназ, що знижує проліферацію пухлинних клітин *in vitro*. Доведено, що сорафеніб інгібує численні внутрішньоклітинні кінази (с-CRAF, BRAF та мутовану BRAF) та кінази клітинної поверхні (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β).

Основним критерієм ефективності препарату була оцінка за результатами радіологічних обстежень та контролем над захворюванням за даними динаміки рівнів онкомаркеру – тироглобуліну. А також, для діагностичної оцінки ефективності лікувального препарату використовувались нейодні РФП (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) та ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ.

Для виконання сцинтиграфії всього тіла (СВТ) необхідна наступна апаратура: двохдетекторна гама-камера, однофотонний емісійний комп'ютерний томограф (ОФЕКТ) або гібридна установка ОФЕКТ/КТ. До РФП, які пропонуються згідно розробленого алгоритму, відносяться - <sup>99m</sup>Tc-MIBI технецій-метокси-ізобутил-ізонітрил.

Для проведення ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ необхідно забезпечити можливість обстежувати хворих у ПЕТ-центрі або мати ПЕТ-сканер.

Оснащення онкологічних закладів України гама-камерами і ОФЕКТ в середньому достатнє, основна проблема для виконання алгоритму спостереження за хворими з йод-негативними формами ДРЩЗ полягає в реалізації можливості проведення ПЕТ з <sup>18</sup>F-ФДГ.

Комп'ютерна томографія (КТ) використовується для оцінки ефективності таргетного лікування хворих на ДРЩЗ. Однак, при цьому часто виникають проблеми з диференційною діагностикою післяопераційних рубцевих змін і рецидиву пухлини, а також неспецифічного збільшення лімфовузлів і їх метастатичного ураження. Для вирішення подібних проблем доцільно використовувати радіонуклідні методи.

**Методики метаболічного спостереження за результатами ефективності таргетної терапії.**

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в індикаторній дозі 450-500 МБк вводився внутрішньовенно. Дослідження проводилися на гама-камері з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора високого розрішення при налаштуванні на фотопік 140 кеВ і шириною вікна дискримінації 10 %. Запис діагностичного зображення здійснювався через 40–60 хв після внутрішньовенного введення індикаторної дози  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. Параметри запису зображення наступні:

- розмір матриці 128×128;
- швидкість просування столу, залежно від маси тіла пацієнта становила від 6 до 10 см в хвилину;
- включена функція розпізнавання контуру тіла.

При необхідності здійснювалася планарна прицільна сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI з розміром матриці 128×128 і набором не менше 250000 імпульсів на кадр.

Отримані дані оброблялись за допомогою комп'ютерного забезпечення "Syngo" (фірма "Siemens Healthcare"). Комп'ютерна обробка включала стандартні операції контрастування зображень, кадрової алгебри, побудову «зон інтересу», кривих «активність-час», визначення коефіцієнтів відносного накопичення РФП «осередок/фон». Побудова кривих «активність-час» дозволяла виявити оптимальні інтервали для сумачі кадрів, а проведення статичної сцинтиграфії в декількох проекціях або ОФЕКТ – підвищити точність топографічної діагностики.

Коефіцієнт відносного накопичення РФП в метастатичних осередках визначався за формулою:

$$P = \frac{N_T \cdot 100}{N_F}$$

де P – коефіцієнт відносного накопичення РФП в метастатичних осередках, %;

$N_T$  – кількість імпульсів на один піксель в «зоні інтересу», побудованої на осередку метастазу;

$N_F$  – кількість імпульсів на один піксель в «зоні інтересу», побудованої на симетричній ділянці нормальної тканини.

Перед виконанням комплексного радіонуклідного дослідження всім хворим проводились контрольні сцинтиграфії з йодом-131, УЗД, КТ ший та органів грудної порожнини.

Усім хворим радіонуклідні дослідження виконувались на двохдетекторній гама-камері фірми "Mediso" (Угорщина) та однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (ОФЕКТ) „E. SAM 180" фірми "Siemens" (ФРН).

ПЕТ/КТ- обстеження складалось з декількох етапів: консультативний запис пацієнта та визначення протоколу обстеження; підготовки пацієнта до ПЕТ/КТ; проведення ПЕТ/КТ-обстеження; аналіз результатів; відпочинок пацієнта після обстеження і видача заключення у вигляді твердої копії.

Перед проведенням обстеження проводилось вимірювання росту та маси тіла пацієнта. Останні повинні бути визначені точно, оскільки на основі них визначається рівень накопичення РФП.

Перед дослідженням проводився контроль рівня глюкози крові і лише після встановлення допустимих значень <11ммоль/л або <200мг/дл, дослідження ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ може бути виконаним. Якщо рівень глюкози в плазмі крові становить >11ммоль/л дослідження має бути перенесене. Аналіз крові на глюкозу повинен бути виконаний за допомогою каліброваного і затвердженого методу, оскільки використовується в якості поправки при визначенні рівня накопичення РФП. Для клінічних досліджень рекомендовані верхні показники рівня глюкози від 7ммоль/л до 8,3ммоль/л.

Дозування РФП здійснювалось стандартним методом, виходячи з ваги пацієнта. Препарат вводився внутрішньовенно з подальшим промиванням 10мл фізіологічного розчину.

Під час ін'єкції  $^{18}\text{F}$ -ФДГ і подальшої фази поглинання РФП пацієнт повинен сидіти або лежати спокійно, щоб мінімізувати накопичення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в м'язах. З метою мінімізації накопичення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в «бурій жировій тканині» все перебування пацієнта повинно бути в теплому приміщенні.

Для хворих з цукровим діабетом (ЦД) використовувався особливий протокол залежно від типу захворювання. При I типі ЦД дослідження може бути заплановане на пізній ранок чи опівдні. Для пацієнтів, що перебувають на безперервній інфузії інсуліну обстеження має бути заплановане на ранній ранок. При II типі ЦД ПЕТ-дослідження рекомендується проводити пізнім ранком.

Значення активності  $^{18}\text{F}$ -ФДГ визначаються типом сканування та розраховуються згідно маси тіла. Так, в разі 2D сканування – 5 МБк/кг маси тіла, у випадку 3D сканування – 2,5 МБк/кг маси тіла. В середньому, при вазі 75-80 кг і введеній активності 180 МБк, ефективна доза опромінення при ПЕТ-дослідженні складе близько 6-11мЗв. Складові від  $^{18}\text{F}$ -ФДГ дорівнює близько 3-4мЗв, решта відноситься до КТ.

Рекомендований інтервал між часом введення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ та початком сканування складає 60 хвилин. Зміни часового інтервалу повинні чітко фіксуватися, так як від цього залежить вимірювання значень накопичення РФП.

Стандартна діагностична КТ з внутрішньовенним введенням контрастної речовини здійснюється відповідно до затверджених методик: після низькодозової КТ та ПЕТ-збору даних.

Лікар з ядерної медицини оцінює зображення ПЕТ та КТ на екрані спеціалізованої робочої станції. Пакети програмного забезпечення дозволяють візуалізувати зображення ПЕТ, КТ та ПЕТ/КТ, поєднувати їх в аксіальній, коронарній та сагітальній площинах. Наявність або відсутність аномального накопичення  $^{18}\text{F}$ -ФДГ оцінюється в поєднанні з його розміром та інтенсивністю. Стандартизоване значення накопичення (SUV) використовується як додаток до візуальної оцінки і розраховується за формулою:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Act}_{\text{voi}} \text{ (kBq/ml)}}{\text{Act}_{\text{administered}} \text{ (MBq/BW(kg))}}$$

При виконання ПЕТ/КТ потрібно враховувати, що між попереднім курсом лікування та діагностичним дослідженням має бути певний інтервал: радіойодтерапія і ПЕТ – термін не менше 21 дня. Ефект променевої терапії є більш тривалим, тому ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ доцільно проводити не раніше 3 місяців після завершення лікування.

$^{18}\text{F}$ -ФДГ-накопичення може бути описане як легке, помірне та інтенсивне в порівнянні з фоновим поглинанням. Наприклад, в паренхімі печінки середнє значення SUV складає 2,0-3,0, максимальне 3,0-4,0. Однак критерії для візуальної інтерпретації повинні бути визначені для кожного протоколу дослідження або типу раку, тому що вони можуть відрізнятися для різних місць та типів пухлин.

#### Алгоритм радіонуклідної оцінки ефективності таргетної терапії йод-негативного раку щитоподібної залози .

Хворі на ДРЦЗ, у яких під час спостереження з допомогою клініко-лабораторних та променевих методів діагностики (УЗД, КТ) виявляються ознаки пролонгації процесу, але за даними сцинтиграфічного дослідження на залишковій лікувальній або діагностичній дозі відсутнє накопичення  $^{131}\text{I}$ -NaI.



Таким пацієнтам ,після МДК з участю хіміотерапевтів, вирішується питання про призначення таргетної терапії та схеми її проведення .



На етапах таргетної терапії проводиться оцінка ефективності лікування з нейодними РФП, рентгенівською комп'ютерною томографією.



У випадках сумнівних результатів призначається ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ

Впровадження в практичну діяльність відділень радіонуклідної терапії положень розробленого алгоритму дозволить використати методики радіонуклідної діагностики з нейодними РФП ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ) для оцінки ефективності таргетної терапії йод-негативних метастазів ДРЦЗ. А ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, як високоінформативна методика доповнить оцінку ефективності лікування складних процесів пролонгації захворювання.

Інформаційний лист складено в рамках НДР «Розробити радіонуклідні та цитологічні детермінанти оцінки ефективності таргетної терапії йод-негативних метастазів диференційованого раку щитовидної залози.» УДК 616.441-006.6-073.916 № держреєстрації 0111U000376, термін виконання 2022-2024 роки.

За додатковою інформацією з проблем, викладених у інформаційному листі, звертатись до авторів:

д.мед.н., проф. Солодянникова О.І., тел. 259-01-90

Інформаційний лист затверджено до публікації і впровадження в клінічну практику на засіданні Вченої ради від 20.06.2024 року, протокол №4.

Рецензенти:

- Завідувач кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної медицини НУОЗ України імені П.Л. Шупика – д.мед.наук., професор Король П.О.
- Завідувач науково- дослідного відділу пухлин голови та шиї клініки онкохірургії – д.мед.наук Кравець О.В.