

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

иммуноскинтиграфия, опухоли, диагностика, моноклональные антитела, иммунорадиофармацевтические препараты.

ИММУНОСЦИНТИГРАФИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Резюме. Рассмотрены основы современного метода радионуклидной диагностики — иммуноскинтиграфии. Описаны: принцип метода, иммунорадиофармацевтические препараты, методика исследования, оценка результатов, разрешающая способность, клиническое применение. Рассмотрены перспективы иммуноскинтиграфии опухолей.

В настоящее время отмечают значительный рост частоты злокачественных новообразований [1]. Актуальной задачей является ранняя диагностика рака, которая дает возможность проводить радикальное лечение и улучшать качество жизни больных. Одним из современных методов диагностики злокачественных опухолей является иммуноскинтиграфия [2, 3].

Иммуноскинтиграфия — метод радионуклидной диагностики, основанный на использовании в качестве радиофармацевтических препаратов моноклональных антител (МкАТ), меченных радионуклидами [4, 5]. Моноклональными называются антитела, вырабатываемые клетками одного клона, происходящими из одной материнской клетки. В отличие от поликлональных, МкАТ имеют молекулярную идентичность и моноспецифичность, то есть взаимодействуют только с определенной антигенной детерминантой. МкАТ благодаря своей уникальной специфичности обеспечивают более высокий коэффициент отношения радиоактивности между опухолью и окружающей тканью. Это дает возможность выявлять опухоль как очаг гиперфиксации иммунорадиофармацевтического препарата [6] при помощи скинтиграфии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Цель метода иммуноскинтиграфии — визуализация злокачественных опухолей и их метастазов, дифференциальная диагностика с доброкачественными опухолями и неопухолевыми процессами. Принцип метода заключается в визуализации опухолей и их метастазов благодаря специфическому взаимодействию меченых радионуклидами МкАТ или их фрагментов с соответствующими антигенами опухолевой клетки.

Иммунорадиофармацевтические препараты. МкАТ, используемые для иммунодетекции, принадлежат к иммуноглобулинам класса G. Они содержат 2 тяжелых (H) и 2 легких (L) пептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными мостиками. В результате ферментативного расщепления образуются два F(ab)-фрагмен-

та (antigen-binding fragment — фрагмент, связанный с антигеном) и Fc-фрагмент. F(ab)-фрагмент содержит антигенсвязывающий участок молекулы, Fc-фрагмент — это остаточная часть молекулы, его название связано со способностью к кристаллизации. Молекула может расщепляться на 2 фрагмента: F(ab)₂ и Fc-фрагменты, где F(ab)₂ — фрагмент, эквивалентный двум фрагментам Fab. Для иммуноскинтиграфии преимущественно используют не целые молекулы, а F(ab)₂ или Fab-фрагменты. Целая молекула метаболизируется в печени и ретикулоэндотелиальной системе, тогда как Fab-фрагменты выводятся почками. Поскольку Fab-фрагменты моновалентные, они связываются с антигенами слабее, чем интактный бивалентный иммуноглобулин. У F(ab)₂-фрагментов сохраняется avidность бивалентного иммуноглобулина при отсутствии иммуногенности Fc-фрагмента. Целые молекулы иммуноглобулинов могут взаимодействовать с Fc-рецепторами клеток человека и приводить к ложноположительным результатам, чего не бывает в случае применения фрагментов. Кроме того, фрагменты моноклональных антител глубже проникают в опухоль, чем интактные молекулы. На сегодня разработаны МкАТ против всех опухолевых антигенов, выявляемых в сыворотке крови методом радиоиммунологического анализа, и многих антигенов опухолей различных типов и локализаций. Если раньше использовали главным образом мышинные МкАТ и их фрагменты, то в последнее время преимущество отдают человеческим.

Способность меченого МкАТ выявлять опухоль зависит не только от размера опухоли, ее локализации, распределения иммунорадиофармацевтического препарата, но и от самого радионуклида. Основными критериями для выбора методов метки МкАТ является: сохранение иммунологической активности белка после метки; восприимчивость молекулы к окислению; удовлетворительная специфическая активность; кинетика метки и связь между МкАТ и радионуклидами, которая должна быть стабильной *in vivo*.

В выборе радионуклида учитывают его физические характеристики (период полураспада, энергия излучения), химические реакции, которые нужны для включения радионуклида в молекулу МкАТ, а также лучевую нагрузку на организм пациента. Для метки МкАТ чаще всего используют радионуклиды йода (^{131}I , ^{123}I), ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и др.

Недостаток МкАТ, меченных йодом, — дегалогенизация молекул, что приводит к высокому накоплению свободного йода в щитовидной железе и других органах. Кроме того, ^{131}I дает высокую лучевую нагрузку на организм, из-за чего нельзя вводить его в большом количестве. Вследствие этого невозможно получить высококачественные скинтиграммы и особенно срезы при проведении ОФЭКТ. Кроме того, в случае использования йода снижается иммунореактивность молекул МкАТ. Среди изотопов йода оптимальным является ^{123}I , однако из-за высокой стоимости его применение ограничено. Учитывая это, повысился интерес к метке молекул МкАТ атомами металлов (^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и др.). Наибольшая проблема в случае использования МкАТ, меченных индием, — неспецифическая радиоактивность в печени и почках. Это делает их непригодными для диагностики опухолей этих органов. В случае метки антител технецием отмечают частичную потерю иммунологической активности.

Из позитронизлучающих радионуклидов для метки МкАТ предложены ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{124}I . Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) имеет высокую чувствительность за счет «электронной коллимации».

Одна из проблем, возникающая в процессе синтеза меченых антител, — снижение иммуноспецифичности последних в процессе образования радиофармпрепарата. Одним из вариантов выхода из этой ситуации является создание комплексов «антитело-радионуклид» *in vivo*. При этом сначала внутривенно вводят МкАТ, соединенные с авидином или биотином. После накопления указанного комплекса в опухоли больному вводят радиоактивную метку, которая, соединившись с авидином или биотином, позволяет визуализировать опухолевую ткань, в которой накопились МкАТ. Основным преимуществом указанного способа является снижение неспецифического связывания антител в сочетании с получением высокого соотношения радиоактивности «опухоль — фон».

Методика исследования и оценка результатов.

При использования меченых человеческих МкАТ аллергические реакции отмечают редко. Чаще это бывает при применении мышинных антител. Для оценки реактивности организма пациента на иммунорадиофармпрепарат рекомендуется внутрикожное введение 10–20 мкг антитела за 48 ч до иммуносцинтиграфии. За 1 ч до инъекции антител внутривенно вводят 100 мг предни-

золона. Можно также применять антигистаминные препараты.

При применении МкАТ, меченных йодом, за 3 сут до инъекции и в течение 7 сут после нее проводят блокаду щитовидной железы (1 мл 5% раствора Люголя 3 раза в сутки). Для получения качественного изображения больным вводят МкАТ, меченные ^{131}I (37–74 МБк), ^{111}In (185 МБк), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (555–1110 МБк).

Визуализацию опухолей и метастазов проводят на гамма-камерах с клиническими компьютерами, аппаратах для проведения ОФЭКТ. Длительность периода между инъекцией препарата и началом визуализации зависит от фармакодинамики меченого МкАТ, от свойств радионуклида и от типа визуализируемой опухоли.

Обязательный компонент исследования — количественная скинтиграфия (расчет процента накопления препарата в очаге поражения по сравнению с симметричной непораженной тканью). Результаты иммуносцинтиграфии считаются позитивными, если четко визуализируются очаг гиперфиксации соответственно локализации опухоли. При этом накопление в опухоли составляет не менее 140% (накопление в опухолях разных гистологических типов и локализаций варьирует в пределах 140–1000%). На сериях срезов при проведении ОФЭКТ четко визуализируется опухоль.

При использовании для визуализации опухолей современных комбинированных (гибридных) аппаратов для проведения лучевой диагностики (сочетание рентгеновского компьютерного и ОФЭКТ или рентгеновского компьютерного и ПЭФ) на фоне анатомических структур визуализируются очаги накопления радиофармпрепаратов соответственно локализации опухолей или их метастазов.

Разрешающая способность метода. Распределение меченого МкАТ зависит от васкуляризации опухоли, проницаемости ее сосудов, неспецифического связывания с тканями, связывания с антигеном (он содержится не только в опухоли, но и в других тканях), доступности и плотности связывающих сайтов антигена в опухоли. Установлена прямая зависимость между степенью дифференцировки злокачественных опухолей и чувствительностью метода. Иммунорадиофармацевтический препарат более прочно связывается с живой высокодифференцированной опухолевой тканью, чем с фокусами некроза и фиброза. Опухоль связывает небольшую часть меченого МкАТ, большая часть его распадается с высвобождением радионуклида. Даже при низком поглощении опухолью меченых МкАТ соотношение опухоль/здоровая ткань высокое, если нормальные ткани не связывают радиофармпрепарат.

Для успешной визуализации необходимо высокое соотношение опухоль/фон, особенно для

иммунодетекции глубокорасположенных опухолей. Высокая концентрация в крови меченых МкАТ после их введения приводит к низкому соотношению опухоль/фон и препятствует получению качественного изображения опухоли при проведении сцинтиграфии. Для снижения концентрации циркулирующих в крови иммунорадиофармацевтических препаратов вводят вторые антитела. Выявление опухолей можно улучшить, используя для иммуносцинтиграфии МкАТ с высокой специфичностью и аффинностью. Для улучшения качества изображения и повышения разрешающей способности используют субтракцию (математическое вычитание) фона пула крови и интерстициальных жидкостей с использованием введенной в организм референтной субстанции, меченой радионуклидом, который имеет другую энергию излучения. Для высокоспецифических МкАТ, обеспечивающих соотношение опухоль/фон порядка 7 : 1, вычитание фона не обязательно.

Чувствительность, специфичность, точность иммунодетекции опухолей во многих случаях превышает 90%. При использовании МкАТ, меченных ^{111}In и $^{99\text{m}}\text{Tc}$, эти показатели несколько ниже в результате главным образом активного неспецифического захвата иммунорадиофармацевтических препаратов компонентами ретикуло-эндотелиальной системы. Однако, благодаря более высокому фотонному выходу при применении этих радиофармпрепаратов разрешающая способность выше по сравнению с исследованиями с применением МкАТ, меченных ^{131}I . Разрешающая способность иммуносцинтиграфии — 0,4–0,5 см при детектировании поверхностных опухолей и 1,5–2 см — при детектировании глубокорасположенных опухолей. При низких значениях накопления иммунорадиофармацевтического препарата планарная сцинтиграфия не визуализирует глубокорасположенные опухоли. В этом случае ОФЭКТ позволяет визуализировать опухоли размером 0,8–1 см.

Клиническое применение. Достоверные результаты получены в отношении выявления и оценки распространения ряда опухолей, а именно: опухолей головы и шеи, особенно внутриглазной меланомы, рака молочной железы (МкАТ к рецепторам саматостатина), немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, рака толстой и прямой кишки, неходжкинских лимфом, рака яичника, предстательной железы.

Так, благодаря сцинтиграфии и ОФЭКТ с МкАТ чувствительность диагностики рака толстой кишки повысилась до 85–90%, а меланомы и ее метастазов в кости и лимфатические узлы — до 90–96%. Однако позитивная диагностика разнообразных опухолей брюшной полости с применением наиболее специфических МкАТ отмечается преимущественно у тех больных, у которых

повышена концентрация в сыворотке крови соответствующих антигенов-маркеров, а при их субнормальных уровнях много ложноотрицательных результатов. Описаны случаи выявления при иммуносцинтиграфии опухолей, не диагностированных другими методами, в том числе и такими современными, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, иногда за год до подтверждения последними.

Для иммуносцинтиграфии предстательной железы применяют МкАТ 7E11-C5.3 к простатическому специфическому мембранному антигену, меченные ^{111}In (^{111}In -СУТ 356 (синонимы: ^{111}In -capromab pentetide; ProstaScint)) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -СУТ351). ^{111}In -СУТ 356 вводят внутривенно активностью 185 МБк, исследования проводят через 1 ч (фаза перфузии) и 48–96 ч (отложенные изображения). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -СУТ351 вводят внутривенно активностью 600 МБк, исследование выполняют через 10 мин, 6–8 ч и 22–24 ч после инъекции радиофармпрепарата. Опухоли предстательной железы и метастазы в лимфатических узлах визуализируются как очаги гиперфиксации препарата соответственно их локализации. ОФЭКТ с ^{111}In -СУТ 356 позволяет диагностировать метастатические очаги размером 5 мм. Выявляют рецидивы опухоли в области ложа предстательной железы у больных после простатэктомии. Особенно ценный этот метод у пациентов с повышенным уровнем простатического специфического антигена при негативных результатах компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Частота выявления рецидивов коррелирует с уровнями простатического специфического антигена и индексом Глисона. Чувствительность метода в диагностике рецидивов — 78–92%. При динамическом наблюдении больных, у которых возрастает уровень простатического специфического антигена, метод диагностирует новые метастатические очаги. При эффективном лучевом лечении или гормонотерапии очаги гиперфиксации радиофармпрепарата исчезают, что коррелирует с клиническими данными и уровнями простатического специфического антигена в сыворотке крови.

Перспективы иммуносцинтиграфии опухолей. Исследования в отрасли радиоиммунолокализации продолжаются. Они направлены на решение таких задач: повышение чувствительности иммуносцинтиграфии; получение более опухолеспецифических МкАТ, разработка оптимальных комбинаций радионуклидов и МкАТ и наилучших методов соединения их друг с другом; применения панели МкАТ к разным опухолевым маркерам, а также МкАТ к синтетическим и генно-инженерным антигенам; клиренс органов и тканей от несвязанного опухолью иммунорадиофармацевтического препарата путем введения второго, направленного против данного препа-

рата антитела; применение человеческих МкАТ и циклическое использование разных видов антител для решения проблемы появления у пациентов антител к повторно введенному иммунорадиофармацевтическому препарату; снижение иммуногенности иммунорадиофармацевтических препаратов без изменения иммунореактивности МкАТ.

Можно сделать вывод, что иммуноскинтиграфия не в полной мере оправдала положенные на нее надежды — окончательно решить проблему ранней диагностики злокачественных новообразований. Не до конца решены проблемы как на этапе производства препаратов, так и на этапе их клинического применения. К тому же эти исследования имеют высокую стоимость, что не дает возможности рутинно применять их в клинической практике. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении, эффективная комбинация иммуноскинтиграфии с другими современными методами лучевой диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. XI з'їзд онкологів України. Матеріали з'їзду. К, 2006. 287 с.
2. Мечев ДС, Щербина ОВ, Іщенко ВП, Бичкова НП. Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія: застосування в онкології (науковий огляд). Медичний рефератив журн. Тематич випуск. Онкологія та онкогематологія. К, 2000: 167–74.
3. Променева діагностика / Під ред ГЮ Коваль. К: Орбіс, 2002; 2: 639 с.

4. Радионуклідная диагностика / Под ред ЮБ Лишманова, ВИ Чернова. Томск: СТТ, 2004. 394 с.

5. Nuclear Oncology: diagnosis and therapy / Eds I Khalkhaly, J Maublant, S Goldsmith. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 563 p.

6. Textbook of Nuclear Medicine / Ed M Wilson. Philadelphia, New York: Lippincott Raven, 1998. 631 p.

IMMUNOSCINTIGRAPHY IN ONCOLOGICAL PRACTICE

O.V. Shcherbina

Summary. *In a lecture the bases of modern method of nuclear medicine are considered — immunoscintigraphy. Are described: principle of method, immunoradiopharmaceuticals, methods of research, estimation of results, clinical application. The perspective of immunoscintigraphy tumours are considered.*

Key Words: immunoscintigraphy, tumours, diagnostics, monoclonal antibodies, immunoradiopharmaceutical tracers.

Адрес для переписки:

Щербина О.В.

04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Национальная медицинская академия

последипломного образования

им. П.Л. Шупика МЗ Украины,

кафедра радиологии