

Учебникът ОБЩА И КЛИНИЧНА ОНКОЛОГИЯ 2021 ТОМ 1
може за бъде изтеглен в електронен вариант от www.cancerhub.online

и от тук:



ОБЩА И КЛИНИЧНА ОНКОЛОГИЯ 2021

ТОМ 1

Под редакцията на Панайот Куртев

Редакционен колектив:

В. Първанова, Г. Куртева, З. Валерианова

ISBN:



9 786199 179406

Всички права над тази книга са запазени. Текстът или откъси от него, не могат да бъдат възпроизвеждани под каквато и да е форма, без изричното съгласие на авторите.

13. НУКЛЕАРНО-МЕДИЦИНСКА ДИАГНОСТИКА НА МНОЖЕСТВЕНА ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ ПРИ ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Е. ПИПЕРКОВА, Л. ЧАВДАРОВА

Увод и дефиниция:

Съвременното развитие на нуклеарната онкология, съвеждане на все по-специфични, таргетни радиофармацевтични препарати (РФП), съответствуващи на онкологичните, функционални процеси в пролиферацията на туморните клетки и схемата на тяхното терапевтично унищожаване, позволява изобразяване на ефекта от лечението и наличието на туморно-клетъчна лекарствена резистентност. Системното лекарствено лечение заема изключително голям и важен дял в комплексната антитуморна терапия и налага мониторинг на неговата ефективност за включване на най-успешни схеми на лечение за реализиране на ефективност/стойност. В клиничната онкология непрекъснато се въвеждат огромно разнообразие от различни по своя механизъм на действие класове препарати, на които се дължат постигнатите терапевтични успехи в онкологията – подобряване на прогнозата на заболяването и качеството на живот на пациентите. За оптимално действие на лекарствените средства е необходимо съответно постигане на достатъчни вътреклетъчни концентрации в малигнените новообразувания, както и задържането на тези нива в клетките достатъчно

време така, че да се достигне желания терапевтичен ефект. Съответно фактори, които водят до намалено или липсващо натрупване на антитуморните средства или тяхното бързо напускане на туморните клетки, се свързват с липсващ или лош ефект от противотуморната лекарствена терапия.

Първичната (вродена) и/или придобита множествена лекарствена резистентност (МЛР, MDR) в химиотерапията се дефинира като способността на раковите клетки да оцеляват срещу действието на редица антинеопластични лекарствени препарати с различна структура и механизъм на действие – напр. антрациклини, таксани, епидодофилотоксини (*Zahreddine H.*) (*Nagengast W.*).

Установени са редица механизми за поява на МЛР. Един от най-проучваните е свързан със свръхекспресията на ATP-зависимите трансмембрани MDR-протеини (ATP-binding cassette transporters, ABC-transporters), като P-glycoprotein (Pgp), multidrugresistance protein (MRP1 и MRP2), glutathione-S-transferase Pi (GST π), (*Wang B.*, *Schaich M.*, *Ohsawa M.*, *Hsu CH.*, *Lin JC.*, *Moureau-Zabotto L.*), т.нр. Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Традиционните методи за детекция на МЛР включват имунохистохимия, Northern/Western blot, флуо-цитометрия, PCR, но те не дават информация за динамичната функция на MDR-протеините *in vivo*. (*Xiao-Yi Duan*).

Нуклеарно-медицинските метаболитни тумор-изобрязващи методи дават възможност за нагледяване на МЛР (E.Piperkova, K. Timcheva et al., Tzonevska A et al.). В това отношение отдавна е известна ролята на някои радиофармацевтици, използвани рутинно в нуклеарно-медицинската практика като туморотропни агенти и които са същевременно субстрати на същите мембрани транспортери.

99m Tc-MIBI (Methoxy-isobutyl-isonitrile) и 99m Tc-TF (Tetrofosmin) са сред най-често използваните туморотропни радиофармацевтични препарати (ТТРФП) в съвременната гама-фotonна хибридна (SPECT/CT) нуклеарно-медицинска диагностика. Аналогично на редица химиотерапевтични средства, те са субстрати на мембранные протеини (Pgp, MRP), кодирани от гена за множествена лекарствена резистентност (MDR1 - multidrug resistance gene 1), функционира-

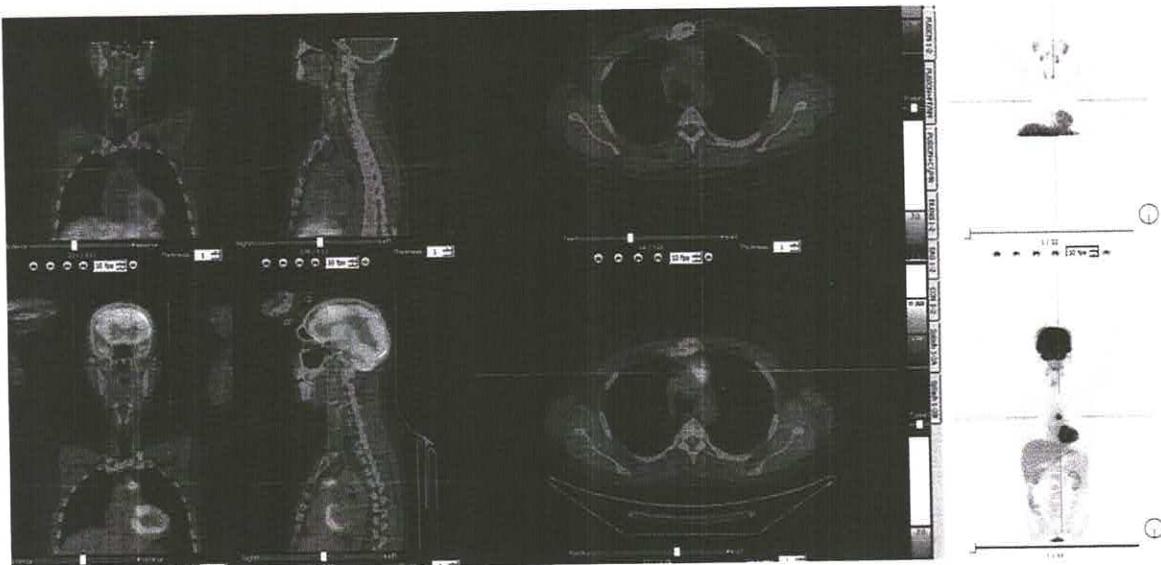
щи като „изхвърлящи“ помпи (напр. антрациклинови химиотерапевтици) според механизма им на преминаване на клетъчната и митохондриална мембрани, с натрупването им в енергийните митохондриални депа в клетките (Вж Фиг. 1, глава13.1 - Нуклеарно-медицинска метаболитна образна диагностика в онкологията) постъпване в клетките (*Del Vecchio S*, *Ballinger JR*,*Crankshaw CL*). Те се явяват „образни биомаркери“ за клетъчния метаболизъм на туморите (*Dizdarevic S*). В сравнителни проучвания двата РРП показват различен метаболизъм и афинитет към транспортерите (*Kobayashi M*), като могат да се използват със сходен успех в изобразяването на МЛР, но се счита, че не бива да се използват взаимозаменяемо в проследяването (*Ballinger J. 2001*). Чрез използване идентичните механизми на включване и „изхвърляне“ на лекарствените средства и MIBI/TF от клетките е възможна предлечебната, **неинвазивна нуклеарно-медицинска оценка на бъдещия ефект от прилаганото лечение**. Получава се фалшиво-негативен образ за тумора, но истински позитивен за наличие на лекарствена резистентност (*E. Пиперкова 1997*).

Установена в проучвания е обратната зависимост между серумните нива на Pgp и фиксацията на MIBI (*Kostakoglu 1998*)*(KaoCH 2001)* и възможността за сцинтиграфското *in vivo* определяне на свръхекспресията на Pgp, като се посочва, че MIBI-сцинтиграфията може по-рано и по-точно от останалите прогностични фактори да предскаже отговора на лечението (*Liang JA 2002*). При данни за недостатъчна фиксация/бързо „измиване“ на ТТРФ, клиницистът би могъл да бъде насочен да промени терапевтичната схема с т.н.ар. non-cross-resistant лекарствени средства (*Tulviste 2006*) или да се направи опит за възвръщане на чувствителността на туморите към лекарствените средства, съответно натрупване на ^{99m}Tc -MIBI/TF във витални лезии (*Kathawala RJ 2015*)*(Saraswathy M 2013)*. Недос-

татъчната фиксация на MIBI или бързото „измиване“ се свързват също и с възможна свръхексресия на анти-апоптозния ген *Bcl-2*. При проучвания на рака на млечната жлеза се установява зависимост между степента на натрупване (СН) на ^{99m}Tc -MIBI/TF в туморните огнища и отговора на химиотерапията (ХТ), като СН в лезиите, показали пълен отговор след неоадювантна ХТ се оказва значително по-висока от тази на лезиите с непълен отговор (*E. Пиперкова 2008*).

MIBI е използван в изобразяване на МЛР при редица онкологични заболявания, освен при рака на млечната жлеза, като белодобен карцином (*Mohan H*), мозъчни тумори (*Bleichner-Perez S*) (*Sasajima T*), стомашен карцином (*Kawata K.*), тумори на глава и шия (*Mubashar M*), хепатоцелуларен карцином (*Wang H, 2004*), хематологични неоплазии (*Kostakoglu L. 2002*). Проучванията при малигнените лимфоми показват, че при липсващо включване на ТТРФ в туморния обем или бързото му „измиване“ при повторно сканиране, верифицирано чрез определяне и на полуколичествени параметри (*Moorin RE 2004*), химиочувствителността е значително намалена до отсъстваща със съответно сигнificantno по-ниска преживяемост на болните (*Lazarowsk iA. 2006*) (*Shih WJ 1998*). При проследяване на терапевтичния отговор е възможно и съпоставяне на хибридните нуклеарно-медицински технологии ^{99m}Tc -MIBI/TF-SPECT/CT и ^{18}F -FDG-PET/CT, като техния дискрепанс би могъл да насочи към наличие на МЛР. (Фиг.2).

При пациенти с мултиплън миелом с прогресия при рестадиране се установява значително по-висок индекс на „измиване“ на MIBI, отколкото при пациентите в ремисия. Съответно свободната от заболяване преживяемост е значително по-добра при нисък индекс на „измиване“ (*Pace L.*).



Фиг.2: ^{99m}Tc -TF-SPECT/CT (горе) и ^{18}F -FDG-PET/CT (долу) при рестадиране на пациент с лимфом на Ходжкин (нодуларна склероза, IIIБ КС) след проведена комплексна терапия (ХТ, ЛТ на медиастинум, АКМТ), без данни за достигане на клинична ремисия. SPECT/CT показва минимална до липсваща фиксация на туморотропния РРП (червена стрелка) в метаболитно-активната на PET медиастинална формация (зелена стрелка), насочваща към наличие на МЛР (Чавдарова Л. Мултимодална нуклеарно-медицинска диагностика при малигнени лимфоми. Дисертационен труд. 2017г.)

При белодробен карцином чувствителността, специфичността и точността на ^{99m}Tc -MIBI за идентифициране на пациенти с добър отговор на химиотерапията са съответно 94%, 90% и 92% (*Mohan H.*).

Разработени са и други РФП за SPECT и PET като субстрати или инхибитори на различни ABC-транспортери (Табл.1). Провеждани са и редица проучвания с т.нр. модулатори на Pgp и MRP, в опити да се преодолее МЛР. Обещаващи резултати е показал подходът с двуетапно функционално изобразяване, използвайки Pgp-радиолиганди – преди и след приложение на Pgp-инхибитори (*Kannan P.*). Поради токсичност или фармакокинетично взаимодействие с химиотерапевтичите обаче, те не намират приложение в широката практика. В постгеномната ера на индивидуализираната медицина, с установяване на различни генни по-

лиморфизми, считани до голяма степен за отговорни за недостатъчния успех до момента, продължава разработването на нови агенти, насочени към ABC-транспортерите, целящи преодоляване на МЛР.

Функционалното нуклеарно-медицинско изобразяване с помощта на гама-фотонни туморотропни радиофармацевтици остава на разположение като неинвазивен, винаги наличен, ефективен и финансово-атрактивен подход за детекция на МЛР, с помощта на който може да се избегне неефективно и токсично за пациента лечение.

Таблица 1: SPECT и PET ABC субстрати (s) и инхибитори (i) и тяхната връзка с гените (адапт. от *Dizdarevic S, Peters AM. Imaging of multidrug resistance in cancer. Cancer Imaging. 2011;11(1):1-8.*)

SPECT and PET ABC substrates (s) and inhibitors (i) and their relationships to genes

Imaging modality	Radiopharmaceuticals	ABC transporter	Gene symbol
SPECT	$[^{99m}\text{Tc}]$ MIBI (s)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	MRP1,2 BCRP	ABCC1,2	
	$[^{99m}\text{Tc}]$ Tetrofosmin (s)	ABCG2	
	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)	
	MRP1,2	ABCC1,2	
	$[^{99m}\text{Tc}]$ HIDA (s)	MRP1,2	ABCC1,2
PET and microPET (μ)	$[^{67}\text{Ga}]$ 3-ethoxy- ENBDMPI (s)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	MRP1	ABCC1	
	$[^{94m}\text{Tc}]$ MIBI (s, μ)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	MRP1,2	ABCC1,2	
		BCRP	ABCG2
	$[^{11}\text{C}]$ Colchicine (i, μ)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	$[^{11}\text{C}]$ Verapamil (i)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	$[^{11}\text{C}]$ Loperamide (i)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	$[^{11}\text{C}]$ Paclitaxel (i, μ)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	$[^{11}\text{C}]$ Daunorubicin (i, μ)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	$4-[^{18}\text{F}]$ Fluoropaclitaxel (i, μ)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	$[^{11}\text{C}]$ Tariquidar (i, μ)	P-gp	ABCB1 (<i>mdrl</i>)
	$[^{68}\text{Ga}]$ 3-ethoxy-ENBDMPI (s)	P-gp, MRP1	ABCB1 (<i>mdrl</i>);ABCC1
	$N-[^{11}\text{C}]$ Acetyl leukotriene E4 (s)	MRP 2	ABCC2

Прилагането на адекватен ТТРФ препарат позволява изобразяване на лекарствената резистентност към определени химиотерапевтици, таргетни медикаменти, както и нейното преодоляване, което ще доведе до индивидуализиран подбор на съвременните лекарствени схеми за противотумарна терапия, а и възможности за нейното радикализиране.

Литература:

1. Zahreddine H, Borden KL. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Front Pharmacol.* 2013;4:28.
2. Nagengast W, Oude Munnink T, Dijkers E, et al. Multidrug resistance in oncology and beyond: from imaging of drug efflux pumps to cellular drug targets. *Methods Mol Biol.* 2010;596:15–31.
3. Wang BL, Zhai HY, Chen BY, et al. Clinical relationship between MDR1 gene and gallbladder cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; 3:296–299.
4. Schaich M, Soucek S, Thiede C, et al. SHG AML96 Study Group: MDR1 and MRP1 gene expression are independent predictors for treatment outcome in adult acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2005; 128:324–332.
5. Ohsawa M, Ikura Y, Fukushima H, et al. Immunohistochemical expression of multidrug resistance proteins as a predictor of poor response to chemotherapy and prognosis in patients with nodal diffuse large B-cell lymphoma. *Oncology* 2005; 68:422–431.
6. Hsu CH, Chen CL, Hong RL, et al. Prognostic value of multidrug resistance 1, glutathione-S-transferase-pi and p53 in advanced nasopharyngeal carcinoma treated with systemic chemotherapy. *Oncology*. 2002; 62:305–312.
7. Lin JC, Chang SY, Hsieh DS, et al. The association of Id-1, MIF and GSTpi with acquired drug resistance in hormone independent prostate cancer cells. The association of Id-1, MIF and GSTpi with acquired drug resistance in hormone independent prostate cancer cells. *Oncol Rep* 2005; 13:983–988.
8. Moureau-Zabotto L, Ricci S, Lefranc JP, et al. Prognostic impact of multidrug resistance gene expression on the management of breast cancer in the context of adjuvant therapy based on a series of 171 patients. *Br J Cancer* 2006; 94:473–80.
9. Duan XY, Wang JS, Liu M, Guo YM. Technetium-99m-hexamis-2-methoxyisobutylisonitrile scintigraphy and multidrug resistance-related protein expression in human primary lung cancer. *Ann Nucl Med* 2008; 22:49–55.
10. Del Vecchio S and Salvatore M. 99mTc-MIBI in the evaluation of breast cancer biology. *Eur J NMMI*. 2004, Suppl.1: 88-96.
11. Ballinger JR, Bannerman J, Boxen I, et al. Technetium-99m-Tetrofosmin as a Substrate for P-Glycoprotein: In Vitro Studies in Multidrug-Resistant Breast Tumor Cells. *J Nucl Med*. 1996; 37:1578–1582
12. Crankshaw CL, Marmion M, Luker GD, et al. Novel technetium (III)-Q complexes for functional imaging of multidrug resistance (MDR1)P-glyc. *J Nucl Med*. 1999; 39(1):77-86.
13. Dizdarevic S, Peters AM. Imaging of multidrug resistance in cancer. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):1–8.
14. Kobayashi M, Tsujiuchi T, Okui Y, et al. Different Efflux Transporter Affinity and Metabolism of 99mTc-2-Methoxyisobutylisonitrile and 99mTc-Tetrofosmin for Multidrug Resistance Monitoring in Cancer. *Pharm Res*. 2018; 36(1):18.
15. Ballinger J. 99mTc-tetrofosmin for functional imaging of P-glycoprotein modulation in vivo. *J Clin Pharmacol*. 2001;39:47.
16. Пиперкова Е, Тимчева К. Диагностиране на множествена лекарствена резистентност чрез 99mTc-MIBI сцинтиграфия. Рентг/радиол. 1997, 36(3):28-31.
17. Kostakoglu L, Guc D, Canpinar H, et al. P-glycoprotein expression by technetium-99m-MIBI scintigraphy in hematologic malignancy. *J Nucl Med*. 1998; 39(7):1191–7.
18. Kao CH, Tsai SC, Wang JJ, et al. Evaluation of chemotherapy response using technetium-99m-*sestamibi* scintigraphy in untreated adult malignant lymphomas and comparison with other prognosis factors: a preliminary report. *Int J Cancer*. 2001; 95(4):228–31.
19. Liang JA, Shiau YC, Yang SN, et al. Prediction of chemotherapy response in untreated malignant lymphomas using technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scan: comparison with P-glycoprotein expression and other prognostic factors. A preliminary report. *Jpn J Clin Oncol*. 2002; 32(4):140–5.
20. Tulviste S. New developments in lymphoma and Hodgkin's disease research. 2006. Nova Scinece Publishers, Inc. New York. ISBN 1-60021-158-5.
21. Kathawala RJ, Gupta P, Ashby CR Jr, et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade. *Drug Resist Updat*. 2015; 18:1–17.
22. Saraswathy M, Gong S. Different strategies to overcome multidrug resistance in cancer. *Biotechnol Adv*. 2013; 31(8):1397–407.
23. Пиперкова, Е. Приноси на функционалното нуклеарно-медицинско туморно изобразяване при болни с рак на млечната жлеза. Дисертация (ДМН). София, 2008.
24. Mohan H, Miles K. Cost-effectiveness of 99mTc-sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2009; 50:376–81.
25. Bleichner-Perez S, Le Jeune F, Dubois F, Steinling M. 99mTc-MIBI brain SPECT as an indicator of the

- chemotherapy response of recurrent, primary brain tumors.* Nucl Med Commun. 2007, 28:888–94.
26. Sasajima T, Shimada N, Naitoh Y, et al. *99mTc-MIBI imaging for prediction of therapeutic effects of second-generation MDR1 inhibitors in malignant brain tumors.* Int J Cancer. 2007, 121:2637–45.
 27. Kawata K, Kanai M, Sasada T, et al. *Usefulness of 99mTc-sestamibi scintigraphy in suggesting the therapeutic effect of chemotherapy against gastric cancer.* Clin Cancer Res. 2004;10:3788–93. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-1072-3.
 28. Mubashar M, Harrington K, Chaudhary K, et al. *Differential effects of toremifene on doxorubicin, vinblastine and Tc-99m-sestamibi in P-glycoprotein-expressing breast and head and neck cancer cell lines.* Acta Oncol. 2004;43:443–52.
 29. Wang H, Chen X, Qiu F. *Correlation of expression of multidrug resistance protein and messenger RNA with 99mTc-methoxyisobutyl isonitrile (MIBI) imaging in patients with hepatocellular carcinoma.* World J Gastroenterol. 2004, 10:1281–5.
 30. Kostakoglu L. *Noninvasive detection of multidrug resistance in patients with hematological malignancies: are we there yet?* Clin Lymphoma. 2002, 2:242–8.
 31. Moorin RE, Davison A, Turner JH. *Optimization of technetium-99m sestamibi single-photon emission tomography to define multidrug resistance with confidence.* Nucl Med Commun 2004; 25(10):1039-1048.Lazarowski A, Dupont J, Fernández J et al. *99mTechnetium-SESTAMIBI uptake in malignant lymphomas. Correlation with chemotherapy response.* Lymphat Res Biol. 2006, 4(1):23-8.
 32. Shih WJ, Rastogi A, Stipp V, et al. *Tc-99m MIBI thoracic SPECT for the detection of intrathoracic tumor masses.* Clin Nucl Med. 1998, 23(9):594-600.
 33. Чавдарова Л. Мултимодална нуклеарно-медицинска диагностика при малигнени лимфоми. Дисертационен труд. 2017.
 34. Pace L, Catalano L, Del Vecchio S, et al. *Washout of [99mTc] sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with multiple myeloma.* Q J Nucl Med Mol Imaging. 2005, 49:281–5.
 35. Kannan P, John C, Zoghbi S, et al. *Imaging the function of P-glycoprotein with radiotracers: pharmacokinetics and in vivo applications.* Clin Pharmacol Ther. 2009, 86:368–77.