

---

---

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

---

УДК: 618.19-006.6-07

## МАММОСЦИНТИГРАФИЯ С $^{199}\text{Tl}$ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Тицкая, В.И. Чернов, Е.М. Слонимская, И.Г. Синилкин

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»  
634028, Россия, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: TicksayaAA@oncology.tomsk.ru*

Проведена оценка эффективности маммосцинтиграфии (МСГ) с  $^{199}\text{Tl}$  в диагностике первичной опухоли молочной железы и регионарной распространенности процесса. В исследование включено 100 больных раком молочной железы  $T_{1-4}N_{0-2}M_0$  и 20 пациенток с доброкачественными образованиями молочных желез. Маммосцинтиграфическое исследование с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом проведено 61 больной раком молочной железы (РМЖ), 39 больным РМЖ и всем пациенткам с доброкачественными образованиями молочных желез исследование выполнялось с  $^{199}\text{Tl}$ . При маммосцинтиграфии доброкачественных новообразованиях специфичность метода составила 100 %. У больных РМЖ при исследовании с  $^{199}\text{Tl}$  очаги гиперфиксации индикатора в молочных железах визуализировались у 94,8 % пациенток, при использовании  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрила – у 93,4 %. При размерах новообразования менее 10 мм в группе с  $^{199}\text{Tl}$  (n=6) патологическое включение препарата в железе было выявлено в 66 %, в группе с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом – в 60 %. Опухоли размером более 10 мм и опухолевые узлы при вторичной отечно-инфильтративной форме РМЖ визуализировались в 100 % наблюдений как при исследовании с  $^{199}\text{Tl}$ , так и с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом. Мультицентричный рост опухоли был диагностирован у 6 (66,6%) из 9 больных при проведении исследования с  $^{199}\text{Tl}$ , в группе с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом у – 6 (46,1%) из 13 больных. Чувствительность МСГ с  $^{199}\text{Tl}$  в выявлении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов составила 60 %, с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом – 93,1 %.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммосцинтиграфия,  $^{199}\text{Tl}$ .

### МАММОСЦИНТИГРАФИЯ С $^{199}\text{Tl}$ FOR BREAST CANCER DETECTION

A.A. Titskaya, V.I. Chernov, E.M. Slonimskaya, I.G. Sinilkin  
*Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS*

The purpose of the study was to assess the efficacy of mammoscintigraphy with  $^{199}\text{Tl}$  for detection of primary breast cancer and regional disease advance. A total of 120 women were included into the study. Out of them, there were 100 patients with  $T_{1-4}N_{0-2}M_0$  breast cancer and 20 patients with benign breast tumors. Sixty-one patients with breast cancer underwent mammoscintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (740 MBq). Thirty-nine patients with breast cancer and all patients with benign breast tumors received  $^{199}\text{Tl}$  (185 MBq). The E.CAM 180 (Siemens), double-head gamma-camera equipped with parallel, low energy, high resolution collimators for  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI and high energy collimators for  $^{199}\text{Tl}$  was used. Mammoscintigraphy with  $^{199}\text{Tl}$  showed no pathological radiotracer uptake in all patients with benign breast tumors indicating 100% specificity of this diagnostic method. For breast cancer patients, increased radiotracer accumulation in the breast was visualized in 94.8 % patients who underwent  $^{199}\text{Tl}$  mammoscintigraphy and in 93.4 % patients who received  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI. For lesions less than 10 mm in size, pathological radiotracer accumulation in the breast was detected in 66 % patients receiving  $^{199}\text{Tl}$  (n=6) and in 60 % patients receiving  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (n=5). Tumors more than 10 mm in size were visualized in 100 % of cases using both  $^{199}\text{Tl}$  and  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. For inflammatory breast cancer, tumor nodules were visualized in all cases using both  $^{199}\text{Tl}$  and  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI. Multicentric tumor growth was diagnosed in 6 of 9 (66.6 %) patients with  $^{199}\text{Tl}$  and in 6 of 13 (46.1 %) patients with  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI. Thus, sensitivity of mammoscintigraphy with  $^{199}\text{Tl}$  for detection of metastatic regional lymph nodes was 60 % and sensitivity of mammoscintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI was 93.1 %.

Key words: breast cancer, mammoscintigraphy,  $^{199}\text{Tl}$ .

Выбор адекватной тактики лечения и отдаленные результаты лечения при раке молочной железы (РМЖ) в значительной мере определяются точностью диагностики как первичной опухоли, так и регионарной распространенности процесса [1]. Обладая не менее высокой чув-

ствительностью в постановке диагноза РМЖ, по сравнению с рентгеновской маммографией или магнитно-резонансной томографией, методы радионуклидной диагностики выгодно отличаются высокой специфичностью [1, 7, 11]. С 1970-х годов XX века для радионуклидной диагностики

РМЖ используются такие радиофармпрепараты (РФП), как Галлий-67 ( $^{67}\text{Ga}$ -цитрат), соединения индия ( $^{111}\text{In}$  и  $^{113\text{m}}\text{In}$ ), фосфор ( $^{32}\text{P}$  и  $^{34}\text{P}$ ), фосфатные соединения Технеция-99м ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПФ). Тем не менее большинство из них характеризуются либо неприемлемыми физическими параметрами – высокой лучевой нагрузкой на критические органы, низким качеством получаемого изображения, либо низкой специфичностью и чувствительностью при проведении исследования.

Одним из наиболее изученных и широко используемых радионуклидов в диагностике злокачественных опухолей молочной железы является  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил (МИБИ). Маммосцинтиграфия (МСГ) с этим индикатором характеризуется достаточно высокой чувствительностью, достигая 100 % при визуализации пальпируемых опухолей, однако специфичность данного метода недостаточно высока, которая, по данным разных авторов, колеблется от 85 до 94 % [9, 14].

С середины 80-х годов прошлого столетия для визуализации опухолевой ткани стал применяться  $^{201}\text{Tl}$ . Механизм накопления этого изотопа клетками организма связан с тем, что он является биологическим аналогом калия [10]. Поскольку злокачественная опухоль отличается интенсивным энергетическим обменом,  $^{201}\text{Tl}$  активно накапливается в опухолевом очаге [12, 13]. В экспериментальных исследованиях было показано, что  $^{201}\text{Tl}$  характеризуется наиболее высоким индексом накопления в злокачественных новообразованиях молочной железы по сравнению с другими РФП [13]. Основным недостатком этого нуклида является длительный период полураспада – 72 ч, что приводит к высокой лучевой нагрузке на все тело пациента и критические органы и ограничивает возможность проведения повторных исследований у одного больного, например при оценке эффективности проводимой химиотерапии.

Указанных недостатков лишен другой изотоп таллия –  $^{199}\text{Tl}$ . Есть немало работ, посвященных использованию этого радионуклида для перфузионной сцинтиграфии миокарда. Механизм накопления его в клетках аналогичен  $^{201}\text{Tl}$ . Однако  $^{199}\text{Tl}$  является короткоживущим изотопом с периодом полураспада 7,4 ч, что значительно

снижает лучевую нагрузку на тело пациента и критические органы. При анализе лучевых нагрузок на органы второй группы радиочувствительности (ПДД до 150 мЗв) было показано, что  $^{199}\text{Tl}$  оказывает на них в 3,6–15,5 раза меньшую радиационную нагрузку, чем  $^{201}\text{Tl}$ . Экспозиционная доза облучения критических органов при использовании  $^{199}\text{Tl}$  – в 4–15 раз ниже, чем при сцинтиграфии с  $^{201}\text{Tl}$ , что позволяет проводить сцинтиграфическое исследование с  $^{199}\text{Tl}$  до 5 раз в год у одного и того же пациента [2, 3]. Однако анализ доступной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что в настоящее время исследования, посвященные изучению возможностей  $^{199}\text{Tl}$  при радионуклидной диагностике РМЖ, не выполняются.

Таким образом, целью настоящего исследования явился анализ диагностической эффективности МСГ с  $^{199}\text{Tl}$  в оценке распространенности первичной опухоли молочной железы и состояния зон регионарного метастазирования.

### Материалы и методы

В исследование включено 120 женщин с заболеваниями молочных желез, находившихся на лечении в НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН. Из них у 100 больных диагностирован РМЖ  $\text{T}_{1-4}\text{N}_{0-2}\text{M}_0$  и у 20 пациенток – доброкачественные образования молочных желез, из них в 4 случаях – фиброзно-кистозная мастопатия, в 16 – фиброаденома молочной железы.

Помимо стандартных исследований, таких как маммография, ультразвуковое исследование, пистолетная биопсия, всем пациенткам проводилась маммосцинтиграфия: 61 пациентке с РМЖ  $\text{T}_{1-4}\text{N}_{0-2}\text{M}_0$  проводилось исследование с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом, 39 больным РМЖ  $\text{T}_{1-4}\text{N}_{0-2}\text{M}_0$  и всем пациенткам с доброкачественными образованиями молочных желез МСГ выполнялась с  $^{199}\text{Tl}$ . Все больные РМЖ получали комбинированное лечение, которое предполагало обязательное выполнение хирургического вмешательства в объеме радикальной мастэктомии или резекции молочной железы с лимфаденэктомией, последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием операционного материала. Пациенткам с доброкачественными опухолями молочных

Таблица

**Результаты маммосцинтиграфического исследования с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом и  $^{199}\text{Tl}$  у больных раком молочной железы**

Характеристика опухолевого процесса	Количество больных, абс.ч. (%)	
	$^{199}\text{Tl}$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил
Опухоли менее 10 мм	4 из 6 (66 %)	3 из 5 (60 %)
Опухоли более 10 мм	33 из 33 (100 %)	56 из 56 (100 %)
Вторичная отечно-инфильтративная форма опухоли	3 из 3 (100 %)	7 из 7 (100 %)
Мультицентричный рост опухоли	6 из 9 (66,6 %)	6 из 13 (46,1 %)
Метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов	15 из 25 (60 %)	27 из 29 (93,1 %)
Метастатическое поражение пекторальных, подключичных, подлопаточных лимфоузлов	2 из 5 (40 %)	5 из 6 (83,3 %)
Общая чувствительность по первичному очагу	37 из 39 (94,8 %)	59 из 61 (93,4 %)

желез выполнялись секторальные резекции также с морфологическим исследованием операционного материала.

Маммосцинтиграфию проводили на гамма-камере E.SAM 180 фирмы «Siemens» (Германия). Исследование с  $^{199}\text{Tl}$  выполняли с использованием высокоэнергетических коллиматоров для энергии 360 КэВ, с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом использовали коллиматоры для энергии 140 КэВ. Радиофармпрепарат вводили в вену стопы, при невозможности – в локтевую вену руки, противоположной стороне заболевания:  $^{199}\text{Tl}$  в дозе 260 МБк,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил – 740 МБк. Через 15–20 мин и 2 ч после введения РФП выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) грудной клетки.

Во время исследования пациентка находилась в положении «лежа на спине» с поднятыми за голову руками. В поле зрения детектора входили грудная клетка с молочными железами, аксиллярные области, миокард. Проводилась запись 32 проекций (каждая по 30 сек) в матрицу 64x64 пиксела без аппаратного увеличения. Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной системы E.Soft фирмы «Siemens» (Германия) и получением трехмерного изображения грудной клетки, сагиттальных, поперечных и коронарных срезов.

Оценка томографических сканов проводилась визуально. Анализировалось состояние молочных желез, над- и подключичных, аксиллярных и парастернальных зон лимфооттока. Сравнивались изображения контралатеральных

областей, при этом патологическими считались асимметричные участки гиперфиксации РФП. На основании полученных данных определялась чувствительность МСГ с  $^{199}\text{Tl}$  и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом, специфичность исследования оценивалась только в группе с  $^{199}\text{Tl}$ .

#### Результаты и обсуждение

При проведении МСГ ни у одной пациентки с доброкачественными заболеваниями патологического включения  $^{199}\text{Tl}$  в проекции молочных желез и грудной клетки выявлено не было. Несмотря на то, что группа больных была невелика (n=20), полученные данные свидетельствуют о 100 % специфичности  $^{199}\text{Tl}$  при выполнении МСГ.

У больных РМЖ при исследовании с  $^{199}\text{Tl}$  очаги гиперфиксации индикатора в молочных железах визуализировались у 37 (94,8 %) из 39 пациенток. Аналогичная картина наблюдалась и при использовании  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрила – опухоль определялась у 59 (93,4 %) из 61 пациентки (таблица).

При размерах новообразования менее 10 мм в группе с  $^{199}\text{Tl}$  (n=6) патологическое включение препарата в железе было выявлено у четырех больных, что составило 66 % (рис. 1), в группе с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом (n=5) у трех пациенток – 60 %. Следует отметить, что минимальный размер опухоли, выявленной при МСГ как с  $^{199}\text{Tl}$ , так и с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом, составил 6 мм (по результатам УЗИ). В одном наблюдении при РМГ и УЗИ объемное образование определялось лишь в виде скопления кальцинатов (рис. 2). По ре-

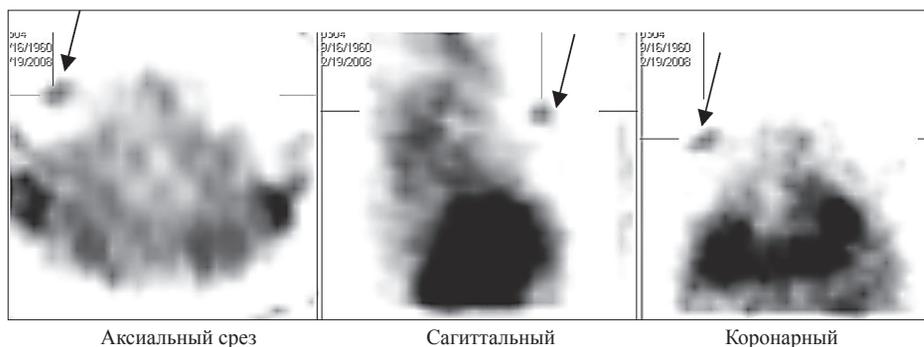


Рис. 1. Маммосцинтиграфия с  $^{199}\text{Tl}$  у больной раком правой молочной железы  $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$  ( $\text{T}_1 - 9$  мм)

зультатам исследования оказалось, что опухоли размером более 10 мм визуализировались в 100 % случаев как при использовании  $^{199}\text{Tl}$ , так и при применении  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрила.

Значительные сложности, как правило, представляет диагностика вторичной отечно-инфильтративной формы РМЖ. Полученные нами результаты позволили дифференцировать отдельные опухолевые узлы на фоне измененных тканей молочной железы во всех наблюдениях как при исследовании с  $^{199}\text{Tl}$ , так и с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом (рис. 3).

Немаловажным моментом в диагностике РМЖ является выявление мультицентричной

формы роста опухоли. В исследовании данный вариант РМЖ был диагностирован у 6 (66,6 %) из 9 больных при проведении исследования с  $^{199}\text{Tl}$  (рис. 4), тогда как в группе с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом показатель был несколько ниже – 6 (46,1 %) из 13 больных ( $p \geq 0,05$ ).

Также проведена оценка регионарной распространенности опухолевого процесса. Оказалось, что при проведении исследования с  $^{199}\text{Tl}$  патологическое включение РФП в проекции подмышечных лимфатических узлов было выявлено у 15 (60 %) из 25 пациенток с верифицированными метастазами (рис. 5). Более высокий результат был получен при исследовании

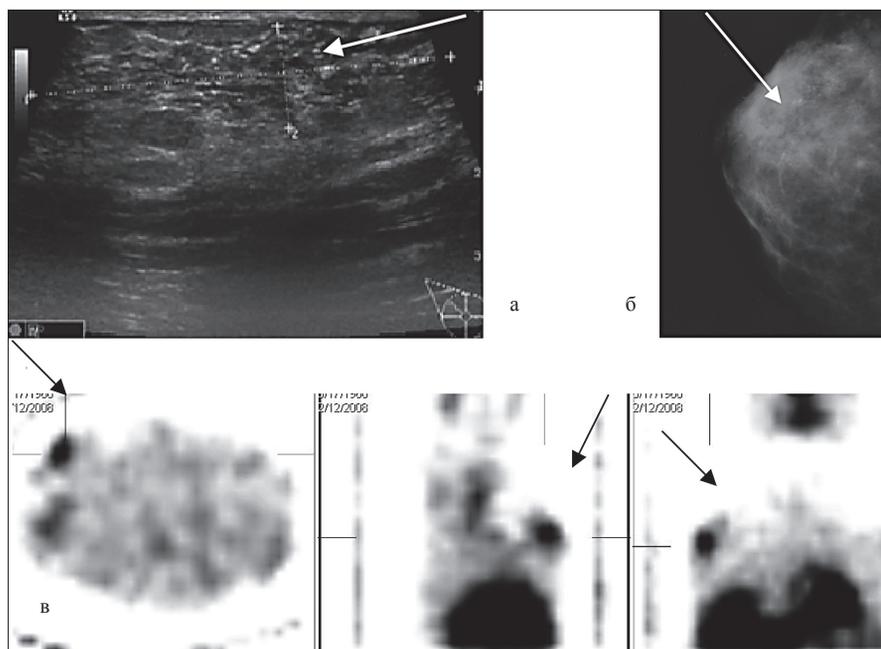


Рис. 2. Рак правой молочной железы  $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$ , проявляющегося кальцинатами: а – сонограмма, б – рентгеновская маммограмма, в – маммосцинтиграмма с  $^{199}\text{Tl}$



узлов пекторальной, подключичной и подлопаточной области. При проведении исследования с  $^{199}\text{Tl}$  только у 2 из 5 пациенток определялись патологические изменения в проекции пекторальных и подключичных лимфоузлов (рис. 6). В итоге, чувствительность МСГ с  $^{199}\text{Tl}$  в выявлении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов составила 60 %, с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрилом – 93,1 %.

Таким образом, первый опыт применения  $^{199}\text{Tl}$  для визуализации злокачественных опухолей молочной железы свидетельствует о том, что данный РФП может быть использован для диагностики РМЖ. Полученные нами данные свидетельствуют о 100 % специфичности МСГ с  $^{199}\text{Tl}$ , что выгодно отличает этот радионуклид от широко используемого  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрила [6, 9, 14]. Кроме этого,  $^{199}\text{Tl}$  показал более высокую, чем  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил, чувствительность в выявлении новообразований небольших размеров (менее 10 мм) и мультицентричного характера роста опухоли.

Немаловажным преимуществом является и тот факт, что использование  $^{199}\text{Tl}$  для скintiграфического исследования молочных желез позволяет снизить лучевую нагрузку на пациентов. Так, экспозиционная доза на все тело при использовании  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ составляет 3,3 мЗв, а для  $^{199}\text{Tl}$  – 1,75 мЗв.

Несмотря на перечисленные положительные характеристики  $^{199}\text{Tl}$  следует отметить и его отрицательные стороны. Производство этого РФП осуществляется с использованием циклотрона и отличается высокой стоимостью по сравнению с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , который является генераторным радионуклидом. Кроме того, полученные нами данные продемонстрировали довольно низкие показатели чувствительности в выявлении пораженных лимфатических узлов, что значительно ухудшает диагностическую эффективность МСГ с  $^{199}\text{Tl}$  в оценке регионарной распространенности

РМЖ. Тем не менее  $^{199}\text{Tl}$  является перспективным радиофармпрепаратом для диагностики злокачественных опухолей молочной железы, уточнение его места в алгоритме обследования больных РМЖ требует проведения дальнейших исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А.М., Тютин Л.А., Толстанов М.С. Применение ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой в клинической онкологии // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 5. С. 563–573.
2. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г. Перфузионная скintiграфия с  $^{199}\text{Tl}$  хлоридом в эксперименте // Медицинская радиология. 1988. № 3. С. 13–16.
3. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Скintiграфия миокарда в ядерной кардиологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1997. 276 с.
4. Одицов С.В., Крючкова О.В., Виноградова Н.Н. Диагностика первично-множественного рака молочной железы // Российский онкологический журнал. 2004. № 1. С. 33–37.
5. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Прокопенко С.П. Новые технические возможности маммографии третьего тысячелетия // Вестник рентгенологии. 2001. № 1. С. 62–64.
6. Ряннель Ю.Э. Опухолевая аккумуляция и клинико-диагностическое использование  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксинизобутилизонитрила ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрила) при раке молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1999. 21 с.
7. Aziz A., Hashmi R., Ogawa Y. et al. Tc-99m – MIBI scintimammography; SPECT versus planar imaging // Cancer Bioter. Radiopharm. 1999. Vol. 14, № 6. P. 495–500.
8. Chiu M.L., Kronauge J.F., Pivnicka-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of Hexakis (2-Methoxyisobutyl isonitri)l technetium (I) in cultured mouse fibroblasts // J. Nuc. Med. 1990. Vol. 31. P. 1646–1653.
9. Kim S.J., Bae Y.T., Lee J.S. et al. Diagnostic performances of double-phase Tc-99m MIBI scintimammography in patients with indeterminate ultrasound findings: visual and quantitative analyses // Ann. Nucl. Med. 2007. Vol. 21, № 3. P. 145–150.
10. Koizumi K., Toyama K., Araki T. Uptake of Tc-99m tetrafosmin, Tc-99m MIBI and  $^{201}\text{Tl}$  in tumour cell line // J. Nuc. Med. 1996. Vol. 37. P. 1551–1556.
11. Kuhl C.K. MRI of the breast cancer // Eur. Radiol. 2000. Vol. 10. P. 46–58.
12. Sehweil A., McKillop J.H., Milroy R. et al.  $^{201}\text{Tl}$  scintigraphy in the staging of lung cancer, breast cancer and lymphoma // Nucl. Med. Commun. 1990. Vol. 11, № 4. P. 263–269.
13. Spencer R.P. Tumour-seeking radiopharmaceuticals: nature and mechanisms // Nuclear Medicine. 1994. № 2. P. 649–662.
14. Ussov W.Yu., Riannel J.E., Michailovic J.M. et al. Quantification of breast cancer blood flow in absolute units using Rutland-Patlak analysis of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MIBI uptake // Reviews in Nucl. Med. Countries of Central and East Europe. 1999. Vol. 2, № 2. P. 36–44.

Поступила 1.07.08