

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В НИИ ОНКОЛОГИИ ТОМСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РАМН

С.А. Величко, Е.М. Слонимская, В.Ю. Усов,
М.А. Цесарский, И.Г. Фролова, А.А. Тицкая

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

Рак молочной железы (РМЖ) занимает сегодня лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения, представляя огромную медицинскую и социальную проблему [1]. Большое значение в оценке прогноза заболевания и для определения оптимальной тактики лечения имеет своевременная и адекватная диагностика степени распространенности опухолевого процесса [3, 5]. В то же время инструментальные методы исследования молочной железы, несмотря на постоянное совершенствование диагностических методик и технологической базы, имеют ряд недостатков, ограничивающих их клиническое использование. Особый интерес в настоящее время вызывает внедрение методик, не только визуализирующих анатомическую структуру молочной железы, но и определяющих изменения показателей отдельных биофизических или биохимических процессов, возникающих при развитии заболеваний. Одним из таких методов является изотопная диагностика, позволяющая оценивать в комплексе первичную опухоль РМЖ, распространенность заболевания и ряд его биологических особенностей [4, 6].

В последние годы в онкосцинтиграфии появился новый радиофармпрепарат (РФП) - Тс-метокси-изобутил-изонитрил (^{99m}Tc -МИБИ), первоначально разработанный для оценки миокардиальной перфузии [2]. Проведенные в 1992-1995 гг. исследования установили факт накопления препарата в первичной опухоли рака молочной железы и регионарных лимфатических узлах, пораженных метастазами [4].

Однако на настоящий момент многие клинические аспекты применения ^{99m}Tc -МИБИ при РМЖ остаются неизученными. Между тем в России компанией "Диамед" (Москва) выпускается

препарат МИБИ под коммерческим названием Технетрил, не уступающий по радиофармакологическим характеристикам зарубежным аналогам.

Целью нашего исследования является изучение биокинетики ^{99m}Tc -Технетрила и оценка возможностей его клинко-диагностического использования у больных раком молочной железы.

С 1995 по 2000 г. маммосцинтиграфическое обследование в НИИ онкологии ТНЦ РАМН по поводу заболеваний молочной железы прошли около 300 пациенток: с дисгормональными пролиферативными процессами - 59 (19,7%), с воспалительными заболеваниями — 10 (3,4%), 213 (70,8%) больных раком молочной железы (из них 178 — с узловыми формами, девять — с рецидивами РМЖ). Контрольную группу составили 18 женщин (6,1%), не имевших патологии молочной железы.

Основная группа включала больных с узловыми формами РМЖ. Большинство представляли больные со II и III ст. процесса. Опухоли размером до 2,0 см (Т) составили 21,3% всех исследованных злокачественных новообразований, у 62,4% пациенток заболевание имело местнораспространенный характер (N₂), у 14% были определены отдаленные метастазы (M₁). По результатам цитологического исследования выявлено преобладание рака с умеренной степенью дифференцировки (47,7%). По данным послеоперационного морфологического исследования преимущественно наблюдался инфильтративный дольковый рак (77%).

Препарат ^{99m}Tc -Технетрил готовился, как предписано производителем (ВО "Изотоп"⁷¹, Россия), и вводился болюсно в локтевую вену руки, противоположной стороне поражения, в дозе 370-555 МБк. Сцинтиграфическое исследование

проводилось на томографической гамма-камере Gemini-700 (производство США, 1987) большого поля зрения (аппаратные установки гамма-камеры: энергетический пик 140 КэВ, ширина окна 20% (по 14 КэВ в обе стороны от пика, симметрично) с использованием низкоэнергетического коллиматора общего разрешения. Запись велась на диск специализированной скинтиграфической компьютерной системы "СЦИНТИ 4.2" (ВНИИМП, г. Москва, Россия).

Нами проводился анализ кинетики накопления РФП в первичной опухоли РМЖ по данным динамической скинтиграфии молочных желез с ^{99m}Tc -Технетрилом. Динамическое исследование проводилось при различных вариантах положения пациентки как покадровая запись в течение 20 мин с частотой 1 кадр/15 с. Одновременно с интервалом в 30 с отбирались пробы крови, которые впоследствии радиометрировались. На основе данных динамической скинтиграфии проводился расчет фракции экстракции ^{99m}Tc -Технетрила опухолевой тканью из крови методом математической свертки (у 54 больных) и расчет кровотока в первичной опухоли РМЖ в абсолютных единицах по модифицированной методике Рутланда—Патлака (у 33 больных РМЖ).

Для выявления первичной опухоли РМЖ и оценки степени регионарной распространенности процесса использовались два метода исследования: планарная маммаскintiграфия (МСГ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ). С целью разработки оптимальной методики выявления первичной опухоли РМЖ и оценки регионарной распространенности процесса планарная МСГ проводилась при нескольких положениях пациентки, с записью целого ряда проекций (боковых, передних, косых) в различных технических режимах (с изменением матрицы и времени записи проекций, различным аппаратным увеличением — нормальным, увеличенным и двойным).

Томографическое исследование проводилось сразу после планарной скинтиграфии также с использованием нескольких вариантов положения пациентки и различных параметров записи: половинным и полным радиусом оборота детектора, с записью 32 и 64 проекций, с использованием различной матрицы и времени записи. По данным планарных проекций восстанавливались анатомически ориентированные ак-

сиальные, фронтальные и сагиттальные срезы распределения РФП в структурах молочной железы и грудной клетки.

При обработке данных и планарной МСГ и ОЭКТ проводилось качественное описание изображений по определенным критериям, количественная оценка накопления РФП с расчетом индексов накопления и расчет диагностических показателей методов.

При анализе данных динамической скинтиграфии установлено, что накопление ^{99m}Tc -Технетрила в первичной опухоли РМЖ появлялось визуально в первые десять секунд после введения РФП, носило очаговый характер и было значительно выше, чем в нормальных тканях.

Фракция экстракции препарата рассчитывалась по величинам кривых "активность - время" клиренса РФП из крови и накопления РФП в первичной опухоли РМЖ путем математической свертки с получением так называемой кривой задержки РФП в опухоли. Установлено, что фракция захвата ^{99m}Tc -Технетрила злокачественной опухолью была значительно выше, чем у здоровых женщин и пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы, составляла в среднем $0,4 \pm 0,07$ и не зависела от стадии заболевания. Высокая фракция экстракции, быстрый клиренс из крови ($T_{1/2} < 5$ мин) и отсутствие перераспределения и вымывания РФП позволили нам считать ^{99m}Tc -Технетрил маркером опухолевого кровотока.

Сопоставление результатов исследования в различных вариантах укладки пациенток и разными параметрами записи позволило разработать оптимальную методику комбинированной планарной МСГ в пяти проекциях (LL, RL, Ant, LAO, RAO). Было установлено, что съемка передней и косых проекций должна проводиться в положении больных лежа на спине с отведенными за голову руками в нормальном аппаратном увеличении, а запись боковых проекций должна проводиться в положении пациенток лежа на животе, со свободно свешенной исследуемой железой, в двойном увеличении — за счет этого достигается изолированное изображение органа. Такое комбинированное исследование позволило обеспечить получение наиболее полной информации о первичной опухоли РМЖ, оценить регионарную распространенность процесса, а также создать максимальную комфортность для пациенток в процессе проведения исследования.

Анализ полученных планарных скинтиграмм показал, что только для злокачественной опухоли характерным было повышенное очаговое накопление ^{99m}Tc -Технетрила, в большинстве случаев с достаточно четкими контурами.

Визуальные характеристики были подтверждены количественными показателями аккумуляции РФП - средние величины индексов накопления препарата в первичной опухоли РМЖ достоверно превышали показатели в контрольной группе и у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочной железы. При анализе изменений количественных показателей накопления ^{99m}Tc -Технетрила в первичной опухоли РМЖ в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса был выявлен прогрессивный рост средних групповых величин индекса "опухоль/миокард" при увеличении размеров опухоли от T_5 к T_1 , однако перекрытие областей распределения его величин между этими группами было практически полным.

При анализе показателей индекса в зависимости от метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N) выявлены достоверные значительные различия между пациентками без регионарных метастазов в лимфоузлы и больными с метастазами. При анализе показателей индекса только в зависимости от наличия отдаленных метастазов (M), достоверных различий между группами больных РМЖ с M_0 и M_1 не выявлено.

Таким образом, при оценке величин индекса в зависимости от наличия метастатической распространенности РМЖ обнаружено достоверное различие между больными РМЖ с метастазами (N_1, M_{0-1}) и без них (N_0, M_0), причем у больных с индексом "опухоль/миокард" $> 0,22$ регионарные и/или отдаленные метастазы были выявлены во всех случаях. Это, несомненно, имеет важное значение для определения адекватной тактики лечения и сроков динамического наблюдения больных РМЖ.

Поскольку результаты динамического исследования позволили считать ^{99m}Tc -Технетрил маркером опухолевого кровотока, для нас представляло интерес определить, существует ли взаимосвязь между величинами количественного индекса накопления РФП "опухоль/миокард" и показателями кровотока в первичной опухоли РМЖ в абсолютных единицах. Мы рассчитали опухолевый кровоток по модифицированному нами методу Рутланда — Патлака у 33 больных РМЖ. Показатели кровотока в первичной опу-

холи РМЖ варьировали от 7,85 до 31,12 мл/мин/100 см³ (среднее значение $17,27 \pm 7,59$). При сопоставлении величин опухолевого кровотока в абсолютных единицах и значений индекса "опухоль/миокард" в первичной опухоли РМЖ выявлено, что корреляция между показателями носила высоко достоверный и практически линейный характер ($R=0,93$), т.е. индекс "опухоль/миокард" является патофизиологически обоснованным параметром, адекватно отражающим уровень кровотока в опухоли.

Таким образом, полученные данные позволили считать количественные показатели накопления РФП клинически важными параметрами, учет которых дает возможность определять вероятность метастатической распространенности процесса и более адекватно осуществлять лечение.

Для метастазов РМЖ в регионарные лимфоузлы при планарной МСГ также характерным было очаговое накопление ^{99m}Tc -Технетрила, однако определяемое значительно менее четко по сравнению с первичной опухолью.

Анализ диагностических показателей показал, что планарная маммаскintiграфия с ^{99m}Tc -Технетрилом является эффективным методом выявления первичной опухоли молочной железы с увеличением показателей чувствительности в соответствии с размерами новообразований (при T_1 - 75%, T_2 - 96,4%, T_3 - 97-8% и T_4 - 100%), с высокой специфичностью (93,5%), точностью и предсказательной ценностью положительного результата в 96,8% наблюдений. В оценке метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов при РМЖ, несмотря на высокую специфичность (92,5%), чувствительность планарной МСГ оказалась значительно ниже показателей, полученных в выявлении первичной опухоли (62,6%).

При сопоставлении диагностических показателей планарной МСГ и ОЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в диагностике РМЖ выявлено, что чувствительность ОЭКТ в выявлении первичного узла при T_1 выше, чем при планарной МСГ (86,4% и 75%, соответственно), и сопоставима с чувствительностью планарной МСГ при больших размерах опухоли (T_3) - 98,7% и 97,7%, соответственно. В то же время ОЭКТ обладает гораздо более низкой специфичностью (75%).

ОЭКТ оказалась более информативной по сравнению с планарной МСГ в оценке регионарной распространенности РМЖ при сопос-

таких показателях специфичности - 96,4% и 95,4%, соответственно. Метод обладает гораздо большей чувствительностью в выявлении метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов (81,6% и 62,1%, соответственно).

Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ диагностических возможностей планарной МСГ и ОЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом показал, что эти методики не являются конкурентными, а в пределах одного скинтиграфического исследования молочной железы взаимно дополняют друг друга. Планарная МСГ более информативна в выявлении первичной опухоли РМЖ. ОЭКТ имеет значительно более высокую чувствительность в диагностике регионарных метастазов. Поэтому с клинической точки зрения оптимальным является комплексное исследование, включающее в себя как планарную МСГ, так и ОЭКТ, что позволяет получить наиболее полную информацию о процессе: определить его характер и степень распространенности, рассчитать опухолевый кровоток.

Учитывая, что около 95% пациенток с РМЖ в предоперационном периоде подвергаются неоадъювантной химиотерапии, были высказаны предположения о возможности использования маммосцинтиграфии в качестве метода контроля за состоянием первичной опухоли в ходе химиотерапевтического лечения.

Нами было обследовано 27 пациенток с РМЖ. По размерам первичного очага больные распределились следующим образом: больные с T₁ стадией составили 62,5%, T₂ - 25% и T₄ - 12,5%. У большинства пациенток заболевание носило местнораспространенный характер (N₁₋₂ - 95,8%), в 4,25% наблюдений были выявлены отдаленные метастазы. Помимо рутинных исследований (клинического осмотра, маммографии, УЗИ и пункционной биопсии), всем больным выполнялась планарная маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc-Технетрилом до и после первого курса химиотерапии и перед оперативным вмешательством после завершения всех (2-4) курсов химиотерапии.

Параллельно выполнялась доплеровская ультразвуковая сонография. После первого курса химиотерапии в 36% случаев не было отмечено какой-либо динамики при маммосцинтиграфическом исследовании. В 27% случаев наблюдалось снижение интенсивности накопления РФП в опухоли, в 37% отмечалось усиление интенсивности

накопления РФП наряду с увеличением индекса "опухоль/миокард", что было расценено как проявление местной воспалительной реакции под воздействием химиопрепаратов, поскольку при дальнейшем наблюдении в этой группе пациенток прогрессирования опухолевого процесса отмечено не было. При этом по данным ультразвуковой сонографии у этих пациенток какой-либо динамики со стороны опухолевого процесса отмечено не было. В предоперационном периоде по данным маммосцинтиграфии при оценке первичного опухолевого узла у большинства пациенток отмечалась положительная динамика (62%) в виде уменьшения размеров образования, снижения интенсивности накопления РФП в опухоли. Эти данные коррелировали с результатами доплеровской ультразвуковой сонографии.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc-Технетрилом является высокоинформативным методом диагностики РМЖ, который может быть включен в клинический алгоритм обследования больных с патологическими изменениями в ткани молочной железы и может использоваться в качестве метода оценки биологического состояния опухоли в ходе неоадъювантной химиотерапии.

Литература

1. Путинский А.Л. Рак молочной железы. Минск: Высшая школа, 1998. 95 с.
2. Усов В.Ю., Гарганеева А.А., Федоров А.Ю. и др. Количественная оценка кровотока миокарда в абсолютных единицах методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-Технетрилом (МИБИ). Методика и клиническая апробация при ИБС // Мед. радиология и радиац. безопасность. 1996. Т. 44, № 4. С. 30-36.
3. Харченко В.П., Фролов ИМ., Рожжва Н.И. и др. Возможности различных диагностических методов в оценке состояния подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. 1996. № 1. С. 20-24.
4. Alder L.P., Bakak G., Schur K.C. et al. Innovations in breast cancer imaging: PET for diagnosis and follow-up // Medscape Womens Health. 1998. Vol. 3, № 6. P. 5-11.
5. Soukhon Y.U., Fadeev N., Korytova L. et al. Comparative data of MR-Mammography, whole-body PET and scintigraphy for staging and prognosis of therapy in patients with breast cancer // Eur. J. Nuc. Med. 2001. Vol. 28. № 8. P. 97.
6. Tilling R., Links R., Untch M. et al. "F-FDG PET and ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a comparative study. Eur J. Med. 2001. Vol. 28, № 6. P. 711-720.

Поступила 10.04.04 I