

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**Н.А. СМЕРНОВА, А.А. НАЗАРОВ, Л.Э. ДЕЛЬГАДИЛЬО-КУЗНЕЦОВ,
В.И. ГРАЧЁВ**

Российский научный центр рентгенодиагностики

Отдел радиационной медицины, лаборатория радиоизотопной диагностики.

117997 Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Большую роль в структуре диагностики рака молочной железы играют скинтиграфические методы исследования. Эти методы существенно расширяют возможность дифференциального диагностического комплекса в установлении окончательного диагноза (4).

Одним из радионуклидных методов диагностики РМЖ является маммоскintiграфия (МСГ) с препаратами на основе химического элемента технеция. МСГ позволяет не только дифференцировать само злокачественное новообразование, но и оценить степень агрессивности данной опухоли (6).

Маммоскintiграфия с технетрилом является трудоёмким и достаточно дорогим методом исследования, но, несмотря на это, его использование в общем комплексе диагностики РМЖ позволяет сократить количество уточняющих инвазивных методик и минимизировать психологический стресс пациенток при осуществлении аспирационной биопсии.

В последнее время в сфере медицинских услуг появляется большое количество методов диагностики заболеваний молочной железы. Несмотря на это, рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем и в наиболее активных возрастных группах женщин (25 – 55 лет) занимает одно из первых мест среди причин смертности (1). Существующий диагностический комплекс диагностики молочной железы, используемый в полном объёме, удовлетворяет требованиям по своевременному выявлению рака молочной железы (2). Значимую роль в структуре этого комплекса играют скинтиграфические методы исследования молочных желез. Эти методы существенно расширяют возможность дифференциально-диагностического комплекса в установлении окончательного диагноза (4).

Одним из радионуклидных методов диагностики РМЖ является маммоскintiграфия с препаратами на основе химического элемента технеция. Скintiграфические исследования проводятся в специализированной лаборатории радиоизотопной диагностики с использованием компьютероскintiграфической системы (гамма-камеры). Отечественный препарат ^{99m}Tc -технетрил и его аналоги (^{99m}Tc - tetrafosmin, Tc -Q-12, ^{99m}Tc -MIBI) изначально были созданы для применения в кардиологии. С их помощью проводится исследование перфузии миокарда (3). В течение последних нескольких лет была выявлена и изучена их роль как туморотропных РФП (5). Такая специфичность препарата обусловлена его фармакинетикой. Экспериментальными исследованиями показано, что ^{99m}Tc -технетрил, как катионный комплекс технеция, пассивно диффундирует в цитоплазму клетки благодаря отрицательному трансмембранному потенциалу. Поскольку опухолевые клетки по сравнению с нормальными обладают более высоким трансмембранным потенциалом, это объясняет повышенное включение ^{99m}Tc -Технетрил в опухоль. Другим патофизиологическим механизмом, позволяющим визуализировать злокачественную опухоль с помощью ^{99m}Tc -Технетрил, является повышенное сосудобразование и увеличение показателей объёмного кровотока в опухоли. Таким образом, появляется возможность не только дифференцировать само злокачественное новообразование, но и оценить степень агрессивности данной опухоли (6).

Исходя из этого, определяются основные задачи маммоскintiграфии:

- выявление злокачественного характера новообразований молочной железы;
- выявление метастатической распространенности в регионарные лимфоузлы;
- оценка биологического состояния опухолевого узла.

Таким образом, сферой применения этого исследования является не только первичная диагностика РМЖ, но и инструментальный контроль эффективности проводимой химио- и лучевой терапии РМЖ на этапах комплексного лечения.

Показаниями к проведению скинтиграфического исследования молочных желез с ^{99m}Tc -Технетрилом являются:

- подозрение на рак молочной железы по данным клинико-рентгено-сонографического комплекса исследований;
- диагностика рецидива опухолей молочной железы.
- прогнозирование резистентности опухоли к химиотерапии;
- наблюдение за эффектом химиотерапии и лучевой терапии при раке молочной железы.

Противопоказанием для проведения маммоскintiграфии является:

- общее тяжелое состояние больного, затрудняющее выполнение необходимых манипуляций по введению РФП, укладке на процедурный стол, контролю физиологических отпавлений;
- беременность.

Период полураспада ^{99m}Tc - 6 часов. Препарат покидает организм преимущественно через гепатобиллиарный тракт и тонкий кишечник (40%) и в меньшем количестве - с мочой (22%).

Лучевая нагрузка при исследовании сопоставима с рентгеновской маммографией и составляет 2,5 мЗВ на одно введение.

Процедура состоит из следующих этапов:

- внутривенное введение РФП натошак или не менее чем через 4 часа после приема пищи (исключая чай и кофе). Вводимая активность составляет 555 МБк (15 мКи);
- этап накопления РФП в организме в течение 30 минут, что соответствует оптимальному соотношению содержания препарата в мягких тканях и в опухоли молочной железы;
- планарная полипозиционная скintiграфия (ППС) в трех стандартных проекциях (передняя и 2 боковые), которые могут быть дополнены косыми проекциями.

Пациентки размещаются лежа на спине с закинутыми за голову руками (для прямой проекции) и на животе, со свободно свешенной вниз молочной железой и отведенными вперед руками (для боковых проекций). Детектор должен быть максимально приближен к обследуемой железе. Общее время исследования - в среднем 30 минут.

Оценка проводится по скintiграммам с дисплея компьютерной системы и по цифровым данным о содержании радиофармпрепарата в исследуемых областях. Визуальная оценка заключается в выявлении очаговой патологии, локализации процесса, определении количества и размеров очагов поражения, а также других аномалий в накоплении и распределении РФП в мягких тканях молочных желез и по ходу лимфатических коллекторов. Оценка накопления РФП в самой железе и в проекции аксиллярных групп лимфатических узлов осуществляется по боковым скintiграммам. На скintiграммах в прямой проекции оцениваются над- и подключичные области лимфооттока. Учитывая ограничения ультразвукового метода в выявлении поражения парастеральных лимфоузлов, важным аспектом является возможность визуализации пораженных парастеральных лимфоузлов на дополнительных косых проекциях.

При работе с РФП мечеными ^{99m}Tc , исследование молочной железы выполняется на томографической гамма-камере большого поля зрения с коллиматором высокого разрешения для низких энергий гамма-излучения с фотопиком для ^{99m}Tc - 140 КэВ и ширине окна дискриминатора 15 - 20%. Качественное изображение органа на скintiграммах обеспечивается регистрацией 1000 килокаунтов для прямой проекции и 500 килокаунтов для боковых проекций. Общее накопление может варьироваться. Это связано с различным размером самих молочных желез и присутствием в поле изображения других органов. Важным критерием ограничения периода съёмки является общее накопление, приходящееся на изображение молочной железы и составляющее не менее 200 килокаунтов.

Основные параметры нормы и патологии. У пациентов без патологических изменений молочных желез включение РФП в ткань железы на скintiграммах имеет диффузно-равномерный характер, области регионарных лимфатических узлов в прямой и боковых проекциях не содержат дополнительных очагов накопления РФП. Содержание препарата в симметричных квадрантах обеих молочных желез одинаково в пределах погрешности измерения, скорость счета в рядом расположенных участках железы в норме отличается не более чем на 10% (рис.1).

При наличии злокачественных новообразований молочной железы на скintiграммах в передней и боковых проекциях определяются единичные или множественные очаги повышенного накопления РФП различной степени интенсивности (рис.2). В случаях инфильтрирующего роста очаг накопления РФП не имеет четких границ, размер патологического узла можно определить только приблизительно (рис.3). При экспансивно растущих формах рака молочной железы на скintiграммах определяется четко очерченный очаг накопления РФП округлой формы (рис.4).

Дополнительным признаком злокачественности и одновременно уточнением распространенности процесса является определение участков гиперфиксации РФП в зонах регионарного метастазирования рака молочной железы – различных группах лимфатических узлов. (рис.5) При узловой форме дисплазии молочных желез, сопровождающейся выраженной пролиферацией, в ряде случаев определяется неравномерное накопление РФП, однако оно не имеет четко выраженного очагового характера и менее интенсивно, по сравнению со сформировавшейся опухолью (рис.6). Гиперфиксация РФП в молочных железах также может иметь место при доброкачественных воспалительных процессах, однако накопление носит диффузный характер, захватывает большие участки ткани молочной железы и обязательно соотносится с клинической картиной.

Основным методом количественной характеристики патологического очага накопления ^{99m}Tc -Технетрила в молочной железе является расчет индексов очаг/фон и очаг/миокард, как соотношение среднего счета скинтиляций в соответствующих областях, при этом в качестве фона используется окружающая новообразование здоровая ткань. Индекс очаг/миокард отражает соотношение уровней кровотока в опухоли и в сердечной мышце, поскольку и для той и для другой ткани $\text{Tc}-^{99m}$ -Технетрил является маркером кровотока со сходными характеристиками кинетики (7). Проанализировав ряд случаев, мы пришли к выводу, что количественная характеристика очаг/миокард не может быть вполне адекватной. Оценка степени аномалии накопления РФП может осуществляться только по отношению к заведомо стандартизированному характеру накопления и распределения РФП. Условия жизнедеятельности, влияющие на состояние сердечно-сосудистой системы, у разных женщин могут существенно отличаться. Соответственно и базовый критерий уровня накопления РФП в миокарде может быть разным, и критерий соотношения очаг/миокард не всегда корректен. Более показательным является количественная оценка очаг/фон. При этом, при правильно приготовленном РФП значимым является превышение уровня РФП в очаге на 30% по отношению к неповрежденной ткани.

По нашим данным важной количественной характеристикой является скорость захвата РФП новообразованием. Динамическое наблюдение за накоплением РФП в опухоли позволяет судить об агрессивности данного новообразования. Эта информация чрезвычайно важна для контроля за эффективностью химио – и/или лучевого лечения.

Характер кинетики поглощения ^{99m}Tc -Технетрила в первичной опухоли подтверждает существование взаимосвязи между накоплением РФП в опухоли и степенью кровоснабжения опухоли в абсолютных единицах (мл/мин/100см³) с тенденцией к росту обоих показателей при увеличении размеров опухоли и степени распространенности процесса.

МСГ с ^{99m}Tc -Технетрилом может успешно применяться в оценке состояния первичной опухоли при химиотерапии рака молочной железы. Исследование выполняется до и

после окончания курса ПХТ. Эффективность проведенного лечения оценивается по снижению первоначальных показателей индекса «опухоль/фон» и по уменьшению объема опухолевого узла. Оценку эффективности терапии можно оценить и на ранних стадиях лечения. Для этого производится сравнение абсолютного накопления в очаге до начала проведения процедур и после проведения первых сеансов и/или циклов лечения. Для стандартизации сравнение производится по изображениям, нормализованным по общему счёту.

Учитывая, что каждый метод лучевой диагностики не является абсолютным и имеет свои ограничения, достоверным критерием диагностики рака молочной железы в целом ряде случаев остается только морфологическое заключение. Основным методом получения цитологического материала из пальпируемых образований является аспирационная биопсия обычной иглой со шприцем. Оценка точности морфологических исследований, по данным различных авторов, вариабельна и составляет 64-88%. Часто требуется проведение более сложных процедур с применением специального оборудования или диагностической секторальной резекции пациенткам. Применение скинтиграфического исследования молочных желез позволило в 12% наблюдений уточнить диагноз на дооперационном этапе и избежать ненужных инвазивных вмешательств.

Нами была проведена сравнительная оценка чувствительности и специфичности МСГ. Основным критерием для оценки специфичности было гистологическое подтверждение. Чувствительность метода оценивалась по отношению к размеру образования и стадии заболевания. В результате проведенной работы было выявлено, что чувствительность скинтимаммографии с ^{99m}Tc -Технетрилом при выявлении рака молочной железы зависит от стадии процесса и размера опухоли. При T1 (размеры до 2,0 см) этот показатель составляет 81%, при T2-T4 (размеры более 2,0 см) – 96,7%. Специфичность метода составляет 82,5% и 96,4% соответственно. Возможными причинами ошибочных заключений являются:

- ограничение в пространственном разрешении гамма-камер, которое даже в современных приборах не превышает 1 см;
- компрессия части молочной железы в случае неправильной укладки пациентки;
- нарушение норм приготовления РФП.

Для выявления метастатического поражения регионарных лимфоузлов при раке молочной железы чувствительность скинтиграфического метода составляет 62,1%, специфичность – 85,4% (14). Ложноположительные заключения могут быть обусловлены:

- аккумуляцией РФП в подмышечном лимфатическом узле вследствие подкожного попадания индикатора при его введении в локтевую вену;
- нормальной аккумуляцией РФП в ткани щитовидной железы, которая может ошибочно восприниматься как патологическое включение индикатора в лимфатический узел.

Опыт применения маммоскintiграфии с технетрилом в течение 2 лет с включением этого исследования в комплекс современных диагностических методов, дополняющих друг друга, позволил повысить эффективность диагностики заболеваний молочных желез с клиническими проявлениями до 94% и снизить необходимость в диагностических секторальных резекциях до 2%. Увеличилось количество установленного диагноза рака молочной железы в начальных стадиях: рака 1 стадии с 21% до 28%, 2 стадии с 34% до 40% за период с 2003 по 2005 гг.

Опыт применения маммоскintiграфии с технетрилом в течение 2 лет, с включением этого исследования в комплекс современных диагностических методов, дополняющих друг друга, позволил повысить эффективность диагностики заболеваний молочных желез с клиническими проявлениями до 94% и снизить необходимость в диагностических секторальных резекциях до 2%. Увеличилось количество установленного диагноза рака

молочной железы в начальных стадиях: рака 1 стадии с 21% до 28%, 2 стадии с 34% до 40% за период с 2003 по 2005 гг.

Несмотря на то, что маммосцинтиграфия с технетрилом является трудоёмким и достаточно дорогим методом исследования, его использование в общем комплексе диагностики РМЖ, позволяет сократить количество уточняющих инвазивных методик.

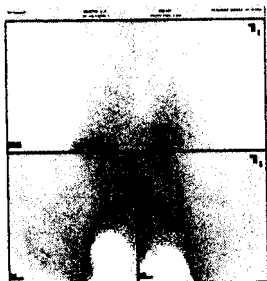


Рис.1. Содержание РФП в симметричных квадрантах обеих молочных желез у пациентов без патологических изменений.

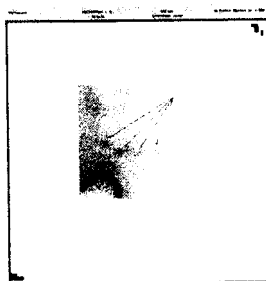


Рис.2 Множественные очаги повышенного накопления РФП.

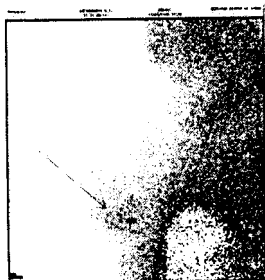


Рис.3. Очаг накопления РФП при инфильтрирующем росте злокачественного новообразования.

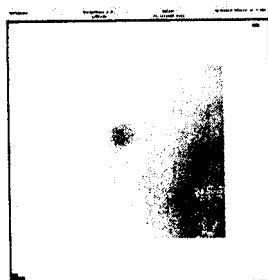


Рис.4. Очаг накопления РФП округлой формы при экспансивно растущих формах рака молочной железы.

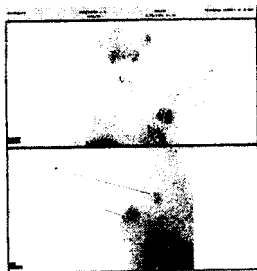


Рис.5. Участки гиперфиксации РФП в зонах регионарного метастазирования рака молочной железы.

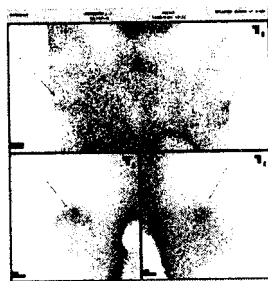


Рис.6. В правой молочной железе узловая форма дисплазии молочных желез – неравномерное накопление РФП. В левой – локальный очаг накопления.

Литература

1. Двойрин В.В., Аксель Е.М. Смертность от злокачественных новообразований населения России в 1990г//Вопросы онкологии. - 1992. № 4. - С.3-14.
2. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. М. СТРОМ. - 2000. - 112 с.
3. Stolfus J.C., Schwaiger M., Ziegler S. et al. Quantitative assessment of myocardial perfusion: is it of clinical relevance.//J.Nucl. Med. - 1996. - V.40 №1. - P. 76-84
4. Adler L.P., Bakale G., Schnur K.C. et al. innovations in breast cancer imaging: PET for diagnosis and follow-up // Medscape Womens Health. - 1998. - V.3. №6. - P. 5-11.
5. Scopinaro F., Schillaci O., Scarpini M. et al. Technetium-99m sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness//Eur. J.Nucl. Med. - 1994. - V.21. №9. - P.984-987.
6. Рянель Ю.Э. Опухолевая аккумуляция и клинико-диагностическое использование Тс99m-Технетрила при раке молочной железы: Автореферат. Дис. ... канд.мед. наук. Томск. - 1999. - 36с.
7. Усов В.Ю. Рянель Ю.Э., Медведева А.А. Величко С.А. и др. Маммосцинтиграфия с Тс99m-Технетрилом, в оценке состояния первичной опухоли при химиотерапии рака молочной железы//Медицинская визуализация - 2002. - №2. - С. 86 - 93.

NUCLEAR METHODS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CANCER OF THE MAMMARY GLAND.

N.A. SMIRNOVA, A.A. NAZAROV, L.H. DELGADILLO-KUZNETSOV,
V.I. GRACHEV

The Russian scientific center of radiology. Department of nuclear medicine, the laboratory of radioisotope diagnostics. 117997 Moscow, Profsoyuznaya str., 86

The large role in frame of diagnostics of breast cancer is played by tracer techniques of research. These methods essentially dilate an opportunity of a differential diagnostic complex in an establishment of the final diagnosis (4).

One of tracer techniques of diagnostics of breast cancer is mammoscintigraphy (MSG) with preparations on the basis of a chemical element Technetium. MSG allows not only to differentiate malignant neoplasm, but also to estimate a degree of aggression of the given tumour (6).

Mammoscintigraphy with MIBI is a labour-consuming and expensive enough method of research, but, despite of it, his use, in general, complex of diagnostics of breast cancer, allows to reduce quantity of diagnostic techniques and to minimize a psychological stress of the patient at exercise of an aspiration biopsy.