

Маммосцинтиграфия: краткий очерк современного клинического применения

В.Ю. Усов*, В. Обрадович**, Н.А. Костенников***

* Томский научный центр РАМН

** Институт ядерной медицины Сербского клинического центра, Белград

*** Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт
Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург

Маммосцинтиграфия – метод диагностики патологии молочной железы по визуальной картине распределения в ткани железы диагностических радиофармпрепаратов, обладающих повышенной тропностью к злокачественным новообразованиям молочной железы. Маммосцинтиграфия выполняется с помощью как гамма-камеры (планарного сканирования и эмиссионной гамма-томографии), так и методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).

Повышенное сродство радиофармпрепаратов для гамма-сцинтиграфии или ПЭТ к опухолевой ткани обычно обусловлено одним из следующих факторов:

– повышенной проницаемостью гистогематического барьера в опухоли, как правило в сочетании с более высокой плотностью клеток и более высокими васкуляризацией и кровотоком, чем в нормальной ткани [1–3];

– особенностями метаболизма опухолевой ткани – повышением активности мембранной $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ АТФ-азы, усилением поглощения глюкозы в ткани карциномы по сравнению со здоровой тканью [4];

– экспрессией на поверхности опухолевой клетки специфических антигенов и рецепторов [5, 6];

– усиленным синтезом белка в раковой клетке при пролиферации опухоли [7];

– явлениями дистрофии и повреждения клеток в ткани рака молочной железы, за счет чего, в частности, выше содержание свободного Ca^{2+} , продуктов повреждения клеток опухоли и межклеточного вещества [8].

Практически используемые радиофармпрепараты для маммосцинтиграфии представлены в табл. 1.

Наиболее широко используемым из них для гамма-сцинтиграфии на сегодня является $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил, а для клинических ПЭТ-исследований при раке молочной железы – ^{18}F -ФДГ. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмин оказался фактически полным аналогом ранее появившемуся и более дешевому $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилу и так и остался практически невостребованным. Определенный интерес представляет по-прежнему возможность использования для маммосцинтиграфии $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченых фосфатных комплексов, широко используемых для сцинтиграфии костей. Вероятно появление в практике в ближайшее время новых препаратов – по видимому, это будут меченые $^{99\text{m}}\text{Tc}$ агонисты рецепторов, экспрессируемых преимущественно или исключительно опухолевой клеткой, но не клетками нормальной ткани молочной железы. Наряду с препаратами, мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$, несомненный интерес представляло бы использование для сцинтиграфической диагностики патологии молочной железы также радиофармпрепаратов, меченых ^{123}I . Однако, к сожалению, пока в клинической практике маммосцинтиграфии соединения ^{123}I практически не используются, хотя имеются обнадеживающие сообщения о высокочувствительной визуализации активности рецепторов к эстрогенам с помощью их агонистов, меченых ^{123}I [6].

Для проведения маммосцинтиграфии обычно используются гамма-камеры с планарным детектором, однодетекторные (как правило) или двухдетекторные. Пространственное разрешение маммосцинтиграмм, достигаемое в повседневной практике, зависит не только от технических характеристик камеры и установленного на ней коллиматора (хотя необходимо использовать коллиматоры высо-

Таблица 1. Радиофармпрепараты, используемые в маммосцинтиграфии

Радиофармпрепарат	Механизм аккумуляции в опухоли	Аппаратура для детектирования	Производители радиофармпрепарата
^{99m}Tc -технетрил (метоксиизобутилизонитрил, МИБИ)*	Повышенный кровоток в опухоли, усиленная митохондриальная активность в опухолевых клетках	Гамма-камера	Диамед, Москва
^{99m}Tc -тетрафосмин	Близок к МИБИ	»	Amersham plc, Лондон, Англия
^{99m}Tc -пирофосфат, ^{99m}Tc -метилен-дифосфонат, другие полифосфаты, меченые ^{99m}Tc	Связывание со свободным Ca^{2+} и продуктами деградации цитоплазматического матрикса и межклеточного вещества	»	Диамед, Москва
^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ)	Аналог глюкозы. Включается в начальные стадии гликолиза, усиленного в опухолевой ткани	Позитронный эмиссионный томограф или гамма-камера с возможностями ПЭТ	Специализированный синтез по месту работы циклотрона — источника ^{18}F
$^{199}\text{Tl}^*$ и ^{201}Tl	Накапливается в ткани пропорционально активности тканевой АТФ-азы	Гамма-камера с низкоэнергетическим высокоразрешающим коллиматором	Производятся на циклотронах (ВО Изотоп); специализированные циклотроны НИИ ядерной физики в Петербурге, Москве, Томске, Обнинске.
^{111}In -пентреотид (Октреоскан)	Связывание с рецепторами соматостатина на поверхности опухолевой клетки	Гамма-камера со среднеэнергетическим высокоразрешающим коллиматором	Mallinckrodt Medical BV, Petten, Голландия
^{11}C -бутират*	Поглощение опухолевой клеткой без значительной метаболизации	Позитронный эмиссионный томограф или гамма-камера с возможностями ПЭТ	Специализированный синтез по месту циклотронного получения ^{11}C
^{11}C -метионин, ^{11}C -тирозин	Включается в синтез белка, как аминокислоты.	»	»

* Отечественные радиофармпрепараты, выпускаемые по оригинальным технологиям.

кого или особо высокого разрешения), но в первую очередь от расположения пациентки относительно детектора. Чем ближе к детектору находится исследуемая железа в каждом случае, тем визуально лучше изображение, тем выше диагностические показатели метода в конкретной лаборатории в целом. Относительно более удобными для маммосцинтиграфических исследований являются томографические гамма-камеры с детектором на кольцевидной раме (рис. 1а), что обеспечивает пациентке максимальное удобство при исследовании. Кроме обычных гамма-камер большого поля зрения, для маммосцинтиграфии используют-

ся гамма-камеры среднего поля зрения, составляющего обычно около 300×300 мм (рис. 1б), которые достаточно легки, подвижны и могут быть максимально приближены к пациентке. За счет компактности размещения и меньших размеров фотоэлектронных умножителей (ФЭУ), современных технических решений в обработке сигналов пространственное разрешение этих установок составляет до 2–3 мм, т.е. меньше, чем у “больших” гамма-камер, при равной или лучшей чувствительности [9]. Вероятно, новым техническим шагом вперед будет использование детекторов с позиционно-чувствительными ФЭУ [10], что позволит, кроме



Рис. 1. Гамма-камеры для маммосцинтиграфии. а – томографическая гамма-камера большого поля зрения с кольцевой рамой стойки (Nucline X-Ring). б – специализированная гамма-камера среднего поля зрения для маммосцинтиграфии (Nucline TH/45).

других преимуществ, сделать детектор достаточно легким и подвижным, максимально приближая его к исследуемой области.

Обычно маммосцинтиграфия выполняется следующим образом. Радиофармпрепарат ^{99m}Tc -технетрил (отечественная форма МИБИ производства Диамед, Москва) в дозе 370–540 МБк вводится в локтевую вену противоположной стороне заболевания руки, или в тыльную вену стопы. Последнее методически идеально, но не всегда возможно. Спустя 5–15 мин после инъекции выполняется полипозиционное сцинтиграфическое исследование грудной клетки в пяти проекциях: левая и правая боковые при положении пациентки лежа на животе, затем прямая, левая и правая передние косые, или аксиллярные, с отклонением детектора гамма-камеры от вертикали на 40° – 45° в соответствующую сторону и центровкой поля зрения на подмышечную область при положении лежа на спине. Запись каждой боковой проекции проводится в течение 4–5 мин в матрицу 128×128 , при аппаратном увеличении изображения вдвое. При записи боковых проекций используется также методика без увеличения в матрицу 256×256 в течение 7–10 мин [11], однако в этом случае качество визуализации молочных желез не лучше, а зачастую и хуже, хотя такая методика для технического исполнения чуть проще. При исследовании молочных желез в боковых проекциях пациентка размещается на сцинти-

графическом столе лежа на животе таким образом, чтобы выбранная для исследования молочная железа (ближняя к детектору) свободно свисала со стола гамма-камеры при сагитальном расположении детектора по отношению к исследуемой, с одновременным ее уплощением, как и при рентгеновской маммографии (рис. 2). При этом информативность метода оказывается наиболее высокой в связи с возможностью полного отделения железы от фона и максимального ее увеличения на экране, к которому она практически прижимается. Комфортность исследования для пациентки увеличивается при использовании специализированного сцинтиграфического стола или матраца с вырезками для фиксации молочных желез. По нашему опыту, для наиболее качественной диагностики желательнее проводить маммосцинтиграфию на 6–9-й день от начала менструации (т.е. при наименьшей функциональной активности железистой ткани).

При проведении ОЭКТ-маммосцинтиграфии на гамма-камерах с возможностями эмиссионной томографии необходимо в первую очередь получать достаточно высокий для достоверной реконструкции поперечных срезов счет сцинтилляций на планарных срезах, по которым затем осуществляется реконструкция. Необходима также запись числа проекций, достаточного для получения высокого разрешения на реконструированных поперечных томосрезах ОЭКТ, что зависит от исполь-

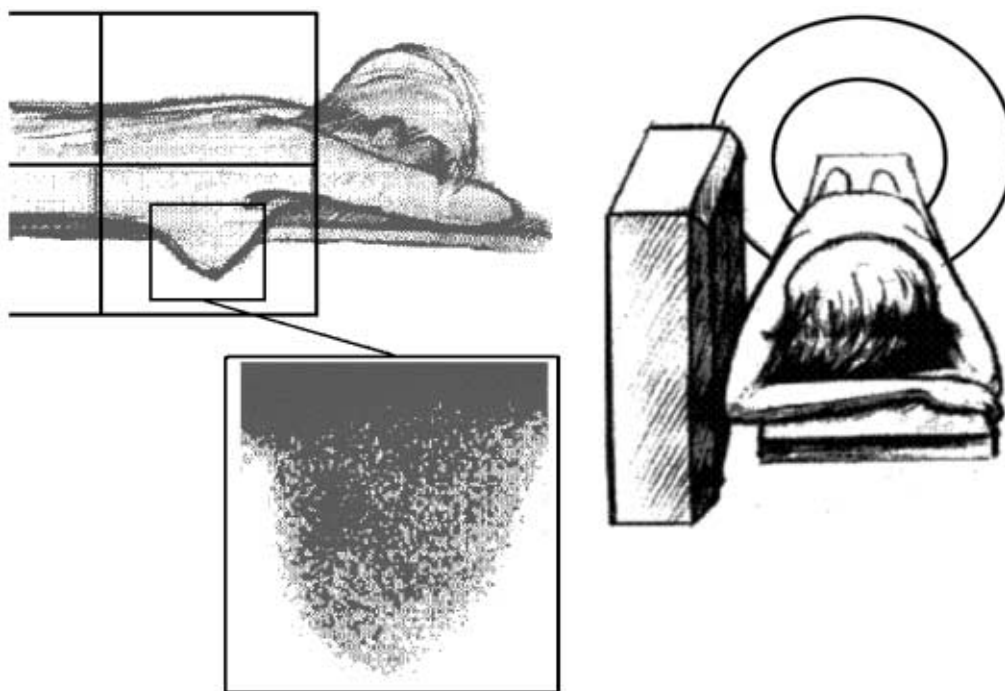


Рис. 2. Оптимальное положение пациентки относительно детектора гамма-камеры при маммосцинтиграфии.

зуемого алгоритма реконструкции и обычно указывается в руководствах пользователя к гамма-камерам и их компьютерным системам.

В повседневной работе при исследовании на однодетекторной гамма-камере с возможностью ОЭКТ оптимальный протокол для ОЭКТ-маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом включает в себя следующие важные особенности и параметры:

- используется томографическая гамма-камера большого поля зрения с высокоразрешающим коллиматором для энергии 140 КэВ при ширине окна дифференциального дискриминатора 15–20%;

- исследование начинается спустя 5–15 мин после внутривенного введения 370–540 МБк ^{99m}Tc -технетрила;

- записываются 64–128 планарных проекций на 180° оборота детектора вокруг грудной клетки спереди, в матрицу 128 × 128 или 64 × 64 пиксела, при времени записи по 20–30 с на проекцию. При этом, если позволяет конструкция гамма-камеры, предпочтительнее положение пациентки лежа на животе на специальном сцинтиграфическом столе;

- методом обратного проецирования или с использованием аналитических алгоритмов либо алгоритмов максимального сходства реконструируются аксиальные, фронтальные и сагиттальные срезы, полностью охватывающие

область молочных желез и грудной клетки. Если есть программа трехмерного представления данных с произвольной отсечкой фона, необходимо использовать ее для анализа распределения радиофармпрепарата в области опухоли молочной железы и грудной клетки в целом.

Для количественной характеристики патологического узлового включения ^{99m}Tc -технетрила в молочной железе общепринято используется индекс {опухоль/фон} или же {опухоль/миокард} как отношение среднего счета сцинтилляций в соответствующих областях. При расчете индекса {опухоль/фон} целесообразно выбирать область фона равной или близкой опухоли площади и на том же уровне относительно грудной стенки – так, чтобы минимизировать помехи от различной толщины слоев ткани молочной железы на разных уровнях.

Для документального представления маммосцинтиграмм на экране и на твердых носителях используются как черно-белые изображения (негативные или позитивные), так и различные варианты цветных кодировок интенсивности сцинтилляционного счета, принятые в ядерной медицине. При этом для корректного описания маммосцинтиграммы наиболее практичны размеры представления молочной железы на экране дисплея, близкие к 1/4–1/2 от реального анатомического размера органа или грудной клетки. Цветовые шкалы,

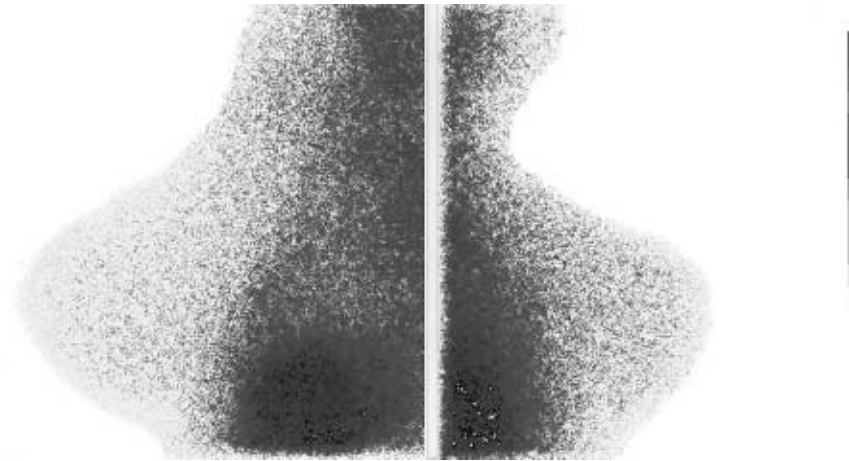


Рис. 3. Нормальные боковые маммосцинтиграммы с ^{99m}Tc-технетрилом пациентки без патологии молочных желез.



Рис. 4. Картина диффузно-неоднородного накопления ^{99m}Tc-технетрила в ткани молочной железы при фиброзно-кистозной мастопатии.

Рис. 5. Диффузно-неоднородное накопление ^{99m}Tc-технетрила в ткани молочной железы у пациентки без маммологической патологии в менструальный период.

используемые для представления маммосцинтиграмм, разнятся в зависимости от особенностей частных систем. Мы в основном используем позитивную черно-белую кодировку (фон – белый, максимум сцинтилляций – абсолютно черный).

В клинически здоровой молочной железе при исследовании на 6–10-й день менструального цикла сколько-нибудь интенсивного включения ^{99m}Tc-технетрила не наблюдается (рис. 3). При фиброзно-кистозной мастопатии

(рис. 4), а также у пациенток без патологии молочных желез во время менструации (рис. 5) отмечается усиленное диффузное накопление радиофармпрепарата, достаточно интенсивное, но без очаговости.

Для опухолевого поражения молочной железы характерно, как правило, очаговое патологическое включение (по типу “горячего узла”), интенсивность которого значительно превышает окружающий фон. Величины индексов накопления ^{99m}Tc-технетрила в ткани

Таблица 2. Количественные индексы накопления ^{99m}Tc-технетрила в первичной опухоли у больных раком молочной железы по данным планарной маммосцинтиграфии

Характер патологических изменений	Индексы накопления, М ± m	
	очаг/миокард	очаг/фон
Пациентки без патологии молочной железы (n = 16)	0,110 ± 0,010	1,010 ± 0,006
Фиброзно-кистозная мастопатия (n = 46)	0,170 ± 0,040 p < 0,01	1,260 ± 0,070 p < 0,005
Рак молочной железы (n = 161)	0,270 ± 0,010 p < 0,0005	1,780 ± 0,027 p < 0,0005

Примечание. p – достоверность различия по критерию Стьюдента в сравнении с нормой.

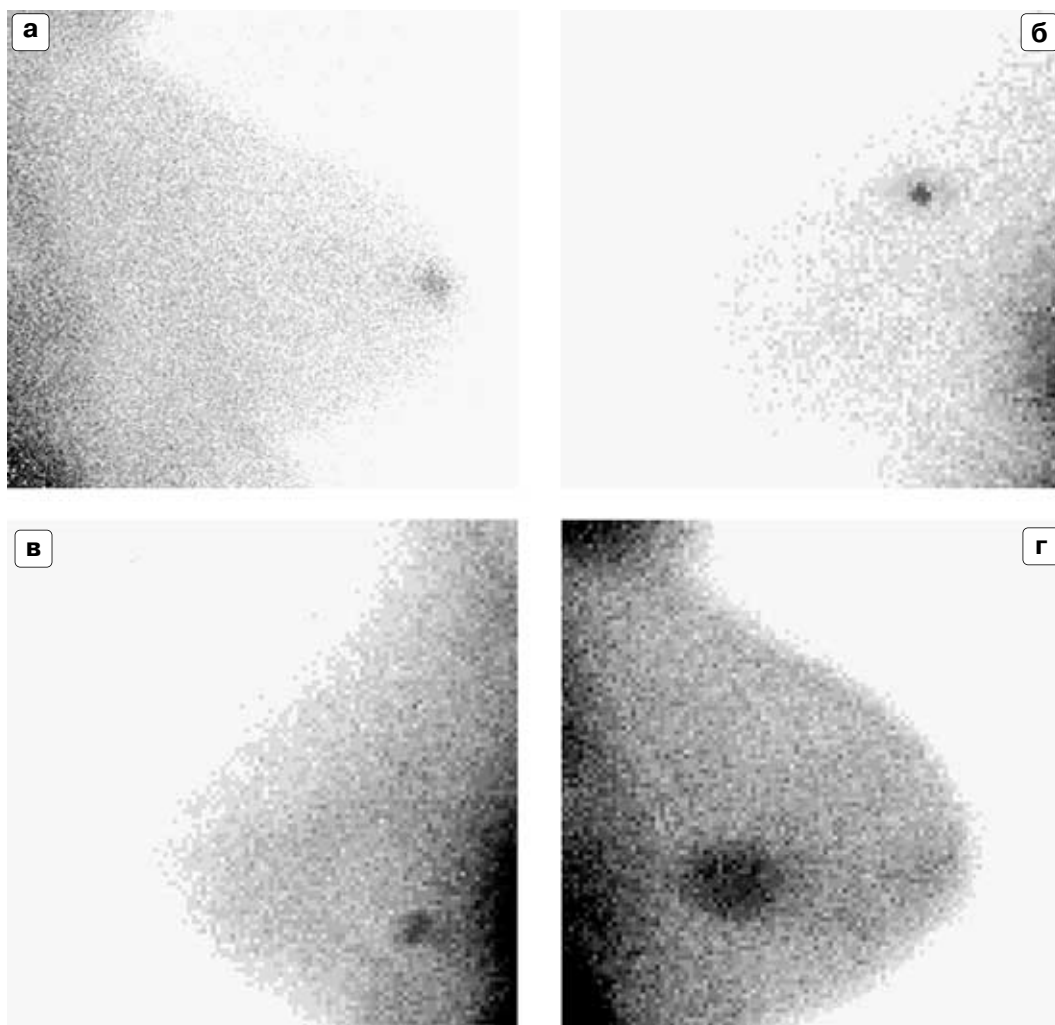


Рис. 6. Маммосцинтиграммы с ^{99m}Tc -технетрилом при различных размерах первичных опухолей молочной железы. а – узел карциномы молочной железы в области соска правой молочной железы размером 7×6 мм ($T1bN0M0$). б – узел лобулярного рака размером до 15 мм ($T1N2M0$) в верхнем наружном квадранте левой молочной железы. Обращает на себя внимание высокоинтенсивное включение ^{99m}Tc -технетрила в опухоль, типичное для новообразований с высокой вероятностью метастазирования. в – карцинома в нижнем наружном квадранте левой молочной железы размером до 25 мм ($T2N2M0$). г – опухоль до 48 мм на границе наружного и внутреннего нижних квадрантов правой молочной железы ($T3N2M0$).

опухолевого узла в среднем значительно выше, чем при фиброзно-кистозной мастопатии (табл. 2). При этом интенсивность включения, как правило, возрастает пропорционально размерам первичного узла. Это обеспечивает близкую к 100% чувствительность маммосцинтиграфии уже при стадиях $T1c$ – $T2$ (т.е. при опухоли более 2 см). Однако при опухолях менее 1 см и чувствительность, и предсказательное значение отрицательного результата резко снижаются, будучи около 50% [12]. Тем не менее, при любых размерах первичного узла маммосцинтиграфия за счет высокой специфичности позволяет, как правило, лучше, чем другой метод, оценить истинную распространенность

первичного поражения в толще ткани молочной железы.

Примеры маммосцинтиграфической картины при опухолях молочной железы различных размеров приведены на рис. 6. Диагностические показатели маммосцинтиграфии указывают не только на достаточно высокую чувствительность, но и на высокую специфичность этого метода, а следовательно и на высокую прогностическую ценность отрицательного заключения маммосцинтиграфии (табл. 3). Иными словами, отсутствие накопления радиофармпрепарата в исследуемом образовании указывает на вероятное отсутствие опухолевой жизнеспособной пролиферирующей

Таблица 3. Диагностические показатели (%) планарной и ОЭКТ-маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом в выявлении первичной опухоли молочной железы различных стадий

Диагностические показатели	Планарная маммосцинтиграфия с ^{99m} Tc-технетрилом	ОЭКТ-маммосцинтиграфия с ^{99m} Tc-технетрилом
Чувствительность при опухоли T1	75,0	86,4
Чувствительность при опухоли T2–T4	97,7	98,7
Специфичность	93,5	75,0
Диагностическая точность	93,5	90,1
Предсказательная ценность положительного результата	96,8	91,8
Предсказательная ценность отрицательного результата	86,8	84,4

Таблица 4. Результаты международных и национальных исследований диагностических показателей маммосцинтиграфии

Исследование и контингент	Чувствительность	Специфичность
Scorinago F. et al. (1997) [14]. 420 пациенток в составе межцентрового исследования чувствительности маммосцинтиграфии при раке молочной железы (Италия–Россия–Норвегия)	Пальпируемые узлы – 98%, непальпируемые узлы – 62%, T1a 26%; T1b 56%, T1c 95%, T2 96%	Пальпируемые узлы – 89%, непальпируемые узлы – 91%
Palmedo H. et al. (1998) [15]. Межцентровое европейское исследование (Германия–Италия–Франция–Бельгия–Англия–Швейцария). 246 пациенток с узловой патологией молочных желез	Пальпируемые узлы – 83%, непальпируемые узлы – 30%	Пальпируемые узлы – 91%
Aziz A. et al. (1999) [16]. 150 пациенток с узловой патологией молочной железы (Япония)	Планарная маммосцинтиграфия – 87,5%, ОЭКТ – 95%	Планарная маммосцинтиграфия – 85,7%, ОЭКТ – 84,5%
Sun S.S. et al. (2000) [17]. 32 пациентки с узловой патологией на фоне плотной молочной железы (Тайвань)	83%	88%
Imbriaco M. et al. (2001) [18]. 49 пациенток с узловой патологией молочной железы. В сравнении с динамической контрастированной МРТ	80% (динамическая контрастированная МРТ – 94%)	88% (динамическая контрастированная МРТ – 75%)
Mullero F. et al. (2000) [19]. 109 пациенток с рентгенологически плотной молочной железой. В сравнении с рентгеновской маммографией	88% (рентгеновская маммография – 81%)	90% (рентгеновская маммография – 28%)
Swikla J.V. et al. (2000) [20]. 63 пациентки с рецидивом рака молочной железы. В сравнении с рентгеновской маммографией	78% (рентгеновская маммография – 42%)	Не определялась в связи с особенностями контингента.

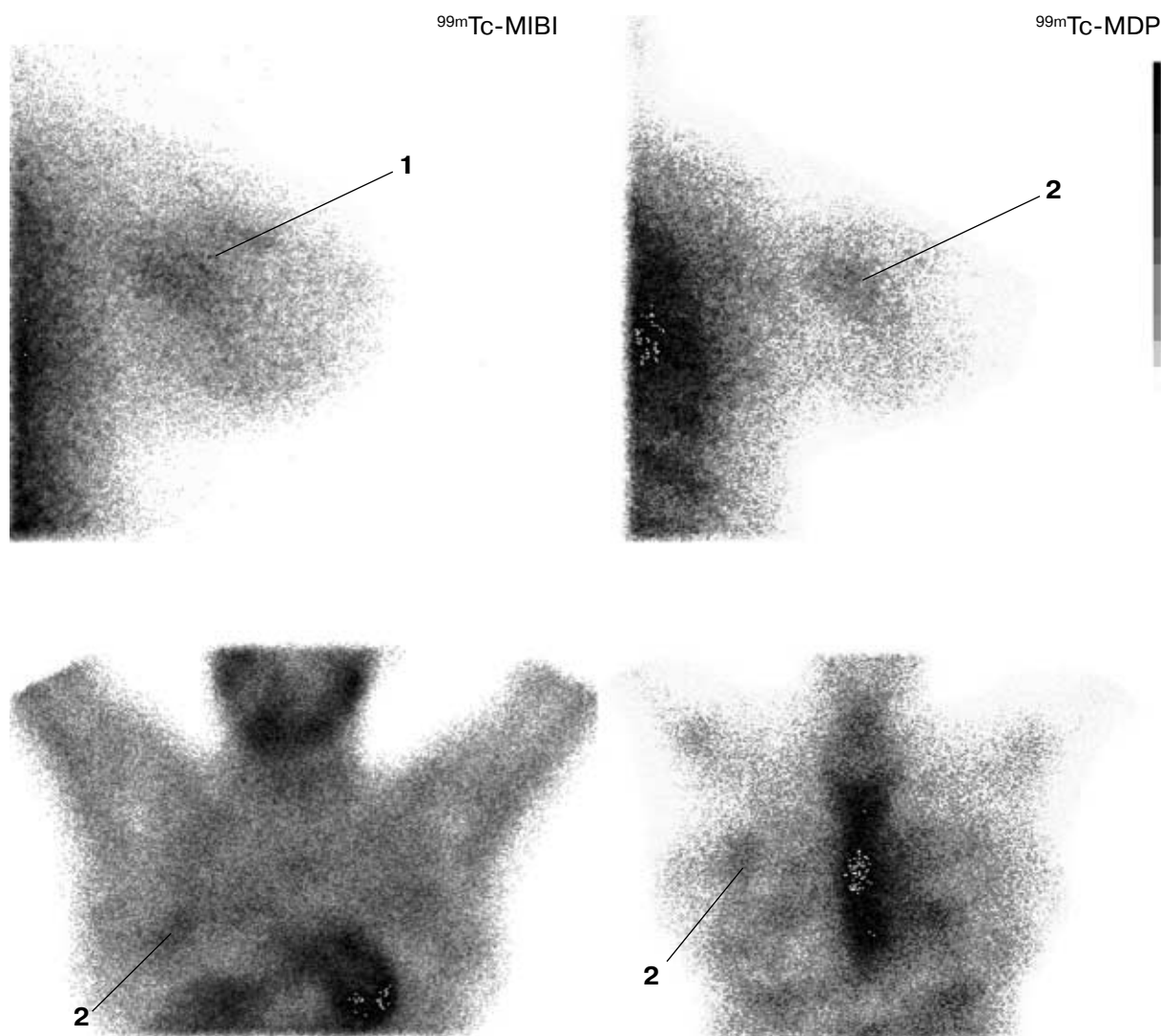


Рис. 7. Сравнительная картина маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом (^{99m}Tc -МИБИ) и ^{99m}Tc -технефором (^{99m}Tc -MDP) при раке молочной железы стадии T2N2M0. Картина опухолевой аккумуляции (1 – на маммосцинтиграмме с ^{99m}Tc -технетрилом и 2 – на маммосцинтиграмме с ^{99m}Tc -технефором) практически идентична для обоих радиофармпрепаратов.

ткани в нем. Поэтому многими авторами в случае отсутствия накопления ^{99m}Tc -технетрила в узловом “сомнительном” патологическом образовании признается достаточным не выполнять пункционного исследования у такой пациентки, а лишь наблюдать за динамикой состояния в течение 4–6 мес [13]. Различные по объему исследования диагностических показателей маммосцинтиграфии, включавшие до нескольких сотен пациенток, показали в целом весьма сходные результаты (табл. 4) и подтвердили высокую специфичность метода.

Наряду с использованием ^{99m}Tc -технетрила, маммосцинтиграфия с фосфатными соединениями – с ^{99m}Tc -технефором в частности –

также позволяет эффективно визуализировать первичную опухоль, хотя и с несколько меньшей чувствительностью. Сравнительный пример использования ^{99m}Tc -технетрила и ^{99m}Tc -технефора представлен на рис. 7. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технефором широко используется для ранней диагностики метастазов в кости у пациенток с предполагаемым или установленным диагнозом рака молочной железы. Для проведения маммосцинтиграфии в этом случае требуется лишь дополнительная – через 5–10 мин после введения радиофармпрепарата – укладка пациентки и запись маммосцинтиграмм. При этом методическая особенность маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технефором в том, что исследование необходимо вы-

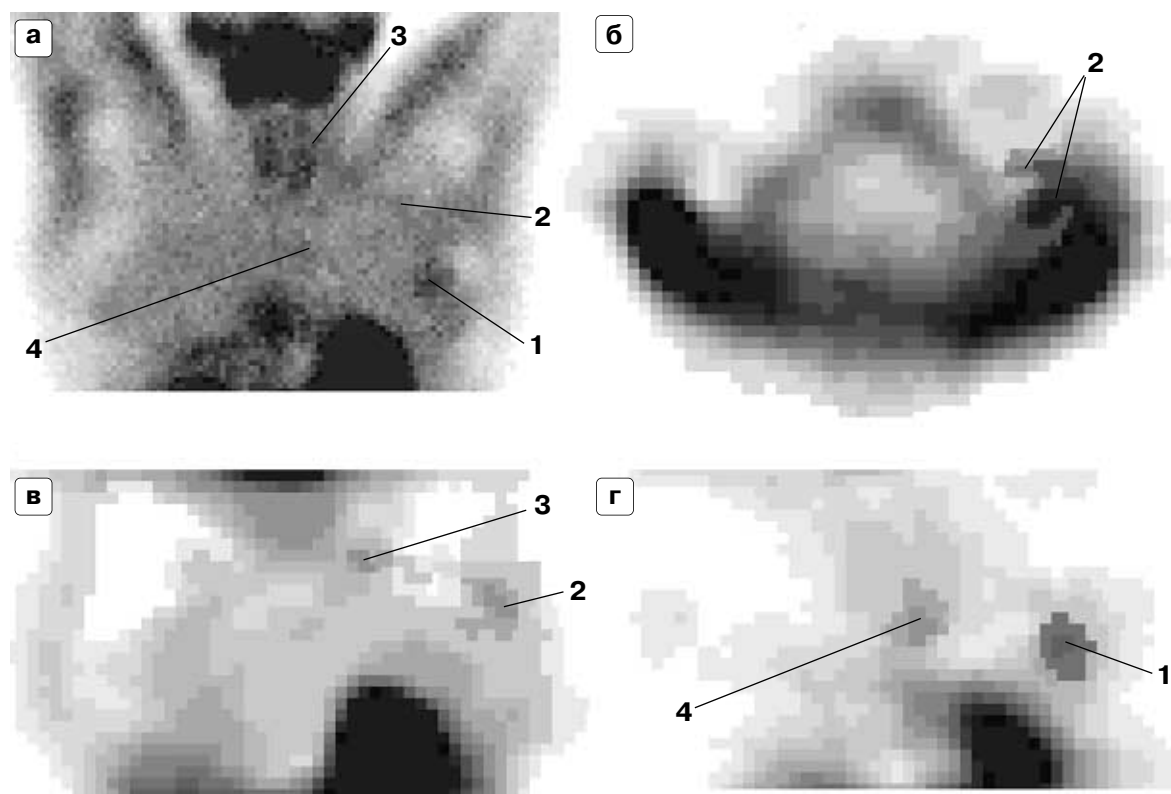


Рис. 8. Картина планарной маммосцинтиграммы (а) и ОЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом в аксиальной (б – на уровне подключичных лимфоузлов) и фронтальных (в – по передней, г – по средней аксиллярной линии) у пациентки с распространенным опухолевым поражением лимфатических узлов при карциноме левой молочной железы. Линиями указано патологическое накопление ^{99m}Tc -технетрила в области первичной опухоли (1) и метастазов в аксиллярные (2), подключичные (3) лимфатические узлы, а также в области переднего средостения (4).

полнять именно в течение первых 10 мин после внутривенного введения препарата пациентке. В этом случае отношение счета {опухоль/фон} наибольшее и качество визуализации опухолевого узла, соответственно, наилучшее. Впоследствии происходит значительное обратное вымывание ^{99m}Tc -технефора из опухоли в кровь, поскольку стойкого связывания этого радиофармпрепарата с каким-либо субстратом в опухоли не происходит.

Для маммосцинтиграфии важнейшим свойством является возможность выявлять, наряду с первичной опухолью, также и пораженные опухолевым процессом лимфоузлы. Пораженные метастазированием лимфоузлы, как и первичный узел при раке молочной железы, характеризуются усиленным включением радиофармпрепарата, хотя интенсивность этого включения – в соответствии с меньшими по сравнению с первичной опухолью клеточностью и кровоснабжением – существенно уступает интенсивности включения в первичную опухоль (рис. 8). Полученные по нашим данным показатели эффективности маммосцинтиграфии в выявлении лимфогенного метастазирования представлены в табл. 5.

Усиление потребления глюкозы более выражено при метастазах рака молочной железы в лимфоузлы, нежели усиление их кровоснабжения. Поэтому ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, прямо визуализирующая потребление глюкозы опухолевой тканью, более эффективна в оценке распространенности опухолевого процесса, нежели другие методы, – чувствительность ее в выявлении метастазов в лимфатические узлы составляет до 90% [21, 22]. Визуально ПЭТ-изображения отличаются достаточной четкостью и ясностью для трактовки (рис. 9). Именно оценка распространенности опухолевого процесса при раке молочной железы считается одним из важнейших практических применений ПЭТ с ^{18}F -ФДГ; эта оценка не может быть выполнена другими лучевыми или клиничко-лабораторными методами исследования [23], тогда как в отношении диагностики первичного опухолевого процесса возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ не превосходят маммосцинтиграфию с ^{99m}Tc -технетрилом [24].

Усиление потребления глюкозы более выражено при метастазах рака молочной железы в лимфоузлы, нежели усиление их кровоснабжения. Поэтому ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, прямо визуализирующая потребление глюкозы опухолевой тканью, более эффективна в оценке распространенности опухолевого процесса, нежели другие методы, – чувствительность ее в выявлении метастазов в лимфатические узлы составляет до 90% [21, 22]. Визуально ПЭТ-изображения отличаются достаточной четкостью и ясностью для трактовки (рис. 9). Именно оценка распространенности опухолевого процесса при раке молочной железы считается одним из важнейших практических применений ПЭТ с ^{18}F -ФДГ; эта оценка не может быть выполнена другими лучевыми или клиничко-лабораторными методами исследования [23], тогда как в отношении диагностики первичного опухолевого процесса возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ не превосходят маммосцинтиграфию с ^{99m}Tc -технетрилом [24].

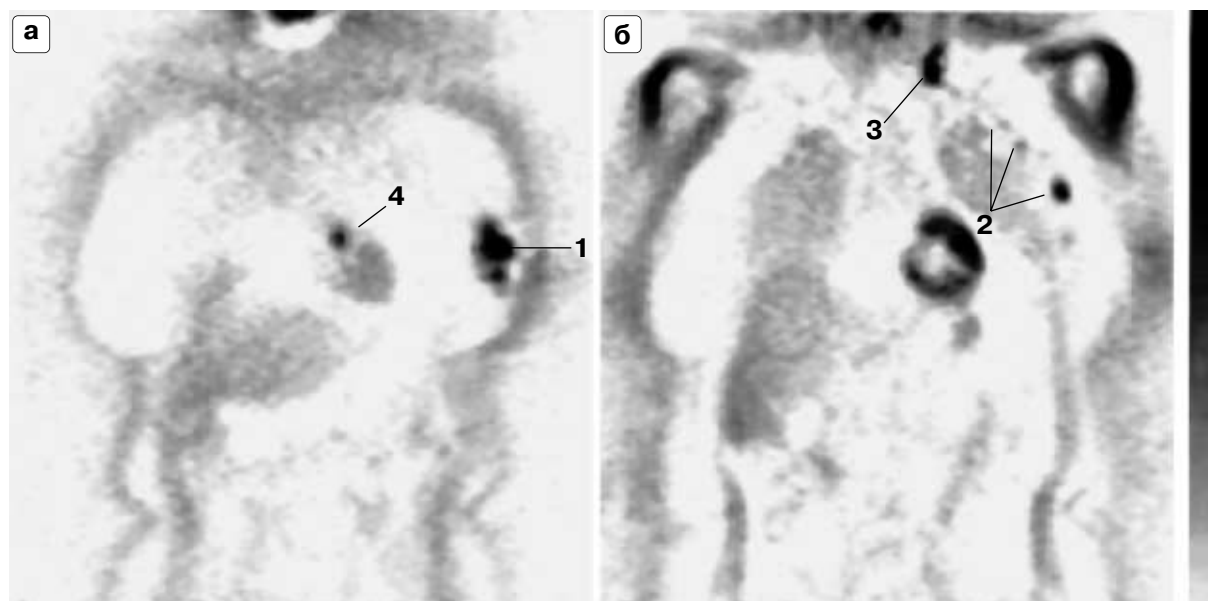


Рис. 9. Картина аккумуляции ^{18}F -ФДГ при карциноме левой молочной железы. Фронтальные срезы по передней (а) и средней (б) подмышечной линии. Ясно визуализируется усиленное накопление ^{18}F -ФДГ в области первичной опухоли (1) и метастазов в аксиллярные (2), подключичные (3) лимфатические узлы, а также в переднее средостение (4).

Оказалось, что между интенсивностью включения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила в первичный узел и метастатической распространенностью при раке молочной железы существует определенная взаимосвязь. По нашим данным оказалось, что у пациенток с метастатическим поражением лимфоузлов и/или отдаленными метастазами рака молочной железы в целом достоверно более высокие значения индекса накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила {опухоль/миокард}, и более того, при величине этого индекса свыше 0,22 метастатическое поражение лимфоузлов или внутренних органов встречается всегда. Патологически это вполне понятно, поскольку известно, что неоангиогенез в опухоли тем выше, чем более злокачественным по цитоло-

гическим критериям является новообразование [1] и чем выше вероятность его метастазирования [25]. С другой стороны, интенсивный неоангиогенез ведет к значительному росту кровотока в ткани опухоли. Поэтому усиленное накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрила опухолевым новообразованием может считаться маркером его высокой агрессивности и склонности к метастазированию вне зависимости от размера опухоли.

Другим важным применением маммосцинтиграфии может стать ее использование для прогнозирования резистентности опухоли к химиотерапии за счет наличия так называемого РGR-протеина в мембране опухолевой клетки. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрил представляет собой катион

Таблица 5. Диагностические показатели (%) планарной и ОЭКТ-маммосцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом у больных раком молочной железы в оценке метастатического поражения аксиллярных лимфоузлов

Диагностические показатели	Планарная маммосцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом	ОЭКТ-маммосцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом
Чувствительность	62,1	81,6
Специфичность	95,4	96,4
Диагностическая точность	84,7	90,7
Предсказательная ценность положительного результата	86,4	93,3
Предсказательная ценность отрицательного результата	84,2	89,3

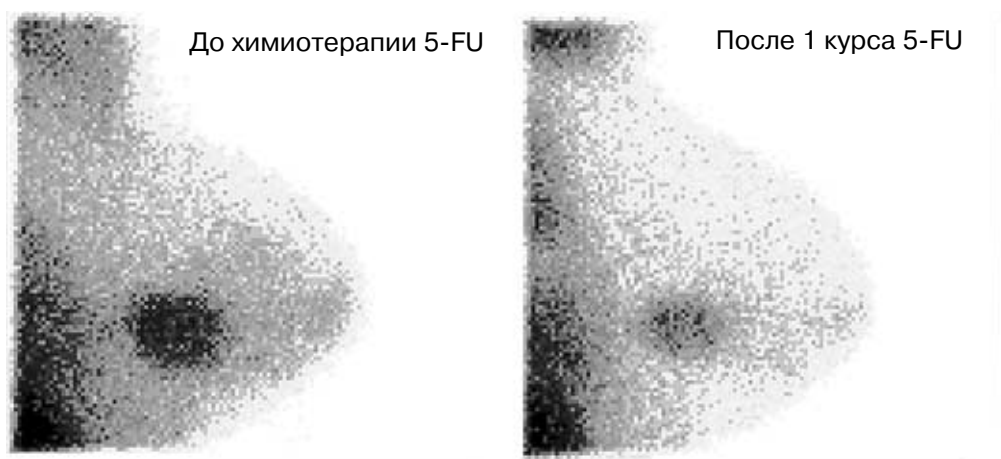


Рис. 10. Маммосцинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом до и после высокодозной терапии 5-фторурацилом (1000 мг/сут внутривенно в течение 5 дней) у пациентки с карциномой молочной железы стадии T3N2M0. Индекс {опухоль/миокард} до лечения 0,43. Исследование после лечения проводилось спустя сутки после окончания терапии. Индекс {опухоль/миокард} после лечения 0,18 (снижение на 58%). Впоследствии выполнена радикальная мастэктомия.

с достаточно высокой молекулярной массой, который может быть распознаваем рядом ферментных систем опухолевой клетки. В частности, он может быть субстратом для PgP-белка — транспортной системы, проявляющейся в опухолевой клетке при экспрессии ею гена MDR1 (multiple drug resistance gene) и занятой удалением из клетки чужеродных катионов, и в том числе — катионных противоопухолевых препаратов, что резко снижает их антинеопластическую эффективность. Поэтому, оценивая скорость выведения из опухоли ^{99m}Tc -технетрила, можно пытаться оценить вероятность резистентности опухоли к химиотерапии. Для оценки скорости выведения из опухоли обычно проводят сцинтиграфическое исследование дважды или трижды после внутривенного введения ^{99m}Tc -технетрила — через 5–15 мин, через 2–3 ч и спустя 4–24 ч. Скорость элиминации значительно выше в опухолях с экспрессией MDR-гена и высокой резистентностью к противоопухолевым соединениям — катионам, нежели в опухолях с высокой чувствительностью к химиотерапии [26].

Другой областью применения маммосцинтиграфии является ее использование для проспективного наблюдения за эффектом химиолучевой терапии местнораспространенного рака молочной железы. То, что практически все методы радионуклидной визуализации при раке молочной железы достаточно четко взаимосвязаны либо с состоянием кровотока опухоли, либо с метаболизмом глюкозы, состоянием рецепторного аппарата опухолевой

клетки, т.е. процессами, определяющими жизнеспособность опухоли, дает естественное основание для использования методов маммосцинтиграфии в проспективном контроле за состоянием опухоли в динамике лечения рака молочной железы. Это тем более важно, что в современных условиях лечение рака молочной железы практически никогда не бывает чисто хирургическим.

Эффективное повреждение опухолевых клеток в результате химиотерапии, особенно высокодозной, например при использовании высоких доз 5-фторурацила, приводит к значительному снижению аккумуляции в опухоли ^{99m}Tc -технетрила по сравнению с дооперационным уровнем. Типичные примеры использования маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом для контроля лечебного эффекта химиотерапии при раке молочной железы представлены на рис. 10 и 11. При этом существенно, что сцинтиграфические изменения в состоянии опухоли наступают обычно уже спустя 1–2 дня после лечения — и задолго до развития клинически заметного регресса новообразования. По нашим данным, при эффективности химиотерапии величина индекса {опухоль/миокард} падает по сравнению с исходным значением на треть и более уже в первый день после завершения высокодозной (1000 мг/сут) терапии 5-фторурацилом. Это позволяет использовать маммосцинтиграфию в качестве объективного клинического метода контроля эффективности химиолучевого лечения при раке молочной железы. Пока де-

До химиотерапии 5-FU



После 1 курса 5-FU



Рис. 11. Маммосцинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом до и после терапии 5-фторурацилом в дозе 200 мг/сут внутривенно в течение 5 дней у пациентки с карциномой молочной железы T2N2M0. Индекс {опухоль/миокард} до лечения 0,27. Исследование после лечения проводилось спустя трое суток после окончания терапии. Индекс {опухоль/миокард} после лечения 0,19 (снижение на 30%).

тальные данные о прогностическом значении величины изменений маммосцинтиграфической картины после химиолучевого лечения отсутствуют, хотя межцентровое исследование этого вопроса ведется.

При современном состоянии маммосцинтиграфии она пока не может расцениваться в качестве скринингового метода выявления рака молочной железы. Хотя и специфичность, и диагностическая точность, и предсказательное значение положительного заключения при маммосцинтиграфии общепринято расцениваются как более высокие, чем при рентгеновской маммографии, более высокие трудозатраты и себестоимость исследования, большая длительность маммосцинтиграфии и меньшая распространенность необходимого оборудования (по сравнению с маммографией и ультразвуковыми методами диагностики рака молочной железы) делают ее ценной в первую очередь не для первичной, а для дифференциальной диагностики выявленных при рентгеновской маммографии узловых новообразований, а также для уточнения распространенности опухолевого процесса. Использование маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом позволяет значительно уменьшить необходимость биопсии при узловой патологии, поскольку при отсутствии включения ^{99m}Tc -технетрила в пальпируемое узловое образование в молочной железе, выявленное до этого рентгенографически, достаточным методом контроля оказывается последующее наблюдение в течение 4–6 мес. Кроме того, рационально использовать маммосцинтиграфию в качестве

уточняющего метода у пациенток с высокой рентгеновской и ультразвуковой плотностью ткани молочной железы, а также у специфических контингентов пациенток: перенесших косметические операции пластики молочной железы, особенно с имплантацией увеличивающих объем органа силиконовых протезов. Маммосцинтиграфия необходима для проспективного наблюдения, в частности для оценки комбинированной химиолучевой терапии распространенного рака молочной железы, а также для выявления рецидивирования.

Возможные перспективы метода связаны в первую очередь с расширением спектра радиофармпрепаратов для визуализации биологических и биохимических особенностей опухолей молочной железы, и – в той же степени – с совершенствованием технической базы радионуклидных исследований молочной железы.

Использование для сцинтиграфии опухолей молочной железы таких препаратов, как ^{99m}Tc -ГМПАО (Теоксим), накопление которого в опухолях связано с активностью в них глутатионредуктазы и содержанием глутатиона [27], ^{99m}Tc -меченых аналогов бомбезина, стимулирующего рост опухолей молочной железы независимо от эстрогеновых механизмов [5], ^{99m}Tc -цитрата, также активно аккумулирующегося в ткани карциномы молочной железы, несомненно приведет к более широкому внедрению в клиническую маммологию патофизиологически обоснованных радионуклидных методов исследования. Появление агонистов рецепторов к эстрадиолу, меченых ^{123}I [6], поз-

волит более специфично оценивать состояние гормональной регуляции опухоли средствами гамма-сцинтиграфии.

В области технической базы маммосцинтиграфия шагнет вперед с распространением надежных массовых высокочувствительных гамма-камер с разрешающей способностью менее 5 мм [9, 10]. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, выполняемая на двухдетекторных гамма-камерах с возможностями регистрации парных сцинтилляций позитрон-излучающих радионуклидов, становится первым рутинным ПЭТ-исследованием в клинической практике онкомаммологии.

В целом, уже на сегодняшнем уровне развития маммосцинтиграфия является весьма информативным и доступным для рутинной практики методом как первичного выявления опухолей молочной железы, так и уточняющей диагностики, и динамического наблюдения за злокачественными новообразованиями. Маммосцинтиграфия заслуживает более широкого повседневного клинического применения.

Список литературы

1. *Жданов Д.А., Крылова Н.В.* Макро-микроскопические исследования сосудистой системы злокачественных опухолей // Архив анат. гистол. эмбриол. 1962. № 7. С. 42–60.
2. *Джавахишвили Н.А.* Васкуляризация опухолей молочной железы // Архив анатомии. 1975. № 11. С. 29–32.
3. *Ussov W.Yu., Riannel Ju.E., Mihailovic 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 Nuclear Medicine–Countries of Central and East Europe. 1999. V. 2. № 2. P. 36–44.
4. *Hisada K., Tonami N., Miyamae T.* Clinical evaluation of tumor imaging with ^{201}Tl chloride // Radiology. 1978. V. 92. № 3. P. 497–500.
5. *Bold R.J., Ishizuka J., Yao C.Z. et al.* Bombesin stimulates in vitro growth of human breast cancer independent of estrogen receptors status // Anticancer Res. 1998. V. 18. № 6A. P. 4051–4056.
6. *Nachar O., Rousseau J.A., Ouellet R. et al.* Scintimammography with 11beta-methoxy-(17alpha,20Z)-[^{123}I]iodovinylestradiol: a complementary role to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methoxyisobutyl isonitrile in the characterization of breast tumors // J. Nucl. Med. 2000. V. 41. № 8. P. 1324–1331.
7. *Wahl R.L.* Overview of the current status of PET in breast cancer imaging // Q. J. Nucl. Med. 1998. V. 42. № 1. P. 1–7.
8. *Piccolo S., Lastoria S., Muto P. et al.* Scintimammography with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in the detection of primary breast cancer // Q. J. Nucl. Med. 1997. V. 41. P. 225–230.
9. *Марковский А.Е., Кутузов С.Г., Пономарев В.В., Немировский С.Б.* Цифровая гамма-камера с прямоугольным полем видения и новым алгоритмом получения изображений: Патент РФ № 2151552 от 26.10.1999 г.
10. *Scopinaro F., Pani R., De Vincentis G. et al.* High-resolution scintimammography improves the accuracy of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography: use of a new dedicated gamma camera // Eur. J. Nucl. Med. 1999. V. 26. № 10. P. 1279–1288.
11. *Buscombe J.R., Cwikla J.B., Thakrar D.S. et al.* Prone SPET scintimammography // Nucl. Med. Commun. 1999. V. 20. № 3. P. 237–245.
12. *Taillefer R., Robidou A., Lambert R. et al.* $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement // J. Nucl. Med. 1995. V. 36. P. 1758–1765.
13. *Allen M.W., Hendi P., Schwimmer J. et al.* Decision analysis for the cost effectiveness of sestamibi scintimammography in minimizing unnecessary biopsies // Q. J. Nucl. Med. 2000. V. 44. № 2. P. 168–185.
14. *Scopinaro F., Schillaci O., Ussov W. et al.* A three center study on the diagnostic accuracy of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintimammography // Anticancer Res. 1997. V. 17. № 3B. P. 1631–1634.
15. *Palmedo H., Biersack H.J., Lastoria S. et al.* Scintimammography with Tc-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicenter trial // Eur. J. Nucl. Med. 1998. V. 25. № 4. P. 375–385.
16. *Aziz A., Hashmi R., Ogawa Y., Hayashi K.* Tc-99m-MIBI scintimammography; SPECT versus planar imaging // Cancer Biother. Radiopharm. 1999. V. 14. № 6. P. 495–500.
17. *Sun S.S., Hsieh J.F., Tsai S.C. et al.* The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in diagnosis of breast cancer in patients with mammographically dense breasts // Anticancer Res. 2000. V. 20. № 5C. P. 3755–3758.
18. *Imbriaco M., Del Vecchio S., Riccardi A. et al.* Scintimammography with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI versus dynamic MRI for non-invasive characterization of breast masses // Eur. J. Nucl. Med. 2001. V. 28. № 1. P. 56–63.
19. *Mullero F., Nicolas F., Castellon M.I. et al.* $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy compared to mammography in the diagnosis of breast cancer in dense, operated and young women breasts // Rev. Esp. Med. Nucl. 2000. V. 19. № 5. P. 344–349.
20. *Cwikla J.B., Kolasinska A., Buscombe J.R., Hilson A.J.* Tc-99m MIBI in suspected recurrent breast cancer // Cancer Biother. Radiopharm. 2000. V. 15. № 4. P. 367–372.
21. *Hubner K.F., Smith G.T., Thie J.A. et al.* The potential of F-18-FDG PET in breast cancer. Detection of primary lesions, axillary lymph node metastases, or distant metastases // Clin. Positron. Imaging. 2000. V. 3. № 5. P. 197–205.
22. *Greco M., Crippa F., Agresti R. et al.* Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management // J. Natl. Cancer Inst. 2001. V. 18. № 93 (8). P. 630–635.
23. *Schirrmeister H., Kuhn T., Guhlmann A. et al.* Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures // Eur. J. Nucl. Med. 2001. V. 28. № 3. P. 351–358.
24. *Ivancevic V.V., Wolter A., Winzer K. et al.* Intraindividual comparison of F-18-fluorodeoxyglucose and Tc-99m-tetrofosmin in planar scintimammography and SPECT // Clin. Positron Imaging. 2000. V. 3. № 1. P. 17–29.

25. *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.
26. *Kao C.H., Tsai S.C., Liu T.J. et al.* P-Glycoprotein and multidrug resistance-related protein expressions in relation to technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography findings // *Cancer Res.* 2001. V. 15. № 4. P. 1412–1414.
27. *Shimura N., Musya A., Hashimoto T. et al.* Usefulness of (99m)Tc-d,l-HMPAO for estimation of GSH content in tumor tissues // *Nucl. Med. Biol.* 2000. V. 27. № 6. P. 577–580.

ПО СТРАНИЦАМ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ

НОВОСТИ МАММОЛОГИИ

по материалам Европейского конгресса радиологов (Вена, 2–6 марта 2001 г.)

Материалы конгресса отразили возрастающее внимание к проблемам маммологии. На научных заседаниях конгресса был заслушан 71 доклад, а на выставке представлены 52 стендовых доклада. Кроме того, в рамках последилового образования участников конгресса состоялись 15 лекций, семинаров и симпозиумов, посвященных лучевым методам исследования молочной железы, а также тонкоигольной и колонковой биопсии при ее поражении.

На научной сессии I.T. Andersson et al. сообщили о результатах деятельности крупных маммологических скрининговых центров Швеции. Была прослежена судьба 129750 женщин, подвергавшихся проверочной маммографии в течение 2,8–20,2 лет (в среднем 15,8 лет). Установлено снижение смертности от рака молочной железы на 21% (а в группе женщин в возрасте 60–69 лет на 33%). J. Lorenzen et al. представили данные о новой методике исследования – магнитно-резонансной эластографии. Они провели МР-эластографию 10 больным с раковой опухолью молочной железы, 5 женщинам с фиброаденомой и 10 добровольцам. Локальные участки повышенной эластичности были отмечены только при фиброаденомах и у здоровых лиц. Авторы полагают, впрочем, что методика нуждается в совершенствовании.

R.W. Schulz-Wendtland et al. применили при исследовании 11 женщин с выделениями из соска новую методику – галактоскопию. После местной анестезии в молочный проток вводили канюлю с наружным/внутренним диаметром 0,45/0,36 мм и через нее эндоскоп с наружным диаметром 0,30 мм. У всех женщин выявлены интрадуктальные папилломы и у двух – внутрипротоковый рак.

В докладах K.P. Hermann et al., G.M. Garcia et al., U. Fischer, S. Obenauer et al. рассмотрены технические аспекты цифровой маммографии и показаны ее достоинства по сравнению с пленочной маммографией, особенно в выявлении микрокальцинатов. В ряде сообщений (S.S. Vuchbinder et al., M. Facins et al. и др.) подтверждена целесообразность использования автоматизированных систем (computer aided diagnosis, CAD) для распознавания заболеваний молочной железы, и в первую очередь сопровождающихся микрокальцинацией. C. Val-

leuguier et al. оценили точность CAD при анализе 200 маммограмм. Из них в 100 случаях была “норма” или доброкачественное поражение молочной железы, а в 100 случаях – рак. Чувствительность автоматизированной диагностики оказалась равной 89%, а специфичность – 16%. Ввиду своей высокой чувствительности наибольшую помощь врачу CAD оказывает в нахождении областей “высокого риска”.

Поучительны данные K. Schmitt et al. В наблюдениях над 447 больными с подозрением на раковое поражение молочной железы они пришли к выводу, что применение магнитно-резонансной маммографии ведет к значительному снижению стоимости обследования вследствие предотвращения неоправданных хирургических вмешательств и связанной с ними травмой для пациента. C. Perlet et al. подчеркнули важность использования открытого МР-томографа при интервенционных вмешательствах на молочной железе. В 125 исследованиях на фантоме и 31 на больных они достигли точной предоперационной локализации очага поражения и хороших результатов интервенционных вмешательств. Применив МРТ с усилением у 59 больных с протоковым раком *in situ* и в 31 случае протокового рака с микроинвазией, P. Viehweg et al. заключили, что типичные признаки злокачественного характера поражения обнаруживаются лишь в 50% случаев. По мнению докладчиков, отсутствие или малая выраженность этих признаков не позволяют исключить рак *in situ*.

C.F. Weismann et al. у 40 больных констатировали диагностические преимущества трехмерной сонографии перед двухмерной. M. Lell et al. подтвердили достоинства трехмерной сонографии при проведении колонковой биопсии. В ряде докладов была отмечена перспективность ультразвукового исследования молочной железы с микропузырьковым контрастным веществом, в том числе для изучения васкуляризации очага поражения. T. Changelia, L. Kvachantiradze (Тбилиси) в наблюдениях за 248 больными с морфологически доказанным раком молочной железы установили, что риск наличия метастазов в аксиллярные лимфатические узлы возрастает в случаях опухолей с высокой васкуляризацией. A. Di Credico et al., S.C.A. Michel et al. показали ценность МРТ с усилением в выявлении поражения аксиллярных лимфатических узлов.

На научной сессии конгресса были представлены немногочисленные экспериментальные и клинические работы по лазерной маммографии и по определению электрического импеданса тканей молочной железы. В них в основном приведены предварительные результаты исследований. Но M.H. Fuchsjege et al. полагают, что электрическое импедансное сканирование при меньшей чувствительности превосходит рентгеновскую маммографию по специфичности и является ценной методикой при уточнении характера очагов в молочной железе.

K. Wasser et al. в наблюдениях за 21 больной подтвердили значение МРТ с усилением в изучении динамики опухоли молочной железы в процессе химиотерапии. U.G. Aichinger et al. на основании исследования 434 женщин, которым была произведена сберегательная операция по поводу рака молочной железы, пришли к заключению, что маммография и сонография обеспечивают раннее обнаружение местного рецидива и тем самым лучший прогноз жизни пациентов. В сообщении T. Golovko, V.V. Medvedev (Киев) обоснована полезность комплексного ультразвукового исследования в мониторинге эффективности лечения локального мастита. Любопытную статистику представили P. Cristal et al. на базе 927 наблюдений. Они пришли к выводу, что маммография является эффективным и недорогим скрининговым тестом для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, особенно в возрасте от 55 до 65 лет. По их данным, независимым показателем скрытого сердечно-сосудистого заболевания служит наличие обызвествления артерий молочной железы. В серии докладов было показано значение тонкоигольной и стереотаксической (в том числе вакуумной) биопсии для диагностики рака молочной железы. Но несмотря на ценность получаемых при этом данных, не удается в отдельных случаях избежать неполного удаления пораженных тканей.

В целом доклады на научной сессии конгресса не продемонстрировали каких-либо принципиально новых направлений в диагностике заболеваний молочной железы, но вновь подтвердили важность комплексного использования и дальнейшего развития существующих методик лучевого исследования, дополняемого по показаниям различными вариантами биопсии.