

Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика МОЗ України,
Київ, Україна

МЕТОДИ РАДІОНУКЛІДНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. У лекції описане використання методів радіонуклідної діагностики для вирішення завдань клінічної мамології. Розглянута роль радіонуклідних методів у візуалізації пухлин молочної залози, регіонарних, віддалених метастазів. Описана роль лімфосцинтиграфії в детектуванні сторожових (сигнальних) лімфатичних вузлів.

Ключові слова: рак молочної залози, мамосцинтиграфія, лімфосцинтиграфія, остеосцинтиграфія, сигнальний лімфовузол.

Захворюваність і смертність від раку молочної залози (РМЗ) серед жіночого населення продовжують неухильно зростати як у нашій країні, так і за кордоном. У зв'язку з цим актуальними залишаються рання діагностика і вибір оптимальної тактики лікування у хворих на РМЗ. Для вирішення цих завдань продовжуються пошук, розробка і впровадження різноманітних методів діагностики, спроможних виявляти наявність і прогресування пухлинного процесу. Поряд з клінічними методами важливу роль у хворих на рак РМЗ відіграють методи радіонуклідної діагностики [1, 2].

Мамосцинтиграфія. Серед методів променевої діагностики РМЗ найбільшого поширення набули мамографія та ультразвукове дослідження. Проте методи недостатньо специфічні і не завжди вирішують задачі клінічної мамології. Тому все більшого значення в клінічній практиці набуває мамосцинтиграфія — радіонуклідний метод візуалізації пухлин молочної залози з використанням туморотропних радіофармпрепаратів (РФП) [3, 4]. Для мамосцинтиграфії застосовуються наступні РФП: хлорид талію $^{201}\text{TlCl}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ (метоксіізобутилзонітрил), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмін, ^{18}F -фтордеоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) та ін.

Накопичення талію визначається високою спорідненістю до нього Na^+/K^+ -АТФази. Хлорид талію активно накопичується в життєздатній тканині пухлинного вузла молочної залози. Завдяки високій екстракції з кровотоку хлорид талію накопичується у вузлі РМЗ уже в перші хвилини після внутрішньовенного введення, після чого висока активність РФП у вузлі залишається протягом кількох годин. Препарат акумулюється також в метастазах (Мт) у лімфатичних вузлах (ЛВ). Недоліки РФП — висока вартість, низька енергія випромінювання; за рахунок розсіювання гамма-квантів одержують зображення недостатньо високої якості.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ накопичується в пухлині також протягом перших хвилин після ін'єкції РФП. Препарат накопичується в клітинах, багатих мітохондріями. Проникнення молекули $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ з крові через клітинну мембрану носить характер пасивної дифузії по градієнту концентрації. Проникність

ендотелію кровоносного русла для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ висока. Поєднання цих механізмів забезпечує високе захоплення та тривалу внутрішньоклітинну затримку препарату та фрагментів його метаболізму в пухлинній тканині.

Механізм накопичення $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосміну подібний до $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ і залежить від сарколемного та мітохондріального потенціалу. Для препарату є характерним високе захоплення при першому ж проходженні пухлинного кровоносного русла, і кровотік є лімітуючим фактором для абсолютної кількості РФП, що накопичується в клітині. Як $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ, так і $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмін накопичуються як в первинній пухлині молочної залози, так і в Мт у ЛВ.

^{18}F -ФДГ є на початковому етапі метаболічного шляху глюкози (до стадії синтезу ^{18}F -ФДГ-фосфату) практично повним аналогом звичайної глюкози, міченим ^{18}F . Накопичення РФП у тканинах відображає швидкість утилізації ними глюкози. Оскільки пухлинна тканина як первинної пухлини, так і Мт відрізняється від оточуючої непухлинної тканини значно підсиленими як мембранним транспортом, так і внутрішньоклітинним метаболізмом глюкози, то акумуляція РФП може бути використана для візуалізації пухлин та їх Мт. Проте підвищене накопичення ^{18}F -ФДГ не характерне виключно для пухлинної тканини, тому можливі хибнопозитивні висновки, в першу чергу при наявності запальних процесів. Оскільки ^{18}F -ФДГ є позитронвипромінюючим РФП, то для дослідження необхідно мати позитронний емісійний томограф.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмін не є маркерами проліферативної активності пухлинного вузла. Достовірно корелює з проліферативною активністю клітин накопичення ^{18}F -ФДГ та $^{201}\text{TlCl}$.

Дослідження бажано виконувати на 6–9-й день від початку менструації, коли спостерігається найменша функціональна активність залозистої тканини і фонова активність у нормальній тканині найнижча. Пацієнткам внутрішньовенно вводять 500–600 МБк $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МІВІ або Тс-тетрафосміну, 100–120 МБк $^{201}\text{TlCl}$, 300–370 МБк ^{18}F -ФДГ. При проведенні сцинтиграфічних досліджень застосовують універсальні чи спеціалізовані гамма-

камери, однофотонні емісійні комп'ютерні томографи. Мамосцинтиграфія виконується або як ізольована сцинтиграфія власне молочних залоз, або як поліпозиційна сцинтиграфія грудної клітки, яка дозволяє діагностувати пухлини залоз та регіонарні Мт. Можна виконувати однофотонну емісійну комп'ютерну томографію ділянки молочних залоз та грудної клітки. При проведенні планарного дослідження бажано, щоб досліджувана залоза вільно звисала зі столу при сагітальному розміщенні детектора гамма-камери по відношенню до тіла пацієнтки.

При наявності злоякісної пухлини на сцинтиграмах візуалізується осередок гіперфіксації РФП, при застосуванні найпоширенішого препарату ^{99m}Tc -МІВІ значення «вузол/фон» варіює в межах 1,25–1,4, але може досягати і більш високих показників. Достатньою є візуальна констатація вогнища підвищеного включення препарату. Чутливість мамосцинтиграфії може досягати 95%.

За допомогою сцинтиграфії з вищевказаними РФП діагностують також метастатичне ураження регіонарних ЛВ, у першу чергу аксилярних. В уражених ЛВ спостерігають осередки гіперфіксації РФП. Діагностика Мт у парастернальних ЛВ, особливо лівобічних при застосуванні $^{201}\text{TlCl}$, ^{99m}Tc -МІВІ та Тс-тетрафосміну проблематична із-за накопичення препаратів у міокарді.

Радіонуклідні методи ідентифікації сторожових ЛВ. При проведенні лімфаденектомії аксилярної ділянки Мт у ЛВ при патогістологічному дослідженні виявляють приблизно у третини пацієнток. Таким чином, Мт у регіонарних ЛВ відсутні в переважній більшості пацієнток і профілактична лімфаденектомія з її можливими ускладненнями (лімфостаз, лімфедема, втрата чутливості певних ділянок шкіри руки, гірше загоєння ран) у цих хворих є непотрібною. Ця операція, крім того, збільшує фінансові затрати на лікування та реабілітацію. При застосуванні концепції сторожового ЛВ можна уникнути ускладнень, пов'язаних з проведенням лімфаденектомії. Для успішного застосування концепції сторожових ЛВ необхідні спеціальний добір пацієнтів, ефективні препарати-маркери і певний хірургічний досвід. Ключовим є міждисциплінарний підхід — співпраця хірурга, радіолога, патогістолога.

Ідентифікація і гістологічне дослідження сторожових ЛВ показане більшості пацієнток. Протипоказанням є збільшені аксилярні ЛВ, що визначаються пальпаторно; пацієнтки з великими пухлинами молочної залози — максимальний розмір > 5 см (високий ризик наявності Мт): клітини пухлини можуть закупорювати лімфатичні протоки або повністю руйнувати ЛВ, що зумовлює неінформативність дослідження; пацієнтки з протоковим раком *in situ* (низька вірогідність регіонарного метастазування); будь-які стани, що можуть змінювати природний відтік лімфи від пухлини (попередні реконструктивні

операції на молочній залозі (силіконові протези, мамопластика) або в аксилярній ділянці).

Передопераційна променева терапія може негативно впливати на лімфатичні протоки і призвести до хибнонегативних результатів. Пацієнтки з мультицентричними пухлинами, особливо в різних квадрантах залози, є поганими кандидатами для дослідження, оскільки лімфовідтік може відбуватися різними шляхами.

Для точного визначення розміщення сторожового ЛВ поєднують лімфосцинтиграфію, детекцію гамма-зондом і візуалізацію за допомогою синьки. Переваги радіонуклідних методів детектування сторожових ЛВ: дозволяють виявити локалізацію сторожових ЛВ через шкіру; сторожовий ЛВ може бути видалений через невеликий розріз; при розрізі тканин можна контролювати локалізацію ЛВ та напрямок розрізу; завжди можна впевнитися, що був видалений саме сторожовий ЛВ; є можливість виявити інші ЛВ, що накопичують радіоколід, перевірити чистоту операційного поля; висока чутливість у виявленні сторожових ЛВ [5].

Лімфосцинтиграфію виконують за добу до біопсії. Застосовують РФП — радіоколіди, мічені технецієм. Оптимальним РФП є Nanocoll. РФП вводять внутрішньошкірно, підшкірно, в пухлину, перитуморально активністю 60 МБк. Безпосередньо після ін'єкції радіоколіду проводиться динамічна сцинтиграфія. Запис радіодіагностичної інформації здійснюється протягом 45 хв: перші 15 хв — 6 кадрів/хв (10 с на кадр), наступні 30 хв — 1 кадр/хв. Матриця збору та відображення діагностичної інформації — 256 x 256 пікселів. Через 1–2 год виконують статичне дослідження (матриця — 256 x 256 пікселів, 5 хв на проекцію). Можна зробити відкладену сцинтиграму через 16–24 год. При обробці динамічного дослідження вибирають зони інтересу, одержують криву активність — час, яка відображає кліренс РФП з місця ін'єкції. На шкірі відзначають локалізацію сторожового ЛВ. Завдяки застосуванню лімфосцинтиграфії точно визначається басейн лімфовідтоку. Ця методика дозволяє виявити пацієнток з неаксилярними сторожовими ЛВ, зокрема у внутрішньогрудному лімфатичному колекторі.

Наступного дня внутрішньошкірно вводять 0,5–1 мл синьки. Через 10 хв після введення синьки розпочинають обстеження ділянки дренажного лімфатичного колектора за допомогою гамма-детектора для виявлення ділянки підвищеної радіоактивності, що відповідає локалізації сторожового ЛВ. Локалізація сторожового ЛВ контролюється за допомогою портативного гамма-зонда (Neoprobe-1000, -1500, -2000 та ін.). Над проекцією вузла виконують невеликий розріз шкіри, препарують підшкірну жирову клітковину, знаходять забарвлені в синій колір лімфатичні судини, які впадають у забарвлений ЛВ. Це і є сторожовий ЛВ. Радіоактивність сторожового ЛВ повинна більше

ніж у 3 рази перевищувати рівень радіоактивності оточуючих вузол тканин. Він видалається і проводиться гістологічне дослідження. Основними перевагами біопсії сторожового ЛВ є його прогностична цінність щодо відсутності Мт у лімфатичному колекторі і здатність ідентифікувати один ЛВ, у якому найімовірніше містяться Мт пухлини. Після видалення ЛВ радіоактивність рани знижується до фонових величин. Якщо у вузлі не знаходять злоякісних клітин, решту вузлів колектора не видаляють. Перед зашиванням хірургічної рани хірург ретельно обстежує ділянку повторно, тому що сторожових ЛВ може бути декілька. При такому підході порівняно з аксилярною лімфаденектомією відсутні ускладнення (лімфостаз руки, погіршення функціонального стану верхньої кінцівки та ін.).

За наявності в ЛВ мікрометастазів виконується регіонарна лімфаденектомія. Порівняльні дослідження з використанням гамма-камери і гамма-зонда показали, що сторожовий ЛВ можна ідентифікувати в 98% випадків лише за допомогою гамма-зонда.

Питання застосування лімфосцинтиграфії після передопераційної хіміотерапії є дискусійним. Лімфатичні судини можуть реагувати на хіміотерапію фіброзом і облітерацією, що призводить до зміни характеру дренажування, і, як наслідок, до хибнонегативних результатів.

Радіонуклідна діагностика Мт у скелеті. Серед віддалених Мт найчастіше відзначають Мт у скелеті. Найбільш чутливі методи діагностики Мт у скелеті — остеосцинтиграфія та однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) з фосфатними сполуками, міченими технецієм. Вони дозволяють діагностувати Мт на доклінічній стадії розвитку. Використовують РФП: метилендифосфонат, пірофосфат, мічені технецієм. Препарати вводять у вену активністю 500–600 МБк. Дослідження виконують через 3 год після ін'єкції РФП. Спеціальна підготовка пацієнток полягає у випорожненні сечового міхура перед дослідженням кісток тазу. При дослідженні хворих на планарних гамма-камерах проводять поліпозиційну сцинтиграфію. При наявності однофотонного емісійного комп'ютерного томографа проводять сканування всього скелета в передній і задній проекції. Після одержання планарних зображень виконують ОФЕКТ уражених та підозрілих ділянок. У нормі через 3 год після ін'єкції на фоні порівняно рівномірного розподілу радіонукліда в кістках відзначається підвищене накопичення препарату в області основи черепа, ребер, кутів та країв лопаток, хребців, кісток тазу, метаепіфізарних відділів трубчатих кісток. Але на фоні рівномірного розподілу фосфатів у вищевказаних ділянках скелета вогнища ураження візуалізуються достатньо чітко. Підвищене накопичення препарату протягом усього дослідження спостерігається також у нирках та сечовому міхурі.

При комп'ютерній обробці результатів радіонуклідних досліджень визначають рівень накопичення РФП у виділених зонах інтересу. Рівень накопичення препарату 150% і вище вважають ознакою наявності Мт. РМЗ дає переважно остеолітичні Мт, остеобластичні та змішані відзначають значно рідше. Для остеобластичних Мт характерні високі рівні накопичення РФП, для остеолітичних — значно нижчі. При швидкопрогресуючих літичних Мт можуть візуалізуватися «холодні» вогнища.

ОФЕКТ виконують відразу після завершення планарного дослідження. При проведенні ОФЕКТ проводять збір інформації на матрицю розміром 64 x 64 або 128 x 128 пікселів при програмно-керованому русі детектора томографа навкруги поздовжньої осі тіла пацієнта по круговій, еліптичній або контурно-адаптованій орбіті. Всього збирають 60–64 проекції при використанні матриці збору та відображення інформації 64 x 64 піксела та 120–128 проекцій при зборі на матрицю 128 x 128 пікселів. За сукупністю двовимірних проекцій проводиться реконструкція зрізів розподілу РФП. На серіях зрізів чітко візуалізуються вогнища гіперфіксації РФП відповідно до локалізації Мт. Згідно з результатами власних досліджень чутливість остеосцинтиграфії в діагностиці Мт — близько 90%, ОФЕКТ — 95%.

Застосування остеосцинтиграфії та ОФЕКТ дозволяє в більш ранні терміни виявити Мт та розпочати лікування (дистанційна променева терапія, лікування ^{89}Sr -хлоридом та іншими остеотропними РФП). Крім того, кількісна сцинтиграфія дає уявлення про активність Мт процесу, що дозволяє проводити контроль за ефективністю лікування. Повторні дослідження дають змогу оцінити динаміку Мт процесу. При ефективному лікуванні значно знижуються рівні накопичення РФП (не менше ніж на 40%), зменшується кількість вогнищ з гіперфіксацією фосфатів, мічених технецієм. Слід відзначити, що у деяких хворих протягом 3 міс після введення $^{89}\text{SrCl}_2$ може відзначитися тимчасове підсилення акумуляції $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метилендифосфонату у Мт-осередках як прояв активної регенерації кісткової тканини (феномен «спалаху»). У таких хворих МРТ-дослідження дає картину променевого ушкодження і регресу кісткового Мт та показує, що це не прояв прогресування пухлинного процесу. Відзначається кореляція між радіонуклідними та клінічними даними. Відбувається зниження в сироватці крові рівня пухлинних маркерів. Повторні дослідження також дають змогу візуалізувати нові Мт-осередки, констатувати прогресування процесу.

Слід відзначити, що фосфати, мічені технецієм, — недостатньо специфічні остеотропні РФП. Поряд з підвищеним накопиченням у Мт спостерігається підвищене включення фосфатів при запальних процесах (артрити, остеомієліти, спондиліти та ін.). Тому важливо враховувати анамнез, клінічну картину, в сумнівних випадках доповнювати дослідження сцинтиграфією з тумо-

ротропними РФП, наприклад, ^{99m}Tc -(V)DMSA, ^{99m}Tc -MIBI або іншими методами променевої діагностики. ОФЕКТ, яка більш точно виявляє анатомічну локалізацію кісткових уражень, у деяких випадках дозволяє проводити диференціальну діагностику злоякісних та доброякісних процесів у поперековому відділі хребта. Так, ураження ніжок хребців, як правило, носять злоякісний характер (вірогідність злоякісності > 87%). Крім того, при ураженні більше ніж однієї зони хребця процес у більшості випадків злоякісний. Ураження суглобових поверхонь носить в основному доброякісний характер. При ураженні виключно тіла хребця більш висока вірогідність злоякісного процесу. Знання цих закономірностей може допомогти в диференціальній діагностиці уражень хребців.

Остеосцинтиграфія та ОФЕКТ на кілька місяців випереджають виявлення Мт порівняно з рентгенографією. Мт вогнища із-за підвищеного метаболізму активно накопичують РФП, що дозволяє виявити їх радіонуклідними методами значно раніше, до розвитку значних деструктивних змін у кістковій тканині, коли може бути ефективним лікування. Крім того, радіонуклідні методи дослідження дозволяють одержати зображення всього скелета, що дуже важливо у хворих з підозрою на множинні Мт. Дослідження хворих необхідно розпочинати з радіонуклідних методів, при множинних Мт додаткових досліджень можна не проводити. При поодиноких ураженнях з метою диференціальної діагностики дослідження доповнюють рентгенографією та/або МРТ

ОФЕКТ за об'ємом діагностичної інформації значно перевершує планарну сцинтиграфію, забезпечує тривимірну візуалізацію розподілу радіонукліда. Порівняно з планарною сцинтиграфією ОФЕКТ дозволяє діагностувати Мт менших розмірів, підвищує ефективність діагностики.

Таким чином, методи радіонуклідної діагностики відіграють важливу роль у хворих на РМЗ. Необхідні пошуки нових РФП для діагностики первинних пухлин та їх Мт, ефективна комбінація методів ядерної медицини та променевої діагностики для вирішення актуальних завдань клінічної маммології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Радионуклідная диагностика / Под ред. ЮБ. Лишманова, ВИ Чернова / Томск: STT, 2004. 394 с.
2. Nuclear Oncology: diagnosis and therapy / Eds: I Khalkhaly, J Maublant, S Goldsmith / Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 563 p.
3. Усов ВЮ, Ряннелъ ЮЭ, Михайлович ЯМ и др. Маммосцинтиграфия: основы, методики, клиническое применение. Мед радиол радиацион безопасность 1999; **44** (3): 72–82.
4. Manni L, Rambaldi P, Procaccini E, et al. Scintimammography with Technetium-99m Tetrphosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases. Eur J Nucl Med 1996; **23** (8): 932–9.
5. Шишкина ВВ, Король ПА. Лимфосцинтиграфия в онкологии. Онкология 2005; **7** (2): 96–100.

METHODS OF RADIONUCLIDE DIAGNOSTICS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

O.V. Shcherbina

Summary. In a lecture the use of methods of radionuclide diagnostics for the decision of tasks of clinical mammology is described. The role of radionuclide methods in visualization of tumours of breast, regional and remote metastases is considered. The role of lymphoscintigraphy in detection of sentinel nodes is described.

Key Words: breast cancer, mammoscintigraphy, lymphoscintigraphy, bone scan, sentinel lymph nodes.

Адреса для листування:

Щербіна О.В.
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
НМАПО ім. П.Л. Шупика, кафедра радіології