

Вернадский Роман Юрьевич

**Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -1-тио-D-
глюкозой в диагностике и оценке эффективности предоперационного
лечения рака молочной железы**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научные руководители:

Слонимская Елена Михайлова
доктор медицинских наук, профессор

Чернов Владимир Иванович
доктор медицинских наук, профессор

Официальный оппоненты:

Завадовская Вера Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Сибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
кафедра лучевой диагностики, лучевой
терапии, и/о заведующего кафедрой

Дыхно Юрий Александрович

доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Красноярский
государственный медицинский
университет им. проф. В.Ф.Войно-
Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
кафедра онкологии и лучевой терапии с
курсом последипломного образования,
профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 002.279.01 на базе Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер Кооперативный,
5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта
<http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета доктор медицинских наук,
профессор



Фролова И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее значимых проблем онкологии. Согласно данным ВОЗ, он занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности у женщин. Ежегодно в мире диагностируется около 1,7 млн. новых случаев РМЖ [Bray F et al., 2018]. В России ежегодно регистрируется более 70 000 новых случаев злокачественных новообразований молочной железы, при этом от указанного заболевания умирает более 22 000 человек. Удельный вес РМЖ достигает 20,9% от всех злокачественных новообразований среди женщин, при этом доля больных с опухолевым процессом III-IV стадии превышает 29% [Каприн А.Д. с соавт., 2019].

Выявление злокачественных новообразований на ранних стадиях, диагностика распространенности онкологического процесса и оценка результатов лечения по-прежнему остаются актуальными проблемами в современной онкологии [Ginsburg O et al., 2020; Koh W.-J. et al., 2020; Mutebi M et al., 2020]. По мере развития диагностических технологий было разработано множество методов визуализации, позволяющих выявлять патологические, физиологические и морфологические изменения в опухоли для получения более точных результатов диагностики и прогнозирования ответа на терапию [Sood R et al., 2019; Giampietro R et al. 2020; Suter MB et al., 2020; Tadesse, G et al. 2020].

Все более востребованными в первичной диагностике рака молочной железы, определении распространенности и оценке эффективности лечения становятся различные методы функциональной визуализации, такие как маммосцинтиграфия и позитронно-эмиссионная маммография, позволяющие оценить кровоток и метаболические изменения в опухоли [Barkan, N. P et al., 2018; Tadesse, G et al. 2020].

При первичном обследовании рака молочной железы наиболее часто используемыми методиками радионуклидной визуализации являются планарная маммосцинтиграфия и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). При этом в качестве радиофармпрепарата для исследования молочных желез используется ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил [Goldsmith S et al., 2010; Liu H et al., 2020].

В последние годы все более востребованным методом является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), а также ее сочетание с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), что позволяет получать комплексную анатомическую и функциональную визуализацию, отражающую метаболическую активность опухолевого процесса [Arnaout A et al., 2020]. При ПЭТ, в качестве РФП чаще всего используется ^{18}F -2-фтор-2-дезоксид-глюкоза (^{18}F -ФДГ) [Van Dyke M et al., 2016]. Производные глюкозы, меченные радиоактивными изотопами, являются весьма перспективными

радиофармпрепаратами для выявления и оценки распространенности опухолевого процесса [Feng, H et al., 2019]. Несмотря на высокую диагностическую информативность метода, его широкое применение в России ограничено высокой ресурсоемкостью – стоимость одного обследования с ^{18}F -ФДГ колеблется от 40 до 70 тыс. рублей, а ориентировочная стоимость строительства ПЭТ-центра составляет около 1 млрд. рублей. В данное время в России функционируют около 30 ПЭТ-центров позитронно-эмиссионной томографии [Мироненко О.В. с соавт., 2019]. При этом в стране существует более 200 центров, оснащенных гамма-камерами для проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, где диагностика чаще всего осуществляется с использованием РФП на основе короткоживущего радиоизотопа технеция-99m.

С этих позиций, актуальным является разработка и использование РФП, в которых молекула глюкозы связана с технецием-99m. Это позволит осуществлять визуализацию метаболических процессов, ассоциированных с глюкозой при помощи гамма-камер [Feng H et al., 2019].

Степень разработанности темы

Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы, меченных технецием, является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностической процедуры. Применение РФП на основе меченных технецием-99m производных глюкозы потенциально может позволить получать информацию по уникальности и достоверности сравнимую с ПЭТ-исследованием [Yang D et al., 2003; Chen Y et al., 2006; Cox B et., 2014].

В результате совместной работы Томского политехнического университета и НИИ онкологии был реализован проект «Доклинические исследования радиофармацевтического препарата на основе меченой $^{99\text{m}}\text{Tc}$ производной глюкозы для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний» и разработан метод получения и контроля качества радиофармпрепарата « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза», проведены его доклинические испытания. На сегодня « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-D-глюкоза» является одним из первых РФП на основе глюкозы, который позволяет оценивать метаболизм опухоли и визуализировать злокачественные новообразования на обычных гамма-камерах [Zeltchan R et al., 2016; Зельчан Р.В. с соавт., 2018; Chernov V Et al. 2018; Чернов В.И. с соавт., 2019].

Исходя из вышеизложенного, перспективным является изучение возможностей ОФЭКТ с использованием нового РФП на основе меченой технецием-99m производной глюкозы у пациентов онкологического профиля, в частности у больных раком молочной железы.

Цель исследования

Определить возможности ОФЭКТ маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой у больных раком молочной железы на этапах первичного обследования и предоперационной химиотерапии.

Задачи исследования

1. Изучить особенности накопления радиофармпрепарата ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы в ткани молочных желез, первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах. Проанализировать сопряженность накопления препарата с клиническими характеристиками и биологическими особенностями опухолевого процесса.
2. Оценить информативность ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой в диагностике первичной опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов.
3. Исследовать динамику аккумуляции ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы в злокачественных новообразованиях после проведения неоадьювантной химиотерапии и определить возможность использования ОФЭКТ с этим РФП для оценки эффективности и прогнозирования предоперационного лечения.
4. Разработать алгоритм применения ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой на этапах диагностики и предоперационной химиотерапии рака молочной железы.

Научная новизна

Впервые изучена возможность использования нового радиофармпрепарата ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза при ОФЭКТ на этапах первичной диагностики и при оценке эффективности предоперационного лечения у больных раком молочной железы. Определен средний индекс накопления опухоль/фон ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы. Выявлено, что индекс накопления имеет статистически значимую положительную корреляционную связь с показателем Ki-67 и отрицательную связь с показателем маммографической плотности ($p < 0,05$).

Определены показатели информативности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой в диагностике рака молочной железы. Впервые показано, что треть пациенток имеет неспецифическое высокоинтенсивное билатеральное включение препарата в паренхиме молочных желез, затрудняющее визуализацию опухолевого процесса. Также установлено, что на вероятность обнаружения злокачественного образования значимое влияние оказывает возраст, менструальный статус, наличие интенсивного билатерального накопления препарата в молочных железах и молекулярный подтип опухоли.

Исследована возможность использования метода для оценки эффективности проведения предоперационной химиотерапии. В группе клинического ответа (полная и частичная регрессия) у большинства пациентов наблюдается уменьшение накопления РФП в опухолевой ткани. Выявлено, что группы полной и частичной клинической регрессии, а также

выраженного патоморфологического ответа были ассоциированы с высоким базовым индексом опухоль/фон ($p < 0,05$). Также определено, что динамика изменения индекса накопления препарата потенциально может быть использована для прогнозирования патоморфологического ответа на предоперационное лечение.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенная работа является первым клиническим исследованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза у пациентов с диагностированным раком молочной железы. В исследовании обнаружены существенные особенности накопления препарата в ткани молочных желез. Получены данные, характеризующие информативность ОФЭКТ с исследуемым препаратом – определены показатели чувствительности и специфичности в обнаружении как первичной опухоли, так и метастатических регионарных лимфатических узлов. Исследованы возможности метода при оценке и прогнозировании эффективности проводимой предоперационной химиотерапии. Определена потенциальная роль и место метода в диагностическом алгоритме и оценке эффективности лечения рака молочной железы.

Методология и методы исследования

В основе методологии диссертационной работы — современные практические и теоретические представления о клинических особенностях у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. Диссертационная работа выполнялась с использованием диагностических, клинических, морфологических, аналитических и статистических методов.

Исследование проводилось в соответствии с разработанным дизайном. В работе проведен анализ результатов обследования и лечения 74 женщин с патологией молочной железы. Патологические изменения могли быть выявлены при клиническом осмотре, методах лучевой диагностики, пункции, биопсии или исследовании операционного материала. Для подтверждения диагноза рака молочной железы проводилась биопсия патологических образований с последующим гистологическим исследованием материала. Всем пациенткам выполнены стандартные методы диагностики образований молочных желез, включающие клинический осмотр, маммографию и ультразвуковое исследование. В случае выявления злокачественного заболевания проводилось обследование и комбинированное лечение в соответствии с текущими клиническими рекомендациями.

На этапе первичного обследования всем пациенткам выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Для гамма-визуализации использовался препарат « ^{99m}Tc -1-Тио-D-глюкоза». В случае проведения неоадьювантного лечения проводилось дополнительное исследование проводилось после НАХТ. В каждом случае определялся индекс накопления препарата в опухолевой ткани. Для определения информативности метода результат сцинтиграфического исследования

сравнивался с данными морфологического исследования биопсии, либо операционного материала.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Маммосцинтиграфия в режиме ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой может применяться в качестве дополнительного метода исследования РМЖ у пациенток в постменопаузе с размерами опухоли более 2-х см.
2. ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой, выполненная на этапах неoadьювантной химиотерапии, позволяет получить информацию о патофизиологических процессах, происходящих в опухолевой ткани в процессе лечения и может быть использована в качестве дополнительного критерия оценки эффекта НАХТ.
3. Величина индекса накопления ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы в опухоли до начала предоперационного лечения может быть использована для прогнозирования ответа на НАХТ.

Степень достоверности результатов

Достоверность проведенного исследования подтверждается современными информативными клиническими, диагностическими и патоморфологическими методами исследования. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала.

Апробация материалов диссертации

Основные положения проведенного исследования доложены и обсуждены на XVI Региональном смотре-конкурсе инновационных проектов студентов, аспирантов и молодых ученых (Томск, 2017); Всероссийской конференции молодых учёных-онкологов, посвящённой памяти академика РАМН Н. В. Васильева (Томск, 2017, 2018 г.); Всероссийском конгрессе молодых учёных «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Получен патент РФ №RU 2682880 C1. Способ радионуклидной диагностики рака молочной железы (дата регистрации: 22.03.2019).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в анализе и изучении литературы по теме диссертационного исследования, в определении дизайна исследования, наборе клинического материала, ведении пациентов, находившихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ,

обследовании и определении тактики лечения больных, назначении химиотерапии, выполнении хирургических вмешательств, коррекции осложнений, выполнении статистической обработки материала и интерпретации полученных результатов, подготовке научных публикаций и оформлении диссертационной работы.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований), обсуждения полученных результатов, списка условных сокращений и указателя литературы, включающего 173 источников, из них 8 отечественных и 165 иностранных. Работа содержит 25 таблиц и 28 рисунков.

Материалы и методы

В работе проведен анализ результатов обследования 74 женщин с патологией молочной железы, проходивших обследование и лечение на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ за период 2017 – 2019 гг (Рисунок 1). Исследование проходило в соответствии с Хельсинкской Декларацией (исправление 1983 гг.) и с одобрением локального этического комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все пациентки были включены в исследование на основании информированного добровольного согласия. Соматический статус пациентов соответствовал удовлетворительному общему состоянию (ECOG 0–1). Диапазон возраста пациентов составил от 30 до 79 лет, средний возраст – 52 года. Все исследованные пациенты были женского пола.

Основными критериями включения в исследование были:

- информированное добровольное согласие;
- наличие доброкачественной или злокачественной патологии молочной железы, а также их сочетание. Патологические изменения могли быть выявлены при клиническом осмотре, методах лучевой диагностики, пункции, биопсии или исследовании операционного материала.

Критериями исключения являлись:

- отказ от участия в исследовании;
- беременность или отсутствие возможности исключить беременность;
- период лактация;
- аллергическая реакция на вводимый РФП.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Большую часть исследованных – 46 человек, составили пациентки старше 50 лет (62,16%). При этом менопауза была зафиксирована у 43 пациенток (58,1%). Из 74 женщин у 72 был диагностирован рак молочной железы, причем первичная злокачественная опухоль непосредственно в молочной железе была выявлена в 71 случае. В одном случае первичный очаг располагался в подмышечной области (опухоль добавочной доли молочной железы). Размер опухоли, соответствующий T1, регистрировался у 18/72 пациенток, T2 – 41/72, T3 – 6/72, T4 – 2/72 соответственно. Средний размер опухолевого узла составил $29,8 \pm 19,44$ мм. Поражение регионарных лимфатических узлов N1 выявлено у 20/72 (27,7%) пациенток, N2 – 2/72 (2,7%), N3 – 4/72 (5,5%). Отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов определялось у 46/72 (63,8%) пациенток. У большей части пациенток с выявленным раком молочной железы гистологический тип опухоли определялся как инвазивная карцинома неспецифического типа (63,88%), а также инвазивная карцинома без уточнения типа (15,27%) и инвазивная дольковая карцинома (8,33%). Неинвазивная карцинома выявлена у 5 человек (4 случая DCIS и 1 случай инкапсулированной папиллярной карциномы), что составило 6,93%. Более редкие формы рака молочной железы – крибриформная карцинома (2 случая), метастатический рак и инвазивная микропапиллярная карцинома – в 5,55% случаев.

У одной пациентки с подозрением на рецидив рака молочной железы по результатам операционной биопсии обнаружена фиброзная ткань, также в 1 случае патологическое образование являлось проявлением мастита. В 2 случаях в зоне патологического очага выявлены гиперпластические изменения (простая гиперплазия, эпителиальная flat-атипия). Всего у 14 исследованных женщин были выявлены доброкачественные изменения, в том числе у 12 в противоположной к опухолевому процессу железе. Указанные доброкачественные изменения были рассмотрены в качестве контроля.

Пациенткам с подтвержденным диагнозом злокачественного заболевания проводилось комбинированное лечение. План комбинированного лечения составлялся на основании актуальных практических рекомендаций по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы «RUSSCO» и клинических рекомендаций по нозологии «Рак молочной железы» министерства здравоохранения Российской Федерации.

Предоперационное лечение получили 22 пациентки. Во всех случаях предоперационное лечение было проведено в полном запланированном объеме, схемами с включением препаратов группы антрациклинов и/или таксанов. Пациенткам с гиперэкспрессией Her2/neu был назначен трастузумаб, 4 пациенткам также был назначен пертузумаб ввиду местной распространённости опухолевого процесса. Оценка эффекта лечения была проведена клинически и при гистологическом исследовании операционного материала. Клиническая оценка проводилась по данным осмотра, ультразвукового исследования и маммографии в соответствии с критериями ВОЗ. Частота объективного ответа (полные и частичные клинические регрессии) составила 77,3%, стабилизация зарегистрирована в 22,7% случаев. Выраженность патоморфологического ответа оценивалась по системе RCB. Полная патоморфологическая регрессия опухоли выявлена у 27,3% пациентов, выраженная регрессия (RCB-I) – 18,2%, слабый ответ (RCB II/III) выявлен в 54,5% случаев.

На диагностическом этапе всем пациентам с гистологически доказанным инфильтрирующим вариантом рака молочной железы проводилось клинико-инструментальное обследование: осмотр врача, включающий бимануальную пальпацию молочных желез и зон регионарного лимфооттока, выявление симптомов, подозрительных в отношении отдаленных метастазов и оценку общего соматического статуса; общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови с определением показателей функции почек, печени, уровня щелочной фосфатазы, кальция, глюкозы; общий анализ мочи с микроскопией осадка; исследование свертывающей системы крови; электрокардиограмму; рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки; ультразвуковое исследование или КТ органов брюшной полости и малого таза; радиоизотопное исследование

скелета и рентгенографию или КТ/МРТ зон накопления РФП, оценка функции яичников. Выполнялась пункция подозрительных лимфоузлов и последующим цитологическим исследованием на этапе диагностики и гистологическим исследованием операционного материала после хирургического лечения. Всем пациентам выполнялась билатеральная маммографию и ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного лимфооттока; биопсия образований с патоморфологическим исследованием ткани; определение в опухолевой ткани РЭ, РП, HER2 и Ki67. Классификация рака молочной железы осуществлялась согласно системе TNM (7 издание, 2010 г.).

На этапе первичного обследования всем пациенткам выполнялась ОФЭКТ. Дополнительное исследование проводилось после проведенного неоадьювантного лечения. Для гамма-визуализации использовался препарат «^{99m}Tc-1-Тио-D-глюкоза». Данный радиофармацевтический диагностический препарат представляет собой комплекс производного глюкозы в виде 1-тио-D-глюкоза и ^{99m}Tc, в котором 1-тио-D-глюкоза выполняет функцию транспорта радиоизотопной метки (^{99m}Tc).

Для приготовления препарата во флакон с лиофилизатом вводилось 4 мл пертехнетата, ^{99m}Tc с объемной активностью 1000 МБк путем прокола иглой резиновой пробки (без воздушной иглы). Содержимое флакона встряхивалось до полного растворения, не вынимая иглы со шприцем. Затем флакон помещали в свинцовый контейнер (КТ-1-5) и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. После инкубации препарат был готов к применению. Забор индивидуальной дозы препарата из флакона производился через прилагаемый бактериальный фильтр.

Радиофармпрепарат вводился внутривенно в дозе 500 МБк в кубитальную вену, противоположную предполагаемой стороне поражения или в вену стопы. Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию выполняли на гамма-камере E.CAM 180 (Siemens) через 40-180 минут после инъекции. В ходе исследования пациентка располагалась на столе в положении «лежа на спине», в поле зрения детектора входила область грудной клетки. При исследовании использовались коллиматоры для энергии 140 КэВ, производилась запись 64 кадров в 32 проекциях в матрицу 64x64 пикселей без аппаратного увеличения. Полученные данные обрабатывались посредством специализированной системы E.Soft фирмы (Siemens).

Описание исследований осуществляли два независимых радиолога. Изображения аксиальных, сагиттальных и коронарных срезов описывались качественно с определением характера накопления РФП в области молочной железы, грудной клетки, аксиллярных и парастернальных зон. Сравнению подвергались симметричные участки молочных желез. В случае обнаружения участков гиперфиксации РФП в проекции молочных желез или регионарных лимфоузлов регистрировалось наличие патологического очага. Количественной оценке подвергались результаты, полученные при исследовании пациенток после проведения НАХТ. Индекс накопления ^{99m}Tc-

1-Тео-D-глюкозы в опухоли рассчитывался как соотношение «среднего счета импульсов в опухоли» к «среднему счету импульсов в фоне». Границы патологического очага формировались по контрастному контуру наиболее интенсивной зоны. Маркированные зона очага и фона соответствовали друг другу по объему, который определялся программой в автоматическом режиме. Для определения информативности метода результат исследования сравнивался с данными морфологического исследования биопсии, либо операционного материала.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0 (StatSoft). Описательная статистика проводилась с построением таблиц частот. Нормальность распределения данных оценивалась путем построения гистограмм и оценки критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для сравнения межгрупповых различий исследуемых результатов использовались U критерий Манна-Уитни, хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Для выявления связей между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95 %. При анализе информативности доля истинно положительных результатов представляла собой относительный показатель чувствительности, доля истинно отрицательных – показатель специфичности. В дополнение к оценке использовалась предсказательная (или прогностическая) ценность положительного результата и предсказательная (или прогностическая) ценность отрицательного результата. Кроме того, в исследовании была вычислена площадь под ROC кривой, рассчитанная численными методами.

Результаты исследования

Оценка информативности выявления первичной опухоли

Характер фонового накопления препарата в ткани молочных желез имел гомогенный характер в 39 случаях (52,7%) и гетерогенный в 35 случаях (47,3%). Высокоинтенсивное билатеральное включение препарата в паренхиме молочных желез было зафиксировано у 27 (36,5%) пациенток. У 15 (20,3%) больных наблюдалось выраженное накопление радиофармпрепарата в зоне сосково-ареолярных комплексов.

Накопление препарата в зоне патологических изменений имело вид участков гиперфиксации препарата от слабой до высокой интенсивности, порой сливающихся, чаще с нечеткими контурами (рисунок 2). Патологические очаги накопления РФП в молочной железе были выявлены у 40 больных (55%) РМЖ и у 3 пациенток с доброкачественной патологией (21%).

Средний индекс накопления опухоль/фон ^{99m}Tc -1-тео-D-глюкозы в опухоли составил $1,87 \pm 0,82$. Индекс накопления имел статистически значимую положительную корреляционную связь (0,532) с показателем Ki-67 и отрицательную связь (-0,380) с показателем маммографической плотности

($p < 0,05$). Другие биологические и клинические показатели не имели статистически значимой связи с индексом накопления.

При оценке характера накопления РФП в молочной железе и в опухолевой ткани проанализированы клинические, анатомические и биологические факторы. Было показано, что на вероятность обнаружения злокачественного образования статистически значимое влияние оказывали возраст, менструальный статус, наличие интенсивного билатерального накопления препарата и молекулярный подтип опухоли (таблица 1).

Таблица 1 – Анализ признаков, потенциально влияющих на визуализацию первичной злокачественной опухоли по данным ОФЭКТ

Характеристики		Количество пациентов	Выявление опухоли	p
Возраст	≤ 49 лет	27	10 (37%)	0,028
	>50 лет	45	30 (66,7%)	
	все (по ср.)	72	40	0,007
Размер опухоли	≤ 2 см	23	14 (60,8%)	0,7
	>2 см	49	26 (53%)	
	все (по ср.)	72	40	0,3
Уровень Ki-67	≤ 30%	21	12 (57,1%)	1,0
	> 30%	51	28 (54,9%)	
	все (по ср.)	72	40	0,9
Менструальный статус	сохранный цикл	30	11 (36,7%)	0,007
	менопауза	42	29 (69%)	
Сторона поражения	правая	31	17 (54,8%)	1,0
	левая	41	23 (56%)	
Билатеральное накопление	нет	45	36 (80%)	<0,001
	есть	27	4 (14,8%)	
Маммографическая плотность	низкая	42	27 (64,2%)	0,58
	высокая	20	13 (65%)	
Подтип опухоли	люминальные	57	29 (50,9%)	0,01
	не люминальные	12	11 (91,7%)	

Так, у женщин младше 50 лет вероятность визуализации первичной опухоли была значительно ниже ($p=0,028$). Схожая тенденция выявлена при оценке менструального статуса – у женщин с сохранным циклом вероятность обнаружения злокачественного образования была значительно ниже ($p=0,007$). Не было найдено связи при оценке размера опухоли и уровня пролиферативной активности с вероятностью визуализации злокачественного новообразования ($p>0,05$). Однако при сравнении групп люминального и не люминального подтипов выявлена статистически значимая зависимость – при Her2-позитивном и трижды-негативном вариантах выявление опухолевого процесса было более вероятным ($p<0,01$).

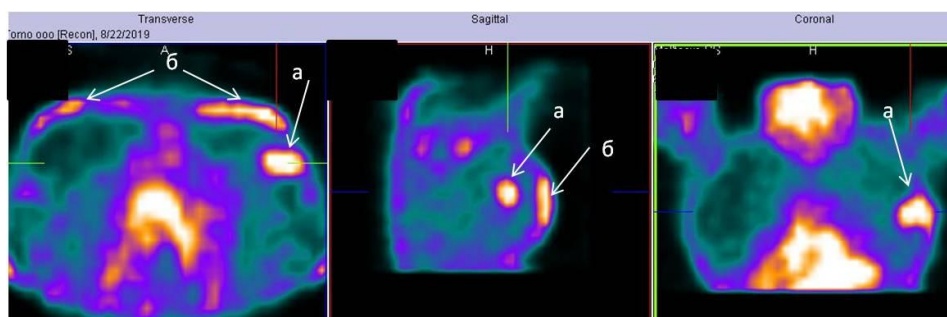


Рисунок 2 – ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-Тию-D-глюкозой в 3 проекциях (аксиальный, сагиттальный и коронарный срезы): рак левой молочной железы, T2N1M0 (размер опухоли 31 мм). Визуализируется гиперфиксация РФП в проекции опухоли левой молочной железы (а), в проекции кожи с обеих сторон (б)

Чаще всего невысокая чувствительность в обнаружении первичной опухоли была обусловлена интенсивным неспецифическим билатеральным накоплением РФП паренхимой молочных желез ($p<0,001$), затрудняющим выявление образований (рисунок 3). В случаях диагностированного рака молочной железы лишь у 4 пациенток с активным билатеральным накоплением был визуализирован очаг в молочной железе, тогда как при отсутствии билатерального накопления (45 пациенток) образование было обнаружено у 36 человек (80%).

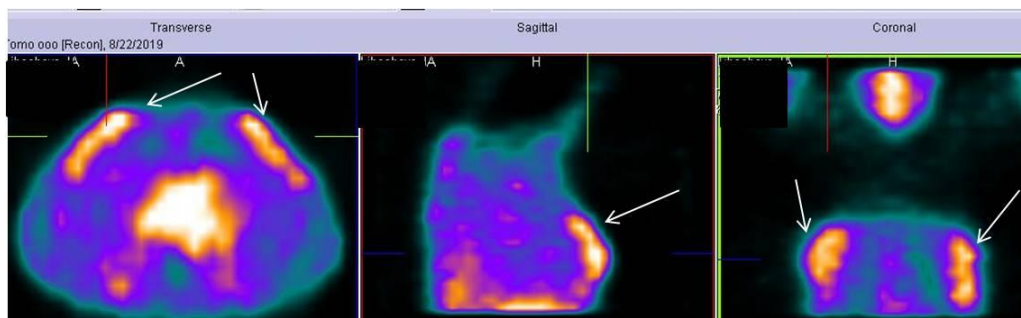


Рисунок 3 – ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-Тию-D-глюкозой в 3 проекциях (аксиальный, сагиттальный и коронарный срезы): рак правой молочной

железы, T3N3M0. На фоне билатеральной гиперфиксации РФП в молочных железах опухоль не визуализируется.

Таким образом, показатели информативности исследования в диагностике первичной опухоли молочной железы составили: чувствительность 55,55%, специфичность 78,57%, точность 60,46%, прогностическая ценность положительного результата 93,02%, прогностическая ценность отрицательного результата 25,58%. Более информативно исследование оказалось у пациенток в группе постменопаузы – чувствительность исследования достигает 69%, а в подгруппе с размером первичной опухоли более 2 см достигает 72% (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты информативности выявления первичной опухоли при сцинтиграфическом исследовании

Показатель информативности исследуемого метода	Все пациентки	Группа постменопаузального статуса	Группа постменопаузального статуса, размер опухоли >2 см
Чувствительность	55,55%	69,04%	71,89 %
Специфичность	78,57%	83,33%	50 %
Точность	60,46%	70,83%	70,73%
Прогностическая ценность положительного результата	93,02%	96,66%	96,55%
Прогностическая ценность отрицательного результата	25,58%	27,77%	8,33%

Учитывая полученные данные, была проведена оценка вероятных факторов, ассоциированных с билатеральным накоплением препарата (таблица 3). Выявлено, что билатеральное интенсивное накопление препарата в ткани молочных желез статистически связано с более молодым возрастом, пременопаузальным статусом и высокой маммографической плотностью ($p < 0,05$). Связи с иными клиническими факторами выявлено не было.

Таблица 3 - Факторы, влияющие на фоновое накопление РФП паренхимой

Характеристики	Фоновое накопление препарата паренхимой		P
	Слабое (n=47)	Интенсивное (n=27)	
Средний возраст	54,8 (ст. откл. 10,8)	47,9 (ст. откл. 11,3)	0,011
Возрастная группа			
<50 лет	12 (25,5%)	16 (59,2%)	0,006
>50 лет	35 (74,5%)	11 (40,8%)	
Маммографическая плотность			
Низкая	32 (80%)	10 (41,7%)	0,002

Высокая	8 (20%)	14 (58,3%)	0,007
Менструальный статус			
Сохраненный цикл	14 (29,8%)	17 (63%)	
Менопауза	33 (70,2%)	10 (37%)	

Проанализированы причины получения ложноположительных результатов (n=3). В одном из случаев интенсивное накопление РФП отмечалось в зоне хронического мастита, что может объясняться активными метаболическими изменениями при воспалительном процессе, в частности усилением кровотока и повышением пористости стенки сосудов, наличием воспалительной инфильтрации. Подобные изменения были выявлены в случае аккумуляция препарата в очаге фиброза вблизи капсулы импланта у пациентки с подозрением на рецидив рака молочной железы. Еще один случай визуализации образования в контрлатеральной железе был ассоциирован с эпителиальной flat атипией, что потенциально может быть объяснено активными пролиферативными изменениями в очаге.

Для дополнительного анализа влияния факторов на выявление первичной опухоли методом ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой была проведена оценка полученных результатов отдельно у пациенток без билатерального накопления РФП. Полученные данные показали, что вероятность обнаружения первичного очага могла быть связана только с размером первичной опухоли ($p=0,02$). Из рассматриваемых биологических факторов, потенциальным может быть уровень экспрессии рецепторов эстрогена, однако, показатель не достиг статистической значимости ($p=0,08$).

Оценка информативности выявления регионарных лимфатических узлов с метастатическими изменениями

Из 72 обследованных пациенток, по данным патоморфологического обследования послеоперационного материала, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов было обнаружено в 26 случаях. При сцинтиграфической оценке регионарного распространения опухолевого процесса было выявлено 6 случаев патологического накопления препарата зонах регионарного лимфооттока, которые расценивались как признак метастатического поражения (рисунок 4). У 20 пациенток с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов патологического включения РФП в зонах лимфооттока не наблюдалось (таблица 4).

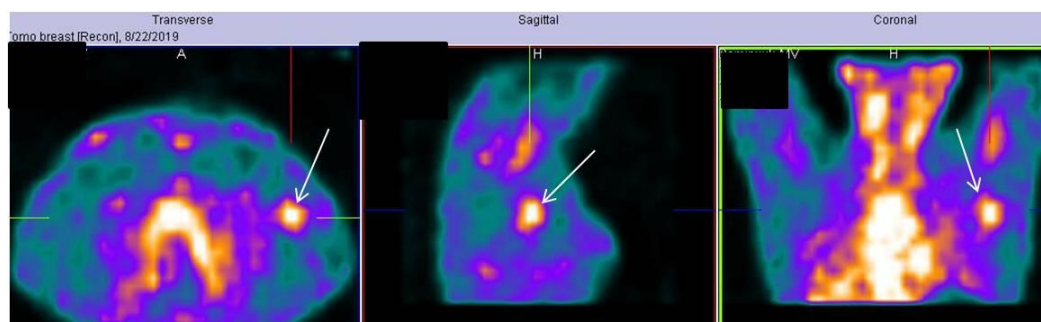


Рисунок 4 – ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой в 3 проекциях (аксиальный, сагиттальный и коронарный срезы): рак левой молочной железы, T1N1M0. Визуализируется гиперфиксация РФП в проекции аксиллярных лимфатических узлов слева.

Таблица 4 – Результаты диагностики поражения регионарных лимфатических узлов с использованием ОФЭКТ

Результат	Число случаев
Истинно-положительные	6
Истинно-отрицательные	46
Ложно-положительные	0
Ложно-отрицательные	20

Таким образом, показатели информативности исследования в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов составили: чувствительность 23%, специфичность 100%, точность 72%, прогностическая ценность отрицательного результата 70%, прогностическая ценность положительного результата 100%.

Учитывая полученные данные, была проведена оценка факторов, потенциально ассоциированных с вероятностью обнаружения измененных лимфатических узлов. По полученным результатам, оказалось, что на вероятность обнаружения метастатически измененных лимфатических узлов статистически значимое влияние мог оказывать только уровень экспрессии рецепторов эстрогена ($p < 0,05$). Другие клинические и биологические факторы явного влияния не оказали.

Оценка эффективности НАХТ

Предоперационная химиотерапия была проведена 22 пациенткам. Эффект лечения оценивался клинически и при гистологическом исследовании операционного материала. Частота объективного ответа (полные и частичные клинические регрессии) составила 77,3%, стабилизация зарегистрирована в 22,7% случаев. Полная патоморфологическая регрессия опухоли выявлена у 27,3% пациентов, выраженная регрессия (RCB-I) – 18,2%, слабый ответ на проведенное лечение (RCB II/III) выявлен в 54,5% случаев.

ОФЭКТ с использованием ^{99m}Tc -тио-D-глюкозы после завершения НАХТ была проведена только тем пациентам, у кого изначально метод оказался информативен – 16 человек. Среди данных пациентов у 10 человек была зарегистрирована частичная клиническая регрессия, у 5 человек – стабилизация заболевания и у одного – полная клиническая регрессия. По данным патоморфологического исследования у 4 пациентов индекс RCB определен как III, у 7 пациентов – RCB II, у 2 – RCB I, а у 3 – RCB 0. Всем

пациентам проведена оценка индекса опухоль/фон на этапе диагностики (базовый) и по завершению предоперационной химиотерапии.

Выявлено, что у 11 пациентов наблюдалось уменьшение индекса накопления радиофармпрепарата, выраженной динамики не было отмечено у 5 человек (рисунок 5). Динамика изменения индекса опухоль/фон была соотнесена с данными клинического и патоморфологического ответов. Так, в группе клинического ответа (полная и частичная регрессия) у большинства пациентов (81,8%) наблюдалось уменьшение накопления РФП в зоне опухоли. В группе выраженного патоморфологического ответа (RCB0, I) у всех 5 пациентов наблюдалось уменьшение накопления радиофармпрепарата (таблица 5).

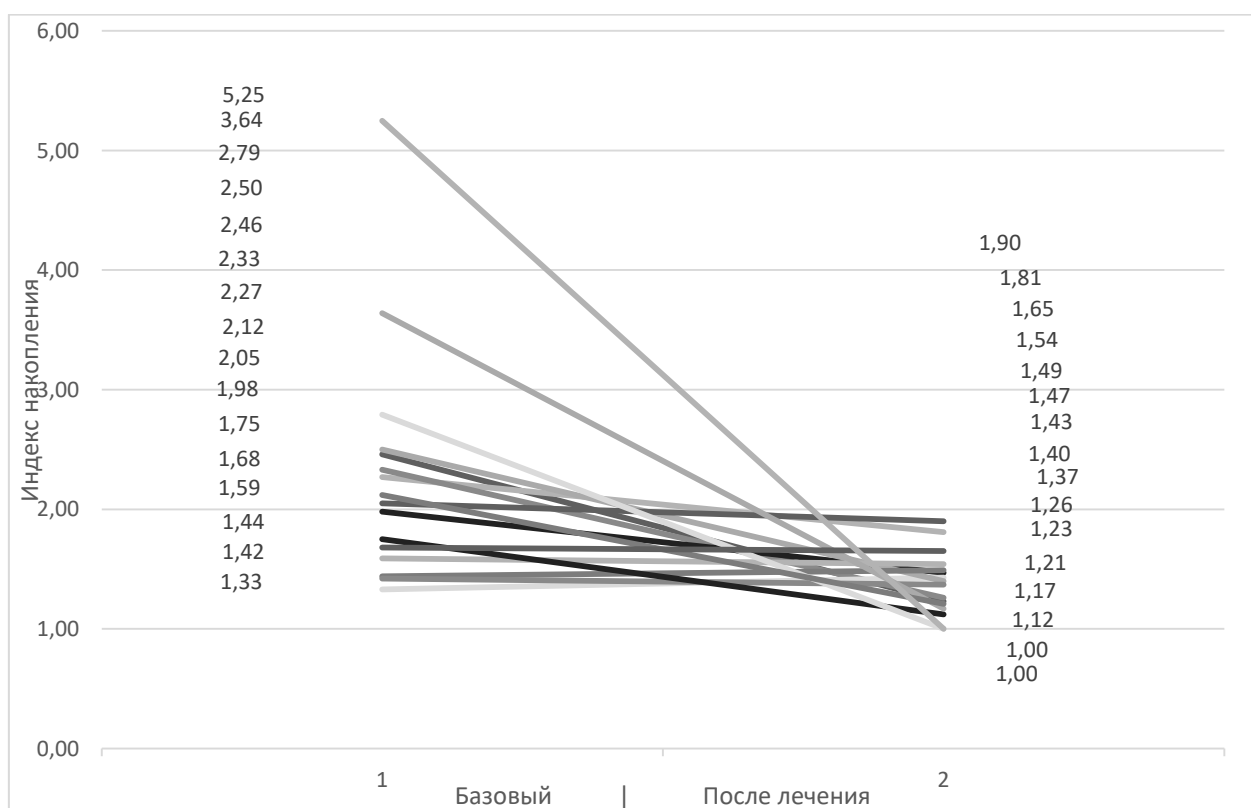


Рисунок 5 – Динамика изменения индекса опухоль/фон у пациентов, получавших НАХТ

Таблица 5 – Динамика изменения индекса опухоль/фон, группы клинического и патоморфологического ответов

Динамика изменения накопления препарата	Частичная и полная клиническая регрессии	Клиническая стабилизация и прогрессирование	RCB II, III	RCB I, 0
Уменьшение захвата	9 (81,8%)	2 (40%)	7 (63,6%)	5 (100%)
Отсутствие изменений	2 (18,2%)	3 (60%)	4 (36,4%)	0

В результате анализа получены данные о наличии зависимости базового индекса опухоль/фон и эффективности проведённого лечения. Так группы полной и частичной регрессии, а также выраженного патоморфологического ответа были ассоциированы с более высоким базовым индексом ($p < 0,05$). Для определения порогового значения базового индекса опухоль/фон была построена ROC кривая (рисунок 6). Площадь под кривой (AUC) составила 0,863. «Точка отсечения» по базовому коэффициенту накопления опухоль/фон (2,33) выбрана по одновременным максимальным показателям информативности в предсказании выраженного патоморфологического ответа (RCB 0-I), при этом чувствительность составила 90,9%, специфичность – 80%.

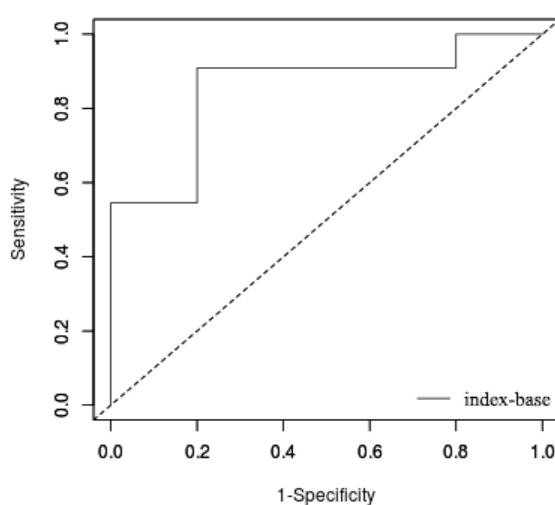


Рисунок 6 – ROC анализ информативности оценки базового индекса опухоль/фон при ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой в прогнозировании патоморфологического ответа. AUC = 0,86

Также проведен анализ зависимости индекса накопления опухоль/фон после лечения с эффективностью проведенного лечения. При оценке клинического ответа прослеживалась корреляция с индексом накопления РФП ($p < 0,05$). В группе патоморфологического ответа статистически-значимой связи не получено ($p > 0,05$)

Дополнительно было рассчитано изменение индекса накопления препарата (ИИНП) по формуле:

$$\text{ИИНП} = \frac{\text{базовый индекс опухоль/фон} - \text{индекс опухоль/фон после НАХТ}}{\text{базовый индекс опухоль/фон}} \times 100\%$$

Результаты были сопоставлены с двумя группами патоморфоза по системе RCB – 0, 1 (отсутствие или минимальная остаточная опухоль, благоприятный прогноз) и 2, 3 (выраженная остаточная опухоль, неблагоприятный прогноз) При анализе получены данные о наличии

статистически значимой зависимости между указанными показателями ($p < 0,05$). Для определения порогового значения изменения индекса накопления препарата была построена ROC кривая (рисунок 7). Площадь под кривой (AUC) составила 0,854. «Точка отсечения» по изменению индекса (42,9%) выбрана по одновременным максимальным показателям информативности в предсказании выраженного патоморфологического ответа (RCB 0-I), при этом чувствительность составила 81,8%, специфичность – 80%. Таким образом, полученная с помощью ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой информация, может потенциально использоваться для оценки эффекта предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы, а также для прогнозирования опухолевого патоморфоза.

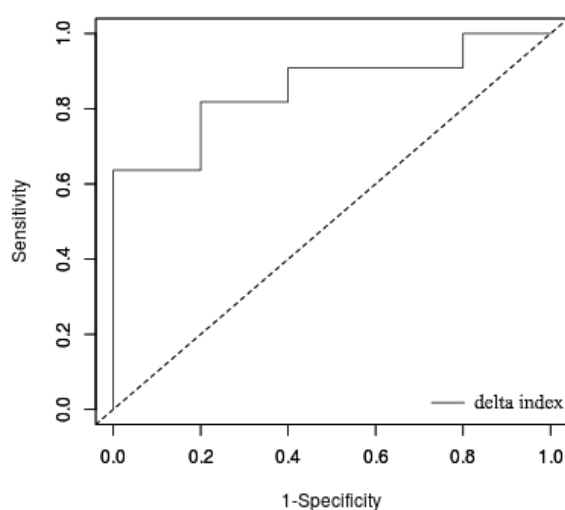


Рисунок 7 – ROC анализ информативности изменения индекса накопления препарата при ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой в прогнозировании патоморфологического ответа. AUC = 0,85

Выводы

1. Впервые изучены особенности накопления РФП ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы у пациентов с диагностированным раком молочной железы. Отличительной особенностью является феномен высокоинтенсивного билатерального включения препарата в паренхиме молочных желез, выявленный в 36,5% случаев. Такое фоновое накопления значимо влияет на вероятность выявления первичной опухоли ($p < 0,001$).
2. Показатели информативности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой в диагностике первичной опухоли молочной железы составили: чувствительность 55,55%, специфичность 78,57%, точность 60,46%. Большей диагностической значимостью исследование обладает у пациенток в постменопаузе – чувствительность исследования достигает 69%, а при размере первичной опухоли более 2 см – 72%. Метод имеет низкую информативность при визуализации

метастатического поражения регионарных лимфатических узлов: чувствительность 23%, специфичность 100%, точность 72%.

3. Индекс накопления ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы в опухоли имеет статистически значимую положительную корреляционную связь (0,532) с показателем Ki-67 и отрицательную связь (-0,380) с показателем маммографической плотности ($p < 0,05$).
4. Достижение полной и частичной клинической регрессии опухоли в ответ на НАХТ у большинства больных РМЖ (81,8%) сопровождалось уменьшением аккумуляции ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозы в новообразовании. При выраженном патоморфологическом ответе (RCB 0, I) у всех больных наблюдается уменьшение накопления радиофармпрепарата.
5. Полная и частичная регрессия опухоли, а также выраженный патоморфологический ответ ассоциированы с более высоким индексом опухоль/фон до начала лечения ($p < 0,05$), что позволяет использовать этот показатель для прогноза эффективности химиотерапии.

Практические рекомендации

1. Маммосцинтиграфия может быть рекомендована в качестве дополнительного метода исследования для оценки метаболизма новообразования у пациенток РМЖ в постменопаузе с размерами опухоли более 2-х см в соответствии с разработанным алгоритмом (рисунок 8).
2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой может быть использована для оценки эффективности НАХТ. Снижении указанного индекса опухоль/фон под влиянием лечения на 40% и более свидетельствует о высокой вероятности выраженного патоморфоза новообразования.
3. Рекомендовано использование маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой для прогнозирования эффективности НАХТ. При этом вероятность достижения значимого патоморфоза опухоли (RCB 1, 0) выше при базовом индексе опухоль/фон более 2,33



Рисунок 8 – Алгоритм использования ОФЭКТ с ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозой

Перечень работ, опубликованных по теме диссертации

1. Вернадский, Р.Ю. Первый опыт клинического использования радиофармпрепарата ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозы в диагностике рака молочной железы [Текст] / Р.Ю. Вернадский, Зельчан Р.В // Сборник: Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. Сборник материалов конгресса молодых ученых. Под редакцией Е.Л. Чойнзонова. – Томск, 2018. – С. 187 – 189.

2. Vernadski, R. SPECT with Radiopharmaceutical Based on Derivative of Glucose Labeled with Technetium-99m in Breast Cancer Imaging [Электронный ресурс] / R. Vernadski, A. Medvedeva, R. Zelchan, E. Slonimskaya, I. Sinilkin, O. Bragina, V. Chernov // European Association of Nuclear Medicine – 2018 – Congress EANM 18/EP-0405.
3. Вернадский, Р. Ю. Радионуклидные методы исследования на этапах диагностики и лечения рака молочной железы [Текст] / Р. Ю. Вернадский, Медведева А. А., Гарбуков Е. Ю., Чернов В. И., Слонимская Е. М. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2018. - № 4. – <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-4-44-53>
4. Вернадский, Р.Ю. Метаболическая визуализация рака молочной железы методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкозой [Текст]. / Р. Ю. Вернадский, Медведева А.А., Гарбуков Е.Ю., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Слонимская Е.М., Чернов В.И. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. REJR 2019; 9(4):82-96. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-82-96.
5. Вернадский, Р.Ю. Сцинтимаммография в томографическом режиме с препаратом ^{99m}Tc -1-тио-d-глюкоза [Текст] / Р.Ю. Вернадский // Сборник: Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. Сборник материалов конгресса молодых ученых. Под редакцией под ред. В.А. Степанова, Е.Л. Чойнзонова, С.В. Попова, Н.А. Бохана, В.В. Жданова – Томск, 2020 – С. 169-172.

Патенты

Патент РФ №RU 2682880 С1. Способ радионуклидной диагностики рака молочной железы. Чернов В.И., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Вернадский Р.Ю. и соавт. Дата регистрации: 22.03.2019

Список сокращений и условных обозначений

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НАХТ – неoadъювантная химиотерапия
 ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
 РМЖ – рак молочной железы
 РП – рецепторы прогестерона
 РФП – радиофармпрепарат
 РЭ – рецепторы эстрогена
 ФДГ – 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза
 DCIS – (англ. ductal carcinoma in situ) протоковая карцинома in situ
 HER2 – (англ. human epidermal growth factor receptor 2) рецептор эпидермального фактора роста, тип 2
 RCB – (англ. residual cancer burden) система оценки остаточной опухоли