

**КРЖИВИЦКИЙ
ПАВЕЛ ИВАНОВИЧ**

**Клиническая роль ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности
опухолевого процесса у больных злокачественными
новообразованиями различных локализаций**

Специальности: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия
3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор **Канаев Сергей Васильевич**

доктор медицинских наук **Новиков Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

Трофимова Оксана Петровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Измайлов Тимур Раисович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий дневного радиотерапевтического стационара федерального государственного бюджетного учреждения "Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе Томского НИМЦ, заместитель директора по научной и инновационной работе НИИ онкологии Томского НИМЦ, заведующий отделением радионуклидной диагностики НИИ онкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Ведущее учреждение: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ года в «__» часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России и на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Актуальность проблемы

Эффективность лечения большинства онкологических заболеваний во многом зависит от своевременного и точного определения степени распространенности опухолевого процесса [Каприн А.Д., и соавт., 2020]. Внедрение в клиническую практику таких неинвазивных инструментальных методов диагностики, как КТ, МРТ, ОФЭКТ и ПЭТ, привело к существенному повышению точности стадирования рака у большинства онкологических пациентов [Чиссов В.И. и соавт., 2008; Rubin P. et al., 2001]. Вместе с тем раздельное использование вышеперечисленных методов лучевой и радионуклидной диагностики, основанных на различных принципах визуализации опухоли, приводит к получению несогласованной и разнонаправленной информации о степени распространенности злокачественного процесса [Fanti S. et al., 2011]. В этой связи появление нового гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ, позволяющего одновременно выявить как патофизиологические, так и рентгеноморфологические нарушения, является чрезвычайно перспективным шагом в развитии всех диагностических методов [Арсвольд Д., Верник М., 2009; Delbeke D. et al., 2010; Mettler F., 2012]. Вместе с тем возможности использования ОФЭКТ-КТ в клинической онкологии, в отличие от ПЭТ-КТ, изучены значительно хуже [Israel O. et al., 2006; Leitha T. et al., 2012].

Известно, что тактика лечения и прогноз у больных РМЖ существенно зависят от наличия метастазов в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) [Семиглазов В.Ф. и соавт., 2014]. При этом, основываясь на данных целого ряда работ, чрезвычайно важным является количество пораженных ЛУ. Так, результаты крупного рандомизированного исследования «ACOSOG» (Z0011) показали, что у больных РМЖ (сT1-T2) с единичным поражением подмышечных ЛУ (≤ 2), перенесших органосохраняющее оперативное вмешательство и облучение оставшейся ткани молочной железы, выполнение аксиллярной лимфодиссекции не всегда целесообразно [Nagao T. et al., 2013; Giuliano A.E. et al., 2017]. Как известно, стандартные методы лучевой

диагностики – УЗИ, КТ, МРТ, имеют недостаточную чувствительность (34–79%) в диагностике метастатического поражения подмышечных ЛУ [Yoshimura G. et al., 1999; Valente SA. et al., 2012; Kramer GM. et al., 2016]. Применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, по мнению ряда авторов, также не привело к существенному улучшению уже достигнутых показателей – чувствительность метода составляет 24–85% [Гранов А.М. и соавт., 2008; Pritchard KI. et al., 2012; Park HL. et al., 2018]. В то же время в литературе имеются данные об успешном использовании для этой цели РФП « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил», однако диагностические возможности ОФЭКТ-КТ с ним практически не известны [Тицкая А.А. и соавт., 2010].

Проведение биопсии сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) входит в стандарты лечения РМЖ, однако возможности и особенности визуализации СЛУ с разными РФП: « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технефит», « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Алотех» и « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Нанотех» при ОФЭКТ-КТ не определены [Чернов В.И. и соавт., 2018; Солодкий В.А. и соавт., 2019]. Не до конца освещены и проблемы биопсии СЛУ с использованием отечественных РФП [Криворотько П.В. и соавт., 2015]. Практически не изучен вопрос соответствия между индивидуальной топографией СЛУ и границами стандартных радиационных полей, применяемых для лучевого лечения больных РМЖ, при этом ценность этой информации, а также ее влияние на объемы облучаемых при радиотерапии тканей, отмечается рядом авторов [Канаев С.В. и соавт., 2013; Gee H. et al., 2019].

Крайне неблагоприятным этапом развития любого злокачественного процесса является метастатическое поражение скелета [Крылов В.В. и соавт., 2006; Coleman RE., et al., 2001; Lipton A., 2003]. Вместе с тем применение новых схем химиотерапии, хирургического лечения, а также методов лучевой и радионуклидной терапии, позволяет сегодня не только избежать неоправданно ранней инвалидизации, но и значительно увеличить выживаемость этих больных [Метелев В.В. и соавт., 2008; Хмелевский Е.В. и соавт., 2006]. При этом до сих пор одним из ведущих методов диагностики

метастатического поражения скелета остается ОСГ с меченными ^{99m}Tc фосфатными комплексами в режиме «Whole-body», которая, благодаря своей высокой чувствительности, входит в многочисленные клинические рекомендации [Габуня Р. И. и соавт., 1978; Стенина М.Б. и соавт., 2019]. Тем не менее главным ее недостатком остается низкая специфичность [Frank J.A. et al., 1990; Greenspan A. et al., 2007]. Например, выраженные дегенеративно-дистрофические и посттравматические изменения в скелете, столь распространенные у онкологических пациентов пожилого возраста, зачастую имитируют проявления костных метастазов и приводят к необходимости дополнительного применения таких высокоспецифичных методов диагностики, как рентгенография или КТ [Eustace S. et al., 1997; Mavriopoulou E. et al., 2018]. С другой стороны, на рентгенограммах или компьютерных томограммах метастазы в скелете могут быть пропущены в 5–15% случаев [Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., 2004]. В этой связи изучение возможностей нового гибридного метода ОФЭКТ-КТ с РФП « ^{99m}Tc -Пирфотех» для оценки состояния скелета является важной задачей клинической онкологии [Рыжков А.Д. и соавт., 2017; 2021; Fogelman I. et al., 2012; Fleury V. et al., 2018].

Одним из краеугольных моментов при выборе тактики лучевого лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) является состояние тазовых ЛУ. При этом особое значение приобретают вопросы необходимости и оптимального объема их профилактического облучения [Krengli M. et al., 2006]. Изучение роли ОФЭКТ-КТ при визуализации СЛУ и ЛУ второго порядка, имеющих наиболее высокий риск метастатического поражения, а также возможности установления их точной топографии относительно стандартных радиационных полей, является малоизученной темой, которая тесно связана с разработкой новых подходов к лечению этой категории больных [Sadeghi R. et al., 2011].

Степень разработанности темы

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что вопросы использования нового гибридного метода ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности опухолевого процесса и лечении онкологических больных разработаны не полностью [Fanti S. et al., 2011; Pouw B. et al., 2016; Wang W. et al., 2019]. Первые успешные результаты применения ОФЭКТ-КТ в клинике, полученные отечественными и зарубежными исследователями, позволяют также предположить высокую эффективность метода в решении целого ряда актуальных проблем клинической онкологии, которые и были изучены в диссертации: оценке статуса регионарных ЛУ, выявлению индивидуальной топографии СЛУ с помощью различных РФП, оценке состояния скелета, поиску новых путей оптимизации противоопухолевой терапии при раке молочной и предстательной железы с учетом выявленных индивидуальных особенностей лимфооттока и локализации СЛУ [Рыжков А. Д. и соавт., 2017; Krengli M. et al., 2006; Jagsi R. et al., 2014; KleinJan G. et al., 2018]. Имеющийся недостаток информации о преимуществах использования метода ОФЭКТ-КТ с разными РФП у онкологических больных для решения указанных выше клинических задач и послужил основанием для проведения данной работы.

Цель и задачи исследования

Цель: изучение возможностей нового гибридного метода исследования ОФЭКТ-КТ с применением различных РФП в оценке распространенности опухолевого процесса и установление значения полученной информации для оптимизации лечения онкологических больных.

Для достижения указанной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить информативность ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» в диагностике поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ и установить

- значение полученных результатов для определения тактики противоопухолевого лечения.
2. С помощью ОФЭКТ-КТ определить частоту визуализации и анатомо-топографическую локализацию СЛУ у женщин, страдающих РМЖ. Выявить особенности ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ при использовании различных коллоидных РФП: «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m}Tc-Нанотех».
 3. Определить возможность индивидуализации лучевой терапии при планировании облучения больных РМЖ после органосохраняющих оперативных вмешательств с учетом выявленной на ОФЭКТ-КТ локализации СЛУ. Оценить возможности лучевого воздействия на область расположения СЛУ при использовании стандартных и расширенных тангенциальных радиационных полей.
 4. Установить целесообразность применения ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» для оценки состояния скелета у больных злокачественными новообразованиями различных локализаций. Сравнить возможности остеосцинтиграфии «Whole-body» и ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в распознавании метастатического поражения скелета.
 5. Изучить перспективы использования ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» для визуализации СЛУ у больных РМЖ и установить значение полученных данных для оптимизации стандартных границ радиационных полей, используемых для облучения ЛУ таза.

Научная новизна

Впервые на клиническом материале, включающем результаты обследования 791 онкологического больного, определены возможности гибридного метода ОФЭКТ-КТ в оценке распространенности опухолевого процесса с использованием различных РФП: «^{99m}Tc-Технетрил», «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Пирфотех».

Впервые при ОФЭКТ-КТ исследовании с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» установлена семиотика метастатического поражения подмышечных ЛУ у женщин, страдающих РМЖ, а также разработана комплексная модель оценки риска их множественного (>2) метастатического поражения. Проведено валидационное (проспективное) исследование разработанной модели.

Впервые при ОФЭКТ-КТ исследовании с РФП «^{99m}Tc-Технефит» у больных РМЖ изучена частота визуализации СЛУ, а также выявлена их детальная локализация по анатомическим группам и подгруппам, включая грудную стенку и парастернальную зону. Разработан способ биопсии СЛУ с применением технологии ОФЭКТ-КТ (патент на изобретение №2549488 от 30.03.2015: «Способ биопсии сигнального лимфоузла у больных раком молочной железы»).

Впервые показано, что использование ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» имеет важное клиническое значение, поскольку позволяет выявить индивидуальные пути лимфооттока от опухоли и оптимизировать границы радиационных полей путем установления точной топографии СЛУ.

Впервые проанализированы частота и особенности ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ у больных РМЖ с использованием различных коллоидных РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит». Проведен сравнительный анализ по количеству и локализации СЛУ по анатомическим группам и подгруппам, включая грудную стенку и парастернальную зону.

Впервые на основе ОФЭКТ-КТ данных предложен обоснованный алгоритм отбора больных для проведения органосохраняющего лечения раннего РМЖ с применением постоперационной дистанционной лучевой терапии без оперативного вмешательства на аксиллярной области.

Определено, что проведение ОФЭКТ-КТ с РФП ^{99m}Tc-Пирфотех у онкологических больных позволяет более точно, чем ОСГ «Whole-body», определить состояние скелета.

Впервые показано, что у больных локализованным РПЖ проведение ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ и ЛУ второго порядка после пери/интратуморального введения РФП «^{99m}Tc-Технефит» позволяет выявить и определить их точную анатомо-топографическую локализацию в большинстве случаев. Получен патент на изобретение №2564965 от 10.09.2015: «Способ диагностики поражения регионарных лимфоузлов у больных раком предстательной железы». Установлено, что полученная информация об индивидуальной топографии ЛУ, накапливающих РФП, имеет важное клиническое значение при планировании облучения тазовых лимфоколлекторов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ результатов применения гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ с РФП: «^{99m}Tc-Технетрил», «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Пирфотех» показал, что метод является информативным в оценке распространенности опухолевого процесса и позволяет оптимизировать выбор лечебной тактики, включая проведение дистанционной лучевой терапии при раке молочной и предстательной железы. Теоретическое значение полученных данных заключается в подтверждении преимущества гибридных исследований и расширении показаний к их использованию в клинической онкологии. Практическая значимость обусловлена высокой информативностью ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил», что позволяет рекомендовать метод для оценки состояния подмышечных ЛУ у больных РМЖ. Созданная на основе ОФЭКТ-КТ комплексная модель оценки риска позволяет в 98,9% случаев исключить множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных ЛУ у больных РМЖ.

Показано, что у больных РМЖ проведение ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» дает возможность не только визуализировать СЛУ, но и установить их точную анатомо-топографическую локализацию, включая расположение на грудной стенке и парастернально. Продемонстрировано,

что частота визуализации, а также количество и локализация СЛУ зависят от вида используемых РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» или «^{99m}Tc-Технефит».

Установлено, что полученные с РФП «^{99m}Tc-Технефит» данные о локализации СЛУ имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют индивидуализировать объем облучения регионарных ЛУ в соответствии с выявленными особенностями лимфооттока от опухоли молочной железы. Предложен алгоритм выбора лечебной тактики у больных ранним РМЖ при планировании органосохраняющего лечения с постоперационной дистанционной лучевой терапией без хирургического вмешательства на подмышечных ЛУ.

Выявлено, что ОФЭКТ-КТ исследование с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» позволяет оценить состояние скелета более точно, чем ОСГ в режиме «Whole-body», изменяя трактовку ее результатов в 37,5% случаев.

Показано, что проведение ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ и ЛУ второго порядка у больных РМЖ после пери/интратуморального введения РФП «^{99m}Tc-Технефит» может быть использовано при планировании дистанционного облучения лимфатических коллекторов.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на клиническом материале, включающем данные 791 онкологического больного, прошедшего ОФЭКТ-КТ исследование с различными РФП. Для решения поставленных задач сформировали пять групп пациентов. В первой группе у больных РМЖ оценивалась информативность ОФЭКТ-КТ в диагностике поражения подмышечных ЛУ, полученные показатели сравнивались с КТ и ОФЭКТ. Для оценки ЛУ использовались классические признаки метастатического поражения. Референсным методом являлось гистологическое исследование подмышечных ЛУ. Для повышения точности ОФЭКТ-КТ провели комплексный статистический анализ всех полученных данных и выявили

значимые качественные и количественные критерии диагностики множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ. На их основе разработали модель диагностики множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ с расчетом суммарного балла риска. Валидация модели осуществлялась проспективно *во второй группе* больных РМЖ. В *третьей группе* изучались частота визуализации и локализация СЛУ у больных РМЖ с применением различных коллоидных РФП. Значение полученной информации при проведении ЛТ было проанализировано у 10 больных этой группы, получивших РФП «^{99m}Tc-Технефит». Для этого выявленная локализация СЛУ переносилась в планирующую систему, после чего создавались дозиметрические планы облучения с использованием стандартных и расширенных тангенциальных полей. В каждом случае рассчитывалась величина суммарной поглощенной СЛУ дозы с учетом их различной локализации. Различия определения СЛУ с использованием отечественных РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m}Tc-Технефит», устанавливались в группе сравнения, состоящей из больных РМЖ, имеющих схожие локализацию и размеры первичной опухоли. Все полученные данные были проанализированы с помощью корректных методов статистического анализа. На основе разработанной модели диагностики множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ и результатов визуализации СЛУ, включая их расположение относительно границ тангенциальных радиационных полей, предложен алгоритм выбора лечебной тактики у больных ранним РМЖ после проведения органосохраняющего лечения. В *четвертой группе* больных с различными злокачественными опухолевыми процессами последовательно рассмотрены результаты оценки состояния скелета при ОСГ и ОФЭКТ-КТ. В завершение у больных РМЖ (*пятая группа*) оценивались возможность ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ и ЛУ второго порядка, а также значение полученной информации для проведения дистанционного облучения ЛУ таза.

Положения, выносимые на защиту

1. ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» является информативным методом диагностики метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ.
2. Созданная на основе ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» комплексная модель оценки риска множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ, позволяет исключить их множественное поражение с вероятностью 98,9%, что важно для определения тактики лечения.
3. Проведение ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ позволяет оптимизировать радиационные поля при планировании дистанционной лучевой терапии РМЖ после органосохраняющих оперативных вмешательств путем выявления индивидуальных путей лимфооттока и локализации СЛУ.
4. У больных РМЖ частота ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ, а также их количество и локализация, существенно зависят от типа используемых коллоидных РФП. Применение РФП «^{99m}Tc-Алотех» повышает частоту визуализации СЛУ, расположенных на грудной стенке и парастернально.
5. ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» является более точным методом оценки состояния скелета, чем остеосцинтиграфия в режиме «Whole-body».
6. ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» у мужчин, страдающих локализованным РПЖ, является информативным методом визуализации и анатомо-топографической локализации СЛУ и лимфатических узлов второго порядка. Полученная информация играет важную роль в определении оптимального объема облучения тазовых лимфатических узлов, поскольку в 12,9% случаев эти лимфатические узлы находятся за границами стандартных радиационных полей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных данных обусловлена: репрезентативным объемом изученного клинического материала, включающего результаты обследования 791 онкологического пациента, сопоставлением с результатами гистологических исследований, применением технологичных методов диагностики и лечения, использованием корректных современных методов статистического анализа.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических мероприятиях: Международном конгрессе «Невский Радиологический Форум» (СПб., 2017, 2018, 2019 гг.); Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи» (СПб., 2018, 2019 гг.); Конгрессе Российской ассоциации радиологов (М., 2015, 2019 гг.); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2017, 2019 гг.); Всероссийском конгрессе «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (М., 2019, 2021 гг.); Конгрессах EANM (Vienna, Austria, 2017; Dusseldorf, Germany, 2018); Конференциях ESR (Vienna, Austria, 2014; 2016); Пятом международном конгрессе молекулярной визуализации и молекулярной терапии «Updates in nuclear medicine-diagnosis treatment & beyond» (Novi Sad, Serbia, 2019); международной конференции ESTRO (Barcelona, Spain, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, 5 статей в иностранных журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, одно учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Получено 2 патента РФ на изобретение.

Внедрение результатов в клиническую практику

Результаты диссертационного исследования с 2020 года внедрены и активно применяются в научно-исследовательской и практической работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова» и ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Акты внедрения результатов от 10.12.2021 и 15.12.2021). Научно-практические положения диссертации используются на циклах повышения квалификации радиологов, онкологов и радиотерапевтов по теме «Биопсия сигнальных лимфатических узлов при РМЖ», проводимых в системе НМО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы по теме диссертации, разработан дизайн и определена методология исследования. Лично выполнено большинство ОФЭКТ-КТ исследований, включая приготовление РФП, проведена обработка и проанализированы все изображения. Совместно с радиотерапевтами и онкологами автором изучено значение полученных данных при планировании лучевой терапии и разработан алгоритм выбора лечебной тактики у больных РМЖ, лично внедрена в работу отделения радионуклидной диагностики созданная модель оценки регионарных ЛУ. С участием автора составлена программа статистической обработки полученных данных. Автором лично проведен анализ полученных результатов, лично написаны все главы диссертационной работы, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия и паспорту специальности 3.1.25 – Лучевая диагностика.

Структура диссертации

Работа изложена на 234 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных научных данных, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 47 таблицами и 56 рисунками. Список литературы включает 350 источников, в том числе 71 отечественных и 279 зарубежных авторов.

Материалы и методы исследования

Основой для работы явились результаты ОФЭКТ-КТ исследований 791 онкологического больного в возрасте от 29 до 86 лет. Все исследования проведены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России в период с 2012 по 2019 гг. В зависимости от задач все больные были разделены на пять групп (табл.1).

Таблица 1 – Распределение больных по группам

Группа №	Число больных	Задачи и Вид исследования		Использованный при ОФЭКТ-КТ РФП
		Задачи	Вид	
I	184	Оценка информативности ОФЭКТ, КТ и ОФЭКТ-КТ в диагностике ЛУ при РМЖ, создание модели статуса ЛУ для выбора тактики лечения	Ретроспективно	« ^{99m} Tc-Технетрил»
II	74	Проверка модели ОФЭКТ-КТ диагностики поражения ЛУ при РМЖ	Перспективно	« ^{99m} Tc-Технетрил»
III	271	Визуализация СЛУ при РМЖ, оценка локализации СЛУ	Ретроспективно	« ^{99m} Tc-Технефит» « ^{99m} Tc-Алотех» « ^{99m} Tc-Нанотех»
		Оценка локализации СЛУ относительно границ тангенциальных радиационных полей для оптимизации ЛТ	Ретроспективно	« ^{99m} Tc-Технефит»
IV	227	Оценка состояния скелета	Ретроспективно	« ^{99m} Tc-Пирфотех»
V	35	Визуализация СЛУ и ЛУ второго порядка у больных РМЖ. Оценка локализации ЛУ относительно границ радиационных полей для оптимизации ЛТ	Ретроспективно	« ^{99m} Tc-Технефит»

В первую группу вошли 184 больных РМЖ в возрасте от 29 до 80 лет (средний возраст $55,9 \pm 11,85$). Распределение по категории «Т» было следующим: Т1 – 80 (43,5%), Т2 – 84 (45,6%), Т3 – 20 (10,9%) пациенток. Подмышечные ЛУ клинически расценивались как N0 у 166 (90,2%) и NX – у 18 (9,8%) больных. При гистологическом исследовании первичной опухоли инвазивный неспецифицированный рак обнаружен у 174 женщин (94,6%), инвазивный дольковый – у 10 (5,4%). Размеры опухоли находились в диапазоне 7-50 мм (медиана 20,5 мм). Солитарные опухоли выявлены у 173 (94,0%) больных, в остальных 11 (6,0%) наблюдениях был выявлен мультицентричный или мультифокальный характер роста. Биологические

подтипы определены у 154 (83,7%) больных: люминальный «А» и «В» – 110 (71,4%) и 14 (9,1%) случаев соответственно, трижды негативный и HER2 позитивный – 28 (18,2%) и 2 (1,3%) случаев соответственно. Статус подмышечных ЛУ определен с помощью гистологического исследования, выполненного после аксиллярной лимфодиссекции или биопсии СЛУ – 87 (47,3%) и 97 (52,7%) случаев соответственно. Метастазы в подмышечных ЛУ были выявлены у 62 (33,7%) больных. Количество пораженных ЛУ в среднем у одного больного составило $4,03 \pm 0,54$ (1,0–21,0). У 25 (13,6%) больных метастазы оказались множественными – поражено >2 ЛУ. В остальных 37 (20,1%) наблюдениях имелось поражение одного или двух ЛУ. Информативность методов – КТ, ОФЭКТ и ОФЭКТ-КТ, определялась как в диагностике метастазов в подмышечных ЛУ, так и диагностике их множественного (>2) поражения.

Во вторую группу вошли 74 женщины с морфологически верифицированным инвазивным неспецифицированным РМЖ. Средний возраст больных составил $60,1 \pm 8,93$ лет. Перед оперативным вмешательством распределение по категории «Т» было следующим: Т1 – 35 (47,3%), Т2 – 37 (50,0%), Т3 – 2 (2,7%) больных. Клинически состояние ЛУ расценивалось как N0 у 47 (63,5%) и N1 – у 27 (36,5%) больных. Состояние подмышечных ЛУ было определено после аксиллярной лимфодиссекции с последующим гистологическим исследованием удаленного материала. Множественное (>2) поражение подмышечных ЛУ было установлено у 8 (10,8%) из 74 больных II группы.

Третья группа состояла из 271 больной РМЖ, которой была проведена ОФЭКТ-КТ визуализация СЛУ. Средний возраст пациенток составил $55,79 \pm 10,89$ лет. Радионуклидная визуализация СЛУ выполнялась всем больным при Т1-3/N0, противопоказанием считали наличие клинических и/или эхографических признаков метастатического поражения ЛУ. *На первом этапе* с помощью ОФЭКТ-КТ с РФП « ^{99m}Tc -Технефит» было обследовано 189 женщин (основная подгруппа). По категории «Т» эти

больные разделились следующим образом: T1 – 68 (35,9%); T2 – 107 (56,6%); T3 – 14 (7,4%) случаев. Локализация первичной опухоли в молочной железе была следующей: наружные квадранты – 95 (50,3%), внутренние – 59 (31,2%), центральные и субареолярные отделы – 35 (18,5%) случаев. Проводили анализ ОФЭКТ-КТ данных по частоте визуализации и локализации СЛУ. На втором этапе у 82 больных при определении СЛУ использовались другие РФП: «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Алотех» (по 41 наблюдению). Для сравнительного анализа с больными, получившими РФП «^{99m}Tc-Технефит», из основной подгруппы (n=189) было отобрано 50 женщин, которые по возрасту, локализации и размерам опухоли в молочной железе были сопоставимы с пациентками, обследованными с РФП «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Алотех».

Таким образом, сравнительный анализ ОФЭКТ-КТ данных по визуализации СЛУ с РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит», был проведен у 132 больных (подгруппа сравнения). Кроме этого, для изучения локализации СЛУ относительно границ лучевых полей нами были смоделированы и проанализированы дозиметрические планы 10 больных РМЖ, прошедших ОФЭКТ-КТ исследование с РФП «^{99m}Tc-Технефит» и облученных с помощью стандартных тангенциальных радиационных полей после органосохраняющих оперативных вмешательств.

В четвертой группе было обследовано 227 больных, страдающих злокачественными новообразованиями различных локализаций: рак молочной железы – 143 (63,0%), легкого – 36 (15,9%), почки – 16 (7,0%), предстательной железы – 14 (6,2%), щитовидной железы – 3 (1,3%), тела и шейки матки – 4 (1,8%), желудочно-кишечного тракта – 4 (1,8%), невыясненной первичной локализации – 7 (3,1%) случаев. Средний возраст больных составил $57 \pm 10,8$ лет. Всем было выполнено исследование скелета с помощью ОСГ в режиме «Whole-Body» и ОФЭКТ-КТ.

Пятую группу составили 35 мужчин, страдающих локализованным РПЖ (T1-T2cN0M0). Средний возраст больных составил $65,8 \pm 7,4$ лет. Все они

относились к группе промежуточного и низкого риска рецидива. Диагноз РПЖ во всех случаях подтвержден гистологически после биопсии.

Все больные, включенные в нашу диссертационную работу, были обследованы на аппарате ОФЭКТ-КТ фирмы Siemens «Symbia T16» с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения. Обработка полученных ОФЭКТ-КТ данных проводилась на рабочих станциях «Syngo» и «Syngo Via». В первой и второй группе больных сбор данных при ОФЭКТ-КТ регионарных ЛУ и молочных желез начинался через 10–15 минут после введения в вену одной из стоп 740 МБк туморотропного РФП «^{99m}Tc-Технетрил». Параметры ОФЭКТ: матрица 128x128, шаг сканирования 3 градуса, время экспозиции кадра 15 секунд, угол ротации для каждого детектора 180 градусов. После завершения ОФЭКТ осуществлялось КТ сканирование: напряжение трубки 130 Кв, экспозиция 80–100 mAs, время оборота трубки – 0,5 сек., время сканирования – 15-20 сек., толщина среза – 3 мм, реконструкция – 1 мм, шаг спирали – 1 мм. Длина зоны сканирования 250 мм. Общая длительность ОФЭКТ-КТ исследования составляла 20–25 мин. При оценке подмышечных ЛУ анализировали следующие параметры: количество, форму (овальная/округлая), контуры (четкий/нечеткий), размеры (короткая/длинная ось), структуру (солидные/ фиброзно-жировые), толщину кортикального слоя (мм), степень накопления РФП (табл.2).

Таблица 2 – Степени накопления РФП «^{99m}Tc-Технетрил» в подмышечных ЛУ

Степень	Характеристика накопления РФП в ЛУ
I степень	Незначительное накопление РФП, аналогичное накоплению в жировой ткани подмышечной области (фон)
II степень	Умеренное накопление РФП, превышающее уровень фона, но менее интенсивное, чем в мышцах
III степень	Выраженное накопление РФП, равное по интенсивности мышечной ткани и выше

При ОФЭКТ умеренное и/или интенсивное накопление РФП в ЛУ (II–III степень) рассматривалось в качестве признака метастатического поражения.

При КТ признаками поражения были увеличение размеров ЛУ по короткой оси более 10 мм и наличие солидной структуры. При обнаружении любого из указанных признаков на ОФЭКТ-КТ выносили заключение о наличии метастазов в ЛУ. Для определения показателей чувствительности, специфичности и точности методов – КТ, ОФЭКТ и ОФЭКТ-КТ, полученные данные сравнивали с результатами гистологического исследования удаленных ЛУ. Для повышения точности оценки ЛУ при ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» была создана комплексная модель оценки риска множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ, основанная на комплексном анализе всех выявленных анатомических и функциональных нарушений.

Проверка разработанной модели осуществлялась в проспективном исследовании у второй группы больных РМЖ (n=74). Двадцать восемь (37,8%) больных РМЖ из этой группы предварительно получили НПХТ. Всем больным было выполнено ОФЭКТ-КТ исследование с последующей интерпретацией статуса ЛУ по разработанной комплексной модели оценки риска множественного (>2) поражения. Результаты ОФЭКТ-КТ сравнивали с данными гистологического исследования ЛУ.

В третьей группе, состоящей из 271 больной инвазивным РМЖ, радионуклидный этап визуализации СЛУ осуществляли по стандартной методике. Для этого применяли коллоидные РФП: «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех». Все РФП готовили согласно инструкции производителя. РФП «^{99m}Tc-Технефит» перед введением дополнительно встряхивали в течение 5 минут с помощью вихревого смесителя «Vortex» (фирма «ИКА»). Препарат «^{99m}Tc-Технефит» был использован у 189 (69,7%), «^{99m}Tc-Нанотех» – у 41 (15,1%), «^{99m}Tc-Алотех» – у 41 (15,1%) больного. Инъекцию РФП для визуализации СЛУ проводили интратуморально или перитуморально в четырех точках условного циферблата. Объем вводимого РФП составлял 0,2–0,5мл, суммарная объемная активность 100–250 МБк. ОФЭКТ-КТ исследование выполняли через 90–120 минут после инъекции.

Положение больной в томографе – на спине с отведенными за голову руками. Верхняя граница поля сканирования – уровень нижней трети шеи, нижняя – купол диафрагмы. Использовали низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения (LEHR). Параметры ОФЭКТ и КТ сканирования: матрица 128x128, шаг – 3 градуса, время экспозиции кадра 19 сек., угол ротации детектора 180 градусов, напряжение трубки – 130 Кв, экспозиция – 80-100 mAs, время оборота – 0,5 сек., шаг спирали – 1 мм, толщина среза – 3 мм с реконструкцией по 1,5 мм. Обработку полученных данных осуществляли с обязательной коррекцией ослабления, для чего использовали при КТ сканировании фильтр В08. КТ томограммы получали с использованием фильтров В30 и В60. Время ОФЭКТ-КТ исследования 20–25 мин. При визуализации СЛУ обязательно использовали «маскирование» зоны инъекции РФП в молочной железе. На ОФЭКТ-КТ томограммах все ЛУ, накапливающие РФП, считали сигнальными. Анализировали количество и топографию СЛУ по группам: подмышечные, парастернальные, над- и подключичные. В подмышечной области отмечали подгруппы ЛУ: центральную, пекторальную, латеральную; подлопаточную и апикальную. Отдельно указывали межпекторальные и субпекторальные ЛУ, а также ЛУ на грудной стенке вдоль латеральной грудной артерии. В целом к расположенным на грудной стенке ЛУ относили: межпекторальные, субпекторальные и апикальные ЛУ, а также ЛУ, лежащие вдоль латеральной грудной артерии.

После анализа ОФЭКТ-КТ данных о частоте и топографии СЛУ был изучен вопрос возможности облучения последних с учетом их различной локализации. С этой целью у 10 пациентов, получивших постоперационную лучевую терапию в отделении радиотерапии, были смоделированы различные варианты облучения оставшейся ткани молочной железы с помощью стандартных и расширенных тангенциальных полей, которые различались по длине (краниальная граница). Все больные перед оперативным вмешательством на молочной железе прошли ОФЭКТ-КТ

визуализацию СЛУ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» по описанной выше методике, но с использованием плоской деки в положении лежа на спине с отведенной рукой. Перед проведением дозиметрического планирования все установленные варианты локализации СЛУ были оконтурены и перенесены в формат «RT» структур с использованием рабочей станции «Syngo via» фирмы Siemens. После этого была выполнена стандартная топометрическая подготовка, включавшая формирование противоположащих тангенциальных полей по следующим границам (табл.3).

Таблица 3 – Границы оконтуривания тангенциальных полей при облучении молочной железы после органосохраняющих оперативных вмешательств

Границы полей	Стандартное тангенциальное	Расширенное тангенциальное
Верхняя (краниальная)	На 2 см выше границы молочной железы (приблизительно II ребро)	На уровне нижнего края головки плечевой кости
Нижняя (каудальная)	На 1-2 см ниже края железы	На 1-2 см ниже края железы
Внутренняя (медиальная)	По краю грудины	По краю грудины
Наружная (латеральная)	По средней подмышечной линии или на 2 см кнаружи от латерального края железы	По средней подмышечной линии или на 2 см кнаружи от латерального края железы
Передняя (вентральная)	Поверхность кожи железы	Поверхность кожи железы
Задняя (дорзальная)	Передняя поверхность грудных мышц (в поле не включаются)	На 10 мм от края грудной стенки с включением края ткани легкого

Для формирования радиационных полей выполняли КТ в режиме конусного пучка (КТКП) и весь набор полученных данных передавали в 3D планирующую систему «Oncentra» фирмы Nucletron-Elekta. В планирующей системе совмещали полученные на КТКП данные с контурами СЛУ основных локализаций: центральных, пекторальных, латеральных, подлопаточных, меж- и субпекторальных, а также СЛУ на грудной стенке. После этого для каждого плана облучения рассчитывали величину поглощенной СЛУ дозы при каждой указанной локализации. Причем

отдельно определялась доза, поглощенная СЛУ, расположенными вдоль края большой грудной мышцы, субпекторальными (уровень I–II ребер) и СЛУ, лежащими вдоль латеральных грудных сосудов (уровень III и IV ребер). На следующем этапе создавали дозиметрические планы с использованием стандартных и так называемых расширенных тангенциальных полей.

В четвертой группе больных состояние скелета оценивали при ОСГ и ОФЭКТ-КТ через 2–3 часа после в/в введения 740 МБк остеотропного РФП «^{99m}Tc-Пирфотех». Сбор данных проводился с двух детекторов. Скорость сканирования при ОСГ – 9 см/мин, матрица – 256x1024, режим исследования «Whole-Body». ОФЭКТ-КТ скелета с коллиматорами (LEHR) выполняли в «двух-кроватьном» режиме. Верхняя граница ОФЭКТ-КТ сканирования располагалась на уровне основания черепа, нижняя – на уровне вертелов бедренных костей. Параметры ОФЭКТ: матрица 128x128, угол ротации для каждого детектора 180 градусов, количество кадров - 64, время экспозиции кадра 7 сек. При КТ напряжение – 130 Кв, экспозиция 80–100 mAs, время оборота трубки – 0,5 сек., время сканирования 20–25 сек., толщина среза 5 мм с реконструкцией по 1,5 мм. Длина ОФЭКТ-КТ сканирования – 1024 см. Общее время исследования – 20 мин. По результатам ОСГ все больные были разделены на 4 подгруппы: I – без патологических изменений, II – с доброкачественными изменениями, III – с подозрением на метастатическое поражение, IV – с признаками метастатического поражения скелета. Применялись следующие критерии отбора: I подгруппа больных – отсутствие очагов патологической фиксации РФП на остеосцинтиграммах; II – очаги гиперфиксации РФП в проекции суставов, замыкающих пластинок тел позвонков, смежных отделах ребер; III – очаг(и) выраженной патологической гиперфиксации РФП в костях с распространением на прилежащий сустав или солитарный очаг, не связанный с суставом; IV – множественные очаги гиперфиксации РФП в скелете без вовлечения прилежащих суставов, а также в проекции тел и корней дуг позвонков. Результаты ОСГ сравнивались с данными, полученными у этих больных

после ОФЭКТ-КТ исследования. При ОФЭКТ-КТ скелета доброкачественными считали все очаги патологической гиперфиксации РФП, которые сопровождалась на КТ признаками дегенеративно-дистрофических (субхондральный склероз, остеофиты, спондилоз, тендиноз) и посттравматических изменений (переломы), а также оссифицирующих энхондром. К доброкачественным очагам на КТ также относили компактные костные островки без гиперфиксации РФП. Очаги расценивали как метастатические при наличии типичной костной деструкции на КТ (литическая, склеротическая, смешанная) с разрушением губчатого и/или компактного костного вещества и любой фиксацией РФП. Подозрительными на метастазы были очаги с патологической гиперфиксацией РФП в губчатом веществе кости без признаков костной деструкции на КТ.

В пятой группе пациентов, страдающих локализованным раком предстательной железы, выполнялась ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ и ЛУ второго порядка с помощью РФП «^{99m}Tc-Технефит». Инъекцию РФП проводили интратуморально под ультразвуковым контролем (TRUS) при выполнении трансперинеальной биопсии. Точное введение в опухоль обеспечивалось путем совмещения получаемых УЗ-сканов с МР-томограммами. При отсутствии четкой визуализации опухоли, что было у 12 больных, РФП вводили в обе доли предстательной железы в 4 точках условного циферблата. Суммарная вводимая активность составила 200–300 МБк в объеме 0,5–1,0 мл. ОФЭКТ-КТ проводили через 2 часа после инъекции РФП. Верхняя граница поля сканирования располагалась на уровне L2 позвонка, нижняя – на уровне тазобедренных суставов. Параметры ОФЭКТ-КТ исследования были аналогичны третьей группе больных. К СЛУ относили все регионарные ЛУ, накапливающие РФП: внутренние и наружные подвздошные, параростатические, паравезикальные, мезоректальные, пресакральные. К ЛУ второго порядка относили общие подвздошные и парааортальные ЛУ. Анализировали количество и топографию выявленных с помощью ОФЭКТ-КТ ЛУ, а также их

расположение относительно границ стандартных радиационных полей, предложенных RTOG (GU) для облучения лимфоколлекторов таза у больных РПЖ: верхняя граница – уровень межпозвонкового диска L5-S1, нижняя – уровень верхнего края лобкового симфиза или верхнего края головок бедренных костей. Границы контуров формировались путем отступа от одноименных сосудов на 7–10 мм, для пресакральных ЛУ – кпереди от крестца на 10 мм. **Статистический анализ.** Полученные ОФЭКТ-КТ данные обследованных больных вместе с результатами гистологических исследований удаленных препаратов были собраны в таблицы «Microsoft Excel». Статистический анализ и обработку данных с графическим представлением результатов осуществляли в пакете статистических программ «STATISTICA» for Windows. Для получения обоснованных статистических выводов были использованы преимущественно непараметрические методы анализа, т. к. распределения показателей не соответствовали нормальным. Количественные показатели (максимальный размер первичной опухоли, размеры ЛУ по длинной и короткой осям и др.) сравнивали с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат. Анализ частотных характеристик качественных показателей (округлая форма ЛУ, солидная структура ЛУ, степень гиперфиксации РФП в ЛУ и пр.) проводился с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Пирсона, критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Доверительный интервал (95%) в выводах рассчитывали на основе углового преобразования Фишера. При создании модели прогностической оценки риска множественного поражения подмышечных ЛУ (>2) у больных РМЖ, использовали комплексный подход с построением «классификационных деревьев», установлением статистически значимых диагностических параметров и вычислением их пороговых значений, превышение которых достоверно свидетельствовало об увеличении частоты метастатического поражения. На основе этих данных рассчитывался

суммарный балл риска множественного метастатического поражения подмышечных ЛУ.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе больных показатели информативности методов КТ, ОФЭКТ и ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения региональных подмышечных ЛУ, а также число однозначно интерпретированных случаев с помощью указанных методов, различались (табл.4). Чувствительность и точность ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» в диагностике метастатического поражения подмышечных ЛУ составила $85,5 \pm 4,5\%$ и $85,9 \pm 2,8\%$, что оказалось достоверно выше, чем результаты КТ исследований – $48,4 \pm 6,4\%$ и $75,0 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$). При этом показатели специфичности ОФЭКТ-КТ и КТ не различались – $86,2 \pm 3,8\%$ и $88,5 \pm 2,9\%$ соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 4 – Информативность ОФЭКТ-КТ, ОФЭКТ и КТ в диагностике метастатического поражения подмышечных лимфоузлов у больных РМЖ

Метод	Число однозначно интерпретированных случаев N	Чувствительность Ч=ИП/(ИП+ЛО)	Специфичность С=ИО/(ЛП+ИО)	Точность Т=(ИП+ИО)/N
КТ ¹	184	30/62 $48,4 \pm 6,4\%$	108/122 $88,5 \pm 2,9\%$	138/184 $75,0 \pm 3,2\%$
ОФЭКТ ²	167	50/62 $80,6 \pm 5,1\%$	86/105 $81,9 \pm 3,8\%$	136/176 $81,4 \pm 3,0\%$
ОФЭКТ-КТ ³	156	53/62 $85,5 \pm 4,5\%$	81/94 $86,2 \pm 3,8\%$	134/156 $85,9 \pm 2,8\%$
Уровень значимости P-value	P _{1,2} P _{1,3} P _{2,3}	0,00012 0,00001 0,14721	0,05605 0,14261 0,11090	0,03597 0,00466 0,06719

Принимая во внимание сложность интерпретации ОФЭКТ-КТ данных, а также клиническую значимость диагностики множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ, нами был проведен поиск наиболее информативных ОФЭКТ-КТ критериев поражения ЛУ и создания на их основе модели оценки риска множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ. Так, с помощью комплексного статистического анализа всех полученных

данных были найдены основные показатели, позволяющие распознать риски множественного (>2) поражения ЛУ на ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» (табл.5). На их основе была создана комплексная модель оценки риска множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ.

Таблица 5 – Выявленные при ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» факторы риска множественного (>2) метастатического поражения подмышечных ЛУ больных РМЖ

№	Выявленные на ОФЭКТ-КТ факторы риска множественного (>2) метастатического поражения подмышечных л/у	p
1	Максимальный размер первичной опухоли	<0,01
2	Размеры л/у по длинной оси	<0,001
3	Размеры л/у по короткой оси	<0,001
4	Локальное утолщение кортикального слоя л/у	<0,01
5	Количество выявленных измененных л/у	<0,001
6	Округлая форма л/у	<0,01
7	Солидная структура л/у	<0,001
8	Степень гиперфиксации РФП в л/у	<0,01

Для построения комплексной модели оценки риска множественного поражения подмышечных ЛУ с помощью метода построения «классификационных деревьев» для «количественных» показателей были определены пороговые значения, превышение которых статистически достоверно свидетельствовало в пользу наличия множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ (табл.6).

Таблица 6 – Пороговые значения выявленных на ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» факторов риска множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ

Факторы риска	Значение риска
Максимальные размеры первичной опухоли	больше 20 мм
Размеры ЛУ по короткой оси	больше 10 мм
Размеры ЛУ по длинной оси	больше 12 мм
Локальное утолщение кортикального слоя ЛУ	больше 4 мм
Количество выявленных ЛУ с метастазами	более 1
Форма ЛУ	округлая
Структура ЛУ	солидная
Степень гиперфиксации в ЛУ РФП	умеренная или выраженная (II–III степень)

Частота множественного поражения ЛУ или его отсутствия при значении выявленных факторов в «благоприятной» и «неблагоприятной» зонах представлена в таблице 7.

Для комплексного определения вероятности множественного метастатического поражения подмышечных ЛУ мы рассчитали суммарный балл риска (СБР), представляющий собой арифметическую сумму баллов найденных нами факторов риска, при этом нахождение выделенного фактора в «благоприятной» зоне дает 0 баллов, а в «неблагоприятной» зоне – 1 балл.

В группе обследованных нами больных СБР находился в диапазоне от 0 до 8 баллов, причем факторы риска были определены у всех 184 пациентов. У 159 женщин с отсутствием метастатического поражения или поражением 1–2 подмышечных ЛУ СБР равнялся $2,03 \pm 0,15$ баллам. СБР у 25 женщин с множественным (>2) метастатическим поражением подмышечных ЛУ составил $4,96 \pm 0,45$ балла, что достоверно ($p < 0,001$) выше (табл. 8).

С помощью метода построения «классификационных деревьев» у 184 больных РМЖ мы рассчитали и установили принципиально значимые пороговые значения СБР. Соответствующие значения СБР и частота поражения ЛУ представлены в табл. 9.

При анализе табл. 8 и 9 отчетливо видно, что имеются достоверные ($p < 0,001$) различия частоты множественного поражения подмышечных ЛУ при разных уровнях СБР. Имеется выраженная согласованность между переходом из благоприятной зоны в зону с высоким риском поражения (коэффициент ранговой корреляции $R_g = + 0,88$). Так, в диапазоне СБР от 3 до 5 баллов риск множественного поражения ЛУ значительно увеличивается по сравнению с благоприятным уровнем, когда СБР составляет не более 2-х баллов ($OR=15,34$). При СБР больше 5 баллов риск множественного поражения ЛУ увеличивается значительно ($OR=103,8$).

Таблица 7 – Частота множественного (>2) метастатического поражения ЛУ или его отсутствия у больных РМЖ при наличии выделенных факторов риска

Факторы риска	Отсутствие множеств. поражения		Множественное поражение (>2) ЛУ		Всего	p	Ранговый коэфф. корреляции	OR
	абс. число	%	абс. число	%				
Максимальные размеры первичной опухоли								
До 20 мм	85	92,39%	7	7,61%	92	-	-	-
Больше 20 мм	74	80,43%	18	19,57%	92	p <0,05	Rg=+0,49	3,0
Итого	159	86,41%	25	13,59%	184	-	-	-
Размеры ЛУ по короткой оси								
До 10 мм	145	91,19%	14	8,81%	159	-	-	-
Больше 10 мм	14	56,00%	11	44,00%	25	p <0,001	Rg=+0,78	8,1
Итого	159	86,41%	25	13,59%	184	-	-	-
Размеры ЛУ по длинной оси								
До 12 мм	104	92,04%	9	7,96%	113	-	-	-
Больше 12 мм	55	77,46%	16	22,54%	71	p <0,01	Rg=+0,54	3,4
Итого	159	86,41%	25	13,59%	184	-	-	-
Локальное утолщение кортикального слоя ЛУ								
До 4 мм	139	91,45%	13	8,55%	152	-	-	-
Больше 4 мм	20	62,50%	12	37,50%	32	p <0,001	Rg=+0,73	6,4
Итого	159	86,41%	25	13,59%	184	-	-	-
Количество выявленных ЛУ								
Не было или 1	146	89,57%	17	10,43%	163	-	-	-
Более 1	13	61,90%	8	38,10%	21	p <0,01	Rg=+0,68	5,3
Итого	159	86,41%	25	13,59%	184	-	-	-
Форма ЛУ								
Овоидные	138	90,79%	14	9,21%	152	-	-	-
Округлые	21	65,63%	11	34,38%	32	p <0,001	Rg=+0,68	5,2
Итого	159	86,41%	25	13,59%	184	-	-	-
Структура ЛУ								
Сохранена	138	90,20%	15	9,80%	153	-	-	-
Солидная	21	67,74%	10	32,26%	31	p <0,01	Rg=+0,63	4,4
Итого	159	86,41%	25	13,59%	184	-	-	-
Гиперфиксация РФП в ЛУ								
Незначительная	94	95,92%	4	4,08%	98	-	-	-
Умеренная	25	86,21%	4	13,79%	29	p <0,001	Rg=+0,71	3,8
Выраженная	40	70,18%	17	29,82%	57			10,0
Итого	159	86,41%	25	13,59%	184	-	-	-

*Примечание: OR – отношение шансов

Таблица 8 – Частота риска множественного (>2) метастатического поражения ЛУ при установленных уровнях СБР

Группы больных	Число больных	Среднее значение СБР	Стандартное отклонение	Средняя ошибка
			Std.Dev.	m
Множественного поражения ЛУ нет	159	2,03	1,890755	0,149947
Множественное (>2) поражение ЛУ	25	4,96	2,226357	0,445271
Все больные	184	2,43	2,179238	0,160656

Таблица 9 – Суммарные баллы риска у больных РМЖ с множественным (>2) метастатическим поражением ЛУ или его отсутствием

СБР	Нет множественного поражения ЛУ		Есть множественное поражение ЛУ		Итого	OR	p	Ранговый коэфф.
	Число больных	%	Число больных	%				
СБР 0-2	89	98,89	1	1,11	90	Миним.	p < 0,001	Rg=+0,88
СБР 3-5	58	85,29	10	14,71	68	15,34		
СБР > 5	12	46,15	14	53,85	26	103,83		

*Примечание: OR – отношение шансов

Контроль разработанной модели оценки риска множественного метастатического поражения подмышечных ЛУ на ОФЭКТ-КТ с РФП ^{99m}Tc-Технетрил» выполнен во II (проспективной) группе больных РМЖ. После аксиллярной лимфодиссекции множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных ЛУ гистологически было найдено у 8 (10,8%) из 74 пациенток. Результаты СБР для проверки разработанной комплексной модели оценки риска множественного поражения подмышечных ЛУ представлены в табл.10.

Таблица 10 – Частота множественного метастатического поражения ЛУ или его отсутствия при установленных уровнях СБР во 2 группе больных РМЖ (n=74)

Значение СБР	Число больных РМЖ		Всего от общего числа больных
	Нет множ. поражения ЛУ	Есть множ. (>2) поражение ЛУ	
0–2 балла	38 (100%)	0	38 (51,4%)
3–5 баллов	16 (84,2%)	3 (15,8%)	19 (25,7%)
>5 баллов	12 (70,6%)	5 (29,4%)	17 (22,9%)

Полученные во второй группе больных РМЖ (n=74) данные показали, что у больных с низким риском множественного метастатического поражения подмышечных ЛУ по данным ОФЭКТ-КТ (СБР 0–2 балла), результаты гистологического исследования после хирургического лечения подтвердили отсутствие поражения ЛУ во всех случаях. При значениях СБР 3–5 баллов процент больных с множественным (>2) метастатическим поражением ЛУ составил 15,8%, что совпадает с результатами, полученными у больных РМЖ первой группы – 14,7% (табл.9). При величине СБР > 5, процент больных с множественным метастатическим поражением ЛУ увеличился до 29,4%, но остался ниже, чем в первой группе больных РМЖ – 53,85% (см. табл.9). Возможным объяснением этого факта может являться проведение у 37,8% пациентов второй группы НПХТ.

Таким образом, разработанная комплексная модель оценки состояния подмышечных ЛУ на основе ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» позволяет выделить группы больных РМЖ, у которых вероятность множественного (>2) поражения подмышечных ЛУ не превышает 1,1%. Эту группу составляют больные с низким значением СБР= 0–2 (рис.1). У больных с более высокой величиной СБР, равной 3–5 баллов, вероятность поражения составляет 14,7%, а при значениях СБР более 5 баллов вероятность множественного поражения достигает 53,8% (рис.2А-Б).

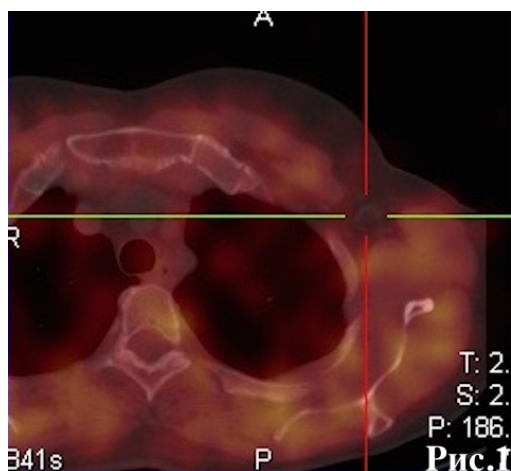


Рис.1. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы больной РМЖ с максимальными размерами первичной опухоли 21мм. Фиксация РФП «^{99m}Tc-Технетрил» в подмышечном ЛУ на уровне фона. Последний не увеличен, имеет овоидную форму и сохраненную структуру, кортикальный слой не утолщен. СБР=1. При гистологическом исследовании удаленных подмышечных ЛУ метастазов не выявлено.

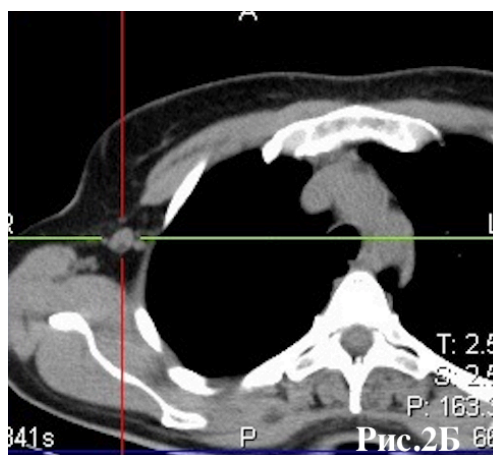
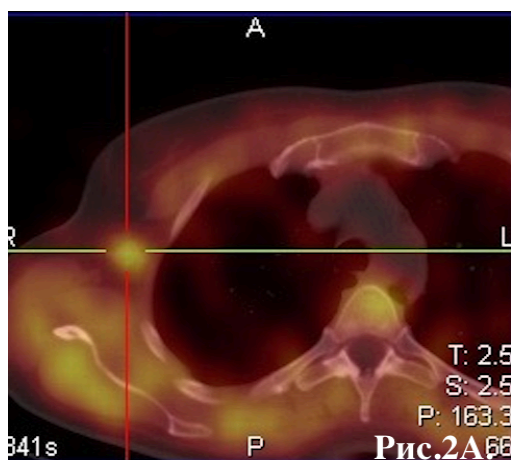


Рис.2А-Б. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм больной РМЖ с максимальными размерами первичной опухоли 24 мм. Определяется выраженная гиперфиксация РФП «^{99m}Tc-Технетрил» (III степень) в ЛУ (А). Последний увеличен до 12 мм по короткой оси, имеет округлую форму и локальное утолщение кортикального слоя до 5 мм, ворота сохранены (Б). СБР=5. При гистологическом исследовании выявлено множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных ЛУ.

В третьей группе на первом этапе у 189 больных РМЖ была проведена ОФЭКТ-КТ визуализация СЛУ с помощью РФП «^{99m}Tc-Технефит». СЛУ были выявлены у 159 (84,1%) пациенток, в среднем определялось $1,91 \pm 0,11$ СЛУ. Следует отметить, что использование ОФЭКТ-КТ позволило не только выявить СЛУ, но и точно установить их анатомо-топографическую локализацию по группам и подгруппам. Наиболее часто СЛУ локализовались у больных в подмышечной 145 (91,2%) и парастеральной 30 (18,9%) группах, реже подключично (апикально) 8 (5,0%) и внутримаммарно 7 (4,4%). В подмышечной группе СЛУ чаще относились к центральной (59,1%) и пекторальной (48,4%) подгруппам. Примечательно, что локализация СЛУ

на грудной стенке выявлена у 36 (22,6%) из 159 больных: апикальные - 8 (5,0%), субпекторальные - 16 (10,1%), межпекторальные - 4 (2,5%), вдоль латеральной грудной артерии – 8 (5,0%) случаев. Необходимо отметить, что визуализации СЛУ на грудной стенке всегда сопутствовало накопление РФП в ЛУ центральной и/или пекторальной подгруппах, что продемонстрировано на рис.3.

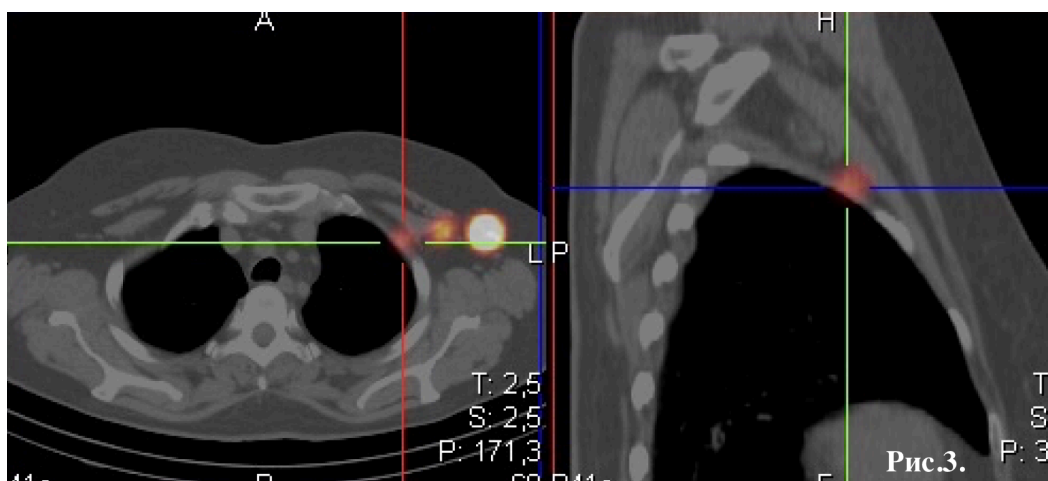


Рис.3. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы больной РМЖ с РФП «^{99m}Tc–Технефит». Выявлено три СЛУ, которые расположены в центральной и пекторальной подгруппах подмышечной группы, а также субпекторально на грудной стенке.

Парастернальные сигнальные ЛУ были выявлены нами у 30 (18,9%) больных и располагались у края грудины на уровне передних отрезков II–IV ребер. Анализ расположения первичной опухоли в молочной железе и частоты визуализации парастернальных СЛУ показал, что лимфоотток в парастернальную зону определялся как при внутренней, так и наружной локализации (табл.11). Вместе с тем частота выявления парастернальных СЛУ достоверно различна по критериям хи-квадрат ($p=0,00015$) и Фишера ($p=0,00011$). Так, частота визуализации парастернальных СЛУ при внутренней локализации опухоли оказалась в 3,13 раза выше, чем при наружной. Отношение шансов (OR) при сравнении частот выявления парастернальных СЛУ при внутренней ($17/26=0,6538$) и наружной локализации ($13/90=0,144$) опухоли составляет 4,53 (95% ДИ 1,95–10,52).

Следует отдельно отметить, что при субареолярной/центральной локализации первичной опухоли лимфооттока в парастернальные СЛУ нами выявлено не было.

Таблица 11 – Частота визуализации парастернальных СЛУ при различной локализации первичной опухоли в молочной железе

Локализация опухоли в молочной железе	Число больных n	Парастернальные СЛУ выявлены		Парастернальные СЛУ не выявлены		p
		n	%	n	%	
Наружные квадранты	103	13	12,6	90	87,4	P<0,001
Внутренние квадранты	43	17	39,5	26	60,5	
Центральная/ Субареолярная	13	0	0	13	100,0	
Всего:	159	30	18,9	129	81,1	

Таким образом, у больных РМЖ использование ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» дает возможность не только выявить СЛУ у 84,1% больных, но и установить их точную анатомо-топографическую локализацию по группам и подгруппам, включая расположение на грудной стенке (22,6%) и парастернально (18,9% случаев). При этом парастернальные СЛУ при внутренней локализации опухоли определялись достоверно чаще по сравнению с наружной локализацией опухоли в молочной железе (p <0,001).

При анализе результатов ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» у 10 больных ранним РМЖ было детально изучено расположение СЛУ относительно стандартных и расширенных тангенциальных радиационных полей, используемых при облучении ткани молочной железы после органосохраняющих вмешательств, с расчетом поглощенной ими суммарной дозы. Анализ дозиметрических планов 10 больных, сформированных для облучения оставшейся ткани молочной железы фотонным излучением

энергией 6 МэВ, суммарной дозой 50 Гр за 25 фракций, выявил различную лучевую нагрузку на выявленные СЛУ в зависимости от их расположения, а также способа подведения дозы с использованием стандартных или расширенных тангенциальных полей (табл. 12.).

Таблица 12 – Величина суммарной поглощенной дозы в СЛУ различной локализации при использовании стандартных и расширенных тангенциальных полей

№	Поле	Локализация сигнальных лимфатических узлов						Легкое V20Гр (%)	
		Центр. абс.ч (%)	Пектор. абс.ч (%)	Суб. II абс.ч (%)	Гр. III абс.ч (%)	Гр. IV абс.ч (%)	Межп. абс.ч (%)		Лат. абс.ч (%)
1	С	4,3(8,6)	52,1(104)	2,9(5,8)	1,8 (3,6)	1,7(3,4)	33,2(6,6)	53,1(106)	3
	Р	45,3(90,6)	52,1 (104,2)	43,9(87,8)	14,5(29)	4,8(9,6)	51,4(102,8)	47,3(94,6)	7
2	С	0,6(1,2)	0,8(1,6)	0,7(1,4)	1,3(2,6)	2,5(5)	0,9 (1,8)	0,8(1,6)	0
	Р	43,5 (87)	46,7 (93,4)	41,3(82,6)	18,2 (36,4)	45,2(90,4)	45,8 (91)	42,2(84,4)	13
3	С	2,6(5,2)	25,5(51)	1,3(2,6)	1,1(2,2)	1,2(2,4)	15,1(30,2)	6,4(12,8)	0
	Р	45,9 (91,8)	50,4 (100,8)	44(88)	3,2 (6,4)	3,1(6,2)	50,1 (100)	31,0(62)	13
4	С	0,5(1)	0,4(0,8)	0,7(1,4)	0,9(1,8)	0,9(1,8)	0,8(1,6)	0,5(1)	0
	Р	40 (80)	41,1 (82,2)	40,3(80,6)	22,2 (44,4)	7,3(14,6)	42,3 (84,6)	41,6(83,2)	10
5	С	1,2(2,4)	46,6(93,2)	2,4(4,8)	1,2(2,4)	2,3(4,6)	5,8(11,6)	6,9(13,8)	0
	Р	45,2 (90,4)	56,4(112,8)	45,6(91,2)	7,2 (14,4)	25,9 (51,8)	47,7 (95,4)	43,1(86,2)	6
6	С	0,8(1,6)	1,2(2,4)	1,2(2,4)	1,1(2,2)	1,2(2,4)	10(20)	0,7(1,4)	0
	Р	42,7 (85,4)	49(98)	49,4(98,8)	41,8 (83,6)	10,3 (20,6)	52(104)	40,8(81,2)	10
7	С	1,4(2,8)	19,2(38,4)	1,9(3,8)	1,8(3,6)	2,9(5,8)	4,6(9,2)	1,1(2,2)	0
	Р	48,5 (91,6)	53,1 (106,2)	46,2(92,4)	8,3 (16,6)	19,1(38,2)	50,2 (100)	42,8(85,6)	13
8	С	3,4(6,8)	21,9(43,8)	3,9(7,8)	2,7(5,4)	4,8(9,6)	42,5(85)	2,7(5,4)	1
	Р	43,2 (86,4)	48(96)	44,3(88,6)	44,3 (88,6)	41,2 (82,4)	47,2 (94,4)	45,3(90,6)	19
9	С	0,6(1,2)	0,5(1)	0,7(1,4)	0,6(1,2)	0,8(1,6)	0,7(1,4)	0,9(1,8)	0
	Р	35,8 (71,6)	45,7(91,4)	40,2(80,4)	2,2(4,4)	2,4(4,8)	44,7 (89,4)	40,1(80,2)	12
10	С	0,7(1,4)	1,1(2,2)	0,6(1,2)	0,8(1,6)	1,2(2,4)	1,5(3)	0,4(0,8)	1
	Р	47,8 (95,6)	52,5 (105)	43,4(86,8)	17,5 (35)	8,0(16)	51,7 (103)	26,2(52,4)	8

*Примечание: С – стандартное тангенциальное поле облучения; Р – расширенное тангенциальное поле облучения; Центр. – центральная подгруппа ЛУ; Пектор. – пекторальная подгруппа, в. т. ч. ЛУ «Зоргиуса»; Суб. II – субпекторальные ЛУ на уровне II ребра; Гр. III – ЛУ на грудной стенке уровень III ребра; Гр IV – ЛУ на грудной стенке уровень IV ребра; Межп. – межпекторальные ЛУ; Лат. – латеральная подгруппа ЛУ подмышечной группы; Легкое – относительный объем легочной ткани, получившей дозу более 20 Гр; абс.ч. – величина суммарной поглощенной дозы в Гр; % – поглощенная доза в процентах от рекомендуемой тумороцидной дозы в 50 Гр.

Из табл. 12. видно, что при лучевой терапии РМЖ у 10 больных после органосохраняющих оперативных вмешательств с использованием тангенциальных полей суммарная поглощенная доза в области типичного расположения СЛУ, например, центрально, пекторально и субпекторально, достигает тумороцидных значений в 40-50 Гр практически только при облучении с помощью расширенной модификации (9 из 10 случаев). При локализации СЛУ на грудной стенке, а именно на уровне III и IV ребер, при использовании тангенциальных полей величина суммарной очаговой поглощенной дозы в 7 из 10 случаев (70% наблюдений) была ниже 40 Гр. Можно предположить, что при локализации СЛУ в этих областях, проведение одновременного облучения оставшейся ткани молочной железы и СЛУ, имеющих высокий риск вторичного поражения, становится возможным только с помощью современных методов подведения дозы, например IMRT.

Таким образом, применение ОФЭКТ-КТ для визуализации СЛУ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» у больных РМЖ открывает новые возможности для оптимизации радиационных полей путем проведения облучения с учетом индивидуально выявленных особенностей лимфооттока от опухоли (рис.4).

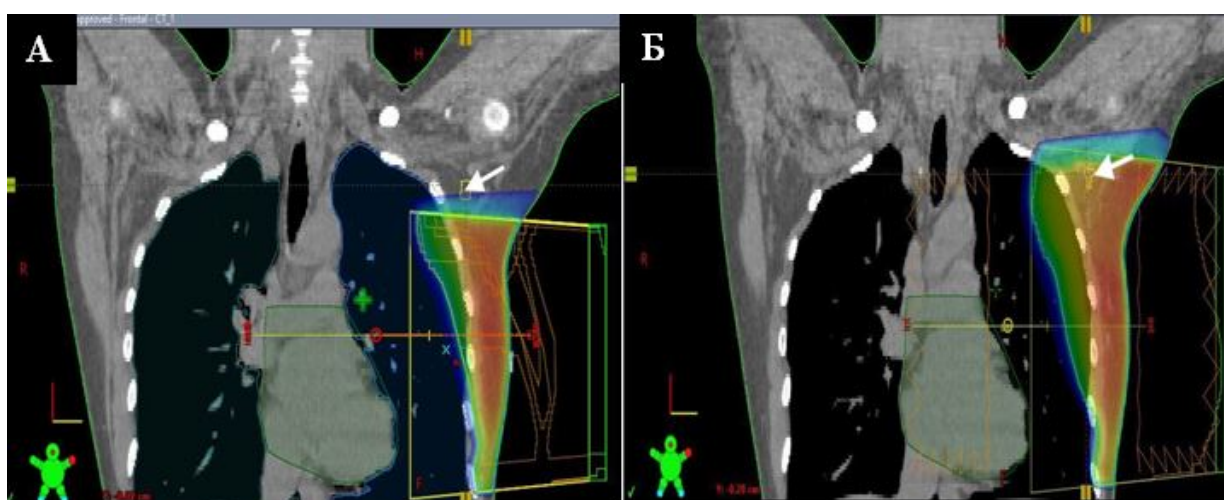


Рис.4А-Б. Больная РМЖ после органосохраняющего оперативного вмешательства. Фрагмент дозиметрического плана (А) изодозного распределения при облучении оставшейся ткани молочной железы с помощью стандартного тангенциального поля. Выявленный пекторальный СЛУ, расположенный у края поля облучения (стрелка). Расчетная суммарная поглощенная доза в СЛУ не соответствует тумороцидным

значениям (<40-50 Гр). Фрагмент дозиметрического плана (Б) изодозного распределения той же больной при облучении оставшейся ткани молочной железы с помощью расширенного тангенциального поля. Выявленный СЛУ расположен внутри поля облучения (стрелка). Расчетная суммарная поглощенная доза в СЛУ > 40–50 Гр.

Сравнительный анализ результатов ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ с использованием различных РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит», проведен у 132 больных РМЖ. При ОФЭКТ-КТ исследовании с РФП «^{99m}Tc-Нанотех» СЛУ были выявлены у 40 (97,6 %) больных, РФП «^{99m}Tc-Алотех» – 39 (95,0%) больных. В среднем у больных РМЖ определялось $3,01 \pm 0,21$ СЛУ. При этом количество СЛУ, выявленных у больных с разными РФП, существенно различалось (табл.13).

Таблица 13 – Количество выявленных СЛУ у больных РМЖ при ОФЭКТ-КТ с различными РФП (n=132)

Показатель	Название РФП									p
	№1 - ^{99m} Tc-Нанотех n=41			№2- ^{99m} Tc-Алотех n=41			№3- ^{99m} Tc-Технефит n=50			
	Mean	SE	Med	Mean	SE	Med	Mean	SE	Med	
Общее число СЛУ	2,76	0,26	2	4,95	0,48	4	1,62	0,16	1	p _{1,2} <0,0001 p _{1,3} <0,0001 p _{2,3} <0,0001
Число подмышечных СЛУ	2,46	0,20	2	3,63	0,35	4	1,38	0,12	1	p _{1,2} =0,005 p _{1,3} <0,0001 p _{2,3} <0,0001
Число парастернальных СЛУ	0,12	0,07	0	0,63	0,22	0	0,14	0,07	0	p _{1,2} =0,032 p _{1,3} =0,858 p _{2,3} =0,025

Как видно, при использовании РФП «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Алотех» количество СЛУ было достоверно выше, чем при использовании РФП «^{99m}Tc-Технефит» (p <0,0001). Кроме этого, были обнаружены существенные различия по частоте локализации СЛУ на грудной стенке и парастернально (табл.14).

Таблица 14 – Топография СЛУ у больных РМЖ при ОФЭКТ-КТ с различными РФП

Название РФП	Всего больных с СЛУ	Число больных с СЛУ парастернально		p	Число больных с СЛУ на грудной стенке		p
		абс. ч.	%		абс.ч.	%	
Нанотех №1	40	3	7,32	p _{1,2} =0,0009 p _{1,3} =0,8012 P _{2,3} =0,0586	16	39,0	p _{1,2} =0,0008 p _{1,3} =0,0028 P _{2,3} <0,0001
Алотех №2	39	10	24,39		31	75,6	
Технефит №3	48	4	8,0		5	10,0	

Следует отметить, что частота визуализации СЛУ на грудной стенке при использовании РФП «^{99m}Tc-Алотех» составила 75,6% случаев, что выше, чем с РФП «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Технефит» (p < 0,01). Частота визуализации парастернальных СЛУ – 24,4% случаев, что выше, чем с РФП «^{99m}Tc-Нанотех» (p < 0,001) и «^{99m}Tc-Технефит» (p=0,0586).

В целом анализ результатов ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ у больных РМЖ показал, что имеются достоверные различия по количеству и топографии СЛУ в зависимости от вида использованных РФП. В частности, при применении РФП «^{99m}Tc-Алотех» значительно чаще визуализируются СЛУ, расположенные парастернально – 24,4% и на грудной стенке – 75,6% случаев.

В четвертой исследуемой группе с помощью ОСГ в режиме «Whole-Body» и ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» было изучено состояние скелета у 227 больных с различными первичными злокачественными новообразованиями. Результаты ОСГ у всех обследованных больных представлены в табл. 15.

Таблица 15 – Результаты остеосцинтиграфии в режиме «Whole-body» у больных с различными первичными злокачественными новообразованиями (n=227)

№ подгруппы	Результаты ОСГ скелета в режиме «Whole-body»	Количество больных	
		абс. ч.	%
I	Патологических изменений не выявлено	62	27,3
II	Доброкачественные изменения	67	29,5
III	Подозрение на метастазы	41	18,1
IV	Метастатическое поражение	57	25,1
Итого		227	100,0

Патологические изменения на остеосцинтиграммах отсутствовали у 62 (27,3%) обследованных пациентов (I подгруппа), но после выполнения ОФЭКТ-КТ у 7 (11,3%) из них были выявлены метастазы рака молочной железы, легкого, почки и шейки матки. Все метастатические очаги не сопровождались гиперфиксацией РФП, имели литический тип деструкции и находились в позвоночнике и/или костях таза. Дополнительно у 15 (24,2%) больных были обнаружены скинтиграфически негативные компактные костные островки и гемангиомы. Таким образом, применение ОФЭКТ-КТ изменило заключения о состоянии скелета у 22 (35,4%) больных I подгруппы.

Доброкачественные изменения в скелете на остеосцинтиграммах были диагностированы у 67 (29,5%) больных (II подгруппа). Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике и суставах выявлены у 53 (79,1%) больных, посттравматические изменения – у 14 (20,9%) больных. При ОФЭКТ-КТ посттравматический характер очагов был подтвержден у 13 (92,9%) из 14 больных. В одном случае выявленный очаг был обусловлен патологическим переломом на фоне метастаза. Дегенеративно-дистрофические изменения в скелете подтвердились у 45 (84,9%) из 53 больных. В оставшихся 8 (15,1%) наблюдениях выявленные очаги оказались: метастазами (3), переломами на фоне остеопороза (2), а также очагами не совсем ясной природы (3). Таким образом, доброкачественный характер изменений, выявленных на планарных остеосцинтиграммах, был

подтвержден при ОФЭКТ-КТ исследовании у 60 (89,6%) пациентов, однако в 7 (10,4%) случаях заключения были изменены.

В III подгруппе подозрение на метастатическое поражение скелета по данным ОСГ имело место у 41 (18,1%) больного. При ОФЭКТ-КТ оказалось, что в большинстве случаев – 29 (70,7%), выявленные очаги были обусловлены дегенеративно-дистрофическими и посттравматическими изменениями на фоне остеопороза. Метастатическое поражение подтвердилось только у 7 (17,1%) человек, еще у 5 (12,2%) характер очагов остался не совсем ясным. Таким образом, применение ОФЭКТ-КТ изменило трактовку заключений ОСГ у 36 (87,8%) больных III подгруппы.

В четвертой подгруппе признаки метастатического поражения скелета на остеосцинтиграммах были выявлены у 57 (25,1%) больных. С помощью ОФЭКТ-КТ метастазы подтвердились у 37 (64,9%) из них. В то же время у 18 (31,6%) пациентов найденные на остеосцинтиграммах очаги оказались доброкачественными процессами, имитирующими метастазы: дегенеративно-дистрофические (9), компрессионные переломы тел позвонков (6), оссифицирующие энхондромы и полиоссальная фиброзная дисплазия (3). Еще у двух больных природа выявленных очагов в скелете, несмотря на выполненное ОФЭКТ-КТ исследование, осталась не совсем ясной. В этой подгруппе больных применение ОФЭКТ-КТ позволило изменить трактовку заключений остеосцинтиграфии о состоянии скелета у 20 (35,1%) больных.

Таким образом, выполнение ОФЭКТ-КТ скелета привело к изменению трактовки результатов остеосцинтиграфии «Whole-Body» у 85 (37,5%) из 227 обследованных больных, при этом особенно часто (87,8% случаев), это имело место при подозрении на метастатическое поражение скелета (рис.5.). Вместе с тем у 10 (4,4%) из 227 больных полученные при ОФЭКТ-КТ исследовании данные не позволили окончательно установить характер патологических изменений в скелете.

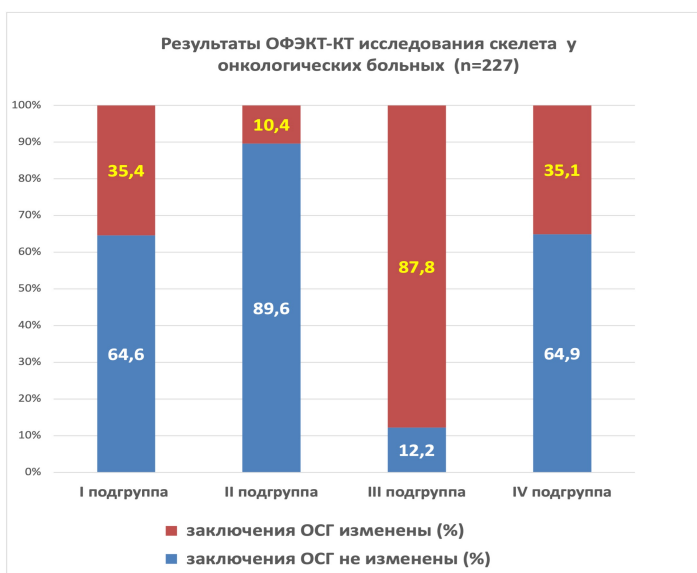


Рис.5. Процент измененных заключений ОSG «Whole-body» о состоянии скелета после проведения ОФЭКТ-КТ в указанных подгруппах больных:

I подгруппа - ОSG норма, II- ОSG доброкачественные изменения, III- ОSG подозрение на метастазы, IV- ОSG метастатическое поражение.

В пятой исследуемой группе у 35 больных раком предстательной железы (T1-T2cN0M0) была проведена ОФЭКТ-КТ визуализация СЛУ с РФП «^{99m}Tc-Технефит». На ОФЭКТ-КТ томограммах СЛУ и ЛУ второго порядка были визуализированы у 31 (88,6%) пациента. В среднем определялось $3,25 \pm 0,35$ СЛУ. Медиана числа СЛУ составила 3,0 (1,0–9,0). Все ЛУ с накоплением РФП локализовались в следующих анатомических группах (табл. 16).

Таблица 16 – Локализация ЛУ с накоплением РФП «^{99m}Tc-Технефит» при ОФЭКТ-КТ исследовании больных РПЖ (n=31)

Анатомо-топографическая локализация ЛУ с накоплением РФП	Количество наблюдений	
	абс. ч.	%
Наружные подвздошные	24	77,4
Внутренние подвздошные	18	58,1
Висцеральные	10	32,3
Общие подвздошные	12	38,7
Парааортальные	3	9,7

Как видно из приведенной табл. 13, лимфоотток происходил преимущественно в наружные и внутренние подвздошные СЛУ, которые определялись наиболее часто – в 24 (77,4%) и в 18 (58,1%) случаев соответственно. Висцеральные СЛУ визуализировались значительно реже –

10 (32,3%) случаев. Среди них у 4 пациентов были выявлены парапростатические ЛУ, у 3 – паравезикальные ЛУ. Лимфоотток в мезоректальные СЛУ был обнаружен еще у 3 больных. В 7 из 10 случаев висцеральные СЛУ визуализировались совместно с наружными и/или внутренними подвздошными СЛУ. В оставшихся трех наблюдениях они были единственными ЛУ, накапливающими РФП. Общие подвздошные ЛУ, включая ЛУ мыса крестца, а также парааортальные ЛУ были визуализированы на ОФЭКТ-КТ томограммах в 15 (48,4%) случаев, причем изолированного лимфооттока в эти ЛУ, без накопления РФП в наружных или внутренних подвздошных ЛУ, нами отмечено не было.

При сопоставлении топографии всех ЛУ, накапливающих РФП, с границами стандартных радиационных полей, используемых при дистанционной лучевой терапии больных раком предстательной железы, оказалось, что у 4 (12,9%) больных они находились вне поля рекомендованного RTOG GU (рис 6А-В).



Рис. 6А-В. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы больного РПЖ с РФП «^{99m}Tc-Технефит». На уровне нижнего края тела L4 позвонка визуализируется парааортальный ЛУ с выраженным накоплением РФП (А). Указанный ЛУ расположен за пределами радиационного поля по RTOG GU 2009 (верхняя граница уровень межпозвоночного диска L5-S1). Фрагмент дозиметрического плана изодозного распределения у того же больного при облучении тазовых ЛУ: **Б** – без включения в поле выявленного парааортального ЛУ, **В** – С включением последнего.

В трех случаях эти ЛУ были расположены в парааортальной зоне, в одном – мезоректально. Особого внимания заслуживает выявленный факт редкой локализации СЛУ в пресакральной клетчатке. Так, в обследованной группе больных мы наблюдали это лишь в одном случае. Можно предположить, что в остальных 30 наблюдениях ЛУ пресакральной области теоретически могут быть исключены из клинического объема облучения, что позволит существенно сократить радиационную нагрузку на зону прямой кишки (рис.7А-Б).

Таким образом, использование ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» у больных РПЖ по предложенной методике позволяет визуализировать СЛУ и ЛУ второго порядка у большинства (88,6%) больных, причем в 12,9% случаев ЛУ с накоплением РФП находились за границами стандартных радиационных полей.

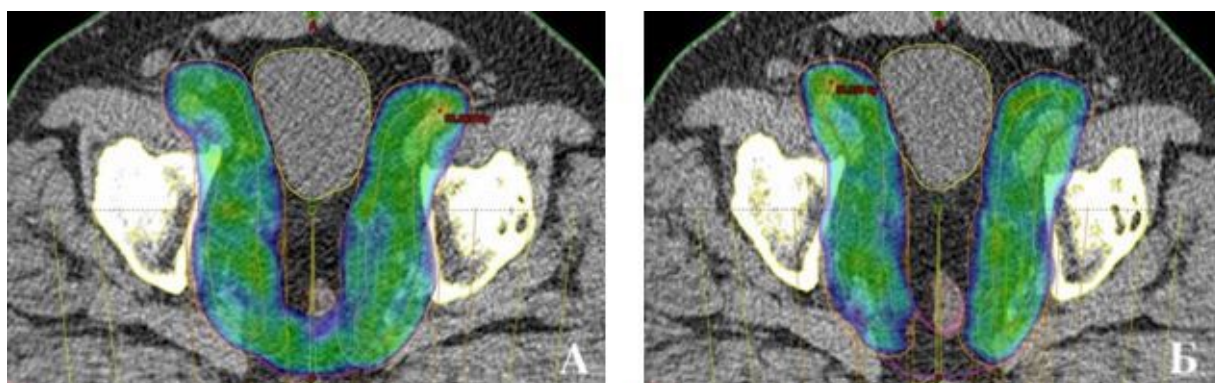


Рис. 7 А-Б. Границы полей облучения ЛУ таза у больного раком предстательной железы при дозиметрическом планировании: **А** – стандартный дозиметрический план; **Б** – дозиметрический план с исключением пресакральной зоны

Разработка алгоритма применения ОФЭКТ-КТ при выборе тактики лечения больных РМЖ

На основе полученных результатов в первой, второй и третьей группах пациентов, считаем возможным предложить к обсуждению следующий «пилотный» алгоритм лечебной тактики у больных ранним РМЖ, получившим органосохраняющее лечение, с последующим применением различной индивидуализированной постоперационной ДЛТ без оперативного

вмешательства на аксиллярной области (без проведения хирургического этапа БСЛУ). На первом этапе у больных перед оперативным вмешательством целесообразно использовать разработанную модель оценки риска множественного (>2) метастатического поражения подмышечных ЛУ с расчетом СБР. На втором этапе, при исключении множественных (>2) метастазов в подмышечных ЛУ, необходимо использовать полученную на ОФЭКТ-КТ информацию по индивидуальной локализации СЛУ для оптимизации противоопухолевого лечения (рис.8).



Рис.8. Алгоритм выбора тактики противоопухолевого лечения у больных РМЖ

Заключение и перспективы разработки данной темы

Развитие современных технологий в медицине привело к созданию нового гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ, объединяющего радионуклидные и рентгенологические способы визуализации патологических изменений. На основе полученных нами результатов можно говорить о том, что применение ОФЭКТ-КТ с РФП: ^{99m}Tc-Технетрил: «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Пирфотех» позволяет существенно увеличить

точность оценки степени распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Полученные данные открывают новые возможности в лечении онкологических больных, например за счет оптимизации радиационных полей при проведении лучевой терапии на основе индивидуально выявленных особенностей лимфооттока. В целом результаты проведенной работы позволяют рекомендовать более активное применение ОФЭКТ-КТ томографии с широкодоступными РФП в медицинских учреждениях онкологического профиля.

Выводы

1. При ОФЭКТ-КТ исследовании больных РМЖ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» чувствительность, специфичность и точность диагностики метастатического поражения подмышечных ЛУ составляют 85,5%, 86,2% и 85,9% соответственно. Чувствительность и точность ОФЭКТ-КТ исследования в диагностике метастатического поражения подмышечных ЛУ статистически достоверно выше, чем при КТ исследовании – 48,4% (95% ДИ 41,2%–55,6%) и 75,0% (95% ДИ 68,5%–81,0%) ($p < 0,05$).
2. Созданная комплексная модель оценки риска множественного (>2) метастатического поражения подмышечных ЛУ у больных РМЖ на основе данных ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» позволяет его исключить в 98,9% случаев, что имеет существенное значение для определения тактики противоопухолевой терапии (95% ДИ 96,9%-99,9%).
3. Выполнение ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» дает возможность выявить СЛУ у 84,1% больных РМЖ и установить их точное анатомо-топографическое расположение (95% ДИ 78,9%–88,9%). Причем в 22,5% случаев наблюдается расположение СЛУ на грудной стенке, в 18,9% – парастернально.

4. Частота обнаружения парастернальных СЛУ на ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» зависит от локализации первичной опухоли в молочной железе. Так, при расположении первичной опухоли во внутренних квадрантах молочной железы парастернальные СЛУ визуализируются в 3,1 раза чаще, чем при наружной локализации ($p < 0,001$).
5. Данные ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» позволяют оптимизировать выбор радиационных полей в процессе предлучевой подготовки у больных ранним РМЖ путем определения индивидуальных путей лимфооттока от первичной опухоли.
6. ОФЭКТ-КТ визуализация СЛУ у больных РМЖ с использованием различных коллоидных РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит», имеются статистически значимые различия по количеству выявленных ЛУ, а также их локализации, включая грудную стенку и парастернальную зону. Среднее число выявленных СЛУ составляет: при использовании РФП «^{99m}Tc-Алотех» – $4,95 \pm 0,48$; РФП «^{99m}Tc-Нанотех» – $2,76 \pm 0,26$; РФП «^{99m}Tc-Технефит» – $1,62 \pm 0,17$. Разница достоверна ($p < 0,001$). Использование РФП «^{99m}Tc-Алотех» позволяет достоверно чаще находить СЛУ на грудной стенке (75,6% случаев) и парастернально (24,4% случаев), чем при использовании РФП «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Технефит» ($p < 0,05$).
7. ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» позволяет более объективно оценить состояние скелета, чем остеосцинтиграфия в режиме «Whole-body». Применение ОФЭКТ-КТ изменяет трактовку результатов остеосцинтиграфии у 37,5% онкологических пациентов (95% ДИ 31,3%–43,9%).
8. Проведение ОФЭКТ-КТ с остеотропным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» особенно информативно тогда, когда по данным остеосцинтиграфии имеет место подозрение на метастатическое поражение скелета. В этой

ситуации использование ОФЭКТ-КТ позволяет уточнить диагноз в 87,8% всех случаев.

9. ОФЭКТ-КТ у больных РПЖ после интратуморального/интрапростатического введения РФП «^{99m}Tc-Технефит» позволяет визуализировать СЛУ в 88,6% случаев, причем во всех из них удается установить точное анатомо-топографическое расположение последних.
10. Результаты ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ у больных РПЖ позволяют оптимизировать тактику лучевого лечения, так как выявленные ЛУ с накоплением коллоидных РФП в 12,9% случаев находятся за границами стандартных радиационных полей, используемых при дистанционном облучении регионарных ЛУ таза.

Практические рекомендации

1. ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» предпочтительно использовать для характеристики состояния подмышечных ЛУ у больных РМЖ.
2. ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Алотех» рекомендуется применять с целью получения информации об анатомо-топографической локализации СЛУ при РМЖ.
3. ОФЭКТ-КТ с РФП ^{99m}Tc-Технефит» целесообразно использовать для оптимизации радиационных полей при дистанционной лучевой терапии больных ранним РМЖ за счет выявления индивидуальных путей лимфооттока и локализации СЛУ.
4. Частота обнаружения парастеральных СЛУ на ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» зависит от локализации первичной опухоли в молочной железе, что следует учитывать при проведении БСЛУ.
5. Для более точной оценки состояния скелета у онкологических пациентов остеосцинтиграфию «Whole-Body» с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» необходимо дополнять ОФЭКТ-КТ исследованием.

6. ОФЭКТ-КТ исследование с РФП ^{99m}Tc -Пирфотех нужно обязательно выполнять всем больным с подозрением на метастатическое поражение скелета по данным остеосцинтиграфии «Whole-body».
7. У больных РПЖ ОФЭКТ-КТ с РФП « ^{99m}Tc -Технефит» можно использовать для визуализации и получения информации об анатомо-топографической локализации СЛУ, а также для создания оптимальных радиационных полей при дистанционном облучении лимфоколлекторов на основе выявленного индивидуального лимфооттока от опухоли.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Жукова Л.А., Крживицкий П.И. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики// Вопросы онкологии. -2011. -№5 - С.622-626.**
2. **Канаев С. В., Новиков С. К, Гиршович М. М., Криворотько П. В., Бейнусов Д. С., Крживицкий П.И. Значение методов ядерной медицины для определения тактики лучевого лечения у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации //Вопросы онкологии. -2012.- №2 - С.189-193.**
3. **Крживицкий П.И., Канаев С.В., Семенов И.И., Новиков С.Н., Лучевые и ядерные методы диагностики метастатического поражения скелета// Радиационная онкология и ядерная медицина. -2012.-№2.-С.72-77.**
4. **Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Крживицкий П.И., Зотова О.В., Жукова Л.А., Семиглазова Т.Ю., Методические аспекты радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью ^{99m}Tc -Технетрила//Вопросы онкологии. -2012.- №6.-С.768-772.**
5. **Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Жукова Л.А, Криворотько П.В., Пономарева О.И., Негусторов Ю.Ф. Использование ОФЭКТ-КТ с мечеными ^{99m}Tc фосфатами у больных с подозрением на метастатическое поражение скелета при планарной остеосцинтиграфии//Вопросы онкологии. -2013. -№5 - С.611-619.**
6. **Криворотько П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Крживицкий П.И., Зотова О.В., Жукова Л.А., Семиглазова Т.Ю., Брянцева Ж.В. К вопросу об интерпретации результатов сцинтиграфии**

- с ^{99m}Tc -технетрилом у больных РМЖ/Эффективная фармакотерапия.- 2013.- № 6.- С. 24-30.
7. **Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Крживицкий П.И., Жукова Л.А., Семенов И.И., Семиглазова Т.Ю., Негусторов Ю.Ф. Комбинированное использование сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом и эхографии в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы// Вопросы онкологии. -2013.- №1 - С.52-58.**
 8. Krzhevitsky P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., Ponomareva O.I. Diagnostic value of SPECT-CT in patients with equivocal lesions on planar bone scans// Eur J Nucl Med Mol Imaging. - EANM. -2013.Lyon-France. -Vol.40 (Suppl 2). -S.303. //DOI 10.1007/s00259-013-2535-3.
 9. Novikov S.N., Krzhevitskiy P., Kanaev S., Semenov I., Levchenko E., Semiglazov V., Krivorotko P. Combination of functional and anatomic images: high efficacy in oncological practice. – ECR. - 2013, Vienna-Austria//DOI:10.1594/ecr2013/C-0654.
 10. **Канаев С.В., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Ильин Н.Д., Брянцева Ж.В. Возможности ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у больных раком молочной железы// Вопросы онкологии. -2014.- №2. -С.51-56.**
 11. Novicov S.N., Krzhevitskii P.I., Kanaev S.V., Krivorotko P.V., Ilin N.D., Jukova L.A., Ponomareva O.I. Axillary Lymph node staging in breast cancer: clinical value of single photon emission computed tomography-computed tomography (SPECT-CT) with ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile//Annals Nuclear Medicine. -2014.-Vol.29.- №2.- P.177-183. Doi: 10.1007/s12149-014-0926-6.
 12. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Жукова Л.А., Пономарева О.И. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения скелета//Вопросы онкологии. -2014.-№1. -С.56-63.
 13. Kanaev S., Krzhevickiy P., Novikov S., Jukova L. Evaluation of Solitary bone lesions by SPECT-CT: is it important for radiotherapy planning?//Radioth. Onc. - ESTRO, April 4-8th 2014.- Vienna, Austria. -V.111 (suppl. 1). -P. 516.
 14. Kanaev S., Krzhevickiy P., Novikov S., Ponomareva O. Diagnostic value of combined CT and SPECT imaging in diagnosis of axillary lymph node invasion by breast cancer. - ECR, March 6-10th 2014. -Vienna, Austria//DOI: 10.1594/ecr2014/C-1104.
 15. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Черная А.В., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Семенов И.И., Пономарева О.И.,

- Ильин Н.Д., Жукова Л.А. Использование ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ// Вопросы онкологии. -2015. - №4. - С.624-628.**
16. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В., Пономарева О.И. Использование нового способа введения РФП при проведении ОФЭКТ-КТ для улучшения визуализации путей лимфотока у больных раком предстательной железы// Сборник тезисов 1-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи-2015». -2015. с.116.
 17. Novikov S.N., Kanaev S.V., Jukova L.A., Krzhivickiy P.I., Semiglazov V.F. Comparison of two treatment strategies for irradiation of regional lymph nodes in patients with breast cancer: Lymph flow guided portals versus standard radiation fields// Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. -2015.-Т.20.-№1.-Р.27-31. DOI:10.1016/j.rpor.2014.06.001.
 18. Novikov.S.N., Kanaev S.V., Krivorotko P.V., Jukova L., Krzhivitsky P.I. «SPECTacles» for surgeons: SPECT-CT visualization of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast cancer – obligatory step of surgery planning// Eur J Nucl Med Mol Imaging.-2015.-Vol.42 (Suppl.1).- S.701.DOI: 10.1007/s00259-015-3198-z.
 19. Kanaev S.,Novikov S.,Krzhivitskiy P., Krivorotko P., Ilin N.,Melnik J.SPECT-CT localization of sentinel lymph nodes for personalized radiotherapy of early breast cancer// Radioth.Onc. -ESTRO, April 24-28, 2015.- Barcelona, Spain.- Vol. 115 (Suppl. 1).- P. 332.
 20. **Криворотко П.В., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Семенов И.И., Туркевич Е.А., Бусько Е.А., Донских Р.В, Ж.В. Брянцева, Е.А. Пискунов, Е.С. Труфанова, А.В. Черная. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы// Вопросы онкологии. -2015.- №3.- С. 418–424.**
 21. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В., Семенов И.И., Пономарева О.И., Ильин Н.Д., Петрова А.С. Применение ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных раком предстательной железы// Вопросы онкологии. -2016. - №2. - С.272-276.
 22. Krzhivitskiy P., Novikov S., Kanaev S. SPECT-CT visualization of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. -ECR, March 2-6. 2016. - Vienna-Austria//DOI: 10.1594/ecr2016/C-0147.
 23. Krzhivitsky P.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., Krivorotko P.V, Ponomareva O.I., Chernaya A.V. SPECT-CT with 99m-Tc-MIBI in diagnosis of non-

- sentinel lymph node invasion by breast cancer// Eur J Nucl Med Mol Imaging. -EANM. October 15-19. 2016. - Barcelona, Spain. -Vol.43(Suppl.1). - S.273.DOI: 10.1007/s00259-016-3484-4.
24. **Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Попова Н.С.** ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc -МИБИ и внутривенным контрастированием йодсодержащим препаратом у больных раком молочной железы//Сборник научных работ III петербургского межд. онкологического форума "Белые ночи 2017"СПб.- С.37.
25. **Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Клиценко О.Н., Ильин Н.Д., Попова Н.С., Пономарева О.И., Черная А.В., Труфанова Е.С., Криворотко П.В.** ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы// **Вопросы онкологии. -2017. - №2. - С.261-266.**
26. **Krzhevitsky P., Kanaev S., Novikov S., Krivorotko P., Popova N.** SPECT/CT mapping of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer//Eur J Nucl Med Mol Imaging. EANM.October 21-25. 2017. -Vienna-Austria.-(Suppl. 2).P(S)495:DOI:org/10.1007/s00259-017-3822-1.
27. **Krzhevitsky P., Kanaev S., Novikov S., N. Popova et.al.** The value of SPECT/CT for evaluating solitary spine lesion discovered by the planar bone scintigraphy in patients with breast cancer// Eur J Nucl Med Mol Imaging. - EANM. October 13-13.2018.-Dusseldorf, Germany. -Vol. 45 (Suppl.1). - S.463. DOI:0.1007/s00259-018-4148-3.
28. **Krzhevitskii P.I., Novicov S.N.,Kanaev S.V.,Krivorotko P.V., Popova N.S., Chernaya A.V.,Klitcenko O.A.**The use of single-photon emission computed tomography-computed tomography in detecting multiple metastatic lymph nodes in patients with breast cancer//Nucl Med Comm.-2019.-Vol.40.№2.P.169.Doi.org/10.1097/mnm.0000000000000954
29. **Novicov S., Krzhivitskii P., Kanaev S., Krivorotko P., Ilin N., Popova N.** SPECT-CT localization of axillary sentinel lymphnodes for radiotherapy of early breast cancer//Reports of practical oncology and radiotherapy.-2019.-Vol.24.-№6.-P.688-694. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.10.003>.
30. **Novicov S.N., Krzhivitskii P.I., Melnik Y.S., Valitova A.A., Bryantseva Z.V., Akulova I.A., Kanaev S.V.** Atlas of sentinel lymph nodes in early breast cancer using single-photon emission computed tomography: implication for lymphatic contouring//Radiation Oncology Journal.-2021.-Vol.39.-№1.-P.8-14. <https://doi.org/10.3857/roj.2020.00871>.

Патенты на изобретения, полученные по теме диссертации

1. Новиков С.Н., Канаев С.В., Крживицкий П.И., Криворотько П.В., Брянцева Ж.В., Ильин Н.Д. «Способ биопсии сигнального лимфоузла у больных раком молочной железы» (№ 2549488; зарегистрирован 30.03.2015).
2. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Крживицкий П.И., Ильин Н.Д. «Способ диагностики поражения региональных лимфоузлов у больных раком предстательной железы» (№ 2564965; зарегистрирован от 10.10.2015).

Учебные пособия

1. Биопсия сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы/Дашьян Г.А., Криворотько П.В., Крживицкий П.И., Донских Р.В. [и др.]; учебно-методическое пособие. - СПб.; Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, 2015.-43с.

Список сокращений

БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов
 ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
 ДИ – доверительный интервал
 КТ – рентгеновская компьютерная томография
 ЛУ – лимфатический узел(-ы)
 МБк – мегабеккерель
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 ОСГ – остеосцинтиграфия в режиме «Whole-body»
 ОФЭКТ – однофотонно-эмиссионная томография
 ОФЭКТ-КТ – однофотонно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ
 ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография
 РВ СЛУ – радионуклидная визуализация сигнальных лимфатических узлов
 РМЖ – рак молочной железы
 РПЖ – рак предстательной железы
 РФП – радиофармпрепарат
 СБР – суммарный балл риска
 СЛУ – сигнальный лимфатический узел
 УЗИ/ ТРУЗИ – ультразвуковое исследование/трансректальное ультразвуковое исследование

Благодарности

Выражаю искреннюю признательность научным консультантам – заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Сергею Васильевичу Канаеву и доктору медицинских наук Сергею Николаевичу Новикову. Благодарю за поддержку в работе администрацию, а также всех сотрудников отделения радионуклидной диагностики, отделения радиотерапии, отделения хирургического лечения опухолей молочной железы и отделения патоморфологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.