

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты: доктор медицинских наук,
профессор С.В. Канаев
доктор медицинских наук
С.Н. Новиков

Санкт-Петербург
2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1.1 Общие вопросы технологии ОФЭКТ-КТ и применения метода в онкологии	20
1.2. Возможности лучевых, радионуклидных и гибридных (ПЭТ-КТ и ОФЭКТ-КТ) методов исследования в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных РМЖ.....	23
1.3. Биопсия сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы.....	29
1.3.1. Общие вопросы биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) у больных РМЖ.....	29
1.3.2. Концептуальные определения, радиофармпрепараты и основы радионуклидной методики визуализации сигнальных лимфатических узлов	32
1.3.3. Общие вопросы дозиметрического планирования при проведении стандартной дистанционной радиотерапии у больных ранним раком молочной железы и ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов	38
1.4. Метастатическое поражение скелета.....	42
1.4.1. Общие вопросы, механизмы и пути метастазирования, клинико-лабораторная диагностика, классификация.....	42
1.4.2. Лучевые и радионуклидные методы диагностики метастатического поражения скелета	45
1.4.3. ОФЭКТ-КТ диагностика метастатического поражения скелета.....	53
1.5. Определение путей лимфооттока и сигнальных лимфатических узлов у больных раком предстательной железы.....	55
1.5.1. Общие вопросы диагностики метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных раком предстательной железы	55

1.5.2. Радионуклидная визуализация сигнальных лимфатических узлов у больных раком предстательной железы	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1. Общая характеристика обследованных на ОФЭКТ-КТ больных	62
2.2. Ретроспективная и проспективная группы больных РМЖ для оценки состояния регионарных лимфатических узлов, методика исследования и приготовления РФП.....	63
2.3. Группа больных РМЖ для оценки сигнальных лимфатических узлов, методика исследования и приготовления РФП	71
2.4. Локализация сигнальных лимфатических узлов относительно границ тангенциальных радиационных полей при облучении больных РМЖ после органосохраняющих оперативных вмешательств.....	77
2.5. Группа больных для оценки состояния скелета, методика	81
исследования и приготовления РФП	81
2.6. Группа больных РМЖ для оценки сигнальных лимфатических узлов, методика исследования и приготовления РФП	83
2.7. Статистические методы	88
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	90
3.1. ОФЭКТ-КТ в оценке статуса регионарных лимфатических узлов и определении тактики противоопухолевой терапии у больных РМЖ	90
3.1.1 Сравнение информативности ОФЭКТ, рентгеновской КТ и ОФЭКТ-КТ в ретроспективной группе больных	90
3.1.2. Комплексная модель оценки риска множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов.....	94
3.1.3. Результаты применения разработанной комплексной модели оценки риска множественного поражения подмышечных лимфатических узлов в проспективной группе больных.....	101
3.2. ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов и индивидуализация лучевого лечения у больных РМЖ	107
3.2.1. Частота визуализации и анатомо-топографическая локализация	

сигнальных лимфатических узлов.....	107
3.2.2. Взаимосвязь между топографией сигнальных лимфатических узлов и величиной суммарной поглощенной дозы в зоне их расположения при постоперационном облучении оставшейся ткани молочной железы	117
3.2.3. Сравнительный анализ результатов использования отечественных РФП: « ^{99m} Tc-Технефит», « ^{99m} Tc-Алотех», « ^{99m} Tc-Нанотех» при ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов	123
3.3. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения скелета	144
3.3.1 Сравнительный анализ результатов остеосцинтиграфии «Whole-body» и ОФЭКТ-КТ исследования скелета	144
3.4. ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов и оптимизация топографии радиационных полей у больных РПЖ	161
3.4.1. Частота визуализации и анатомо-топографическая локализация сигнальных лимфатических узлов.....	161
3.4.2. Локализация сигнальных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов второго порядка и топография стандартных радиационных полей.....	167
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	171
Выводы.....	193
Практические рекомендации	195
Заключение и перспективы разработки данной темы	196
Список сокращений	198
Список литературы	199

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) злокачественные опухоли человека представляют собой весьма распространенное заболевание, частота которого постепенно увеличивается во всем мире [Stewart B.W., 2014; DeVita V.T., Rosenberg S.A., 2015]. Не исключением является и наша страна, где только за последний год было зафиксировано более полумиллиона первичных онкологических больных, причем, к сожалению, в каждом пятом случае уже в запущенной стадии с метастатическим поражением различных органов и систем [Мерабишвили В.М., 2018; Каприн А.Д. и соавт., 2020]. Вместе с тем, хорошо известно, что эффективность и успех лечения онкологических заболеваний во многом зависят от своевременного и точного определения степени распространенности опухолевого процесса [Канаев С.В. и соавт., 2011; Семиглазов В.В. и соавт., 2014; Каприн А.Д., и соавт., 2020; Stephens O. et al., 2009]. Внедрение в клиническую практику таких неинвазивных методов диагностики, как УЗИ, КТ, МРТ, ОФЭКТ и ПЭТ привело к существенному повышению точности стадирования рака у большинства больных [Летягин В.П. и соавт., 2000; Rubin P. et al., 2001; Robertson J. et al., 2011; Choi Y. et al., 2012;]. Однако раздельное использование вышеперечисленных методов лучевой и радионуклидной диагностики, основанных на различных принципах визуализации опухоли, зачастую приводит к получению разнонаправленной информации о степени распространенности злокачественного процесса [Delbeke D. et al., 2001; Fanti S. et al., 2011]. Появление нового гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ, представляющего собой совмещение однофотонно-эмиссионного и рентгеновского компьютерного томографов, позволяет одновременно выявить как патофизиологические, так и рентгеноморфологические нарушения, что является чрезвычайно перспективным шагом в развитии всех диагностических технологий [Арсвольд Д., Верник М., 2009; Delbeke D., Israel O., 2010; Mettler

F., 2012]. Однако в отличие от ПЭТ-КТ, вопросы использования метода ОФЭКТ-КТ в клинической онкологии изучены значительно хуже [Israel O. et al., 2006; Leitha T., 2012].

Известно, что тактика лечения больных инвазивным РМЖ существенно зависит от состояния подмышечных лимфатических узлов [Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., 2009; Fisher V. Et al., 1983; Carter C. et al., 1989; Buscombe JR. Et al., 1997; Clifford K.S. et al., 2011; Usiskin A.M. et al., 2014]. Например, поражение подмышечных лимфатических узлов является независимым фактором прогноза и маркером опухолевой диссеминации и приводит к необходимости применения комплексной терапии [Saez RA., et al., 1989; Madeddu G., Spanu A. et al., 2004]. При этом чрезвычайно важным является количество пораженных лимфатических узлов. Так, результаты рандомизированного исследования «ACOSOG» (Z0011) показали, что при единичном (≤ 2) поражении подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ (категория T1-T2), 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]. Вместе с тем информативность конвенциональных методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) в оценке состояния подмышечных лимфатических узлов явно недостаточна [Alvarez S. et al. 2006; Murray AD. et al., 2002; Mathijssen IM. et al., 2006; Novicov SN. et al., 2015] Так, сравнительный анализ результатов УЗИ, КТ и МРТ подмышечных лимфатических узлов с данными гистологического исследования выявил низкую чувствительность этих методов, которая зачастую не превышает 59%-79% [Yoshimura G. et al., 1999; Damera A., 2003; Valente SA. et al., 2012].

Применение ПЭТ-КТ с меченой изотопом ^{18}F -дезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), являющейся основным радиофармпрепаратом (РФП) в онкологической практике, также не привело к существенному улучшению уже достигнутых показателей: чувствительность не превысила 24%–61% [Guller U. et al., 2002;

Wahl RL. et al., 2004; Veronesi U. et al., 2007; Pritchard KI. et al., 2012; Park Hy Lim., 2018].

В то же время диагностические возможности метода ОФЭКТ-КТ с широкодоступным отечественным РФП «^{99m}Tc-Технетрил» или ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрилом, отражающим митохондриальную активность в опухолевой клетке, изучены недостаточно [Чернов В.И. и соавт., 2018; Bernard F. et al., 2005; Spanu A. et al., 2011].

Кроме этого, на сегодняшний день в доступной литературе мы практически не встретили отечественных работ, посвященных ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с использованием различных отечественных коллоидных частиц, меченных изотопами ^{99m}Tc: РФП «^{99m}Tc-Технефит», РФП «^{99m}Tc- Алотех» и РФП «^{99m}Tc- Нанотех» [Чернов В.И. и с соавт., 2018; Солодкий В.А. и соавт., 2019]. Не до конца освещены и проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов с использованием отечественных РФП [Криворотько П.В. и соавт., 2015]. До сих пор остаются неизученными возможности этого метода, как при визуализации сигнальных лимфатических узлов, так и в определении их топографо-анатомической локализации. Более того, практически не изучено взаимоотношение расположения сигнальных лимфатических узлов относительно границ стандартных тангенциальных полей облучения, широко используемых при лучевом лечении больных ранним РМЖ [Канаев С.В. и соавт., 2012]. При этом ценность полученной информации для оптимизации объемов облучаемых тканей при радиотерапевтическом воздействии, подчеркивается целым рядом авторов [Солодкий В.А., Фомин Д. К., 2019; Brouwer O. R. et al., 2012; Offersen B.V. et al., 2015; Pouw V. et al., 2016; Gee Hel. et al., 2019; Wang W. et al., 2019].

Крайне неблагоприятным этапом развития любого злокачественного процесса является метастатическое поражение скелета [Бажадуг О.Б. и соавт., 2004; Крылов В.В., Цыб А.Ф., 2006; Метелев В.В. и соавт., 2008; Forbes G., 1977; Lund F. et al., 1984; Cote R. et al., 1991; Coleman RE., 1997, 2001; El-Khoury

G.Y. et al., 2000; Hricak H. et al., 2007]. Вместе с тем применение эффективных схем химиотерапии, современных методов хирургии, радионуклидной терапии, а также стереотаксической лучевой терапии, привело к увеличению показателей общей выживаемости больных с метастазами в костях и значительному улучшению качества их жизни. Более того, во многих случаях это дало возможность пациентам избежать неоправданно ранней инвалидизации [Жукова Л.Г., 2006; Метелёв В.В. и соавт., 2005; Хмелевский Е.В. и соавт., 2006; Бычкова Н.М. и соавт., 2019]. На протяжении последних сорока лет одним из ведущих методов диагностики метастатического поражения скелета является планарная остеосцинтиграфия в режиме «Whole-Body» с мечеными ^{99m}Tc фосфатными комплексами, которая до сих пор входит в клинические рекомендации (RUSSCO) по обследованию больных РМЖ, РПЖ и пр. [Габуния Р. И. и соавт., 1978; Зубовский Г.А. и соавт., 1985; Барышева Е.В. и соавт., 2000; Стенина М.Б. и соавт., 2019; Frank J.A. et al., 1990; Rybak L.D. et al., 2001; Lipton A., 2003]. Вместе с тем ее существенным недостатком по-прежнему остается низкая специфичность [Citrin D.L. et al., 1997; Levenson R.M. et al., 1983; Tamada T. et al., 2000; Kratochwil C., 2007; Vonakdarpour A. et al., 2010]. Например, выраженные дегенеративно-дистрофические и посттравматические изменения в скелете, столь распространенные у онкологических пациентов пожилого возраста, могут имитировать на остеосцинтиграммах проявления костных метастазов, что приводит к необходимости дополнительных высокоспецифичных исследований – КТ или МРТ [Gosfield E. et al., 1993; Eustace S. et al., 1997; Dickinson F. et al., 2000; Evans A.J. et al., 2000; Greenspan A. et al., 2007]. При этом в 5-15% случаев метастазы могут не обнаруживаться на рентгенограммах или КТ, но определяются при классической планарной остеосцинтиграфии в режиме «Whole-Body» [Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., 2004; 2010; Kido D.K. et al., 1978; Kattapuram S.V., Khurana J.S., 1990; Rubens R.D., 1998; Jambhekar N.A. et al., 2002]. Таким образом, изучение преимуществ нового гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения скелета у

онкологических больных с использованием меченных ^{99m}Tc фосфатных комплексов, аналогом которых является отечественный РФП « ^{99m}Tc -Пирфотех», представляется чрезвычайно важной и актуальной задачей в повседневной клинической практике [Delbeke D., Israel O., 2010; Fogelman I. et al., 2012; Fleury V. et al., 2018; Mavriopoulou E. et al., 2018].

Одним из краеугольных вопросов выбора варианта лучевого лечения больных РПЖ является состояние тазовых лимфатических узлов, при этом чрезвычайно актуальным и, одновременно, нерешенным моментом является как необходимость, так и определение объема проведения их elective радиотерапии [Krengli M. et al., 2006; KleinJan G.H. et al., 2018]. Изучение ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов и лимфатических узлов второго порядка, имеющих наиболее высокий риск метастатического поражения, а также установление их топографии относительно стандартных радиационных полей, являются актуальной задачей, которая тесно связана с разработкой новых эффективных подходов в лечении этой категории больных [Holl G. et al., 2009; Sadeghi R. et al., 2011; Meinhardt W., Olmos RA., 2012].

Все вышеизложенное указывает на необходимость проведения серьезной работы по решению представленных выше проблем. Главное же состоит в том, что возможности метода ОФЭКТ-КТ, а также вопросы его клинического использования в диагностике распространенности опухолевого процесса у онкологических больных до сих пор изучены недостаточно.

Степень разработанности темы

Все вышеизложенное, наряду с проведенным анализом литературы, показывает, что вопросы применения нового гибридного метода диагностики ОФЭКТ-КТ для оценки распространенности опухолевого процесса в клинической практике разработаны недостаточно [Солодкий В.А. и соавт., 2019; Fanti S. et al., 2011; Pouw, B. et al., 2016; Wang W. et al., 2019]. В то же время имеющиеся в литературе данные о преимуществах этой технологии

позволяют предположить ее эффективность в решении целого круга актуальных вопросов клинической онкологии [Even-Sapir, E. et al., 2003; Delbeke, D. et al., 2010]. Например, улучшения диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, выявления индивидуальных путей лимфооттока и локализации сигнальных лимфатических узлов, более точной диагностики состояния скелета [Семиглазов В.В. и соавт., 2014; Рыжков А. Д. и соавт., 2017; KleinJan, G. H. et al., 2018]. Крайне перспективным и малоизученным является также вопрос о роли ОФЭКТ-КТ при выборе лечебной тактики у больных, получающих радиотерапевтическое лечение [Krengli, M. et al., 2006; Jagsi, R., et al. 2014]. Таким образом, имеющийся недостаток данных о возможностях применения метода ОФЭКТ-КТ с отечественными РФП у онкологических больных для решения указанных выше 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 лимфатических узлов 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 сигнальных лимфатических узлов у женщин, страдающих РМЖ. Выявить особенности ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов 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 сигнальных лимфатических узлов. Оценить возможности лучевого воздействия на область расположения сигнальных лимфатических узлов 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 сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ и установить значение полученных данных для оптимизации стандартных границ радиационных полей, используемых для облучения лимфатических узлов таза.

Научная новизна исследования

Впервые на клиническом материале, включающем результаты обследования 791 онкологического больного, определены возможности гибридного метода ОФЭКТ-КТ в диагностике распространенности опухолевого процесса с использованием различных отечественных 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 лимфатических узлов у больных, 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 сигнальных лимфатических узлов, а также выявлена их детальная локализация по анатомическим группам и подгруппам, включая грудную стенку и парастермальную зону. Разработан способ биопсии сигнальных лимфатических узлов 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 сигнальных лимфатических узлов.

Впервые проанализирована частота и особенности ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ у больных РМЖ с использованием различных отечественных коллоидных РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит». Проведен сравнительный анализ по количеству и локализации сигнальных лимфатических узлов по анатомическим группам и подгруппам, включая грудную стенку и парастермальную 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 остеосцинтиграфия «Whole-body», определить состояние скелета.

Впервые показано, что у больных локализованным РМЖ проведение ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов и лимфатических узлов второго порядка после пери/интратуморального введения РФП «^{99m}Tc-

Технефит» позволяет выявить и определить их точную анатомо-топографическую локализацию в большинстве (88,6%) 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 л/у, накапливающих РФП, имеет важное клиническое значение при планировании облучения тазовых лимфоколлекторов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ результатов применения гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ с отечественными 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 РМЖ и РПЖ. 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 лимфатических узлов у больных РМЖ.

Созданная на основе ОФЭКТ-КТ комплексная модель оценки риска позволяет в 98,9% случаев исключить множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ.

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

локализация сигнальных лимфатических узлов зависят от вида используемых отечественных РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» или «^{99m}Tc-Технефит».

Установлено, что полученные с РФП «^{99m}Tc-Технефит» данные о локализации сигнальных лимфатических узлов имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют индивидуализировать объем облучения регионарных лимфатических узлов 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 лимфатических узлах.

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

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

Методология и методы исследования

Работа выполнена на клиническом материале, включающем данные 791 онкологического больного, прошедших ОФЭКТ-КТ исследование с различными РФП. Для решения поставленных задач было сформировано пять групп пациентов. В первой группе у больных РМЖ оценивалась информативность ОФЭКТ-КТ в диагностике поражения подмышечных лимфатических узлов, полученные показатели (чувствительность, специфичность, точность) сравнивались с КТ и ОФЭКТ. Для оценки лимфатических узлов использовались классические признаки метастатического

поражения. Референсным методом являлось гистологическое исследование подмышечных лимфатических узлов. Для повышения точности ОФЭКТ-КТ провели комплексный статистический анализ всех полученных данных и выявили значимые качественные и количественные критерии диагностики множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов. На их основе была разработана модель диагностики множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов с расчетом суммарного балла риска. Валидация модели осуществлялась проспективно *во второй группе* больных РМЖ. В *третьей группе* изучалась частота визуализации и локализация сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ с применением различных коллоидных РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m}Tc-Технефит». Все полученные данные были проанализированы с помощью корректных методов статистического анализа. Значение полученной информации при проведении ДЛТ было проанализировано у 10 больных этой группы, получивших РФП «^{99m}Tc-Технефит». Для этого локализация сигнальных лимфатических узлов переносилась в планирующую систему, после чего создавались дозиметрические планы облучения с использованием стандартных и расширенных тангенциальных полей. В каждом случае рассчитывалась величина суммарной поглощенной сигнальными лимфатическими узлами дозы с учетом их различной локализации. Различия определения сигнальных лимфатических узлов с использованием отечественных РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m}Tc-Технефит», устанавливались в отобранной группе сравнения, состоящей из больных РМЖ, имеющих схожую локализацию и размеры первичной опухоли. На основе разработанной модели диагностики множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов, и результатов визуализации сигнальных лимфатических узлов, 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 остеосцинтиграфии и ОФЭКТ-КТ.

В завершение у больных РПЖ (*пятая группа*) оценивалась возможность ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов и лимфатических узлов второго порядка, а также значение полученной информации для проведения дистанционного облучения лимфатических узлов 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 сигнальных лимфатических узлов позволяет оптимизировать радиационные поля при планировании дистанционной лучевой терапии РМЖ после органосохраняющих оперативных вмешательств путем выявления индивидуальных путей лимфооттока и локализации сигнальных лимфатических узлов.
4. У больных РМЖ частота ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов, а также их количество и локализация, существенно зависят от типа используемых коллоидных РФП. Применение РФП «^{99m}Tc-Алотех» повышает частоту визуализации сигнальных лимфатических узлов, 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 сигнальных лимфатических узлов 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, 2019гг.); 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., , 2021гг.); 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, 2019г.); 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 отделений 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 лимфатических узлов. С участием автора составлена программа статистической обработки полученных данных. Автором лично проведен анализ всех полученных результатов, написаны все главы диссертационной работы, сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Структура и объем диссертации

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

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие вопросы технологии ОФЭКТ-КТ и применения метода в онкологии

Современные инструментальные неоптические методы получения диагностических изображений в клинической медицине включают в себя: эхографию или УЗИ, рентгенографию, компьютерную рентгеновскую томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), сцинтиграфию, однофотонную эмиссионную томографию (ОФЭКТ) и позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) [Шотемор Ш.Ш., 2001; Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., 2004; Гранов А.М., Тютин Л.А., 2008]. Хорошо известно, что УЗИ, КТ и МРТ относят к «анатомическим» методам диагностики, которые основаны на выявлении структурных нарушений в органах и тканях с миллиметровым и субмиллиметровым пространственным разрешением [Ринк П., 1995; Прокоп М., Голанаски М., 2007]. В то же время однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) относят к методам «функциональным», поскольку они позволяют визуализировать физиологические или патофизиологические процессы, протекающие на клеточном и субклеточном уровнях [Наркевич Б. Я., Костылев В.А., 2001; Israel Ora. et al., 2006; Fred A. Mettler JR. et al., 2012]. В основе ОФЭКТ и ПЭТ лежит концепция «меченых» атомов, разработанная Нобелевским лауреатом по химии G. Hevesy (1943г.), ее принцип основан на том, что радиоактивные изотопы химических элементов участвуют в физиологических и патофизиологических процессах так же, как и нерадиоактивные. Известно, что для проведения ОФЭКТ исследований используются радиофармпрепараты (РФП), представляющие собой молекулы различных веществ с установленными биологическими свойствами, имеющими в своем составе радиоактивный изотоп, при непосредственном распаде которого происходит эмиссия гамма-квантов, детектируемых

сцинтилляционными кристаллами томографа [Зубовский Г.А. и соавт., 1985; Арсвольд Д., Верник М., 2009]. Поэтому классическими признаками наличия функциональных нарушений в организме является визуализация на ОФЭКТ томограммах очага(-ов) патологической гиперфиксации или гипофиксации РФП, но обязательно с учетом фармакодинамики и зон физиологического накопления последнего [Лишманов Ю.Б., Чернов В. И., 2004]. Полученные ОФЭКТ изображения из-за целого ряда факторов: ослабление или аттенуации гамма-квантов, рассеяние Комптона, фотонный шум Пуассона и пр., характеризуются невысокой пространственной разрешающей способностью, существенно уступающей «анатомическим» методам диагностики [Tsui VM. et al., 1994; Larsson A. et al., 2003]. Тем не менее, метод ОФЭКТ позволяет обнаружить минимальные концентрации РФП «in vivo», отражающие физиологические или патофизиологические нарушения на молекулярном уровне [Riklund K., 2018]. Характеристика всех основных или конвенциональных методов лучевой и радионуклидной диагностики представлена в табл.1.

Таблица 1

Характеристика чувствительности и пространственной разрешающей способности основных методов лучевой и радионуклидной диагностики

Метод диагностики	Концентрация (чувствительность) детектируемого вещества (моль/л)	Разрешающая способность
ПЭТ с РФП	Пикомолярная 10^{-12}	3–6 мм
ОФЭКТ с РФП	Наномолярная 10^{-9}	4–8 мм
МРТ с в/в контрастом	Милли/микромолярная $10^{-3} / 10^{-6}$	<0,5 мм
КТ с в/в контрастом	Миллимолярная 10^{-3}	<0,5 мм

Примечательно, что еще в прошлом веке для повышения качества ОФЭКТ данных и более точной анатомической локализации выявленной функциональной патологии, ряд исследователей предлагал использовать рентгеновскую КТ с расчетом индивидуальных карт коэффициентов ослабления [Kuchl DE. et al., 1966; Hasegawa BN. et al., 1989]. Однако в первое время совмещение ОФЭКТ и КТ было возможным лишь при исследовании неподвижных структур головного мозга. Так, при обследовании подвижных органов грудной и брюшной полости, интеграция ОФЭКТ и КТ данных, полученных на разных томографах, была чрезвычайно трудоемкой и зачастую неточной. Решение этой задачи и стало одним из серьезных стимулов при создании в конце XX века нового единого гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ [Lang TF., 1991; Pietrzyk U. et al., 1994; Zaidi H. et al., 2003].

На сегодняшний день современный гибридный аппарат ОФЭКТ-КТ представляет собой сочетание двух томографов: ОФЭКТ и КТ, которые объединены единым столом для проведения исследований, общим гентри и вычислительным компьютером. Следует отметить, что необходимым условием проведения гибридного исследования является то, что оба исследования должны быть выполнены последовательно при одинаковом положении пациента. Именно такой метод сканирования позволил существенно упростить совмещение полученных ОФЭКТ и КТ данных [Hutton BF. Et al., 2003; Slomka RJ., 2004]. Главное же состоит в том, что ОФЭКТ-КТ позволяет одновременно выявить как патофизиологические, так и рентгеноструктурные нарушения, что является чрезвычайно информативным и перспективным направлением в развитии всех диагностических методов. Полученная таким образом информация различна по своей природе, однако обладает синергетическим эффектом и комплементарна друг другу [Shreve PD., 2000]. Дополнительными диагностическими преимуществами ОФЭКТ-КТ являются: высокое качество ОФЭКТ данных за счет коррекции ослабления (аттенуации) гамма-квантов и возможность точной анатомической локализации очагов патологического накопления РФП [Pfannenbergh AC. et al., 2003; Delbek D., Israel O., 2010]. В

повседневной клинической работе, как известно, не редко наличие несогласованности в интерпретации функциональных и структурных нарушений, что приводит к затруднениям в постановке правильного диагноза. Не вызывает сомнений, что преодоление этих разногласий непосредственно связано с определением диагностических возможностей метода ОФЭКТ-КТ [Delbeke D. et al., 2001; Fanti S. et al., 2011]. Так, выяснение роли ОФЭКТ-КТ при определении степени распространенности злокачественного опухолевого процесса является чрезвычайно актуальным вопросом, результаты решения которого могут оказать существенное влияние на результаты лечения [Гранов А.М., Тютин Л.А., 2003; Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., 2009; Канаев С.В. и соавт., 2012].

1.2. Возможности лучевых, радионуклидных и гибридных (ПЭТ-КТ и ОФЭКТ-КТ) методов исследования в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных РМЖ

На сегодняшний день самой частой злокачественной опухолью у женщин является РМЖ, который, как известно, служит причиной смерти у 15% онкологических больных во всем мире [Одинцова И. Н. и соавт., 2015; Каприн А.Д. и соавт., 2020; Halperin C. Edward. et al., 2013]. Одним из критериев, определяющих лечебную тактику у больных РМЖ, наряду с биологическим подтипом опухоли, является статус регионарных подмышечных лимфатических узлов [Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., 2009; Fisher V. et al., 1983; Carter C. et al., 1989; Buscombe JR. et al., 1997; Usiskin A.M. et al., 2014]. Так, наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах является важным фактором при выборе объема предстоящего хирургического вмешательства: лимфаденэктомия или биопсия сигнальных лимфатических узлов, а также одним из оснований для назначения лучевой терапии и неoadъювантной

полихимиотерапии [Clifford K.S. et al., 2011; Kong M. et al., 2013; Peintinger F. et al., 2018]. Кроме этого, множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов по-прежнему остается важным и независимым фактором прогноза у этих больных [Saez RA. et al., 1989; Nagao T. et al., 2013].

К сожалению, «анатомические» конвенциональные методы лучевой диагностики (УЗИ, КТ, МРТ), основанные на анализе размеров, формы и структуры, не обладают высокой информативностью в оценке состояния подмышечных лимфатических узлов. Например, по данным целого ряда авторов, показатели чувствительности и общей точности маммографии (МГ), рентгеновской компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ), зачастую не превышают 59–79% и 80–88% соответственно (табл.2). Полученные результаты стандартных лучевых исследований, таким образом, не позволяют исключить наличие у больных метастазов в подмышечных лимфатических узлах [Dixon AK. et al., 1993; Miyauchi M. et al., 1999; Alvarez S. et al., 2006; Valente SA. et al., 2012; Nao Imai. et al., 2019].

Более надежные результаты были получены при проведении МРТ исследований лимфатических коллекторов у больных РМЖ с использованием внутривенного контрастирования ультрамелкими суперпарамагнитными частицами оксида железа (USPIO): чувствительность, специфичность и общая точность метода в диагностике поражения составила 84,7, 96,8 и 94,0% соответственно. Однако, до сих пор этот метод диагностики метастатического поражения лимфатических узлов не нашел широкого применения в клинической практике по целому ряду причин, одной из которых является малодоступность указанного препарата [Kuhl C.K.200; Harada T., et al. 2007].

Информативность конвенциональных лучевых методов в диагностике
метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных

РМЖ

Автор	Год	Метод	Число больных	Чувств.	Специф.	Точн.	Вериф.
Yoshimura G.et al.	1999	МРТ	202	79.0	93.0	88.0	АД
Sapino A. et al.	2002	УЗИ	298	55.6	97.4	-	БСЛУ
Damera A. et al.	2003	УЗИ	166	55.0	82.0	-	АД
Mathijssen IM. et al.	2006	УЗИ+ТБ	131	34.0	98.7	72.	БСЛУ+ АД
Harada T. et al.	2007	МРТ	32	59.1	86.7	80.4	АД
		+ USPIO	32	84.7	96.8	94.0	
Shien T.et al.	2008	КТ	235	35	94	71	АД
Valente S.et al	2012	Пальп.	244	35.5	98.4	82.4	БСЛУ +АД
		МГ		21.0	99.5	79.5	
		УЗИ		43.5	96.2	82.8	
		МРТ		37.1	96.7	81.6	
Choi YJ.et al.	2012	УЗИ	154	41.2	93.7	-	АД
		МРТ		40.0	87.6	-	

Примечание: АД- аксиллярная лимфодиссекция, БСЛУ-биопсия сигнальных лимфатических узлов, Пальп. - пальпация.

Использование радионуклидных методов диагностики, основанных на принципах обнаружения физиологических и патофизиологических изменений, которые, как известно, опережают видимые структурные нарушения, позволило получить другие результаты информативности. Так, наиболее распространенным и хорошо зарекомендовавшим себя методом радионуклидной визуализации в онкологии является ПЭТ-КТ с туморотропным

РФП – ^{18}F -флюоро-2-дезоксид-глюкозой (ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ). Значительное повышение метаболизма радиоактивной глюкозы, обусловленное эффектом «Warburg», а также феноменом «метаболической ловушки», приводит к интенсивному накоплению этого РФП в опухолевой клетке и способствует успешной детекции различных злокачественных новообразований, включая РМЖ [Тютин Л.А., Станжевский А.А., Рыжкова Д.В., 2003; Малышев Ю. М. и соавт., 2004; Гранов А.М. и соавт., 2008; Martin W.H. et al., 1996]. Тем не менее, по данным целого ряда авторов, чувствительность метода ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ осталась неудовлетворительной (Табл.3).

Таблица 3

Информативность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ

Автор	Год	Число больных	Чувств.	Специф.	ППЦ	ОПЦ	Вериф.
Guller U. et al.	2002	31	43	94	-	67	БСЛУ+ АД
Wahl R. et al.	2004	360	61	80	62	79	АД
Veronesi U. et al.	2007	236	37	96	88	66	БСЛУ
Ueda S. et al.	2008	183	58	95	85	83	БСЛУ+АД
Choi W. et al.	2011	171	60	85	75	74	БСЛУ+АД
Choi Y. et al.	2012	154	37	96	83	74	БСЛУ
Pritchard K. et al.	2012	325	24	100	96	75	БСЛУ+ АД
Park H.L. et al.	2018	192	51,5	94,6	-	-	АД

При однофотонно-эмиссионных методах радионуклидной визуализации используются РФП, основанные на других механизмах накопления в опухолевых клетках. Одним из таких широко известных и доступных в клинике

РФП является меченный изотопом ^{99m}Tc Метокси-изобутил-изонитрил или ^{99m}Tc -MIBI. Его отечественным и широкодоступным аналогом является РФП « ^{99m}Tc -Технетрил». Этот препарат представляет собой липофильный катион, накапливающийся в опухолевых клетках. Механизм поступления последнего в опухолевые клетки связан не только с кровотоком и капиллярной проницаемостью, но и энергетическим обменом [Koizumi K. et al., 1996; Madeddu G. et al., 2004; Usmani S. et al., 2007]. Поступление молекул этого РФП из кровеносного русла в опухолевую клетку осуществляется через клеточную мембрану путем пассивной диффузии по градиенту концентрации, что отражает степень опухолевого ангиогенеза. С другой стороны известно, что около 90% этого РФП аккумулируется в митохондриях опухолевых клеток, косвенно отражая энергетический обмен и процессы клеточной пролиферации [Chiu M.L. et al., 1990; Spencer R.P., 1994; Alonso J.C. et al., 1997; Atalay M. et al., 2001; Fuster D. et al., 2002]. Еще одним аспектом накопления в опухолевой клетке является система элиминации препарата, которая тесно связана с работой системы плазматических мембранных гликопротеинов (Pgp белки). Известно, что эти транспортные белки выводят из клеток цитотоксические агенты, включая ряд химиопрепаратов, что имеет значение для предсказания эффективности противоопухолевого действия последних [Scopinaro F. et al., 1994; Kostakoglu L. et al., 1997; Gomez R. et al., 2001].

Таким образом, использование этого РФП позволяет оценить жизнеспособность опухолевых клеток путем определения процессов энергетического обмена и элиминации чужеродных цитотоксических веществ [Cwikla J.V. et al., 1999; Danielsson R. et al., 2002; Hussain AR. et al., 2006]. Так, уже первый опыт использования этих липофильных катионов для выявления метастазов в подмышечных лимфатических узлах у больных РМЖ принес исследователям обнадеживающие результаты (табл.4).

Информативность сцинтиграфии и ОФЭКТ с РФП «^{99m}Tc-MIBI» в диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных

РМЖ

Автор	Год	Число больных	Режим исследования	Чувств.	Спец.	Верификация
Palmedo H. et al.	1997	54	ОФЭКТ	81,8	84,6	ЛД
Schillaci O. et al.	1997	49	Планарный	62,0	96,0	БСЛУ+ЛД
			ОФЭКТ	81,0,	93,0	
Chiti A. et al.	1997	27	ОФЭКТ	82,0	100,0	ЛД
Tiling R. et al.	1998	113	ОФЭКТ	64,7	90,5	БСЛУ+ЛД
Cwikla J.B. et al.	1998	54	Планарный	43,0	77,0	ЛД
Spanu A. et al.	2001	192	Планарный	52,3	100,0	БСЛУ+ЛД
			ОФЭКТ	93,0	91,0	
Schillaci O. et al.	2002	85	Планарный	61,3	87,1	БСЛУ+ЛД
			ОФЭКТ	94,6	92,9	

Выполненный позднее метаанализ двенадцати работ показал, что усредненные показатели точности, чувствительности и специфичности сцинтиграфии и ОФЭКТ в диагностике вторичного поражения подмышечных лимфатических узлов не очень высоки и составили 81, 76 и 88% соответственно [Taillefer R. et al., 2005]. При этом чувствительность сцинтиграфии в планарном режиме составила всего лишь 43–62%, то есть была ниже, чем при использовании ОФЭКТ [Cwikla J.B. et al., 1998; Schillaci J. et al., 1997; 2002]. Основной причиной этого факта, по мнению ряда исследователей, могла быть недостаточная разрешающая способность использованной аппаратуры [Mansi L. et al., 1996; Madeddu G. et al., 2004]. Совершенствование инструментальной базы и появление новых гибридных аппаратов ОФЭКТ-КТ способствовали

возрождению интереса к применению этого метода исследования для оценки распространенности опухолевого процесса, в том числе в лимфатических узлах [Hasegawa ВН. et al., .2005; Spanu А. et al., 2009; Tamer Özülker. et al., 2010; Leitha Т. et al., 2012]. Принимая во внимание разные принципы получения информации при ОФЭКТ и КТ, можно предположить, что их комбинированное использование будет более информативным. Так, например, схожее по идеологии исследование В. Hasegawa et al. (2005), показало, что совместное использование анатомических и функциональных методов существенно увеличивает показатели чувствительности и специфичности в диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов [Hasegawa ВН. et al., .2005]. Учитывая значимость вопроса оценки состояния подмышечных лимфоузлов у больных РМЖ, а также недостаточную информативность большинства из существующих конвенциональных методов диагностики, можно сказать, что изучение возможностей нового гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» (аналог РФП «^{99m}Tc-MIBI») представляется чрезвычайно актуальной задачей. Следует также отметить, что на сегодняшний день в доступной литературе работ, посвященных изучению информативности этого метода в диагностике метастазов в подмышечных лимфатических узлах у больных РМЖ, мы не встретили.

1.3. Биопсия сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы

1.3.1. Общие вопросы биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) у больных РМЖ

Известно, что знание путей лимфотока и статуса регионарных лимфатических узлов при РМЖ продиктовано необходимостью решения таких серьезных задач клинической онкологии как стадирование и выбор лечебной

тактики [Семиглазов В.Ф. и соавт., 2002; Канаев С.В. и соавт., 2011; Rabinovitch R. et al., 2008]. На сегодняшний день основным методом оценки состояния лимфатических узлов у больных ранним РМЖ (сN0) является биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), которая является менее инвазивной альтернативой подмышечной лимфаденэктомии и рекомендована большинством современных стандартов лечения: POOM, EORTC, ASCO, ESSO. [Семиглазов В.Ф. и соавт., 2002; Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., 2009; Криворотько П.В. и соавт., 2015; Luini A. et al., 2005]. Необходимо отметить, что попытки применения вместо БСЛУ других методов диагностики: УЗИ, КТ, ПЭТ-КТ, а также использование тонкоигольной биопсии лимфатических узлов под контролем УЗИ, не увенчались успехом из-за неприемлемо высокой частоты полученных ложноотрицательных результатов, которые достигали 30-40% [Bombardieri E. et al., 2001; Damera A. et al., 2003; Zgajnar J. et al., 2006; Heusner TA. et al., 2008; de Cesare A. et al., 2011; Liu Y., 2014; Houssami N. et al., 2014; Kramer GM. et al., 2016].

Как известно, проведение БСЛУ может быть выполнено с использованием радионуклидной или флуоресцентной методик, каждая из которых имеет свои преимущества и ограничения [Krag DN. et al., 2010]. Существующее в литературе мнение о значительном превосходстве диагностики с помощью флуоресцентных красителей, например, индоцианина зеленого (ICG), поддерживается не всеми исследователями. Например, частота ложноотрицательных результатов при использовании индоцианина зеленого может составлять 9–23% [Veronesi U. et al., 2003; Murawa D. et al., 2009; Ganavese G. et al., 2009]. К дополнительным ограничениям также относится сложность детекции флуоресцентной эмиссии в сигнальных лимфатических узлах, расположенных в тканях на глубине более чем 10 мм от операционной поверхности. Кроме этого, не редкими являются случаи повреждения стенок лимфатических сосудов, так называемый операционно-зависимый риск, с поступлением красителя в рану и бесконтрольным прокрашиванием всей области операционного поля. Основным же ограничением флуоресцентной

методики, по мнению большинства авторов, является сложность визуализации сигнальных лимфатических узлов за пределами аксиллярной области, из-за чего полученные данные о путях лимфооттока от опухоли остаются неполными [Ballardini B. et al., 2013; KleinJan GH. et al., 2018; Портной С.М. и соавт., 2019].

Более широко известная и распространенная радионуклидная методика проведения БСЛУ основана на маркировке сигнальных лимфатических узлов радиоколлоидными веществами на основе изотопов Технеция (^{99m}Tc). Примечательно, что размеры частиц радиоколлоидных препаратов могут находиться в широком диапазоне – от 5 нм до 15 мкм. Несомненным преимуществом радионуклидной методики является возможность визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока от опухоли в предоперационном периоде, с применением простой гамма-камеры или однофотонно-эмиссионного компьютерного томографа [Vidal-Sicart S., Olmos R.V., 2012; Mariani G. et al., 2013]. Тем не менее, выявление точной анатомической локализации сигнальных лимфатических узлов с помощью вышеперечисленных приборов весьма затруднительно [Jimenez-Heffernan A. et al., 2015]. Новый гибридный аппарат ОФЭКТ-КТ, как известно, позволяет не только выявить, но и локализовать физиологические или патофизиологические процессы за счет использования данных рентгеновской компьютерной томографии. Поэтому его использование для визуализации и локализации сигнальных лимфатических узлов в настоящее время активно изучается зарубежными исследователями [Serrano-Vicente J. et al., 2015; KleinJan GH. et al., 2018]. Вместе с тем имеются лишь единичные публикации в отечественной литературе, посвященные этому вопросу, а возможности применения этого аппарата в клинике остаются пока малоизученными [Солодкий В.А., Фомин Д.К. 2019].

1.3.2. Концептуальные определения, радиофармпрепараты и основы радионуклидной методики визуализации сигнальных лимфатических узлов

Краеугольным вопросом при проведении биопсии сигнальных лимфатических узлов является само понятие «сигнальный» лимфатический узел. Концепция БСЛУ и лимфатического картирования основана на том, что лимфоотток от первичной опухоли сначала осуществляется в первый регионарный лимфатический узел, а потом в лимфатические узлы второго и третьего порядков. Таким образом, диссеминация опухоли по лимфатическим путям начинается с первого по ходу лимфооттока или «сигнального» лимфатического узла, поэтому его состояние отражает статус всего лимфатического коллектора [Morton DL. et al., 1992; Hruska CB. et al., 2013]. Понятно, что отсутствие злокачественных опухолевых клеток в «сигнальном» лимфатическом узле с высокой вероятностью указывает на отсутствие метастатического поражения всего лимфатического бассейна, что подтверждается низкой частотой рецидивов после отрицательных данных БСЛУ, составляющих в среднем около 1,2–1,9% [Veronesi U. et al., 2005; Velkacemi Y. et al., 2014]. Как известно, основными условиями при проведении процедуры БСЛУ, являются высокая информативность и безопасность для пациентов, что должно быть обусловлено низким числом ложноотрицательных результатов. Так, ошибки выполнения БСЛУ значительно ухудшают результаты лечения больных РМЖ по целому ряду причин: 1 – пропущенные метастазы в лимфатических узлах зачастую приводят к рецидиву в подмышечной области; 2 – оставленные метастазы в лимфатических узлах могут быть потенциальным источником дальнейшего распространения опухоли; 3 – пропущенные метастазы в лимфатических узлах отрицательно влияют на выбор лечащим врачом тактики последующего лечения [Krag DN. et al., 1993; Carlson RW. et al., 2009]. Одной из причин ложноотрицательных результатов БСЛУ является неправильный отбор пациентов. Они могут иметь клинически пропущенные метастазы в регионарных лимфатических узлах,

которые блокируют истинные пути лимфооттока и приводят к перераспределению РФП в псевдосигнальный лимфатический узел, который не отражает истинного распространения опухолевого процесса. Так, по данным I. Brenot-Rossi et al. (2003) и S.H. Estourgie et al., (2003), при отсутствии визуализации сигнальных лимфатических узлов на сцинтиграммах у больных РМЖ (сT2-T3N0), частота метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов может достигать половины всех наблюдений. Кроме этого, в исследовании NSABP-B32 было показано, что частота ложнонегативных результатов БСЛУ существенно зависит от количества удаленных сигнальных лимфатических узлов. Например, при удалении одного сигнального лимфатического узла частота ложнонегативных результатов достигает 17,7%, двух – 10,0%, трех – 6,9%, четырех – 5,5%, пяти и более лимфатических узлов – не более 1,0% [Fisher B. et al., 1983; Krag DN. et al., 2010].

Так, согласно правилам Американской ассоциации хирургов, процедура БСЛУ считается безопасной лишь в том случае, если число полученных ложноотрицательных результатов не превышает 5%, а процент визуализации «сигнальных» лимфатических узлов составляет 85% и более [McMasters KM. et al., 2000; Vidal-Sicart S., Olmos R.V., 2012]. Для достижения этих показателей, наряду с разработкой новых эффективных радиофармпрепаратов, необходимо изучение новых способов предоперационной детекции сигнальных лимфатических узлов, одним из которых является ОФЭКТ-КТ [Солодкий В. А. и соавт., 2019]. Примечательно, что частота визуализации сигнальных лимфатических узлов с использованием отечественных РФП до сих пор четко не установлена, в отличие от импортных РФП, где частота визуализации, по данным крупных рандомизированных исследований, составляет не менее 93–97% [Zavagno G. et al., 2008].

Определение «сигнальности» лимфатического узла, как известно, включает следующие признаки: самый близкий к опухоли, самый «горячий» (интенсивно накапливающий РФП), самый первый (по времени появления на сцинтиграммах), лимфатический узел, связанный с опухолью «лимфатической

дорожкой» [Вельшер Л.З., Решетов Д.Н. и соавт., 2007; Fowler M.A., 2014]. При этом основным признаком является именно наличие прямого лимфооттока от опухоли, что проявляется на скинтиграммах вышеупомянутой «лимфатической дорожкой», обусловленной накоплением радиоколлоидов в лимфатическом сосуде, дренирующем опухоль. Указанные ранее признаки «сигнальности» - расстояние от первичной опухоли, скорость появления на скинтиграммах, а также интенсивность накопления РФП, используются в качестве важных, но лишь дополнительных критериев [Mariani G. et al., 2013].

Не вызывает сомнений, что точность процедуры БСЛУ существенно зависит от фармакодинамики радиоколлоидного РФП, которая обусловлена множеством факторов: вес и форма поверхности используемых частиц РФП, состав и давление внеклеточной жидкости в области инъекции, температура и состав лимфы. Однако, по мнению большинства авторов, более существенным фактором является размер частиц, который напрямую влияет на механизм транспорта РФП в лимфатические узлы [Chinol M. et al., 1999; Ikomi F. et al., 1999; Veronesi U. et al., 2010; Ганцев Ш.Х. и соавт., 2012]. Так, в экспериментальных работах было установлено: при размерах частиц 25 нм и менее основным механизмом поступления РФП в лимфатическую систему является конвекция (диффузия) через пространства между эндотелиальными клетками лимфатических капилляров; при размерах от 25 до 100 нм – транспорт РФП осуществляется путем пиноцитоза; при размерах от 100 до 15000 нм – с помощью фагоцитоза [Ткаченко Б.И., 1994; Борисов А.В., 1995]. В клинической практике принято считать, что применение РФП с размерами частиц размерами менее 100 нм является наиболее эффективным, поскольку приводит к высокой частоте визуализации СЛУ – 93–99% всех наблюдений, однако, поиск «истинных» сигнальных лимфатических узлов в этих случаях затруднен из-за быстрого перераспределения препарата в лимфатические узлы второго и третьего порядка. РФП с крупными частицами, примером которых может служить отечественный РФП «^{99m}Tc-Технефит» (частицы размерами до 1000 нм и более), напротив, преимущественно аккумулируются в истинных

сигнальных лимфатических узлах и в меньшей степени перераспределяются в лимфатические узлы второго и третьего порядков. Вместе с тем крупные частицы могут долго оставаться в месте инъекции, что приводит к снижению частоты визуализации сигнальных лимфатических узлов [Петровский А.В. и соавт., 2013; Chinol M. et al., 1999; Mariani G. et al., 2001].

Таким образом, несомненно, что новым и перспективным направлением развития методики БСЛУ является создание высокотехнологичных таргетных РФП, способных надежно маркировать только истинные сигнальные узлы без перераспределения на второй и третий уровни. Одним из таких РФП является «^{99m}Tc-Тилманоцепт» или «Lymhoseek», он за счет небольших размеров своих частиц (7 нм) характеризуется практически 99% визуализацией СЛУ. Этот препарат быстро попадает в лимфатическую систему и, за счет наличия в своей молекуле детерминантной группы с высоким аффинитетом к рецепторам CD206 на поверхности макрофагов и дендритных клеток, прочно фиксируется в истинных сигнальных лимфатических узлах [Vera DR. et al., 2001]. Высоким процентом визуализации характеризуется и недавно разработанный новый отечественный РФП «^{99m}Tc-Алотех» [Чернов В.И. и соавт., 2018]. Этот препарат представляет собой меченные ^{99m}Tc частицы гамма-оксида алюминия размерами около 10–12 нм, которые заключены в желатиновую оболочку диаметром 40–50 нм. Примечательно, что теоретически разрушение указанной желатиновой оболочки происходит уже в первых лимфоузлах на пути лимфооттока от опухоли. Таким образом, потеря лимфотропных свойств и последующая фиксация радиометки приводят к маркировке истинных сигнальных лимфатических узлов [Чернов В.И. и соавт., 2015]. Вместе с тем необходимо отметить, что использование РФП с крупными частицами, похожими на отечественный РФП «^{99m}Tc-Технефит», также позволяет маркировать истинные сигнальные лимфатические узлы и эффективно оценивать статус регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ. Например, в работе Paganelli G. и De Ciccio S. (1998) было показано, что использование РФП с крупными частицами позволяет хирургам быстрее и

увереннее найти сигнальный лимфатический узел, при этом, по сравнению с результатами выполненной аксиллярной лимфодиссекции, точность БСЛУ составила 97,1% [Paganelli G. et al., 1998]. Предлагаемая рядом авторов методика фильтрации уже приготовленного РФП с использованием специальных фильтров, имеющих поры от 0,22 мкм до 0,45 мкм, не нашла подтверждения своей эффективности [Hung, J.C. et al., 1995; Krag DN. et al., 1998]. Более того, фильтрованные таким образом РФП позволяют менее успешно визуализировать сигнальные лимфатические узлы, чем нефильтрованные – 73% против 88% соответственно [Linehan D. C., Hill A.DK. et al., 1999].

Все существующие основные РФП для проведения БСЛУ у больных РМЖ с указанием размеров частиц представлены в табл. 5. Не второстепенным вопросом эффективного и безопасного проведения БСЛУ является также соблюдение методики радионуклидной визуализации сигнальных лимфатических узлов, где основными моментами являются: 1 – место и вид инъекции (интрадермально-субдермальный, субареолярный, пери- или интратуморальный); 2 – объем введенного РФП (мл); 3 – суммарная введенная активность (МБк).

Необходимо отметить, что, по мнению таких авторов, как Tanis PJ. et al. (2001) и Brouwer O. R. et al. (2012), наиболее полную информацию о сигнальных путях лимфооттока от опухоли можно получить лишь при интра- или перитуморальном способе введения РФП. Объем и суммарная активность вводимого РФП для надежной визуализации сигнальных лимфоузлов, по мнению большинства исследователей, находятся в диапазоне от 0,1 до 0,3 мл и от 50 до 200 МБк, соответственно [Wilhelm AJ. et al., 2009; Fanti S. et al., 2011].

Основные радиофармпрепараты для детекции сигнальных лимфатических узлов и определения путей лимфооттока у больных РМЖ

Название вещества и препарата		Размеры частиц	Авторы
Серный коллоид нефильтрованный	Sulfur-colloid unfiltrated	60–445 нм	Hegseth KM. et al.
Серный коллоид фильтрованный	Sulfur colloid filtrated	30–40 нм	Michenfelter M. et al.
Альбумин наноколлоид	Nanocoll	7–68 нм	Persico MG et al.
	Nanoalbumon	12–122 нм	
	Nanotop	6–79 нм	
Трисульфид Сурьмы	Lymph-Flo	17–23 нм	Tsopelas C. Et al.
Tin-colloid	Hepatate	33–255 нм	Jimines IR., et al.
Сульфид Рения (Rhenium sulfide)	Nanocis	8–68 нм	Hung J.C., et al.
	Нанотех	100 нм	
Фитат и его соли (Phytate)	Технефит	200–1000 нм	Ермаков А.В. с соавт.
	Phytate	<15000 нм	
Декстран (Dextran)	Dextran 500	<2000 нм	Núñez E. G. F. et al.
Алотех	Алотех	<50 нм	Чернов В.И. с соавт.
DTPA-mannosyl- dextran	Lymphoseek	7 нм	Surasi DS. et al.
	Tilmanocept		

1.3.3. Общие вопросы дозиметрического планирования при проведении стандартной дистанционной радиотерапии у больных ранним раком молочной железы и ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов

Выбор радиофармпрепарата и соблюдение методики являются важными, но не единственными условиями успешного проведения процедуры БСЛУ [Moghimi SM. et al., 1996; Wilhelm AJ. et al., 1999; Leidenius MH. et al., 2004]. Как уже было отмечено выше, для безопасного применения БСЛУ в клинической медицине, необходимы высокий процент визуализации сигнальных лимфатических узлов и низкая частота ложноотрицательных результатов [Vidal-Sicart S., Olmos R.V., 2012]. Для достижения этих условий, наряду с применением отечественных РФП и соблюдения общепринятой методики визуализации сигнальных лимфоузлов, также необходимо применение современных способов визуализации сигнальных лимфатических узлов, одним из которых является ОФЭКТ-КТ [Канаев С.В. и соавт. 2012]. Совмещение полученных трехмерных массивов функциональных и анатомических данных в ОФЭКТ-КТ позволяет анатомически точно локализовать все выявленные изменения [Lerman H. et al., 2006; Wagner T. et al., 2012]. Кроме этого, по сравнению с лимфосцинтиграфией, выполненной в обычном планарном режиме, использование ОФЭКТ-КТ позволяет получить более качественные функциональные данные за счет коррекции аттенуации, что дополнительно увеличивает частоту обнаружения сигнальных лимфатических узлов [Lyman GH. et al., 2005; Greene L.R. et al., 2015]. Так, в работе Lerman H. et al. (2006) авторы сообщили, что не смогли выявить сигнальные лимфатические узлы на планарных сцинтиграммах у 14 (9%) из 157 больных РМЖ, но четко обнаружили их на ОФЭКТ-КТ томограммах. Одной из возможных причин этого может являться диагностика «скрытых» при планарном исследовании за счет «shine-through» эффекта сигнальных лимфатических узлов, что особенно актуально при локализации первичной опухоли рядом с подмышечной областью [Even-Sapir E. et al., 2003].

Предложенный Beitsch P. et al. (2001) и Clifford E. et al. (2011) способ устранения этого эффекта путем субареолярного введения РФП не выдерживает критики, но может быть заменен на более информативное интра-и/или перитуморальное введение РФП с последующим выполнением ОФЭКТ-КТ исследования. Тем более, что субареолярный способ введения РФП менее предпочтителен, поскольку не отражает всего многообразия путей лимфооттока от опухоли, позволяя выявить в 99,9% случаев лишь аксиллярные лимфатические узлы [Paganelli G. et al., 2002; Suami H. et al., 2008].

Следует отметить, что в силу большой продолжительности ОФЭКТ-КТ исследования, которая в среднем составляет от 20–30 минут, идентификация лимфатической «дорожки», как признака «сигнальности» лимфатического узла, зачастую невозможна [Israel O. et al., 2006; Nek Milan. et al., 2016]. Таким образом, диагностика истинного сигнального лимфатического узла на ОФЭКТ-КТ также может быть затруднена, поскольку визуализируется сразу все лимфатические узлы, аккумулирующие РФП. Решением этой проблемы является применение отечественного РФП «^{99m}Tc-Технефит» с крупными размерами частиц или нового отечественного инновационного РФП «^{99m}Tc-Алотех», что позволяет все выявленные при ОФЭКТ-КТ исследовании лимфатические узлы подмышечной зоны считать сигнальными. Тем более, что существует и хорошо известна возможность лимфооттока от первичной опухоли молочной железы напрямую в подмышечные лимфатические узлы, расположенные межпекторально, субпекторально, подключично [Семиглазов В. В., Топузов Э. Э., 2009; Канаев С.В. и соавт., 2011; Mariani G. et al., 2013; Rouw V. et al., 2016].

Значительный интерес представляют собой возможности ОФЭКТ-КТ в локализации сигнальных лимфатических узлов согласно общепринятой анатомической классификации, а также детекции их редкого и нетипичного расположения [Walsh R., 1997; Beitsch PD. et al., 2001; Even-Sapir E. et al., 2003]. Тем более, что пути лимфогенного распространения рака по лимфатическим путям чрезвычайно индивидуальны и переменны [Семиглазов В.Ф., 1989;

Борзяк Э.И. и соавт., 1993; Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., 2009; Ганцев Ш.Х. и соавт., 2011]. Одна из последних классификаций, используемых для определения расположения регионарных лимфатических узлов, собирающих лимфу от молочной железы, представлена в анатомическом атласе Mukesh G. Narisinghani (2013). Эта классификация отражает хорошо известное деление регионарных для молочной железы лимфатических узлов на следующие основные группы: подмышечные, парастернальные, под- и надключичные, внутримаммарные. При этом подмышечная группа лимфатических узлов, в зависимости от отношения к сосудам и стенкам подмышечной полости, включает в себя следующие подгруппы: центральную, пекторальную, латеральную, подлопаточную и апикальную, а также межпекторальные и субпекторальные лимфоузлы, расположенные на грудной стенке. Примечательно, что апикальные лимфоузлы, расположенные в верхушке подмышечной ямки за верхним краем малой грудной мышцы или над ней (вдоль нижнемедиальной стенки проксимального отдела подмышечной вены), с клинической точки зрения, могут рассматриваться как подключичная группа лимфатических узлов [Mukesh G., 2013].

Как известно, радиотерапия злокачественных новообразований в целом и РМЖ в частности, состоит из нескольких важных подготовительных этапов, одним из которых является дозиметрическое планирование. Последнее включает в себя не только сбор инструментальных данных (КТ, ОФЭКТ-КТ, ПЭТ-КТ) о локализации опухоли и ее метастазов, но и выбор оптимального расположения пучков излучения, а также симуляцию и расчет доз с последующей оптимизацией лучевого воздействия. При этом создание практически любого плана облучения производится с помощью современных цифровых систем дозиметрического планирования, позволяющих выполнить максимально точное подведение тумороцидной дозы к опухоли и метастазам с минимизацией лучевых повреждений окружающих нормальных тканей [Елизарова М.В., 2008; Симонов К.А., 2015; Деньгина Н.В. и соавт., 2017]. Здесь необходимо отметить, что индивидуальное предоперационное

картирование системы лимфооттока от первичной опухоли с анатомически точной индивидуальной локализацией всех сигнальных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ может иметь чрезвычайно важное клиническое значение. Это обусловлено активным внедрением новых высокотехнологичных методов лучевой терапии на зоны потенциального метастатического поражения с уже доказанным надежным локорегионарным контролем [Veronesi U. et al., 2005; Lengele B. et al., 2007; Algo G. et al., 2010; Eraso A. et al., 2012; Offersen B.V. et al., 2015]. Например, проведенные иностранными коллегами крупные многоцентровые рандомизированные исследования «AMAROS» и «ACOSOG» (Z0011) показали, что у больных с ранним РМЖ и микрометастазами в одном или двух сигнальных лимфатических узлах проведение лучевой терапии на оставшиеся ткани молочной железы с помощью противолежащих тангенциальных полей с дополнительным облучением зон регионарного лимфооттока не приводит к потере локорегионарного контроля [Donker M. et al., 2014]. Целый ряд исследований указывает на то, что использование тангенциальных радиационных полей позволяет облучить оставшуюся ткань молочной железы и сигнальных лимфатических узлов, расположенных в подмышечной области, в тумороцидных дозах, составляющих 45-50 Гр [Setton J et al., 2012; Roozendaal van L. et al., 2015; Alço G. et al., 2010; Belkacemi Y. et al., 2014]. Вместе с тем индивидуальные различия топографии сигнальных лимфатических узлов и технологические особенности проведения дистанционной лучевой терапии могут приводить к снижению величины поглощенной дозы в сигнальных лимфоузлах до 8–14 Гр, а значит, к возможному ухудшению локорегионарного контроля [Takeda A. et al., 2000; Schlembach PJ. et al., 2001; Jagsi R. et al., 2014]. В этой связи для радиотерапевтов становится чрезвычайно важным знание индивидуальных путей лимфооттока и точной топографии лимфатических узлов, получающих лимфу напрямую от опухоли, что должно теоретически привести к более точному облучению этих зон [Rabinovitch R. et al. 2008; Novikov SN. et al., 2014; Wadasaki K. et al., 2015]. Несомненно, одним из способов решения этой

проблемы является выполнение предоперационной или предлучевой радионуклидной визуализации сигнальных лимфатических узлов с помощью нового аппарата ОФЭКТ-КТ, существенно опережающего по своей информативности такие классические методы радионуклидной визуализации как сцинтиграфия в планарном режиме или ОФЭКТ [Kleinjan GH. et al., 2018]. Вместе с тем возможности визуализации сигнальных лимфатических узлов и картирования индивидуальных путей лимфооттока на ОФЭКТ-КТ у больных РМЖ с применением отечественных РФП остаются малоизвестны. Также не изучен вопрос о возможной топографии сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ, точное знание которой может существенно упростить работу хирурга на операционном этапе БСЛУ, а также повлиять на проведение лучевой терапии путем оптимизации радиационных полей [Канаев С.В. и соавт., 2011].

1.4. Метастатическое поражение скелета

1.4.1. Общие вопросы, механизмы и пути метастазирования, клинико-лабораторная диагностика, классификация

Все злокачественные опухоли человека с различной частотой могут поражать скелет, при этом вероятность обнаружения метастатических очагов напрямую связана с гистотипом опухоли и продолжительностью болезни [Unni K.K., 1996; Rubin P. et al., 2001; Poitout D.G., 2002]. На практике перечень склонных к метастазированию в кости опухолей не слишком велик, исключением является рак молочной, предстательной и щитовидной желез, а также рак легкого и почки [Gold R.I. et al., 1990; Frank J.A. et al., 1990; Forbes G., 1997]. Так, по секционным данным частота метастатического поражения скелета у онкологических больных составляет около 30%, но при вышеперечисленных злокачественных новообразованиях эти цифры достигают 70–80% [Abrams H.L. et al., 1950; Greenspan A., 2007]. Примечательно, что в 5–

10% случаев метастазы могут быть первым проявлением злокачественного процесса. Более того, иногда метастатическое поражение скелета определяется на фоне полного клинического благополучия спустя 10–20 лет после радикального удаления первичной опухоли [Лагунова И.Г., 1962; Комаров И.Г., Комов Д.В., 2002; Jambhekar N.A. et al., 2002].

Не вызывает сомнений, что развитие метастатического поражения скелета существенно ухудшает качество и снижает продолжительность жизни онкологических больных [Coleman R.E., Rubens R., 1987; Cook G.J. et al., 2000]. Например, массивное опухолевое поражение скелета при раке предстательной железы приводит к уменьшению «плацдарма кроветворения» и угнетению ростков костного мозга, что является одной из причин гибели этих пациентов [Fogelman I., et al. 2012]. В то же время, по данным проведенного в Дании крупного национального исследования, 5-летняя выживаемость больных РМЖ с изолированным поражением скелета составляет 32%, что значительно выше, чем при поражении других органов и систем [Gulbech A., et al., 2016]. Более того, E. Briasoulis et al. (2004) не выявил значимых различий продолжительности жизни у больных гормонопозитивным РМЖ с изолированным поражением скелета (M1) или его отсутствием (M0), но даже в этом исследовании авторы подчеркивают необходимость ранней инструментальной оценки состояния скелета. Последнее чрезвычайно важно для своевременного назначения терапии и профилактики ранней инвалидизации пациентов, вызванной патологическими переломами позвонков и компрессией спинного мозга [Briasoulis E. et al., 2004]. Как отмечают большинство авторов, для успешной ранней диагностики поражения скелета необходимо понимание механизмов и путей метастазирования, а также преимуществ и недостатков различных методов диагностики [Poste G. et al., 1989; Eaton C.L. et al., 2003; Coleman R.E., 1987; Roodman G.D. et al., 2004]. Основным путем метастазирования в скелет является кровеносное русло, при этом известен как артериальный, так и венозный транспорт опухолевых клеток [Galasko C.S.B., 1982; Berrettoni V. et al., 1986]. Артериальное распространение

опухолевых клеток осуществляется по периферическим ветвям питающих костных артерий к капиллярам, идущим вдоль эндостального слоя кости и впадающим в развитую синусоидальную систему каналов и вен губчатого вещества [Coerkamp E.G. et al., 1998; Bonakdarpour A. et al., 2010]. Венозное распространение осуществляется через паравертебральное венозное сплетение Watson, минуя печень и легкие непосредственно в тела позвонков, что объясняет возможность поражения последних без вовлечения указанных паренхиматозных органов. Такой путь метастазирования в основном встречается при локализации опухоли в органах малого таза и особенно характерен для рака предстательной железы [Тагер И.Л., 1971; Stephens O., 2009]. Примечательно, что большинство метастатических очагов возникает в костномозговых пространствах губчатого вещества, значительно меньшая часть – в корковом веществе и надкостнице. В целом, излюбленной локализацией метастазов являются кости, богатые хорошо васкуляризированным костным мозгом. Именно поэтому большинство метастазов (80%) поражают осевой скелет – позвоночник, кости таза и черепа, а также грудину, ребра, проксимальные отделы длинных трубчатых костей, причем в последних чаще поражается метаэпифиз и реже - диафиз [Woodward H.E., 1960; Комаров И.Г., Комов Д.В., 2002; Meyers S.P., 2008; Unni K.K., 1996].

Клиническая картина метастатического поражения скелета весьма неспецифична и характеризуется болевым синдромом и наличием припухлости, которая появляется достаточно поздно и, за редким исключением, свидетельствует о далеко зашедшем метастатическом процессе [Веснин А.Г., Семенов И.И., 2002; Claus-Peter Adler., 1983]. Существующие на сегодняшний день лабораторные тесты не имеют существенного значения в диагностике метастатического поражения скелета, за исключением определения уровня простатспецифического мембранного антигена (PSA) при раке предстательной железы. Однако, использование у больных РПЖ только одних клинических и лабораторных данных может приводить к недооценке распространенности процесса в 30–60% случаев. Например, было установлено, что повышение

уровня щелочной фосфатазы и уровня кальция в сыворотке крови, происходящее за счет активизации остеобластов, являются лишь косвенными и поздними признаками поражения скелета [Schajowicz F., 1994; Bonakdarpour A. et al., 2010; D Amico et al., 1995].

Таким образом, на ранних этапах своего развития костные метастазы не могут быть выявлены клинически или с помощью лабораторных тестов и распознаются только с помощью лучевых (рентгенография, КТ, МРТ) и радионуклидных (сцинтиграфия, ОФЭКТ-КТ, ПЭТ-КТ) методов диагностики [Модников О.П. и соавт., 2001; Abe K. et al., 2005; Kratochwil C., 2007].

Классификация костных метастазов по распространенности включает общепринятое деление на солитарные и множественные, что оправдано, поскольку первые очаги имеют особенности своего клинического течения и чрезвычайно трудны для диагностики. Так, солитарные и множественные очаги являются не отдельными формами, а лишь различными фазами единого метастатического процесса в скелете [Лагунова И.Г., 1962; Unni K.K., 1996]. Также оправдано деление метастазов по рентгенологической картине на остеолитические, остеобластические и смешанные. Но и здесь разделение весьма условно, поскольку в метастатическом очаге одновременно происходит как разрушение, так и образование костной ткани различной степени выраженности. Вместе с тем каждая из указанных разновидностей костных метастазов характеризуется разными сцинтиграфически и рентгенологическими признаками, влияющими на дифференциально-диагностический ряд, а также влияет на тактику лечения [Веснин А.Г., Семенов И.И., 2002; Kricun M.E., 1985; Ell P.J., 1991; Schirrmester H., et al., 1999; Greenspan A. et al., 2007].

1.4.2. Лучевые и радионуклидные методы диагностики метастатического поражения скелета

На сегодняшний день существует целый ряд лучевых, радионуклидных и гибридных методов диагностики метастатического поражения скелета – КТ,

МРТ, ОСГ, ОФЭКТ, ОФЭКТ-КТ и ПЭТ-КТ, каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения. Так, по материалам проведенного Hui-Lin Yang et al. (2011) обширного метаанализа 145 работ, посвященных диагностике вторичного поражения скелета, выполненных с 1995 по 2010гг., были выявлены существенные статистически значимые различия информативности указанных методов, что представлено в табл.6. [Hui-Lin Yang et al., 2011]

Таблица 6

Информативность различных методов диагностики метастатического поражения скелета по данным Yang Hui-Lin et al., 2011

Метод диагностики	№ метода	Чувствительность		Специфичность	
		%	P	%	P
ПЭТ-КТ (¹⁸ F-ФДГ)	1	89,7	P _{1,2} < 0,05 P _{1,3} > 0,05 P _{1,4} < 0,05	96,8	P _{1,2} > 0,05 P _{1,3} > 0,05 P _{1,4} < 0,05
КТ	2	72,9	P _{2,1} < 0,05 P _{2,3} < 0,05 P _{2,4} < 0,05	94,8	P _{2,1} > 0,05 P _{2,3} > 0,05 P _{2,4} < 0,05
МРТ	3	90,6	P _{3,1} > 0,05 P _{3,2} < 0,05 P _{3,4} < 0,05	95,4	P _{3,1} > 0,05 P _{3,2} > 0,05 P _{3,4} < 0,05
ОСГ	4	86,0	P _{4,1} < 0,05 P _{4,2} < 0,05 P _{4,3} < 0,05	81,4	P _{4,1} < 0,05 P _{4,2} < 0,05 P _{4,3} < 0,05

Как видно из табл. 6, наибольшей информативностью обладают современные методы ПЭТ-КТ с РФП ¹⁸F- ФДГ и МРТ.

Несмотря на появление этих технологий, базовым методом первичной диагностики метастазов в скелете, доступным большинству онкологических

больных, остается остеосцинтиграфия с мечеными ^{99m}Tc фосфатными комплексами. Причем остеосцинтиграфия может проводиться в режиме «Whole-body» или ОФЭКТ [Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., 2004; Martin W.H. et al., 1996; Cook G.J., Fogelman I., 2001]. Широкое клиническое использование остеосцинтиграфии в первую очередь объясняется сочетанием ее низкой стоимости и доступности с относительно высокой чувствительностью (табл. 6.). Одним из аналогов указанных фосфатных комплексов, используемых для остеосцинтиграфии, является отечественный РФП « ^{99m}Tc -Пирфотех», который включается в кристаллическую структуру неорганической составляющей кости – гидроксиапатита кальция и накапливается в участках с повышенным костеобразованием и минерализацией. Такой остеотропный механизм накопления РФП приводит к тому, что метастазы на сцинтиграммах визуализируются в основном как очаги гиперфиксации или «горячие очаги» [Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., 2004]. Необходимо отметить, что около 13–20% метастатических очагов, видимых при остеосцинтиграфии, не определяется на рентгенограммах в течение 4–6 месяцев [Citrin D.L. et al., 1977; Brown B. et al., 1994; Demirkan B. et al., 2005]. С другой стороны, у 5–10% пациентов выявленные на рентгенограммах очаги костной деструкции, не находят своего отображения на остеосцинтиграммах [Greenspan A. et al., 2007]. Такие ложноотрицательные результаты остеосцинтиграфии могут встречаться при быстро растущих метастазах, когда процессы разрушения кости преобладают над костеобразованием (остеолитический процесс преобладает над остеобластическим). В ряде наблюдений причиной является низкая остеобластическая активность, обусловленная биологическими свойствами первичной опухоли, тогда метастазы могут иметь вид «холодных» очагов или очагов гипофиксации, что характерно для рака почки, меланомы и множественной миеломы [McDougall I.R. et al., 1975; Delbeke D. et al., 1990]. Примечательно, что отсутствие патологического накопления остеотропного РФП в литических очагах, но повышение накопления в области патологических переломов, является одним из дифференциально-диагностических признаков

поражения скелета при миеломной болезни, в отличие от метастатического поражения скелета, вызванного другими злокачественными новообразованиями [Fogelman I. et al., 2012].

Тем не менее, основным недостатком остеосцинтиграфии остается ее низкая специфичность (табл.7), которая обусловлена неселективным механизмом накопления РФП в костной ткани и плохой анатомической локализацией очагов, выявленных на остеосцинтиграммах и ОФЭКТ томограммах [Kido D.K. et al., 1978; Eustace S. et al., 1997; Dickinson F. et al., 2000; Evans A.J. et al., 2000]. Например, повышенная фиксация меченых ^{99m}Tc фосфатных комплексов может сопровождать широкий спектр заболеваний опорно-двигательного аппарата (табл.7), начиная от метастатического поражения и заканчивая воспалительными процессами и/или нарушением симпатической иннервации [Citrin D.L. et al., 1977; Soderlund V., 1996; Mettler F., 2012].

Таблица 7

Причины патологической гиперфиксации в скелете фосфатных комплексов, меченных ^{99m}Tc

Возможные причины патологической гиперфиксации фосфатных комплексов, меченных ^{99m}Tc
Дегенеративно-дистрофические изменения и артрозы
Травматические повреждения
Метастазы
Остеомиелит
Дисплазии
Гематологические заболевания
Локальное повышение кровотока
Нарушение симпатической иннервации
Гиперпаратиреозидизм и другие метаболические заболевания
Первичные опухоли скелета

Из-за такого неселективного накопления РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в скелете зачастую при остеосцинтиграфии определяются очаги неспецифической природы, требующие уточнения, особенно у больных пожилого возраста с выраженными дегенеративно-дистрофическими процессами, остеопорозом и, соответственно, высоким риском посттравматических изменений. По этой причине для точного определения природы выявленных скнтиграфических очагов необходимо выполнение дополнительных «анатомических» методов исследования скелета: рентгенографии или КТ, обладающих наиболее высокой специфичностью [Bellamy E.A. et al., 1987; Even-Sapir E. et al., 1993; Fanti S. et al., 2011]. Эти методы позволяют объективно оценить характер патологии за счет визуализации структурных нарушений, сопутствующих тем или иным заболеваниям, при этом рентгеносемиотика последних хорошо известна [Лагунова И.Г., 1962; Веснин А.Г., Семенов И.И., 2012].

Как известно, ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ представляет собой наиболее востребованный и быстро развивающийся метод молекулярной диагностики регионарных и отдаленных метастазов, включая локализацию последних в скелете [Гранов А.М. и соавт., 2008; Delbeke D. et al., 2001]. В основу эффективного использования РФП ¹⁸F-ФДГ положен хорошо изученный феномен Warburg – повышение интенсивности аэробного гликолиза в клетках злокачественных новообразований, когда с помощью одной молекулы O₂ происходит синтез 4 молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). РФП ¹⁸F-ФДГ попадает в клетку с помощью трансмембранного переноса белком транспортером GLUT 1 и далее фосфорилируется ферментом гексокиназа-II до ¹⁸F-дезоксиглюкозы-6-фосфата. Примечательно, что основным лимитирующим фактором в этой цепи является активность фермента гексокиназы, а не белка-переносчика GLUT 1 [Mettler F., 2012]. Отличительной особенностью соединения ¹⁸F-дезоксиглюкозы-6-фосфата является низкая скорость его последующего обмена в клетке, что приводит к значительному повышению внутриклеточной концентрации радиометки, так называемому феномену

«метаболической ловушки» [Малышев Ю.М. и соавт., 2004; Cook G.J. et al., 2000]. В этой связи основным признаком метастатического процесса на ПЭТ-КТ томограммах является очаг патологического гиперметаболизма туморотропного РФП ^{18}F -ФДГ непосредственно в опухолевых клетках или метастатических очагах, локализующихся в том или ином отделе скелета. Проведение ряда сравнительных исследований показало преимущество ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике метастатического поражения скелета, особенно по сравнению с обычной остеосцинтиграфией в режиме «Whole-Body» [Abe K. et al., 2005]. Вместе с тем было отмечено, что при некоторых гистотипах злокачественных новообразований метастатические очаги остаются инертными с точки зрения гликолитической активности и не накапливают ^{18}F -ФДГ. Это объясняет более низкую чувствительность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при некоторых онкологических процессах, например, дифференцированном РПЖ [Fogelman I. et al., 2012]. Более того, в определенных областях скелета в норме существуют зоны с высокой гликолитической активности костного мозга, что может затруднять визуализацию костных метастазов, расположенных в позвонках, костях черепа и таза [DeVita V.T. et al., 2015]. Так, по данным, приведенным в работе D. Delbeke et al. (2001), была отмечена более высокая чувствительность остеосцинтиграфии в диагностике остеобластических метастазов (95% против 74%) и преимущество ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при выявлении остеолитических очагов (92% против 73%). Таким образом, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ является одним из самых распространенных и эффективных методов диагностики отдаленных метастазов при многих злокачественных новообразованиях. Существующими при этом исследовании лимитирующими факторами являются: сложность при обнаружении метастатических очагов с невысокой гликолитической активностью, повышенный гиперметаболизм ^{18}F -ФДГ при некоторых доброкачественных пролиферативных и/или воспалительных процессах, включая реактивную гиперплазию костного мозга, зачастую видимую у онкологических больных после проведенной ПХТ с использованием колониестимулирующих факторов [Delbeke D. et al., 2001].

Магнитно-резонансная томография (МРТ), созданная в 80-х годах прошлого столетия, признана неотъемлемым методом исследования скелета у онкологических пациентов [Algra P.R. et al., 1991; Gerwin P. et al., 2007]. Как известно, в основе получения МР-изображений лежит феномен ядерно-магнитного резонанса протонов водорода, концентрация и плотность которых в клетках и тканях различных органов и систем существенно различаются. Эти различия обуславливают высокую естественную контрастность между нормальными и патологическими тканями, даже без использования парамагнитных контрастных веществ [Ринк. П., 1995; Лукьянченко А.Б., Гурова Н., 2001]. Известно, что МРТ уступает КТ в оценке состояния костной ткани, имеющей низкую протонную плотность, но обеспечивает значительно лучшую визуализацию костного мозга, опухолевых очагов в нем и окружающих мягких тканях [Laakman R.W. et al., 1985; Flickinger F., 1994]. В большинстве работ для выявления метастатических очагов в скелете при МРТ исследовании рекомендуют применять скрининговый режим «Whole-Body» с использованием таких импульсных последовательностей как градиентное эхо (GRE) с формированием T1- взвешенных изображений (T1- ВИ) или быстрое спин-эхо (FSE) с получением T1 и T2 ВИ. Также чрезвычайно информативны как последовательность инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жира (STIR), так и диффузионно-взвешенные изображения (DWI) с двумя b факторами [Eustace S. et al., 1997; Kozawa E. et al., 2004]. МР-семиотика метастазов достаточно хорошо изучена: остеобластические очаги характеризуются низким сигналом на T1-ВИ и T2-ВИ, остеолитические – низким на T1-ВИ и высоким на T2-ВИ. В подавляющем большинстве случаев сигнал на STIR в проекции очага повышен, что связано с перифокальным отеком костного мозга вокруг пораженной зоны [Berquist T.H. et al., 2006]. Необходимо помнить, что МРТ позволяет выявить костные метастазы на этапе «межтрабекулярной» опухолевой инфильтрации костного мозга, которая протекает без существенного разрушения костных балок. В этих случаях возможности методов КТ или ОСГ существенно снижены [Kattapuram S.V. et

al., 1990; Steiner R.M. et al., 1993; Vanel D. et al., 1998]. В целом чувствительность метода МРТ в диагностике метастатического поражения скелета приближается к 90%, но существуют и ложноположительные результаты МРТ (воспалительные изменения, травма, доброкачественные опухолевые и опухолеподобные процессы), которые уменьшают специфичность до 69% [Kricun M.E., 1985; Daffner R.H. et al., 1986]. Примечательно, что, по мнению некоторых авторов, правильная интерпретация данных МРТ невозможна без предыдущего рентгенологического исследования или КТ [Gerwin P. et al., 2007].

Хорошо известно, что при обычной рентгенографии удастся выявить метастатические очаги только тогда, когда разрушение костных балок составляет не менее 30% в 1 см³ [Soderlund V., 1996]. Особенно низкая чувствительность рентгенографии отмечена при указанном выше «межтрабекулярном» типе опухолевой инфильтрации костного мозга, протекающем без значимого разрушения костных балок. Дополнительную сложность приобретает диагностика метастазов в сложных или трудных для рентгенографического исследования анатомических областях – позвонки, лопатки, кости черепа и таза [Kido D.K. et al., 1978; Rybak L.D. et al., 2001; Bonakdarpour A. et al., 2010]. Вместе с тем, хорошо разработанная и детально изученная рентгеносемиотика метастатического поражения скелета, включая наличие хорошо известных дифференциально-диагностических рядов, является главным преимуществом рентгенологических методов, обеспечивая показатели наибольшей специфичности (табл.6). Появившиеся в последние годы двухэнергетические рентгеновские компьютерные томографы (Dual-Energy CT), по мнению некоторых исследователей, позволяют существенно улучшить диагностику метастатического поражения скелета. На сегодняшний день, однако, преимуществ этих систем перед остеосцинтиграфией «Whole-Body» и КТ в диагностике метастазов в скелете не обнаружено [Young H.L. et al., 2014].

1.4.3. ОФЭКТ-КТ диагностика метастатического поражения скелета

С одной стороны, в рутинной клинической практике проведение высокоспецифичного рентгенологического исследования (КТ) является необходимым условием для уточнения характера выявленных скинтиграфических изменений, с другой – низкая чувствительность стандартного КТ исследования не всегда позволяет уверенно исключить метастатическое поражение скелета. Таким образом, изучение диагностических возможностей новой гибридной технологии ОФЭКТ-КТ, сочетающей высокую чувствительность остеосцинтиграфии и высокую специфичность КТ, является весьма актуальной задачей [Delbeke D., 2010; Fogelman I. et al., 2012; Fleury V. et al., 2018; Mavriopoulou E. et al., 2018]. Так, уже первые работы иностранных авторов показали более высокую информативность ОФЭКТ-КТ диагностики метастатического поражения скелета по сравнению с остеосцинтиграфией «Whole-Body» или КТ [Israel O. et al., 2006]. Например, по данным S. Fanti et al. (2011) применение ОФЭКТ-КТ позволяет в большинстве случаев точно оценить состояние скелета и снизить число «неясных» скинтиграфических заключений у онкологических больных с 30% до 5% случаев [Fanti S. et al., 2011]. К существенному повышению чувствительности и специфичности ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения привело сочетание «функционального» и «анатомического» методов оценки состояния скелета, в том числе за счет синергетического эффекта указанных методов [Арсвольд Д., Верник М., 2009; Рыжков А.Д. и соавт., 2017].

Например, повышение чувствительности было связано с выявлением при ОФЭКТ патофизиологических изменений в скелете, которые не определялись при КТ. Более того, повышение качества скинтиграфических данных за счет коррекции аттенуации, привело к выявлению большего количества очагов в скелете, чем при обычном ОФЭКТ исследовании. При КТ исследовании также могли определяться скинтиграфически «негативные» метастатические очаги, пропущенные на ОФЭКТ томограммах, что также приводит к повышению

чувствительности метода [Horger M. et al., 2006; Schulz V. et al., 2007; Рыжков А.Д., Крылов А.С. и соавт., 2018].

Увеличение специфичности, по мнению ряда авторов, происходит за счет КТ исследования, которое позволяет четко разграничить дегенеративно-дистрофические или посттравматические изменения от метастатического поражения скелета [Barwick T. et al., 2008; Рыжков А.Д. и соавт., 2021]. Однако отсутствие накопления остеотропного РФП в склеротическом очаге, выявленном при КТ, также приводит к повышению специфичности всего исследования за счет снижения числа ложноположительных рентгенологических заключений. Последнее обстоятельство оказалось чрезвычайно актуальным для больных РПЖ, которые часто нуждаются в проведении дифференциальной диагностики между компактными костными островками, не накапливающими остеотропный РФП, и метастазами склеротического типа, характерными для этого заболевания [Helyar V. et al., 2010; Fogelman I. et al., 2012].

Так, преимущество использования ОФЭКТ-КТ у онкологических больных с подозрением на метастатическое поражение скелета было продемонстрировано уже в работе D. Utsunomiya и соавт. (2006). В ней авторы отметили существенное увеличение показателя площади под характеристической кривой (AUC) при ОФЭКТ и ОФЭКТ-КТ исследованиях с 0,59 до 0,95 соответственно. Примечательно, что при простом сочетании результатов ОФЭКТ и КТ, выполненных отдельно у этих же пациентов, показатель AUC составил 0,83 и был достоверно ниже, чем при гибридном ОФЭКТ-КТ исследовании [Utsunomiya D. et al., 2006].

Проведение ОФЭКТ-КТ исследования скелета у онкологических пациентов позволило существенно снизить число «неопределенных» диагнозов и сделало ненужным проведение дополнительных исследований [Romer W. et al. 2006; Strobel K. et al., 2007]. Таким образом, в ряде современных руководств по радионуклидной и гибридной диагностике метод ОФЭКТ-КТ с остеотропными РФП ряд авторов предлагает считать новым стандартом для

оценки состояния скелета у онкологических пациентов [Mettler F., 2012; Fogelman I. et al., 2012].

1.5. Определение путей лимфооттока и сигнальных лимфатических узлов у больных раком предстательной железы

1.5.1. Общие вопросы диагностики метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных раком предстательной железы

Хорошо известно, что оценка состояния лимфатических узлов, а также изучение путей лимфооттока при раке предстательной железы (РПЖ), кроме общебиологического интереса, обусловлены необходимостью решения такой важной клинической задачи, как стадирование опухолевого процесса [Матвеев Б.П. и соавт., 1999; Cheng L. et al., 2001; Daneshmand S. et al., 2004]. При этом раннее выявление метастатических изменений в регионарных лимфатических узлах имеет существенное значение для оптимизации тактики лечения, особенно при решении вопроса о целесообразности проведения у пациентов комбинированной терапии [Krengli M. et al., 2006; Novels A.M. et al., 2008; Fortuin AS. et al., 2012]. Например, визуализация путей лимфооттока и точная локализация лимфатических узлов с высоким риском поражения может существенно повлиять на выбор топографии лучевых полей [Vees H. et al., 2012]. Применение тазовой лимфодиссекции показало, что эта инвазивная и травматическая методика не всегда позволяет точно оценить распространенность опухолевого процесса, поскольку у 40–50% больных метастазы в лимфатических узлах обнаруживаются за границами выполненного хирургического вмешательства [Heidenreich A. et al., 2002]. Увеличение объема удаляемых хирургами тканей и выполнение расширенной тазовой лимфаденэктомии, которая является золотым стандартом при определении статуса регионарных лимфатических узлов, естественно ассоциируется со значительным повышением риска возникновения постоперационных

осложнений. В этом случае, как показали исследования последних лет, около 13% метастазов в лимфатических узлах находятся за пределами границ оперативного вмешательства [Joniau W. et al., 2013]. К сожалению, возможности инструментальных методов диагностики метастазов в регионарных лимфатических узлах с помощью конвенциональных методов - КТ и МРТ, не всегда достаточны. Эти методы, основанные в основном на оценке размеров лимфатических узлов, зачастую характеризуются недостаточно высокой чувствительностью (табл.8).

Таблица 8

Информативность КТ и МРТ в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных РПЖ

Автор	Год	Метод	Число больных	Чувств. %	Специф. %	Точн. %	Вериф.
Golimbu M. et al.	1981	КТ	46	30	93	70	ЛД
Emory TH. et al.	1983	КТ	27	25	100	67	ЛД
Flanigan RC. et al.	1985	КТ	53	50	100	91	ЛД
Weinerman P. et al.	1983	КТ	19	70	77	74	ЛД
Hricak H. et al.	1987	МРТ	85	45	99	-	ЛД
Magnusson A. et al.	1988	КТ	42	7	100	69	ЛД
Rifkin MD. et al.	1990	МРТ	185	6	95	-	ЛД
Jager GJ. et al.	1996	МРТ	63	59	97	-	ЛД
Harisinghani M. et al.	2003	МРТ	80	46	78	-	ЛД

Примечание: ЛД - тазовая лимфодиссекция

Например, в тех случаях, когда критерием поражения лимфатического узла является увеличение его размера по короткой оси более чем на 10 мм, чувствительность составляет всего около 36–42% [Wolf JS. et al., 1995]. Примечательно, что выполнение тонкоигольной биопсии увеличенных и «подозрительных» на метастазы тазовых лимфатических узлов под КТ наведением, также не привело к статистически достоверному увеличению

чувствительности. Так, наибольшее число ложноотрицательных заключений – 25%, было зафиксировано авторами у больных местнораспространенным РПЖ (Stage C) по классификации Американской ассоциации урологии (AUS) [Oyen RH. et al., 1994].

Использование МРТ без внутривенного контрастирования, по мнению авторов, представленных в табл.7, также не имеет преимуществ перед КТ в оценке регионарных лимфатических узлов таза (табл.7.). Более того, как указывают зарубежные исследователи, показатели информативности КТ и МРТ в диагностике вторичного поражения тазовых лимфатических узлов существенно зависят от количества обследованных больных РПЖ с низким, промежуточным или высоким риском рецидива [Hricak H. et al., 2007; Varentsz J.O. et al. 2012].

1.5.2. Радионуклидная визуализация сигнальных лимфатических узлов у больных раком предстательной железы

Таким образом, на сегодняшний день ни одна из методик конвенциональной лучевой диагностики не обеспечивает достоверной оценки состояния тазовых лимфатических узлов, особенно при наличии в них микрометастазов размерами от 0,2 до 2 мм [Fortuin A.S. et al., 2012; Hricak H. et al., 2007; Krenqli M., 2006]. Объяснением низкой чувствительности стандартных методов лучевой диагностики является тот факт, что размеры пораженных лимфатических узлов при РПЖ в 70% случаев не превышают 5 мм и находятся за пределами диагностических возможностей этих методов [Hricak H. et al., 1987; Rousseau C. et al., 2012]. Поэтому тазовая лимфодиссекция, особенно расширенная модификация, остается «золотым» стандартом для оценки состояния регионарных лимфатических узлов у больных РПЖ. Вместе с тем высокая травматичность тазовой лимфодиссекции ставит под сомнение целесообразность ее выполнения у больных с низким и промежуточным риском

поражения лимфоколлекторов. Так, имеются сообщения о том, что после удаления 1–5 лимфатических узлов частота осложнений достигает 10%, и возрастает до 24% после иссечения 10–20 лимфатических узлов [Meinhardt W. et al., 2012].

Ограничение диагностических возможностей «анатомических» методов диагностики поражения лимфатических узлов таза стимулировало активное изучение методов молекулярной визуализации, которые подразделяются на прямые - оценка метаболизма или наличия определенных рецепторов на мембранах опухолевых клеток и непрямые – определение путей лимфооттока от опухоли с помощью транспорта РФП в лимфатические узлы [Fortuin A. et al., 2013]. На сегодняшний день, по данным большинства исследований, одним из наиболее информативных и широко используемых методов диагностики метастазов в лимфатических узлах у больных РПЖ является ПЭТ-КТ с РФП ^{68}Ga -PSMA [Perera M. et al., 2016; Nat P. Lenzo et al., 2018]. Как известно, этот диагностический РФП относится к группе, так называемых «малых» молекул, меченных изотопом ^{68}Ga и связывающихся с энзимным центром простатспецифического мембранного антигена (PSMA). Примечательно, что этот антиген сверхэкспрессируется в 100–1000 раз выше на поверхности клеток рака предстательной железы, по сравнению с неизменными клетками эпителия. Более того, молекулы РФП ^{68}Ga -PSMA имеют повышенный аффинитет именно к поверхностной части этого рецептора, что важно для визуализации живых опухолевых клеток. Метаанализ 16 научных работ, выполненных на основе результатов ПЭТ-КТ обследований 1309 больных РПЖ с ^{68}Ga -PSMA, показал, что средние показатели чувствительности и специфичности этого метода в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов составляют 60–80% и 90–97% соответственно [Perera M. et al., 2016]. Использование других специфичных РФП, созданных на основе фрагментов моноклональных антител (mAb), а именно: ^{111}In -7E11 (имеет сродство с внутриклеточной частью домена PSMA-рецептора) или $^{89\text{m}}\text{Zr}$ -J591 (имеет сродство с внеклеточной частью домена PSMA-рецептора), не нашло широкого применения в отечественной

клинической практике. Значительно более перспективным представляется использование РФП на основе «малых» молекул: ^{123}I -MIP-1072; ^{123}I -MIP-1095; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404. Эти препараты уже сегодня показывают многообещающие результаты в стадии клинических исследований [Fortuin A.S. et al., 2013; Eiber M. et al., 2015]. Необходимо отметить, что кроме рецепторных препаратов также существуют возможности диагностики метастазов РПЖ с помощью меченого ^{11}C ацетата или ^{11}C (^{18}F)-Холина. Эти РФП отражают повышенную скорость синтеза липидов или фосфолипидов мембран опухолевой клетки. Однако, изученные нами работы по исследованию информативности этих трейсеров, применительно к оценке регионарных лимфатических узлов таза, показали недостаточную чувствительность, которая находилась в диапазоне 40–68% [Haseebuddin M. et al., 2013; Tilki D. et al., 2013].

К непрямым методам оценки состояния регионарных лимфатических узлов таза относят радионуклидную визуализацию сигнальных лимфатических узлов с помощью лимфотропных РФП, представляющих собой меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$ коллоидные частицы различных размеров. Эти РФП, чаще под контролем ультразвукового исследования (ТРУЗИ), вводятся в пораженную предстательную железу в нескольких точках. Развитие технологий и появление гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ сделали возможным индивидуальное определение путей и картирование лимфооттока от первичной опухоли [Morikawa L.K. et al., 2011]. Так, частота визуализации сигнальных лимфатических узлов, по данным зарубежных исследователей, составляет около 94–96%. В то же время отечественных работ, посвященных вопросам радионуклидной визуализации лимфотока у больных РПЖ, крайне мало [Канаев С.В. и соавт., 2012; Vermeeren L. et al., 2010; Sadeghi R. et al., 2011].

Примечательно, что использование стандартной тазовой лимфодиссекции зачастую может приводить к недооценке частоты метастатического поражения лимфатических узлов, а ее выполнение в расширенном объеме, как уже было сказано выше, сопряжено с высокой частотой постоперационных осложнений [Матвеев Б.П., 1999; Fortuin AS. et al., 2012]. Вместе с тем развитие методов

ядерной медицины и лапароскопических технологий привели к разработке метода радионуклидной БСЛУ таза, который характеризуется меньшей травматичностью, но обеспечивает необходимую точность выявления метастазов, даже за пределами зон стандартной лимфодиссекции [Meinhardt W. et al., 2008; Rousseau C. et al., 2012]. Сопоставление результатов радионуклидной и стандартной лимфодиссекции показало, что БСЛУ обладает весьма приемлемой для клинического применения точностью, при этом частота ложноотрицательных заключений не превышает обычно 5–6%. Более детальный анализ выявил, что частота ложноотрицательных заключений у больных РПЖ также зависит от степени дифференцировки опухолевых клеток по шкале Глисона. Она увеличивается с 4 % при 7 баллах до 14% при 8–10 баллах. Таким образом, у больных РПЖ, имеющих гистологическое заключение о наличии степени дифференцировки опухолевых клеток по шкале Глисона > 8 баллов, целесообразность применения БСЛУ, по мнению иностранных авторов, весьма сомнительна [Holl G. et al., 2009]. Дополнительные возможности применения полученной при ОФЭКТ-КТ информации о топографии сигнальных лимфатических узлов могут быть связаны с планированием дистанционной лучевой терапии [Krengli M. et al., 2006]. Так, по материалам проведенного U. Ganswindt et al. (2011) исследования оказалось, что у 66% пациентов лимфоотток от первичной опухоли может идти в сигнальные лимфатические узлы, расположенные за пределами зон радиационных полей, используемых при стандартном облучении больных РПЖ [Ganswindt U. et al., 2011]. Отечественных работ, посвященных этой теме, мы, однако, не встретили. В целом принципиальные достоинства метода радионуклидной БСЛУ таза, при сопоставимой точности в сравнении с результатами лимфодиссекции, заключаются в значительном снижении вероятности осложнений и возможности выявить микрометастазы в лимфатических узлах, а также возможности использовать эту информацию при планировании ЛТ [Meinhardt W. et al., 2012]. Таким образом, проведение у больных РПЖ отечественного исследования, посвященного изучению ОФЭКТ-

КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов с радиоколлоидными РФП, представляется чрезвычайно перспективной и важной клинической задачей.

Подводя итог обзоры литературы видно, что улучшение диагностики степени распространенности опухолевого процесса зависит от дальнейшей разработки пока недостаточно изученных возможностей гибридного ОФЭКТ-КТ исследования. При этом наряду с анализом диагностических возможностей целесообразно дать оценку и ценности полученной информации для определения тактики лечения. В литературе практически отсутствует анализ информативности метода с применением отечественных РФП, а также возможного влияния полученной информации на проведение лучевой терапии. Существующие пробелы знаний о возможностях этой новой, доступной и, несомненно, перспективной технологии ОФЭКТ-КТ в клинике являются серьезными аргументами в пользу выполнения этой работы. Попытка решения перечисленных задач и послужила предметом настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных на ОФЭКТ-КТ больных

В диссертации анализируются данные 791 онкологических больных, обследованных на ОФЭКТ-КТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» в период с 01.07.2012 по 15.10.2018 гг. Возраст больных находился в диапазоне от 29 до 86 лет. С учетом задач, поставленных в работе, мы сформировали пять групп пациентов, представлены в табл.9

Таблица 9

Распределение всех обследованных 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 оценке статуса ЛУ при РМЖ, создание модели диагностики поражения ЛУ для выбора тактики лечения	Ретроспективно	« ^{99m} Tc-Технетрил»
II	74	Проверка модели ОФЭКТ-КТ диагностики поражения ЛУ при РМЖ	Проспективно	« ^{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 ДЛТ	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 выявленных ЛУ относительно границ радиационных полей для оптимизации ДЛТ	Ретроспективно	« ^{99m} Tc-Технефит»

Всем пациентам в зависимости от поставленных задач было выполнено ОФЭКТ-КТ исследование с применением соответствующих отечественных РФП.

2.2. Ретроспективная и проспективная группы больных РМЖ для оценки состояния регионарных лимфатических узлов, методика исследования и приготовления РФП

В первую ретроспективную группу для оценки информативности ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов вошли 184 женщины, страдающие первичным РМЖ в возрасте от 29 до 80 лет (средний возраст $55,9 \pm 11,85$). Распределение в зависимости от категории опухоли «Т» было следующим: Т1 – 80 (43,5%), Т2 – 84 (45,6%), Т3 – 20 (10,9%) пациенток. Подмышечные лимфатические узлы клинически расценивались как N0 у 166 (90,2%) и Nx у 18 (9,8%) больных. Всем пациентам после проведения клинико-инструментальных обследований и биопсии первичного очага было выполнено оперативное лечение, которое включало в себя: удаление первичной опухоли (резекция или мастэктомия), а также биопсию сигнальных лимфатических узлов и/или подмышечную лимфаденэктомию. Статус подмышечных лимфатических узлов, таким образом, был верифицирован с помощью гистологического исследования удаленного материала у всех обследованных больных.

Гистологический подтип первичной опухоли молочной железы классифицировали в морфологической лаборатории НМИЦ онкологии в соответствии с рекомендациями ВОЗ: неинвазивный рак – дуктальная карцинома *in situ* (DCIS) или дольковая карцинома *in situ* (LCIS); инвазивный рак – неспецифицированный; инвазивный рак специфицированный – муцинозный, тубулярный, папиллярный, медуллярный. Также морфологически устанавливали степень дифференцировки опухолевых клеток: G1–

высокодифференцированный, G2 – умеренно дифференцированный и G3 – низкодифференцированный рак.

Кроме этого, у больных выполняли иммуногистохимический анализ рецепторного статуса первичной опухоли, который включал в себя определение экспрессии рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR), рецепторов эпидермального фактора роста (HER2/neu), а также индекс пролиферативной активности (Ki67).

По данным проведенного иммуногистохимического исследования у обследованных больных было выделено 4 биологических подтипа рака молочной железы: люминальный А, люминальный В, HER2 позитивный, трижды негативный.

При анализе данных ОФЭКТ-КТ локализация первичной опухоли определялась в квадрантах молочной железы согласно общепринятому делению, а в случае выявления мультицентричного процесса отмечали расположение наибольшего из выявленных узлов.

Наличие или отсутствие метастазов в регионарных подмышечных лимфатических узлах у всех женщин было верифицировано с помощью гистологического исследования: удаленных сигнальных лимфоузлов – 97 (52,7%) случаев, удаленных лимфоузлов после аксиллярной лимфодиссекции – 87 (47,3%) случаев.

Размеры первичной опухоли в миллиметрах определяли на ОФЭКТ-КТ, при мультицентричном или мультифокальном раке учитывали размеры наибольшего из выявленных опухолевых узлов.

Биологические подтипы РМЖ удалось определить у 154 (84%) из 184 обследованных больных: люминальный А в 110 (71%), люминальный В в 14 (9%), трижды негативный в 28 (18%), HER2 позитивный в 2 (1%) случаев.

Локализация выявленных опухолевых узлов в молочных железах у обследованных пациенток представлена в табл.10.

Локализация первичных опухолевых узлов в молочных железах в обследованной группе больных РМЖ (n=184)

Локализация первичной опухоли в МЖ										Всего	
ВВ квадрант		НВ квадрант		Субар.		ВН квадрант		НН квадрант			
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
27	14,7±2,6	14	7,6±2,0	20	10,8±2,3	97	52,7±3,7	26	14,1±2,6	184	100

Всем больным в предоперационном периоде выполняли ОФЭКТ-КТ исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов с отечественным РФП «^{99m}Tc-Технетрил» на аппарате фирмы Siemens «Symbia T16». Радиофармпрепарат готовился согласно инструкции производителя (ООО «Диамед», Россия) с использованием в качестве радиометки изотопа ^{99m}Tc, полученного в элюате генератора ГТ-4К (производитель АО «НИФХИ им. Л. Я. Карпова», Россия).

ОФЭКТ-КТ сканирование начинали через 15 минут после введения в вену одной из стоп 740 МБк РФП «^{99m}Tc-Технетрил». При выполнении этого исследования использовали низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения (LEHR). Положение больных на столе томографа представлено на рис.1 (лежа на спине с руками за головой). Верхнюю границу поля сканирования располагали на уровне позвонков С6-С5, нижнюю – на 1-2см ниже купола диафрагмы. На первом этапе производили однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), при которой использовали следующие параметры: матрица 128x128, шаг сканирования 3 градуса, время экспозиции кадра 15 секунд, угол ротации для каждого детектора 180 градусов. После завершения ОФЭКТ, не меняя положения больного на диагностическом столе, проводили спиральную рентгеновскую компьютерную томографию.

Параметры КТ были следующими: напряжение трубки 110Кв, сила тока 80–100 mAs, время оборота трубки 0,6–0,8 сек., время сканирования 15 секунд, толщина среза 3мм с реконструкцией 1 мм, шаг стола 1 мм. Максимальная длина зоны сканирования 250 мм.

Эффективную дозу облучения при проведении ОФЭКТ-КТ исследований рассчитывали для каждого пациента индивидуально согласно стандартным методикам, используемым при проведении рентгеновской компьютерной томографии и радионуклидных исследований. Эффективную дозу при выполнении рентгеновской КТ рассчитывали по формуле $E = DLP \times e^{i/DLP}$. DLP – поглощенная доза с учетом длины сканируемой зоны (ед. измерения мГр x см), является производной величиной интеграла профиля дозы за один оборот рентгеновской трубки, нормализованной к ширине рентгеновского луча (CTDI); $e^{i/DLP}$ – дозовый коэффициент исследуемой анатомической области (органы грудной полости = 0,017); i – количество сканирований. В среднем расчётные эффективные дозы, получаемые пациентами при рентгеновской КТ с указанными выше параметрами, составляли от 3,5 до 6 мЗв. Эффективная доза облучения при внутривенном введении 740МБк РФП «^{99m}Tc-Технетрил» является табличным значением и составляет 6,6 мЗв. Таким образом, общая эффективная доза при ОФЭКТ-КТ исследовании молочных желез и регионарных лимфатических узлов и, как правило, не превышала 12,6 мЗв. Положение больной при ОФЭКТ-КТ исследовании молочных желез и регионарных лимфатических узлов представлено на рис.1.



Рис.1. Положение больной РМЖ при ОФЭКТ-КТ исследовании молочных желез и регионарных лимфатических узлов.

Как видно на рис.1, больная при ОФЭКТ-КТ исследовании лимфатических узлов лежит на спине с отведенными за голову руками, что обеспечивает максимально возможное приближение детекторов к подмышечным областям.

Обработка полученных при ОФЭКТ-КТ сканировании данных осуществлялась на рабочей станции «Syngo» (Siemens, Германия). Для скинтиграфических данных применялся итеративный метод реконструкции (iterations= 8, subsets =16), с обязательной коррекцией ослабления, для чего при КТ сканировании использовали фильтр В08. КТ изображения подмышечных лимфатических узлов получали с использованием фильтров В30-60 и анализировали в стандартном мягкотканом окне. Общее время ОФЭКТ-КТ исследования одной больной находилось в диапазоне от 20 до 25 минут.

Полученные данные оценивали врач-радиолог и врач-рентгенолог с опытом работы более 10лет. Визуализацию и оценку лимфатических узлов при ОФЭКТ-КТ исследовании проводили двумя способами: 1 – осуществляли поиск очагов повышенного накопления РФП на ОФЭКТ с их последующим анализом на КТ изображениях; 2 – выполняли целенаправленный поиск

подмышечных лимфатических узлов на КТ и затем проводили анализ степени накопления в них РФП по данным ОФЭКТ.

Врач-рентгенолог анализировал следующие характеристики подмышечных лимфатических узлов: количество, форму (овальная или округлая), контуры (четкие или нечеткие), размеры (по короткой и длинной оси), структуру (солидные или фиброзно-жировые), толщину кортикального слоя в мм. Увеличенные в размерах, но овоидные лимфатические узлы с сохраненной структурой, считали гиперплазированными. К метастатическим относили увеличенные на КТ (более 10мм по короткой оси) округлые солидные лимфатические узлы. Врач-радиолог проводил анализ полученных ОФЭКТ изображений подмышечной области и оценивал интенсивность/степень накопления РФП в подмышечных лимфатических узлах согласно классификации, представленной в табл.11.

Таблица 11

Оценка степени накопления РФП в подмышечных лимфатических узлах

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

Дополнительно при ОФЭКТ-КТ исследовании оценивали скинтиграфические размеры и локализацию первичной опухоли в молочной железе.

При оценке информативности ОФЭКТ-КТ в диагностике метастазов в подмышечных лимфатических узлах использовали следующие критерии поражения. Так, выявление умеренного и/или интенсивного накопления РФП в

лимфатических узлах (II или III степень) рассматривали как признак их метастатического поражения на ОФЭКТ. Пораженными при КТ считали лимфатические узлы, увеличенные более чем на 10мм по короткой оси с округлой формой и солидной структурой. При обнаружении любого из указанных признаков результаты ОФЭКТ-КТ исследования интерпретировали в пользу метастатического поражения, при отсутствии этих признаков – лимфатические узлы считали не поражёнными. Примечательно, что у ряда больных интерпретация полученных данных о характере изменений в лимфатических узлах была затруднена. Этот факт послужил одной из причин разработки модели оценки риска множественного метастатического поражения лимфатических узлов.

Для определения показателей чувствительности, специфичности, точности, а также положительной и отрицательной прогностической значимости методов ОФЭКТ-КТ, ОФЭКТ и КТ, полученные результаты сравнивали с данными гистологии удаленных лимфатических узлов. Следует отметить, что показатели информативности рассчитывали для определения метастатического поражения лимфатических узлов в целом, а также для выявления их множественного (>2) поражения. В последнем случае всех пациенток с отсутствием поражения или поражением 1–2 лимфатических узлов, по данным гистологического исследования, рассматривали как больных без множественного поражения.

Для повышения точности диагностики множественного метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов (>2) на ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» из всех полученных при исследовании данных были определены статистически значимые критерии поражения, на основе которых создана комплексная модель оценки риска множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов при РМЖ.

Для проверки разработанной нами модели была сформирована вторая, проспективная группа, состоящая из женщин с гистологически подтвержденным инвазивным РМЖ. Всем им выполняли ОФЭКТ-КТ

регионарных лимфатических узлов и молочных желез, используя описанные ранее технические параметры. Диагноз метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов устанавливался согласно модели, разработанной для первой группы больных, с оценкой указанных критериев и обязательной последующей гистологической верификацией статуса лимфатических узлов после подмышечной лимфаденэктомии. В эту группу вошли 74 женщины с инвазивным РМЖ (средний возраст $60,1 \pm 8,93$ лет). Двадцать восемь (38%) из обследованных пациенток получили неоадьювантную полихимиотерапию перед ОФЭКТ-КТ исследованием.

Распределение больных по категории опухоли «Т» перед оперативным вмешательством было следующим: Т1 – 35 (47,3%), Т2 – 37(50%), Т3 – 2 (2,7%) пациенток. Клинически состояние подмышечных лимфатических узлов расценивалась как N0 у 47 (64%) и N1 у 27(36%) больных. Статус подмышечных лимфатических узлов у всех больных этой группы был верифицирован после подмышечной лимфаденэктомии с последующим гистологическим исследованием удаленного материала.

После аксиллярной лимфаденэктомии множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов, по результатам гистологического исследования, было выявлено у 8 (11%) из 74 пациенток этой группы. В этой группе больных РМЖ с помощью сопоставления полученных результатов ОФЭКТ-КТ с РФП « ^{99m}Tc -Технетрил» с гистологическими данными была проведена проверка разработанной комплексной модели оценки риска множественного поражения подмышечных лимфатических узлов.

2.3. Группа больных РМЖ для оценки сигнальных лимфатических узлов, методика исследования и приготовления РФП

Третья группа больных была сформирована из 271 больных РМЖ с клинической стадией T1-3/N0, у которых выполнялось ОФЭКТ-КТ исследование сигнальных лимфатических узлов. Средний возраст больных составил $55,8 \pm 10,9$ лет. Противопоказанием к включению в исследуемую группу считалось наличие клинических и/или эхографических признаков метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов. В данную группу также не были включены пациентки после неоадьювантной химиотерапии и предшествующих реконструктивно-пластических операций на молочных железах. На первом этапе визуализация сигнальных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ проводилась после интратуморального или перитуморального введения отечественного РФП « ^{99m}Tc -Технефит». В эту группу вошло 189 больных РМЖ, которые разделились по категории «Т» следующим образом: T1 – 68(36%); T2 – 107 (57%); T3 – 14 (7%) женщин. Первичная опухоль в молочной железе определялась в наружных квадрантах у 95 (50,3%), внутренних – 59 (3,2%), центрально или субареолярно у 35 (18,5%) пациенток.

ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов была проведена по указанной выше методике у всех больных этой группы (n=271). При этом на первом этапе у 189 больных был использован коллоидный отечественный РФП « ^{99m}Tc -Технефит». На втором этапе ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов выполнялась 82 больным с другими отечественными РФП: « ^{99m}Tc -Нанотех» (размеры частиц 100-200нм) и « ^{99m}Tc -Алотех» (размеры частиц 10-12нм, в желатиновой оболочке диаметром 40-50нм).

В целом из всех обследованных в этой группе 271 больных РМЖ РФП « ^{99m}Tc -Технефит» был использован у 189 (69,7%) больных, РФП « ^{99m}Tc -Нанотех» – у 41 (15,1%) и РФП « ^{99m}Tc -Алотех» – у 41 (15,1%) пациентов. Все

указанные РФП готовили согласно инструкциям производителей. Перед введением РФП « ^{99m}Tc -Технефит» уже готовый флакон активно встряхивали в течение 5–10 минут с использованием универсального лабораторного смесителя («IKA VORTEX3») вибрационного типа. Этапы приготовления РФП « ^{99m}Tc -Технефит» представлены на рис. 2.



Рис.2. Схема приготовления отечественного РФП « ^{99m}Tc -Технефит».

Инъекция всех представленных РФП проводилась интратуморально или перитуморально в 2–4 точках условного циферблата. В тех случаях, когда пальпаторно опухоль не определялась, мы выполняли интрадермально-субдермальную инъекцию РФП над местом предполагаемой локализации опухоли. Этот способ введения РФП осуществлен нами в 6 (3%) случаях.

Объем введенного РФП у больных составлял от 0,1 до 0,3 мл, суммарная вводимая активность находилась в диапазоне 100–200 МБк. Всем пациентам через 90–120 минут после инъекции РФП выполнялась ОФЭКТ-КТ визуализация молочных желез и сигнальных лимфатических узлов в положении лежа на спине с отведенными за голову руками, аналогично положению больной при исследовании с РФП « ^{99m}Tc -Технетрил». Верхняя граница поля

сканирования находилась на уровне нижней трети шеи, нижняя – купола диафрагмы. Использовали низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения (LEHR). Параметры ОФЭКТ и КТ сканирования были следующими: матрица 128x128, шаг – 3 градуса, время экспозиции кадра 19 секунд, угол ротации для каждого детектора 180 градусов, напряжение трубки при КТ -120Кв, экспозиция – 80-110 mAs, время оборота – 0,3 сек, длительность КТ сканирования – 15 секунд, шаг спирали – 1мм, толщина среза – 3-5 мм, с реконструкцией по 1,5мм. Все л/у, накапливающие РФП, считались сигнальными. Обработка полученных данных осуществлялась на рабочей станции «Syngo» и «Syngo Via» («Siemens», Германия). При обработке сцинтиграфических данных также применяли итеративный метод реконструкции данных (iterations - 8, subsets - 16), с обязательной коррекцией ослабления. Отличительной особенностью также являлось «маскирование» места инъекции РФП в молочной железе, которое производилось на станции «Syngo». КТ изображения подмышечных лимфатических узлов получали с использованием фильтра В30 и анализировали в мягкотканом окне. Общее время ОФЭКТ-КТ исследования сигнальных лимфатических узлов у одной больной составляло от 20 до 25 минут.

Полученные данные оценивали два специалиста высшей квалификационной категории – рентгенолог и радиолог с опытом работы более 10лет. На ОФЭКТ-КТ анализировали количество выявленных сигнальных лимфатических узлов, а также их расположение по группам: подмышечные, парастернальные, внутримаммарные, над- и подключичные. В подмышечной области отдельно выявляли следующие анатомические подгруппы: центральную, пекторальную, латеральную; подлопаточную и апикальную. Отдельно отмечали наличие у больных межпекторальных и субпекторальных, а расположенных вдоль латеральной грудной артерии лимфатических узлов. В целом к лимфатическим узлам на грудной стенке относили межпекторальные, субпекторальные, апикальные, а также лимфатические узлы, расположенные на грудной стенке вдоль латеральной грудной артерии (торако-латеральные

лимфатические узлы). Схема локализации сигнальных лимфатических узлов подмышечной области представлена на рис.3.

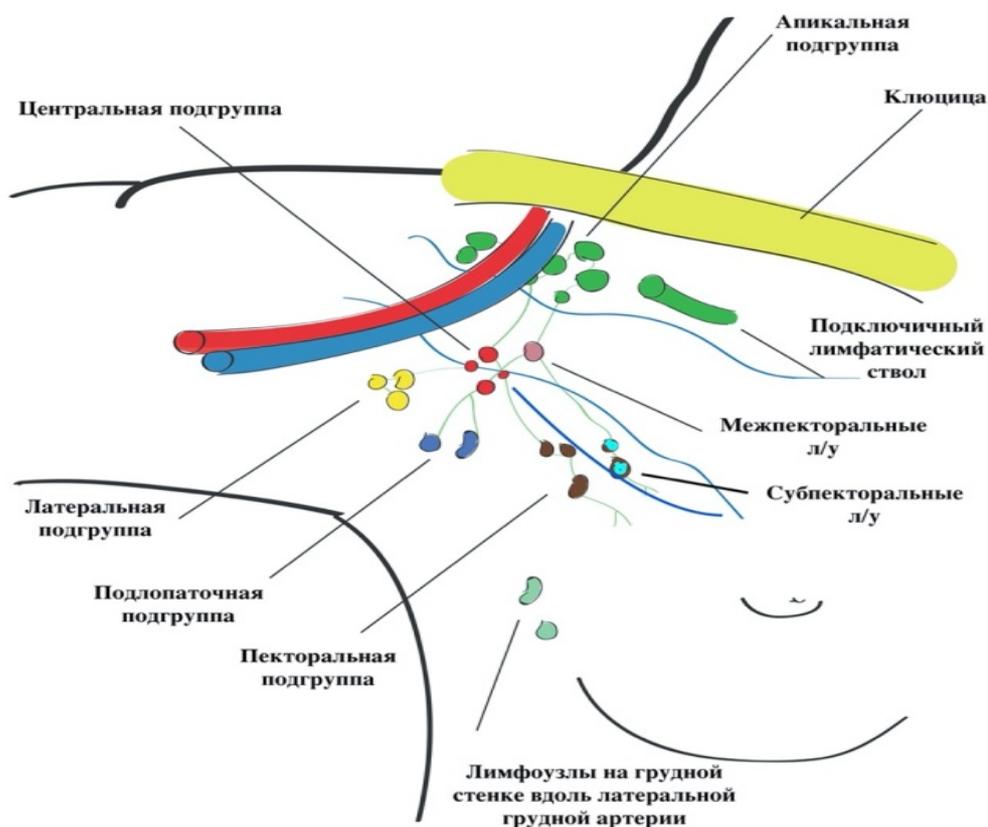


Рис. 3. Схема расположения сигнальных лимфатических узлов.

Для сопоставления и сравнительного анализа количества и локализации сигнальных лимфатических узлов при использовании различных РФП, в группе больных, обследованных с РФП «^{99m}Tc-Технефит», было отобрано 50 пациенток, сопоставимых по размеру и локализации первичной опухоли с больными, которые получили другие РФП. Таким образом, для анализа данных ОФЭКТ-КТ визуализации СЛУ была создана подгруппа сравнения (n=132), включающая больных с РФП «^{99m}Tc-Технефит» (n=50), РФП «^{99m}Tc-Нанотех» (n=41) и РФП «^{99m}Tc-Алотех» (n=41). Возраст, локализация и размеры первичной опухоли у больных в этой подгруппе представлены в табл.12 и 13.

Таблица 12

Возраст больных и размеры опухоли при ОФЭКТ-КТ СЛУ у больных в группе сравнения РФП (n=132)

Данные	N	Mean	SD	Min	Max	Med	Q1	Q3	SE
Препарат	РФП ^{99m} Tc-Нанотех								
Возраст (лет)	41	54,22	10,93	30	69	55	50	62	1,7
Макс. Размер опухоли (мм)	41	18,00	11,04	7	67	15	11	18	1,7
Второй размер (мм)	41	14,39	8,29	4	45	11	9	16	1,2
Препарат	РФП ^{99m} Tc-Алотех								
Возраст (лет)	41	54,29	12,91	33	80	51	44	64	2,0
Макс. Размер опухоли (мм)	41	18,15	7,53	5	46	17	13	20	1,1
Второй размер (мм)	41	14,07	5,90	5	38	13	10	16	0,9
Препарат	РФП ^{99m} Tc-Технефит								
Возраст (лет)	50	56,10	11,79	32	79	57,5	46	65	1,6
Макс. Размер опухоли (мм)	50	21,66	7,39	10	40	20	15	28	1,3
Второй размер (мм)	50	17,56	5,98	8	30	18	12	20	0,8

SD – стандартное отклонение, SE – стандартная ошибка, Q1-3 – нижний и верхний квартили, Med - медиана, Mean – среднее.

Локализация первичной опухоли у больных в группе сравнения РФП (n=132)

Локализация опухоли	Вид РФП и локализация первичной опухоли в молочной железе			Всего Больных (%)
	Нанотех	Алотех	Технефит	
Наружная	21(51,22%)	20 (48,7%)	26 (52,0%)	63(47,7%)
Внутренняя	11 (26,83%)	11 (26,83%)	14(28,0%)	36(27,3%)
Центрально / субареолярно	9(21,95%)	10 (24,3%)	10 (20,0%)	33 (25,0%)
Итого	41 (31,6%)	41 (31,6%)	50 (37,9%)	132 (100%)

Как уже было сказано в группе сравнения, состоящей из 132 больных РМЖ, «^{99m}Tc-Технефит» был использован у 50 (37,9%), «^{99m}Tc-Нанотех» – у 41 (31,1%) и РФП «^{99m}Tc-Алотех» – у 41 (31,1%) больной. При этом значимой разницы по возрасту, локализации первичной опухоли и ее размерам отмечено не было ($p > 0,05$). Путь введения РФП, а также технические параметры ОФЭКТ-КТ сканирования были одинаковы при использовании всех трех РФП. При анализе ОФЭКТ-КТ оценивали частоту визуализации сигнальных лимфатических узлов, количество и локализацию их по группам и подгруппам. Отдельно сравнивали частоту ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов, расположенных на грудной стенке, парастернально, а также по уровням Берга (рис.4).

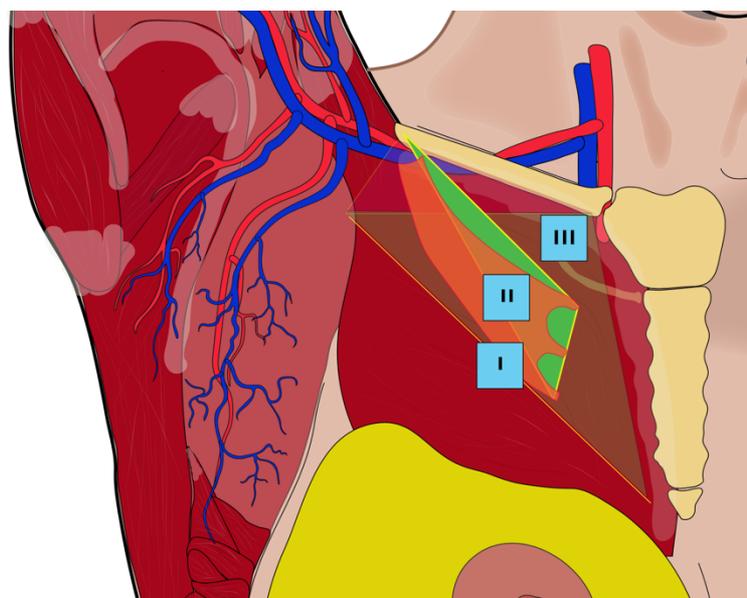


Рис.4. Схема локализации подмышечных лимфатических узлов по Бергу. I уровень – лимфатические узлы расположены к наружи от латерального края малой грудной мышцы; II уровень – между медиальным и латеральным краем малой грудной мышцы, также включают межпекторальный лимфатический узел («Роттера»); III уровень – медиальнее внутреннего края малой грудной мышцы.

2.4. Локализация сигнальных лимфатических узлов относительно границ тангенциальных радиационных полей при облучении больных РМЖ после органосохраняющих оперативных вмешательств

После анализа ОФЭКТ-КТ данных о топографии сигнальных лимфатических узлов был изучен вопрос о возможности облучения последних с учетом их различной локализации и разных технологий послеоперационного облучения оставшейся ткани молочной железы. С этой целью у 10 пациентов, получивших постоперационную лучевую терапию (фотонное излучение с энергией 6 МэВ, суммарной дозой 50 Гр за 25 фракций) в отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ им. проф. Н.Н Петрова», были смоделированы различные варианты облучения оставшейся ткани молочной железы с помощью простых и так называемых расширенных тангенциальных полей, а также облучения с применением модулированной по интенсивности радиотерапии

(IMRT). Все эти больные перед оперативным вмешательством на молочной железе прошли ОФЭКТ-КТ визуализацию сигнальных лимфатических узлов с отечественным РФП «^{99m}Tc-Технефит» по описанной выше методике в положении лежа на спине с отведенной рукой. Перед проведением дозиметрического планирования сигнальные лимфатические узлы (все подгруппы), выявленные при ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит», были ооконтурены и перенесены в формат «RT» структур с использованием рабочей станции «Syngo via» фирмы Siemens (рис.5-6 А-Г).

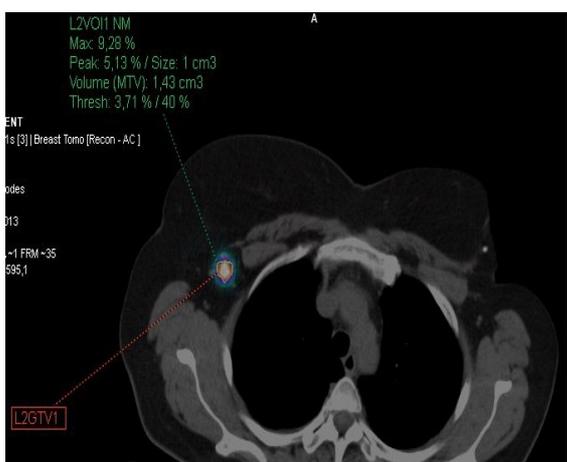


Рис. 5.А.

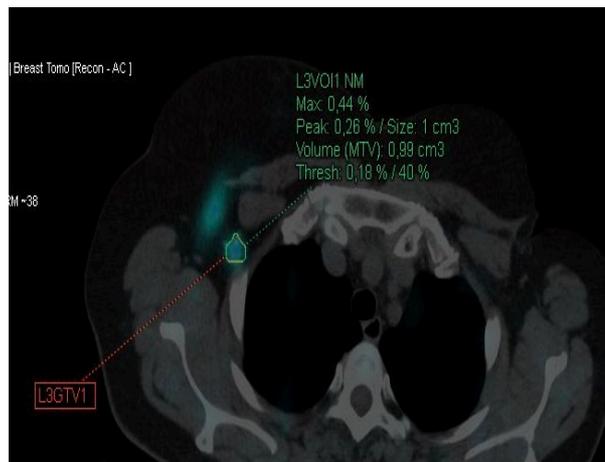


Рис.5. Б

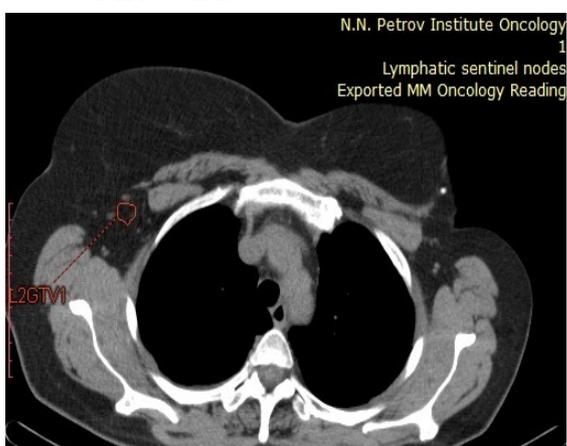


Рис.6 В.

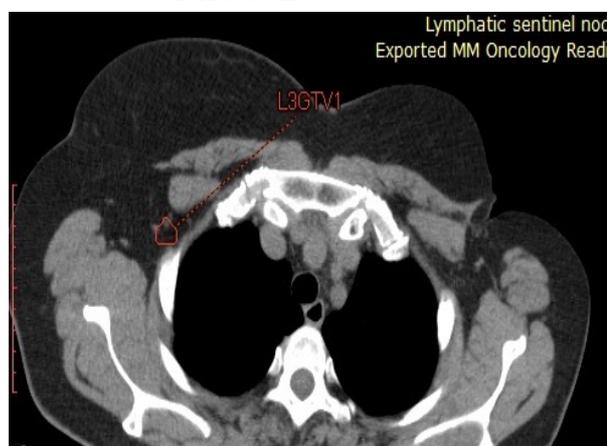


Рис.6 Г.

Рис.5 А-Г. Больная РМЖ. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм сигнальных лимфатических узлов с РФП «^{99m}Tc-Технефит». На гибридных изображениях в правой подмышечной области ооконтурены СЛУ – центрально (А) и субпекторально (Б). Создание «RT» структур GTV (Gross Tumor Volume) по выделенным контурам для последующего переноса данных в планирующую систему (В-Г).

После этого пациентам была выполнена стандартная топометрическая подготовка (КТ) в положении на спине с отведенной за голову рукой, включавшая формирование противоположащих тангенциальных полей по следующим границам: верхняя (краниальная) – на 1-2 см выше контура железы на уровне II ребра, нижняя (каудальная) – на 1-2 см ниже края железы, передняя – на 0,5 см от контура железы, задняя – по краю реберной дуги и краям грудных мышц, латеральная – по средней аксиллярной линии, медиальная – на уровне реберно-грудинного сочленения или края грудины. После формирования радиационных полей весь набор полученных данных передавали в 3D планирующую систему «Oncentra» фирмы «Nucletron-Elekta» (Рис.7). В этой планирующей системе совмещали полученные данные с контурами сигнальных лимфатических узлов всех основных выделенных локализаций: центральных, пекторальных, латеральных, подлопаточных, апикальных, меж- и субпекторальных, а также лимфатических узлов на грудной стенке. После этого для каждого плана облучения (больного) рассчитывали величину поглощенной дозы в центральных, пекторальных, меж-субпекторальных и расположенных на грудной стенке сигнальных лимфатических узлах. Причем, отдельно определялась доза, поглощенная лимфатическими узлами, расположенными вдоль края большой грудной мышцы (Зоргиус), субпекторальных (на уровне I–II межреберий) и лимфоузлах, лежащих вдоль латеральных грудных сосудов (на уровне III и IV межреберий).

На следующем этапе создавали дозиметрический план с использованием, стандартных и так называемых расширенных тангенциальных полей. Для этого верхнюю границу тангенциального поля располагали на уровне нижнего края головки плечевой кости, заднюю - на уровне 10 мм от края грудной стенки с захватом прилежащих отделов легкого на 10 мм. Границы полей представлены в табл.14А.

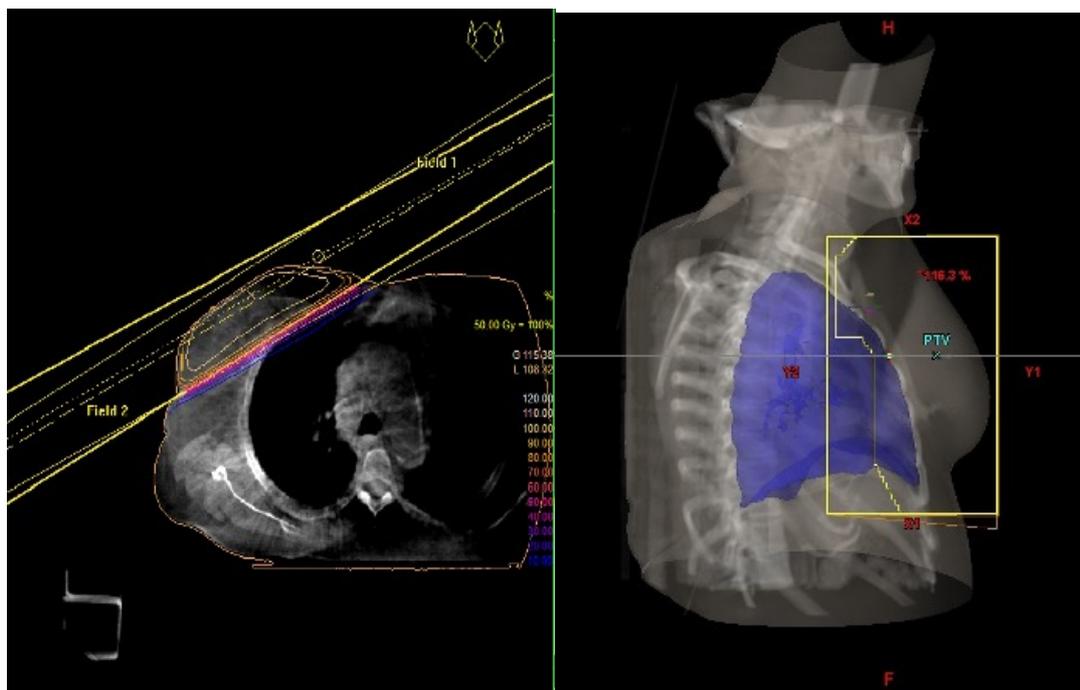


Рис.7. 3D симуляция стандартных радиационных тангенциальных полей у больной «ранним» раком правой молочной железы в планирующей системе «Oncentra» фирмы «Nucletron-Elekta» после органосохраняющего оперативного вмешательства.

Таблица 14

Границы оконтуривания «тангенциальных» полей при облучении молочной железы после органосохраняющих оперативных вмешательств в «НМИЦ Н. Н. Петрова»

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

2.5. Группа больных для оценки состояния скелета, методика исследования и приготовления РФП

В четвертой группе были проанализированы данные 227 больных с различными первичными злокачественными новообразованиями, диагностированными в НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова с 2012 по 2013гг., из них мужского пола - 58 (26%), женского - 169 (74%). Возраст больных находился в диапазоне от 25 до 83 лет (средний возраст = 57 лет). Структура злокачественных новообразований была представлена следующим образом: рак молочной железы (n=143), легкого (n=36), почки (n=16), предстательной (n=14) и щитовидной желез (n=3), тела и шейки матки (n=4) желудочно-кишечного тракта (n=4), злокачественных опухолей невыясненной первичной локализации (n=7). Всем пациентам выполнялось исследование скелета с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех», который был приготовлен в соответствии с инструкцией производителя. Готовый РФП вводили внутривенно (локтевая вена или вена кисти) в объеме 2–3 мл с суммарной объемной активностью 500–740 МБк на одного пациента. Исследование скелета начиналось через 2–3 часа после инъекции РФП на ОФЭКТ-КТ аппарате «Symbia T16» («Siemens», Германия). ОФЭКТ-КТ исследование выполнялось после проведения остеосцинтиграфии в режиме «Whole-Body». Скорость сканирования при остеосцинтиграфии скелета – 9см/мин, матрица – 256x1024, режим исследования – «Whole-Body». Использовали низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения (LEHR). ОФЭКТ-КТ скелета осуществляли в «двухкроватьном» режиме, не меняя положения пациента на столе аппарата. Верхняя граница зоны сканирования располагалась не ниже уровня основания черепа, нижняя – вертелов бедренных костей. Параметры ОФЭКТ сканирования были следующими: матрица 128x128, угол ротации для каждого детектора 180 градусов, количество кадров – 64, время экспозиции кадра 7 секунд. При КТ напряжение рентгеновской трубки – 130Кв, экспозиция 80–100 mAs, время оборота трубки – 0,3–0,5сек, время сканирования 20–25 секунд,

толщина среза 5 мм с реконструкцией по 3 мм, шаг спирали – 1,2 мм. Длина зоны ОФЭКТ-КТ сканирования – 1024 см. Общее время одного ОФЭКТ-КТ исследования – 20–25 минут. Обработку полученных данных проводили на рабочей станции «Syngo» (Siemens, Германия): для реконструкции сцинтиграфических данных применяли итеративный метод реконструкции (iterations -8, subsets - 16). Для реконструкции КТ данных использовался метод фильтрованных обратных проекций. Во всех случаях выполняли коррекцию ослабления. Состояние скелета на КТ оценивали с использованием фильтра В60 и «костного» окна. При обнаружении на остеосцинтиграммах патологических изменений, расположенных за границами указанной зоны, выполняли дополнительное ОФЭКТ сканирование с указанными выше параметрами в «однокроватном» режиме и длиной зоны сканирования 40 см.

После выполнения остеосцинтиграфии «Whole-Body» в зависимости от полученных результатов выделяли 4 подгруппы больных: I – без патологических изменений на остеосцинтиграммах, II – с доброкачественными изменениями, III – с подозрением на метастатическое поражение, IV – с признаками метастатического поражения скелета. Применялись следующие критерии оценки: I подгруппа – отсутствие очагов патологической гиперфиксации 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 очаги в проекции тел и корней дуг позвонков. Результаты остеосцинтиграфии сравнивались с данными, полученными у этих больных после выполнения ОФЭКТ-КТ скелета.

На ОФЭКТ-КТ томограммах скелета доброкачественными считали все очаги патологической гиперфиксации РФП, которые были обусловлены на КТ дегенеративно-дистрофическими (субхондральный склероз, остеофиты, спондилез, тендиноз) и травматическими (переломы) изменениями, а также

такими доброкачественными процессами как оссифицирующие энхондромы и оссифицированные инфаркты костного мозга. Дополнительно к доброкачественным относили выявленные при КТ исследовании компактные костные островки (размерами более 10мм), которые не сопровождалась патологической гиперфиксацией РФП. Выявленные очаги расценивали как метастатические при наличии в этой зоне костной деструкции на КТ (литическая, склеротическая, смешанная) с разрушением губчатого и/или компактного костного вещества и любой фиксацией РФП. Подозрительными на метастазы считали очаги с патологической гиперфиксацией РФП в губчатом веществе кости(-ей) без признаков костной деструкции на КТ. Интерпретировали все полученные изображения независимо друг от друга два радиолога и рентгенолог с опытом работы более 10 лет. Полученные заключения о характере выявленных изменений на остеосцинтиграфии «Whole-Body» и ОФЭКТ-КТ сравнивали в выделенных подгруппах.

2.6. Группа больных РПЖ для оценки сигнальных лимфатических узлов, методика исследования и приготовления РФП

В последней пятой группе изучены результаты ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов у 35 больных гистологически верифицированным РПЖ, которые прошли обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» с 2012 по 2015 гг. У всех пациентов, включенных в данную часть исследования, имелось морфологическое подтверждение диагноза РПЖ, а также был осуществлен стандартный комплекс диагностических исследований. Возраст пациентов находился в диапазоне от 51 до 82 лет (Средний возраст $65,8 \pm 7,4$). лет. Медианы уровня простатспецифического антигена крови и объема предстательной железы в исследуемой группе равнялись 12,0 нг/мл (4,1–17,0) и 40,1 см³ (11,8–81,5) соответственно. Все пациенты имели клиническую стадию заболевания T1-T2c/N0M0 и составляли группы среднего (ПСА 10-20нг/мл, Глисон 7) – и

низкого (ПСА <10 нг/мл, Глисон 6) риска возникновения рецидива, 21 и 14 пациентов соответственно. Диагноз аденокарциномы предстательной железы у всех пациентов был подтвержден с помощью гистологического исследования, проведенного после мультифокальной трансректальной биопсии под контролем УЗИ (TRUS). Максимальные размеры и локализация опухолевого очага в предстательной железе по данным TRUS представлена в табл.15 и 16. В 10 случаях визуализировать опухоль не удалось, несмотря на наличие гистологически подтвержденного рака предстательной железы.

Таблица 15

Локализация опухоли в предстательной железе у больных пятой группы (n=35)

Локализация первичного образования в предстательной железе TRUS	Число больных	%
Очаг не виден	10	28,6
Правая доля	6	17,1
Левая доля	7	20,0
Верхушка	1	2,9
Основание	4	11,4
Несколько отделов	7	20,0
Итого	35	100,0

Таблица 16

Размеры первичной опухоли в предстательной железе (n=25)

Размеры опухоли в предстательной железе по данным TRUS	Число больных	%
до 10 мм	14	56,0
от 10 до 15 мм	11	44,0
Итого	25	100,0

Необходимо отметить, что визуализацию сигнальных лимфатических узлов и путей лимфотока от предстательной железы проводили пациентам с

локализованным РПЖ, не имеющим признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов по данным МРТ.

Для визуализации сигнальных лимфатических узлов, во всех случаях, использовали меченный ^{99m}Tc отечественный коллоидный препарат «Технефит», приготовленный согласно инструкции производителя (ООО «Диамед»). Перед индивидуальной фасовкой уже готовый флакон с РФП помещали на 3–5 минут в лабораторный вихревой смеситель («ИКА Vortex3»). Готовый и расфасованный в индивидуальные шприцы препарат не фильтровали. Под ультразвуковым контролем (TRUS) выполняли инъекцию РФП непосредственно в опухолевый очаг предстательной железы. Точное введение РФП в первичную опухоль также обеспечивалось путем дополнительного совмещения ультразвуковых данных с предварительно выполненной МРТ (патент на изобретение № 2564965 – «Способ диагностики поражения регионарных лимфоузлов у больных раком предстательной железы», зарегистрирован 10.09.2015). Так, сначала пациентам выполнялось МРТ предстательной железы и трехмерное ультразвуковое сканирование с последующим совмещением полученных данных для точной локализации опухолевого очага в координатах, используемых навигационной системой комплекса внутритканевой брахитерапии РПЖ (Elekta, Швеция). Суммарная введенная активность РФП одному пациенту составляла 200–300 МБк в объеме 0,2–0,4 мл. При отсутствии четкой визуализации опухоли, что было у 12 больных, РФП вводили в 4 точках условного циферблата, расположенных в обеих долях предстательной железы. Радионуклидную визуализацию сигнальных лимфатических узлов проводили на аппарате ОФЭКТ-КТ с низкоэнергетическим коллиматором высокого разрешения (LEHR). ОФЭКТ-КТ исследование осуществляли в положении пациента на спине. Сбор информации начинали через 2–4 часа после инъекции РФП ^{99m}Tc -Технефита. Верхнюю границу поля сканирования располагали на уровне L2–L3 позвонков, нижнюю – на уровне тазобедренных суставов. На первом этапе проводили двухдетекторную однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию

(ОФЭКТ) с использованием параметров, аналогичных исследованию сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ. Обработку полученных данных также осуществляли на рабочей станции «Syngo Via» фирмы Siemens (Германия) по уже описанной схеме. КТ изображения малого таза получали с использованием фильтра В30 и анализировали в мягкотканном окне. Общее время ОФЭКТ-КТ исследования у одного пациента составило 20–25 минут.

Полученные данные оценивали рентгенолог и радиолог с опытом работы более 10 лет. Устанавливали и анализировали количество и топографию всех лимфатических узлов, накапливающих РФП, согласно общепринятой анатомической классификации. Схема расположения лимфатических узлов представлена на рис.8.

К регионарным сигнальным относили лимфатические узлы следующих групп: внутренние и наружные подвздошные, парапростатические, паравезикальные, мезоректальные, пресакральные. К лимфатическим узлам второго и третьего порядков относили: общие подвздошные и парааортальные лимфатические узлы.

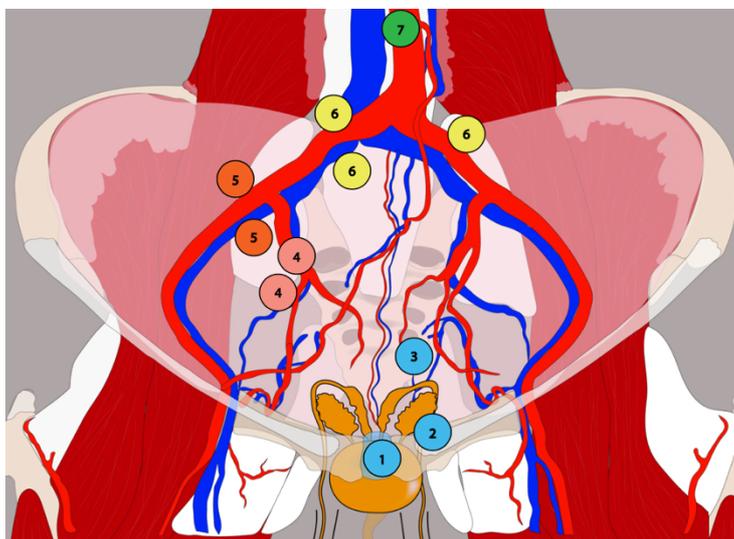
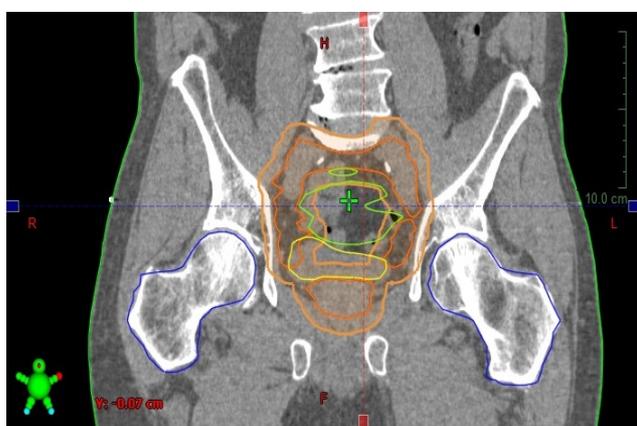
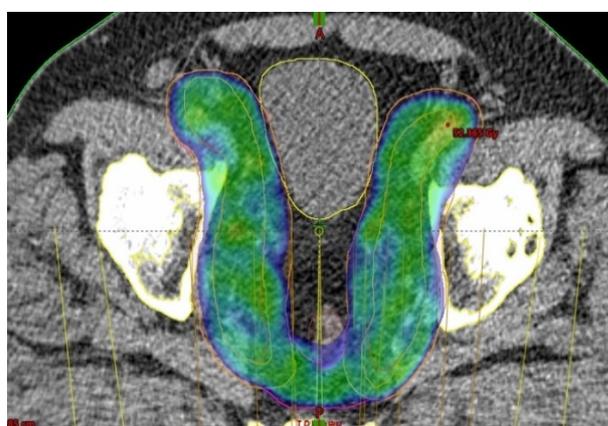


Рис.8. Схема расположения лимфатических узлов с накоплением РФП «^{99m}Tc-Технефит» у больных РМЖ: 1 – парапростатические, 2 – паравезикальные, 3 – мезоректальные, 4 – внутренние подвздошные, 5 – наружные подвздошные, 6 – общие подвздошные, 7 – парааортальные ЛУ.

Анализировали количество и топографию всех визуализированных лимфатических узлов, а также их расположение относительно границ стандартных радиационных полей, предложенных «RTOG GU» в 2009 году для облучения лимфоколлекторов таза у больных РПЖ. Верхняя граница для общих подвздошных лимфатических узлов – уровень межпозвонкового диска L5–S1, нижняя граница для запирающих и наружных подвздошных ЛУ – уровень верхнего края лобкового симфиза и верхнего края головок бедренных костей, границы для внутренних и наружных подвздошных л/у - отступ от одноименных сосудов на 7 мм, граница для пресакральных л/у – мягкие ткани кпереди от крестца толщиной 10 мм, на уровне S1–S3 [Lawton C. et al., 2010; Halperin et al., 2013]. Границы радиационных полей представлены на рис.9А-Б. Дополнительно при анализе отмечали наличие моно- или билатеральных путей лимфооттока от предстательной железы.



9А



9Б

Рис.9А-Б. Границы стандартных радиационных полей по RTOG GU.

2.7. Статистические методы

Все полученные с помощью ОФЭКТ-КТ данные обследованных нами 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, так как распределения показателей не соответствовали нормальным. Количественные показатели (максимальный размер первичной опухоли, размеры лимфатических узлов по длинной и коротким осям и др.) сравнивали с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат. Анализ частотных характеристик качественных показателей (округлая форма, солидная структура, степень гиперфиксации РФП в лимфатическом узле 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 лимфатических узлов (>2) у больных РМЖ, использовался 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 бал риска множественного метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов.

Для наглядного представления частот признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных

исследуемых подгруппах для полноты описания, удобства восприятия и сравнения мы представили в формате «Box & Whisker Plot», отражающем среднее значение, ошибку среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. ОФЭКТ-КТ в оценке статуса регионарных лимфатических узлов и определении тактики противоопухолевой терапии у больных РМЖ

3.1.1 Сравнение информативности ОФЭКТ, рентгеновской КТ и ОФЭКТ- КТ в ретроспективной группе больных

В первой группе инвазивный рак молочной железы гистологически был подтвержден у 174 (94,6%), неинвазивный – у 10 (5,4%) из 184 пациенток. Средний размер всех выявленных злокачественных новообразований в молочных железах при ОФЭКТ-КТ исследовании составил $22,4 \pm 11,9$ мм (от 7 до 50 мм, медиана – 20,5 мм). Солитарные опухолевые узлы были выявлены у 173 (94,0%) больных, в остальных 11 (6,0%) случаях обнаружен мультицентричный/мультифокальный опухолевый процесс, подтвержденный морфологическим исследованием. После проведенного оперативного лечения метастазы в подмышечных лимфатических узлах были найдены у 62 (33,7%) из 184 обследованных больных. Причем у 25 (13,6%) из них поражение оказалось множественным (поражено более двух лимфатических узлов), а у остальных 37 (20,1%) больных метастазы определялись в одном или двух подмышечных сигнальных лимфатических узлах. Локализация первичной опухоли, а также размеры и статус подмышечных лимфатических узлов представлены в табл.17 и табл.18. При мультицентричном/мультифокальном раке указывали размеры и локализацию наибольшего из опухолевых узлов.

Таблица 17

Локализация первичной опухоли при ОФЭКТ-КТ и статус подмышечных лимфатических узлов по данным гистологического исследования, проведенного у обследованных больных (n=184)

Метастазы в подмыш. лимфоузлах по данным гистологии	Локализация первичной опухоли в МЖ										Итого	
	ВВ квадр.		НВ квадр.		Субареол.		ВН квадр.		НН квадр.			
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
Нет	18	9,8	8	4,4	13	7,1	67	36,4	16	8,7	122	66,3
Есть	9	4,9	6	3,7	7	3,8	30	16,3	10	5,4	62	33,7
Всего	27	14,7	14	7,6	20	10,8	97	52,7	26	14,1	184	100

Таблица 18

Размеры первичной опухоли на ОФЭКТ-КТ и статус подмышечных лимфатических узлов в первой проспективной группе больных РМЖ (n=184)

Метастазы в подмышечных Лимфатических узлах по данным гистологии	Размеры первичной опухоли у больных РМЖ						Количество больных (n=184)	
	<10мм		10- 20мм		>20- 50мм			
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
Есть	2	1,1	27	14,7	33	17,9	62	33,7
Нет	24	13,0	65	35,3	33	17,9	122	66,3
Всего	26	14,1	92	50,0	66	35,9	184	100

Как видно из табл.18, при увеличении размеров первичной опухоли отмечено значительное увеличение частоты поражения подмышечных лимфатических узлов. При этом, однако, между локализацией опухолевого процесса и частотой поражения подмышечных лимфатических узлов статистически достоверных различий нами выявлено не было. Также нами не было обнаружено значимых различий между биологическим подтипом опухоли, который определен у 154 (83,7%) женщин, и частотой метастатического поражения лимфатических узлов (табл.19).

Таблица 19

Биологические подтипы РМЖ и частота множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов по данным гистологического исследования (n=154)

Метастазы в подмышечных ЛУ по данным гистологии	Биологические подтипы								Количество наблюдений (n=154)	
	Люминальный А		Люминальный В		Her2+		Трижды негативный			
	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%	а.ч.	%
Есть	16	14,5	0	0	1	50	7	25	24	15,6
Нет	94	85,5	14	100	1	50	21	75	130	84,4
Всего	110	100	14	100	2	100	28	100	154	100

Информативность методов ОФЭКТ, КТ и ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов с использованием, представленных в материалах и методах критериев у больных РМЖ первой группы, представлены в табл. 20.

Информативность ОФЭКТ-КТ, ОФЭКТ и КТ в диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов 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 48,3±6,4%	108/122 88,5±2,9%	138/184 75,0±3,2%
ОФЭКТ ²	167	50/62 80,6±5,1%	86/105 81,9±3,8%	136/176 81,4±3,0%
ОФЭКТ-КТ ³	156	53/62 88,5±4,5%	81/94 86,1±3,8%	134/156 85,9±2,8%
Достоверность различий «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

Как видно из табл.20, показатели информативности методов КТ, ОФЭКТ и ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения региональных подмышечных лимфатических узлов, а также число однозначно интерпретированных случаев с помощью указанных методов, различались. Чувствительность и точность ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» в диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов составили 88,5±4,5% и 85,9±2,8%, что оказалось достоверно выше, чем результаты КТ исследований – 48,3±6,4% и 75,0±3,2% (p < 0,05). При этом показатели специфичности ОФЭКТ-КТ и КТ не различались – 86,1±3,8% и 88,5±2,9%, соответственно (p > 0,05).

Важность точной диагностики множественного поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ и сложность интерпретации полученных с помощью ОФЭКТ-КТ данных привела к созданию модели оценки риска множественного поражения подмышечных лимфоузлов на ОФЭКТ-КТ.

3.1.2. Комплексная модель оценки риска множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов

Для улучшения показателей информативности ОФЭКТ-КТ в диагностике множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфоузлов, а также упрощения интерпретации гибридного исследования, нами был проведен комплексный статистический анализ всех полученных данных. Последние включали в себя: интенсивность накопления РФП в лимфатических узлах (по степеням), форму (овальная или округлая), размеры (по короткой и длинной оси), структуру (солидная или фиброзно-жировая), толщину кортикального слоя. Кроме этого, мы проанализировали диагностическое значение дополнительных факторов: возраста больных, локализации и размеров первичной опухоли, биологического подтипа РМЖ, степени дифференцировки и индекса пролиферативной активности первичной опухоли.

С помощью проведенного комплексного статистического анализа были найдены основные показатели, позволяющие распознать риск множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов (табл. 21). На основе использования этих признаков была создана комплексная модель оценки риска множественного (>2) поражения подмышечных лимфоузлов у больных РМЖ по данным ОФЭКТ-КТ исследования.

Следует, однако, еще раз отметить, что размеры первичной опухоли и подмышечных лимфатических узлов, толщина их кортикального слоя, форма и структура, а также степень гиперфиксации в них РФП оценивались нами по данным ОФЭКТ-КТ.

Выявленные факторы риска множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ при ОФЭКТ-КТ исследовании

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

Для построения комплексной модели оценки риска множественного поражения подмышечных лимфатических узлов с помощью метода построения «классификационных деревьев» для количественных показателей были дополнительно определены пороговые значения, превышение которых статистически достоверно свидетельствовало в пользу наличия множественного (>2) поражения лимфатических узлов (табл.22).

Таблица 22

Пороговые значения выявленных на ОФЭКТ-КТ факторов риска множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ

Факторы риска	Значение риска
Максимальные размеры первичной опухоли в мм	больше 20 мм
Размеры ЛУ по короткой оси в мм	больше 10 мм
Размеры ЛУ по длинной оси в мм	больше 12 мм
Локальное утолщение кортикального слоя ЛУ в мм	больше 4 мм
Количество выявленных изменённых ЛУ	более 1
Форма ЛУ	округлые
Структура ЛУ	без ворот (солидная)
Степень гиперфиксации в ЛУ РФП	умеренная (II) и/или выраженная (III)

Частота множественного поражения лимфатических узлов или его отсутствия при значении выявленных факторов в «благоприятной» и «неблагоприятной» зонах представлена в табл.23.

Таблица 23

Частота множественного (>2) метастатического поражения ЛУ в подмышечной области или его отсутствия при наличии факторов риска у больных РМЖ

Факторы риска	Отсутствие множеств. поражения (0-1-2 ЛУ)		Множественное поражение (>2) ЛУ		Всего	p	Ранговый Коэфф. корреляции	OR
	абс.ч.	%	абс.ч.	%				
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 л/у по короткой оси								
До 10 мм	145	91,19%	14	8,81%	159	-	-	-
Больше 10мм	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 л/у								
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 л/у								
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 (без ворот)	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	-	-	-

* OR — это отношение шансов

Частота множественного метастатического поражения лимфатических узлов в подмышечной области при наличии факторов риска в «неблагоприятной» зоне графически представлена на рис.9.

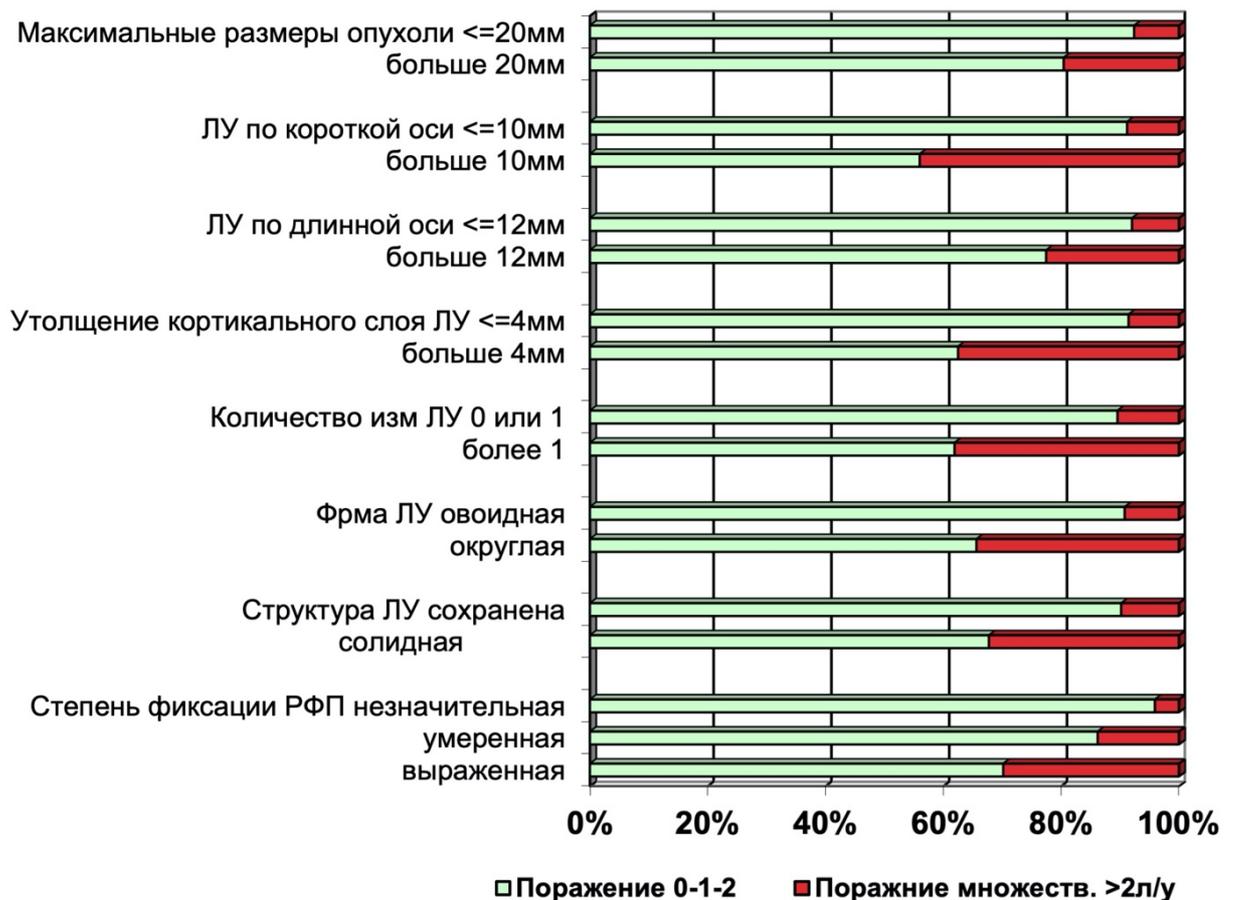


Рис.9. Частота множественного метастатического поражения ЛУ в подмышечной области при установленных факторах риска в «неблагоприятной» зоне.

Для комплексного определения вероятности множественного метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ мы рассчитали суммарный балл риска (СБР), представляющий собой арифметическую сумму баллов, установленных 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 множественного метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов СБР равнялся $2,03 \pm 0,15$ балла. СБР у 25 женщин с множественным (>2) метастатическим поражением подмышечных л/у был достоверно ($p < 0,001$) выше и составил $4,96 \pm 0,45$ балла (табл. 24).

Таблица 24

Суммарные баллы риска у больных РМЖ с множественным (>2) метастатическим поражением подмышечных лимфатических узлов или его отсутствием

Группы больных	Среднее значение СБР	Число больных	Стандартное отклонение	Средняя ошибка
	Means	N	Std. Dev.	m
Нет множественного поражения л/у	2,031447	159	1,890755	0,149947
Множественное (>2) поражение л/у	4,96	25	2,226357	0,445271
Все больные	2,429348	184	2,179238	0,160656

Графически разница между суммарными баллами риска у больных с множественным метастатическим поражением подмышечных лимфатических узлов или его отсутствием представлена на рис.10.

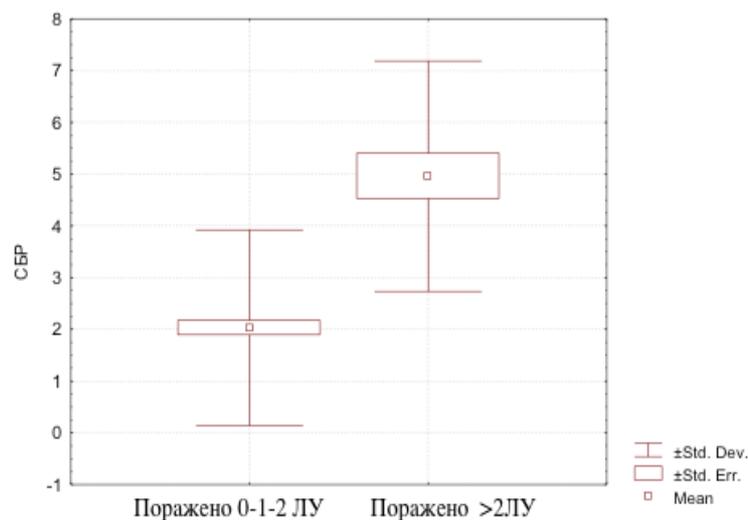


Рис. 10. Суммарные баллы риска (СБР) при множественном (>2) метастатическом поражении подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) или его отсутствии указаны на оси ординат.

С помощью метода построения «классификационных деревьев» у 184 больных РМЖ мы рассчитали и установили принципиально значимые пороговые значения суммы баллов риска (СБР). Соответствующие значения и частота поражения ЛУ представлены в табл. 25 и показаны на рис.11.

Таблица 25

Частота риска множественного метастатического поражения подмышечных лимфоузлов при установленных уровнях суммарного балла риска

Величина СБР	Нет множеств. поражения ЛУ (0-1-2)		Есть множеств. поражение (>2ЛУ)		Итого	Отношение рисков (OR)	p	Ранговый коэфф. корреляции
	а.ч.	%	а.ч.	%				
СБР 0-2	89	98,89	1	1,11	90	минимальное	<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		

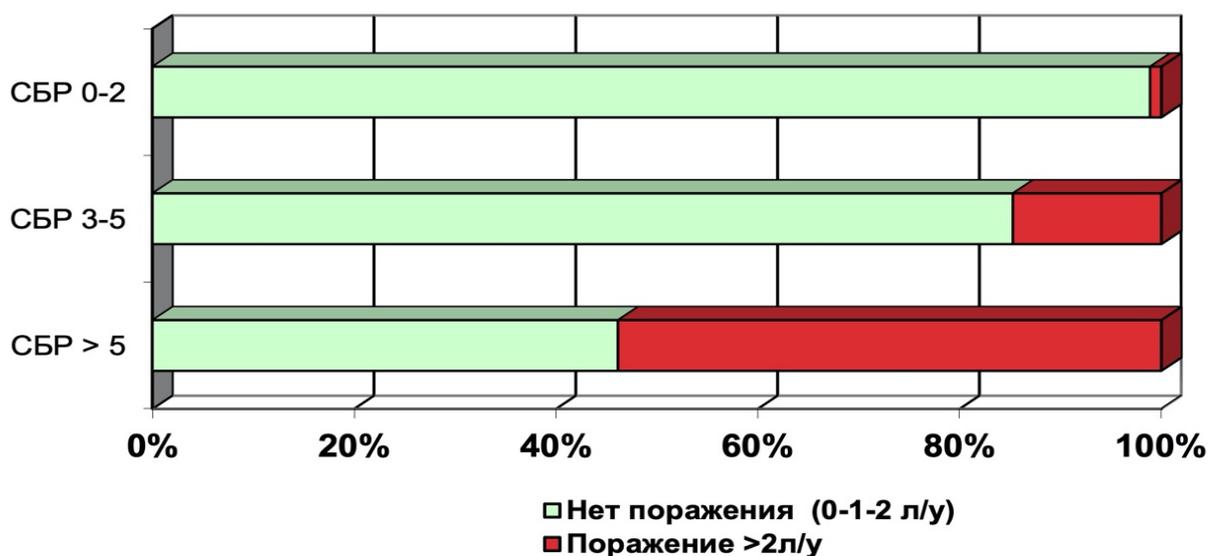


Рис. 11. Частота множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) или его отсутствия у больных РМЖ у больных с установленными пороговыми значениями суммы баллов риска

При анализе данных, представленных в табл.31, отчетливо видно, что имеются достоверные ($p < 0,001$) различия частоты множественного поражения подмышечных лимфатических узлов при разных значениях СБР, причем наблюдается согласованность между переходом данных из благоприятной зоны в зону высокого риска. Об этом свидетельствует коэффициент ранговой корреляции - $R_g = + 0,88$. Так, при СБР в диапазоне от 3 до 5 баллов риск множественного метастатического поражения лимфатических узлов увеличивается значительно по сравнению с благоприятным уровнем, когда СБР не превышали 2-х баллов ($OR=15,34$), а при СБР больше 5 баллов, риск увеличивается очень сильно ($OR=103,83$).

3.1.3. Результаты применения разработанной комплексной модели оценки риска множественного поражения подмышечных лимфатических узлов в проспективной группе больных

Для проверки разработанной нами комплексной модели оценки риска множественного метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ было выполнено исследование во второй (проспективной) группе, состоящей из 74 больных инвазивным РМЖ с гистологически верифицированным состоянием подмышечных лимфатических узлов. Двадцать восемь (38%) женщин, входящих в эту группу, получили неoadьювантную полихимиотерапию. После обязательной лимфаденэктомии множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов по результатам гистологического исследования, было найдено у 8 (11%) из 74 обследованных пациенток. Всем пациентам выполнено ОФЭКТ-КТ исследование молочных желез и регионарных лимфатических узлов с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» с расчетом суммарных баллов риска (СБР). Результаты проверки разработанной комплексной модели оценки риска множественного поражения подмышечных лимфатических узлов представлены в табл.26 –27.

Таблица 26

Суммарные баллы риска в контрольной проспективной группе
больных РМЖ (n=174)

Состояние подмышечных лимфатических узлов	Число больных	Значение СБР	Стандартное отклонение	Уровень значимости
	N	Means	Std. dev.	p
Нет множественного поражения	66	2,56	2,36	<0,001
Есть множественное (>2) поражение	8	5,5	1,41	
Всего	74	2,87	2,45	

Таблица 27

Частота множественного (>2) метастатического поражения лимфатических узлов или его отсутствия при установленных уровнях СБР в проспективной группе больных РМЖ

Значение СБР	Число больных		Всего
	Нет множеств. поражения ЛУ	Множественное (>2) поражение ЛУ	
0–2 балла	38 (100%)	0	38 (51,4%)
3–5 балла	16 (84,21%)	3(15,79%)	19 (25,7%)
>5 баллов	12 (70,59%)	5(29,41%)	17(23%)
Итого	66(89,19%)	8(10,81%)	74(100%)

Как видно из табл. 27, полученные проспективные данные во второй группе больных РМЖ показали, что у больных с низким риском множественного метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов (СБР равен 0–2 баллам), метастазы (>2), по данным гистологического исследования, выявлены не были. При значениях СБР 3–5 баллов, процент больных с множественным метастатическим поражением лимфатических узлов составил 15,79%, что практически полностью совпадает с результатами полученными в основной группе из 184 пациенток РМЖ – 14,7% (табл.25). При величине СБР > 5 баллов, процент больных с множественным (>2) поражением подмышечных лимфатических узлов повышается до 29,4%, что ниже, чем в основной группе – 53,9% (табл.27). Однако, по нашему мнению, такое расхождение можно объяснить проведением у 38% пациентов этой проспективной группы неoadьювантной химиотерапии.

Таким образом, полученная на основе данных ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил», комплексная модель оценки состояния подмышечных лимфатических узлов свидетельствует о том, что для диагностики их

множественного (>2) метастатического поражения необходимо принимать во внимание значения выделенных нами показателей и их различные сочетания, которые определяют уровень суммарного балла риска (СБР). Использование разработанной модели дает возможность с вероятностью 98,9% исключить множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ с низким значением СБР, не превышающим 0–2 балла (рис.12А-Б). У пациенток с более высокими значениями СБР, находящимися в диапазоне от 3 до 5 баллов, вероятность поражения подмышечных лимфатических узлов составляет 14,7%, а при СБР более 5 баллов, вероятность поражения достигает уже 53,8% (рис.13А-Б и рис.14.А-Е).

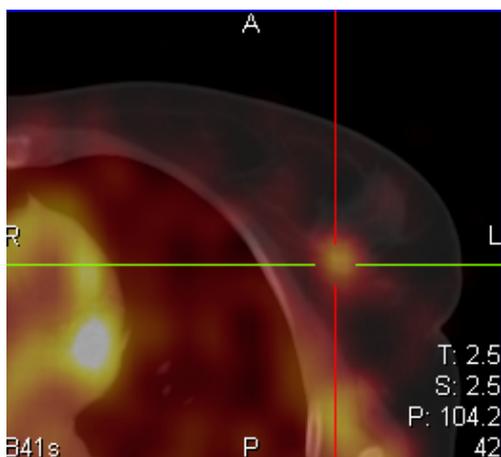


Рис.12А.

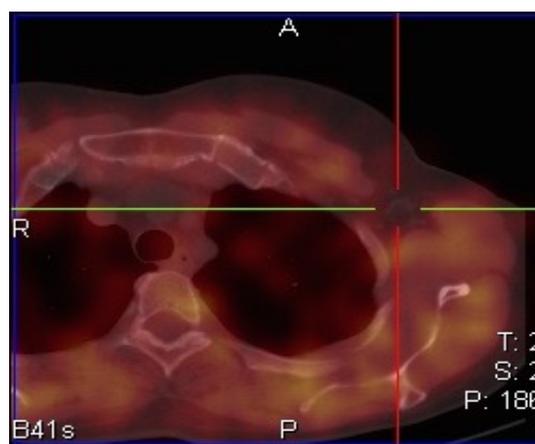


Рис.12Б

Рис.12А-Б. Больная инвазивным РМЖ, 53 года. Первичная опухоль в молочной железе максимальными размерами 21 мм (12А). При ОФЭКТ-КТ фиксация РФП «^{99m}Tc-Технетрил» в подмышечном ЛУ на уровне фона (12Б). Лимфатический узел не увеличен, имеет овоидную форму, кортикальный слой не утолщен, ворота сохранены. СБР=1 баллу. Гистологическое исследование ЛУ –опухолевых клеток не обнаружено.

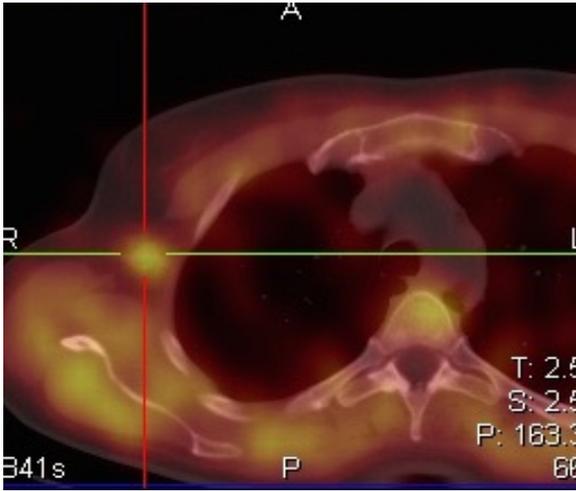


Рис.13А.

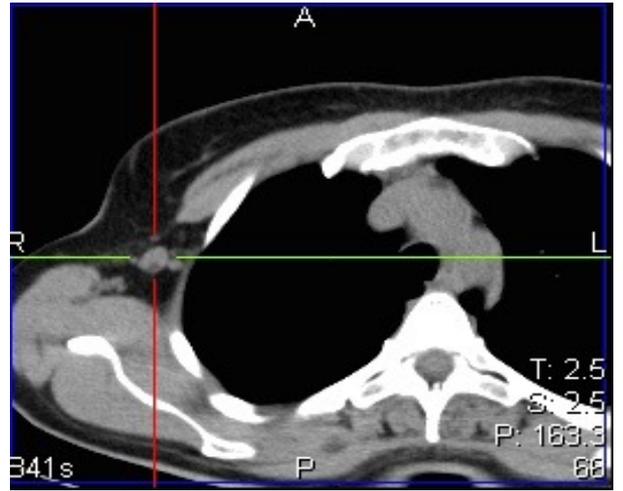


Рис.13Б.

Рис.13А-Б. Больная РМЖ, 50 лет. Максимальные размеры первичной опухоли 24 мм. При ОФЭКТ-КТ определяется выраженная гиперфиксация РФП «^{99m}Tc-Технетрил» (13А) в подмышечном ЛУ. Последний незначительно увеличен до 11мм по короткой оси, имеет округлую форму и утолщенный до 5 мм кортикальный слой. Ворота частично сохранены (13Б). СБР=5 баллов. При гистологическом исследовании множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов.

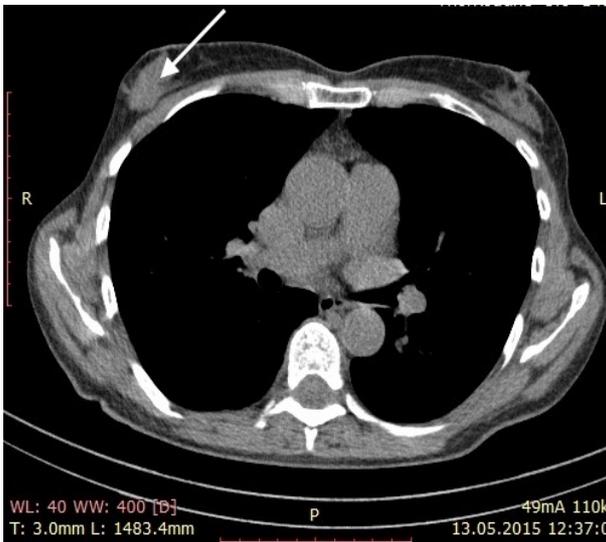


Рис.14А.

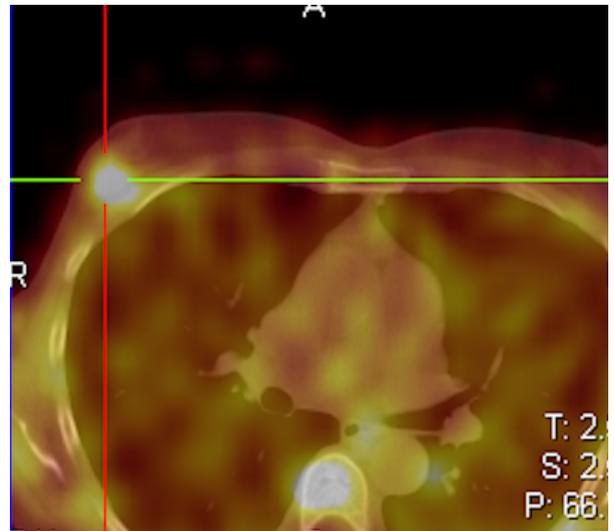


Рис.14Б.



Рис.14В.

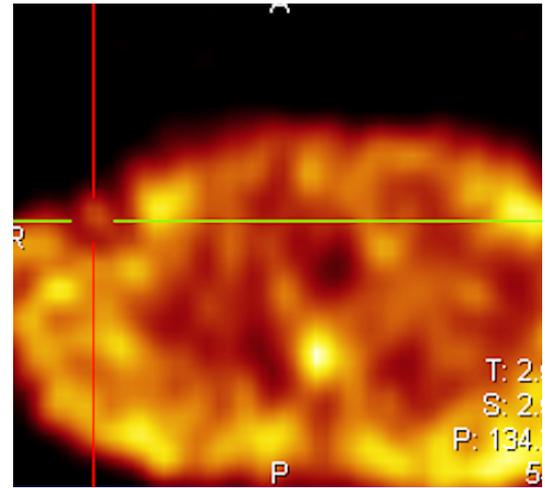


Рис.14Г.

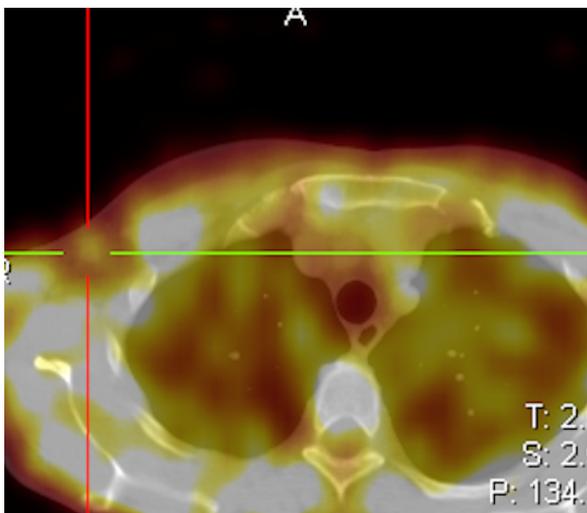


Рис.14Д.

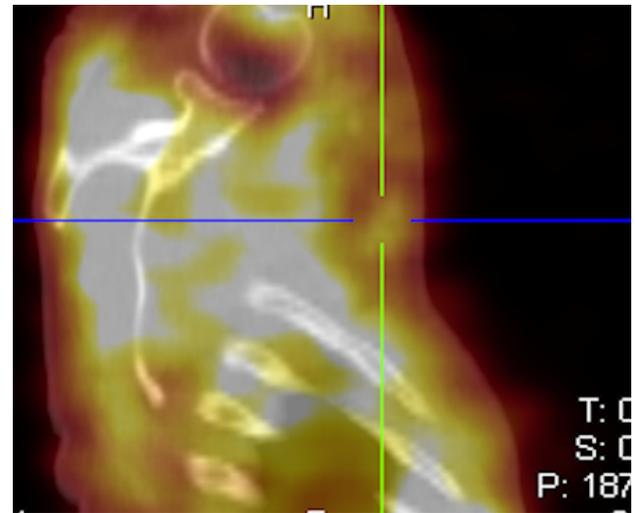


Рис.14Е.

Рис.14.А-Е. Больная РМЖ, 35 лет. Рак левой молочной железы при КТ на фоне железистой ткани опухолевый узел (указан стрелкой) контурируется нечетко (А). При ОФЭКТ-КТ хорошо виден очаг патологической гиперфиксации РФП в ткани молочной железы размерами 25 мм (Б). Подозрительный на вторичное поражение округлый подмышечный ЛУ (стрелка) на КТ (В) размерами 13x13мм с солидной структурой без ворот. При ОФЭКТ (Г) в выявленном лимфоузле выраженная гиперфиксация РФП «^{99m}Tc-Технетрил». ОФЭКТ-КТ в аксиальной (Д) и сагиттальной (Е) проекции – хорошо виден указанный измененный подмышечный ЛУ. СБР=6 баллов. При гистологическом исследовании множественное (>2) метастатическое поражение подмышечных лимфатических узлов (рис.15).

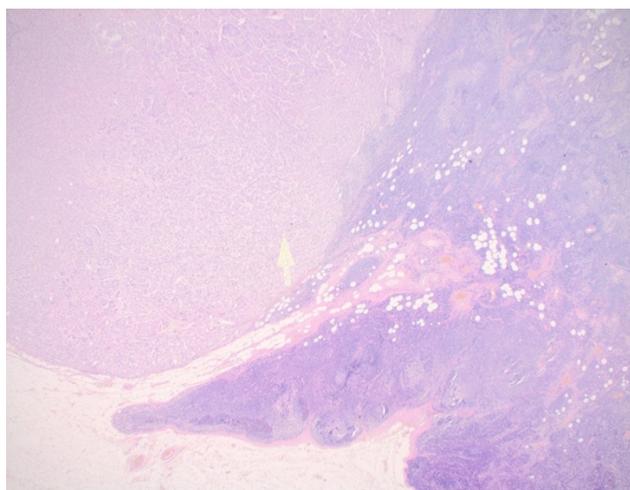


Рис.15. Та же больная РМЖ, 35 лет. Представлен фрагмент микропрепарата удаленного подмышечного лимфатического узла под микроскопом. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение x 40. В ткани лимфатического узла хорошо видны опухолевые клетки (стрелка). Заключение – метастатическое поражение.

3.2. ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов и индивидуализация лучевого лечения у больных РМЖ

3.2.1. Частота визуализации и анатомо-топографическая локализация сигнальных лимфатических узлов

В третьей группе, состоящей из 271 больных РМЖ, в 189 случаях было проведено ОФЭКТ-КТ исследование сигнальных лимфатических узлов с отечественным РФП «^{99m}Tc-Технефит». Исследования проводили по описанной в материалах и методах методике. На ОФЭКТ-КТ томограммах сигнальные лимфатические узлы были выявлены у 159 (84,1%) из 189 пациенток,

получивших РФП « ^{99m}Tc -Технефит». Наиболее часто они определялись у более молодых женщин, средний возраст которых составил $54,8 \pm 10,9$ лет. Средний возраст больных с отсутствием визуализации сигнальных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ томограммах составил $60,8 \pm 8,9$ лет. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$), см. рис.16.

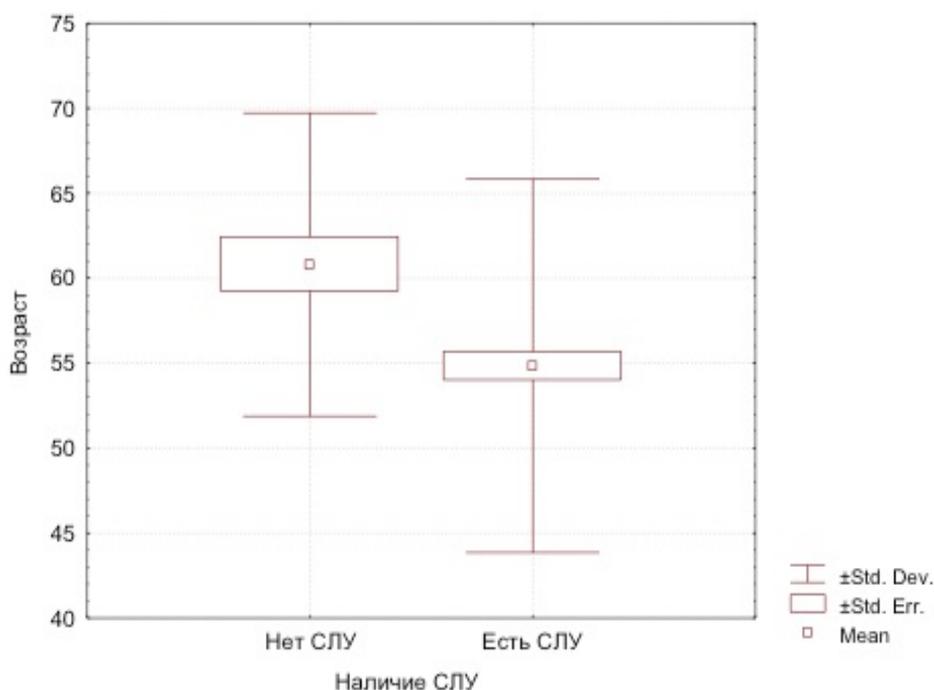


Рис.16. Возраст больных с отсутствием/наличием сигнальных лимфатических узлов (СЛУ) на ОФЭКТ-КТ томограммах

В среднем у каждой больной на ОФЭКТ-КТ томограммах с РФП « ^{99m}Tc -Технефит» определялось по два сигнальных лимфатических узла (минимум – 1, максимум – 5). Локализация первичной опухоли и частота выявления сигнальных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ томограммах представлены в табл.28.

Таблица 28

Частота выявления СЛУ на ОФЭКТ-КТ томограммах при различной локализации первичной опухоли в молочной железе

Локализация первичной опухоли	СЛУ не выявлены		СЛУ выявлены		Всего	
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
Наружные квадранты	25	19,5	103	80,5	128	67,7
Внутренние квадранты	4	8,5	43	91,5	47	24,9
Субареолярная область	1	7,1	13	92,9	14	7,4
Итого	30	15,9	159	84,1	189	100,0

Из табл. 28 видно, что при субареолярной локализации опухоли сигнальные лимфатические узлы визуализировались наиболее часто – 92,9% случаев. Однако, статистически достоверной разницы между локализацией опухоли в молочной железе и частотой визуализации последних найдено не было (табл. 29).

Таблица 29

Шансы визуализации СЛУ при различной локализации опухоли

Локализация первичной опухоли	Шанс выявить СЛУ	Отношения Шансов (OR)	Стандарт. Ошибка (SE)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	p
Субареолярная/ внутренняя	13,00/10,75	1,209	1,162	0,124	11,793	>0,05
Субареолярная/ наружная	13,00/4,120	3,155	1,061	0,394	25,267	>0,05
Внутренняя/ наружная	10,75/4,120	2,609	0,568	0,857	7,948	>0,05

*Примечание: ДИ (CI) – доверительный интервал

Следует отметить, что использование ОФЭКТ-КТ позволило не только выявить сигнальные лимфатические узлы, но и установить их анатомо-топографическую локализацию по группам (табл.30).

Таблица 30

ОФЭКТ-КТ локализация СЛУ по группам у больных, получивших
РФП «^{99m}Tc-Технефит» (n=159)

Анатомо-топографическая локализация СЛУ	Число наблюдений	
	абс.ч.	%
Подмышечные	145	91,2
Парастернальные	30	18,9
Внутримаммарные	7	4,4
*Подключичные (Апикальные)	8	5,0

Как видно, из табл. 30, наиболее часто сигнальные лимфатические узлы локализовались в подмышечной и парастеральной группах. Частота локализации и топография сигнальных лимфатических узлов в подмышечной области по выделенным подгруппам, а также лимфатических узлов, лежащих на грудной стенке вдоль латеральной грудной артерии, схематично представлены на рис.17. Подключичные лимфатические узлы рассматривали как апикальную подгруппу подмышечной группы.

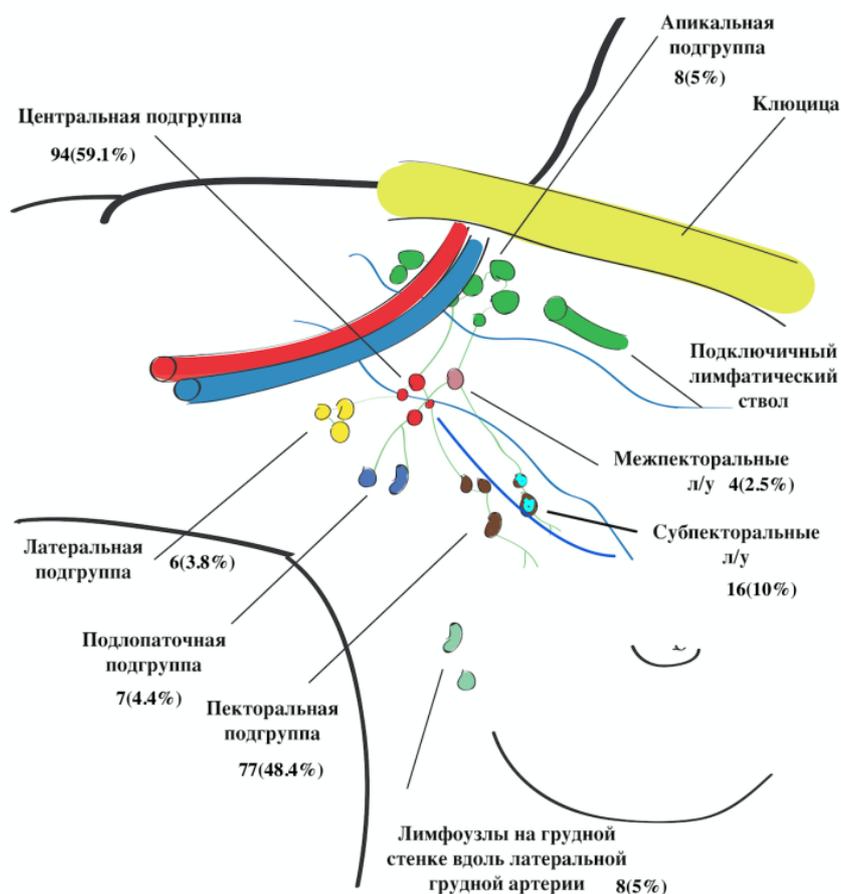


Рис.17. Частота локализация всех выявленных на ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc – Технефит» СЛУ в подмышечной области и на грудной стенке вдоль латеральной грудной артерии

На рис.17 показано все многообразие локализации сигнальных лимфатических узлов подмышечной области, визуализированных при ОФЭКТ-КТ исследовании с РФП «^{99m}Tc-Технефит». Так, наиболее часто сигнальные лимфатические узлы визуализировались в центральной – 94 (59,1%) и пекторальной – 77 (48,4%) подгруппах, реже они визуализировались в латеральной, подлопаточной и апикальной подгруппах - 21 (13,2%) случаев. Примечательно, что в целом локализация сигнальных лимфатических узлов на грудной стенке выявлена у 36 (22,6%) из 159 больных. К ним относились: апикальные лимфатические узлы – 8 (5%), субпекторальные – 16 (10%) и межпекторальные – 4 (2,5%) случаев, а также лимфатические узлы,

расположенные на грудной стенке вдоль латеральной грудной артерии – 8(5%) случаев. Необходимо отметить, что во всех этих случаях лимфатические узлы визуализировались совместно с сигнальными лимфатическими узлами, расположенными в центральной подгруппе подмышечных лимфатических узлов (рис.18).

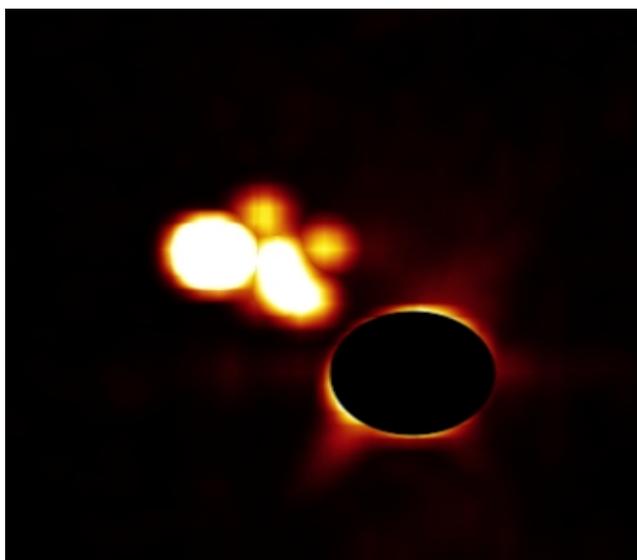


Рис.18А.

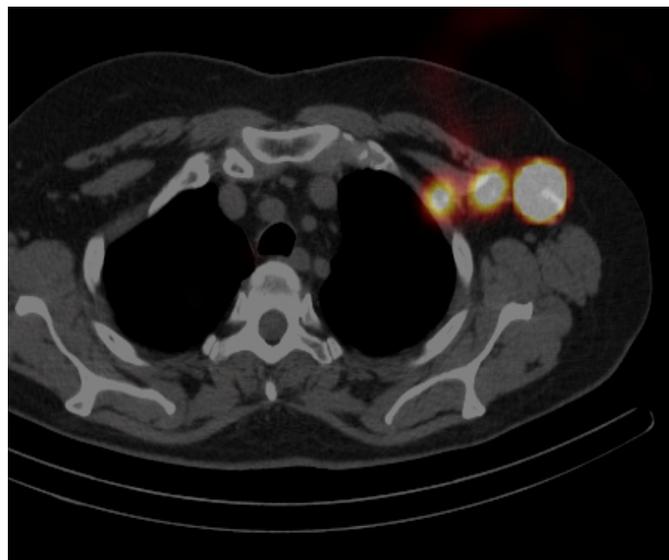


Рис.18Б.

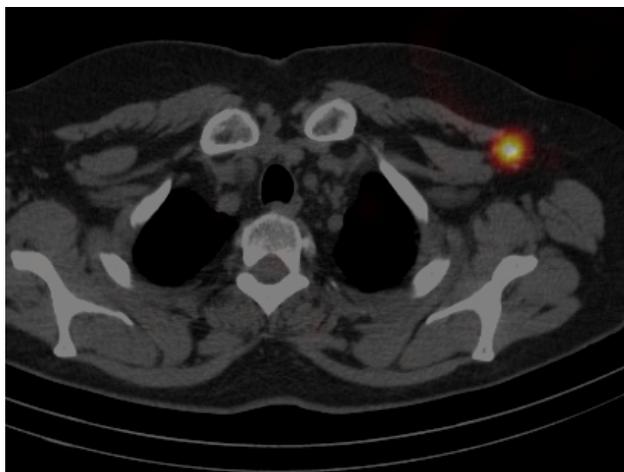


Рис.18В.

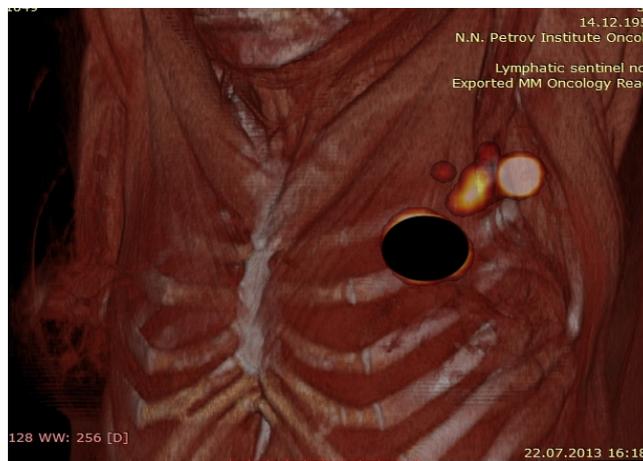


Рис.18Г.

Рис.18 (А-Г). Больная РМЖ, 60 лет. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм СЛУ после интратуморального введения отечественного коллоидного РФП «^{99m}Tc - Технефит». А – определяется четыре СЛУ в подмышечной области. Б - хорошо видна локализация выявленных СЛУ по подгруппам: центральный, пекторальный и субпекторальный лимфатические узлы представлены слева направо. В – определяется четвертый пекторальный СЛУ. Г – трехмерная визуализация выявленных СЛУ.

Примеры различной локализации подмышечных сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ, выявленных нами при ОФЭКТ-КТ исследовании с РФП «^{99m}Tc-Технефит» представлены на (рис.19-20).

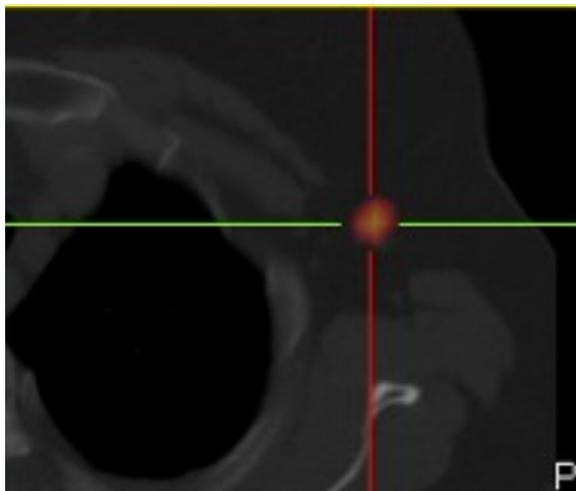


Рис. 19А.

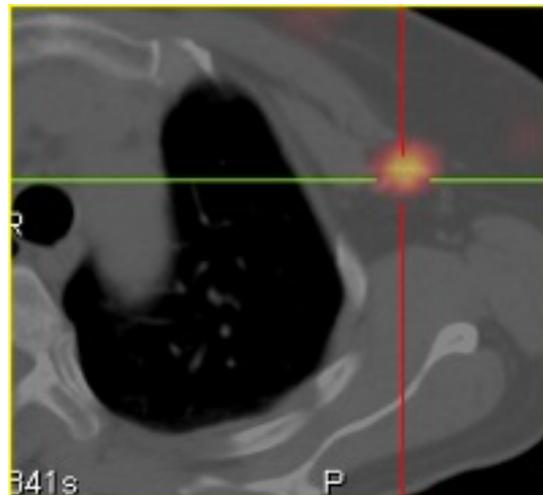


Рис.19Б.

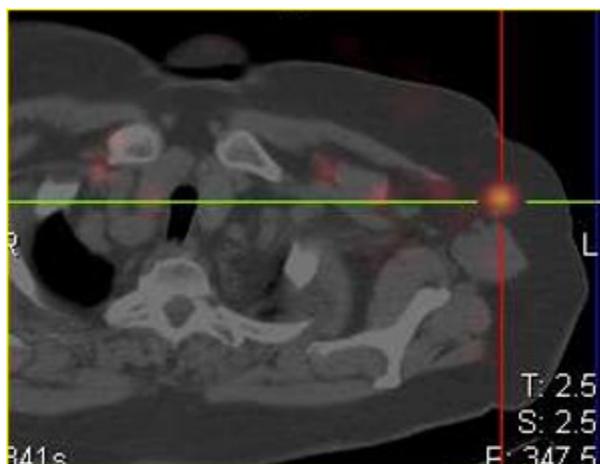


Рис.19В.

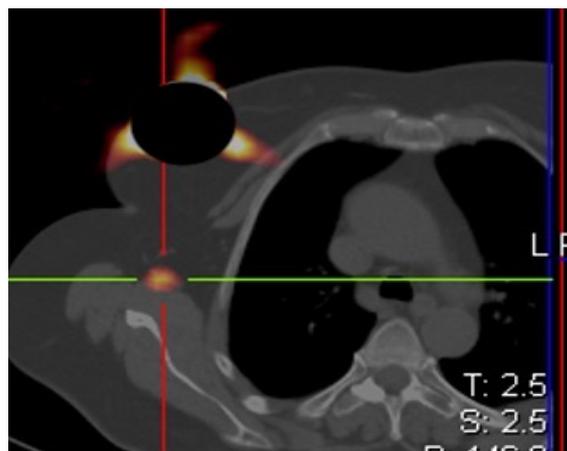


Рис.19Г.

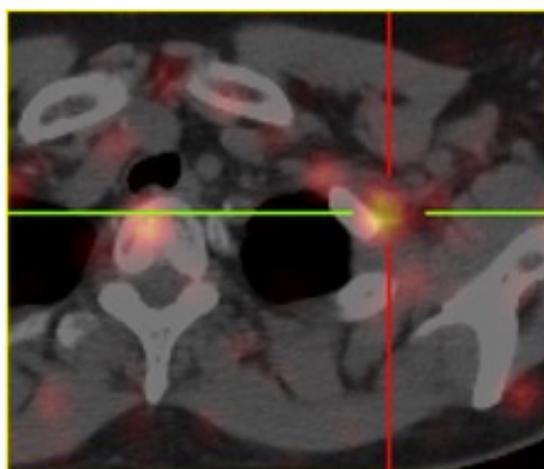


Рис.19 Д.

Рис.19А-Д. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм подмышечных СЛУ у больных РМЖ после интратуморального введения отечественного коллоидного РФП «^{99m}Tc-Технефит». Место введения РФП маскировано. Расположение выявленных СЛУ: центральная подгруппа (А), пекторальная подгруппа (Б), латеральная подгруппа (В), подлопаточная (Г), апикальная (Д).

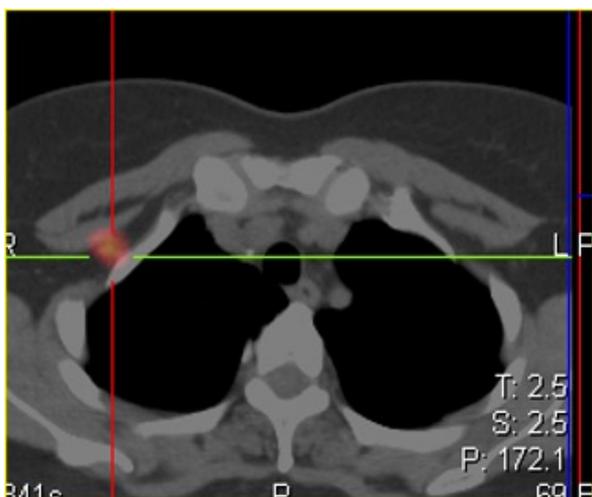


Рис.20А.

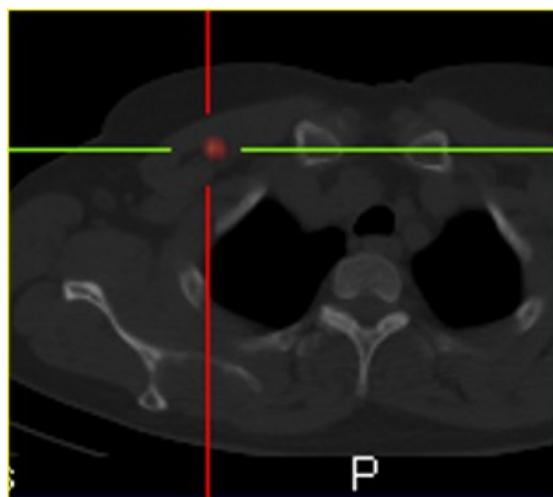


Рис.20Б.

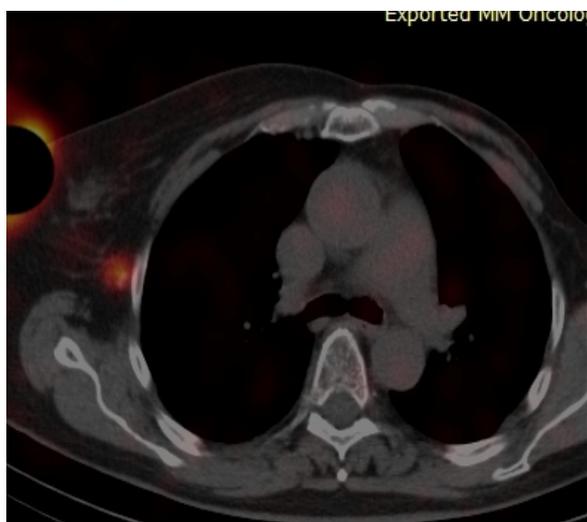


Рис.20В.

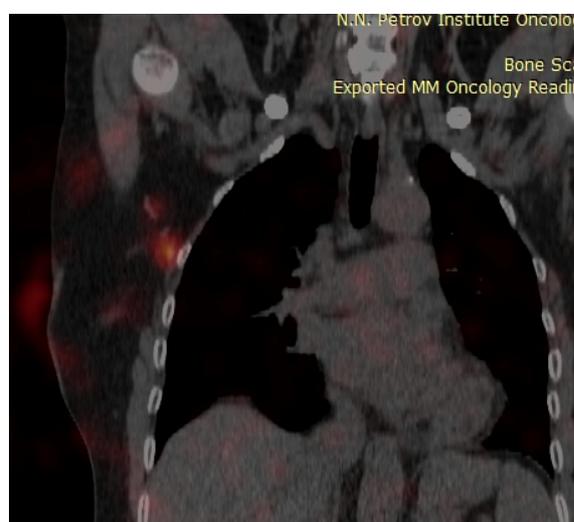


Рис.20Г.

Рис. 20. А-Г. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм СЛУ у больных РМЖ после интратуморального введения отечественного коллоидного РФП «^{99m}Tc-Технефит». Расположение выявленных СЛУ: субпекторально (А), межпекторально (Б). СЛУ, расположенный на грудной стенке вдоль латеральной грудной артерии на уровне бокового отрезка III ребра, показан в аксиллярной (В) и коронарной плоскости (Г).

Парастернальные сигнальные лимфатические узлы, выявленные нами у 30 (18,9%) больных, располагались в межреберных промежутках у края грудины на уровне передних отрезков II–IV ребер. В подавляющем большинстве случаев, а именно 26 (87%) наблюдений, они визуализировались совместно с подмышечными лимфатическими узлами. Изолировано парастернальные сигнальные лимфатические узлы определялись лишь у 4 (2,5%) пациенток.

Анализ расположения первичной опухоли в молочной железе и частоты визуализации парастернальных сигнальных лимфатических узлов показал, что лимфоотток в парастернальную область определялся как при внутренней, так и при наружной локализации неопластического процесса (табл.37). Вместе с тем частота выявления парастернальных лимфатических узлов достоверно различна по критериям хи-квадрат $p=0,00015$ и Фишера $p=0,00011$. Так, частота визуализации парастернальных сигнальных лимфатических узлов при внутренней локализации опухоли оказалась в 3,1 раза выше, чем при наружной (шансы в 4,5 раза выше). Отношение шансов OR при сравнении частот выявления СЛУ при внутренней и наружной локализации опухоли составляет 4,53 (95% ДИ 1,95–10,52). Следует отдельно отметить, что при субареолярной/центральной локализации первичной опухоли лимфооттока в парастернальные сигнальные лимфатические узлы нами выявлено не было (табл. 31 и 32).

Таким образом, у больных РМЖ при различной локализации первичной опухоли в молочной железе использование ОФЭКТ-КТ с отечественным РФП «^{99m}Tc-Технефит» дает возможность не только выявить сигнальные лимфатические узлы, но и установить их точную анатомо-топографическую

локализацию по группам и подгруппам, включая расположение в парастеральной области (18,9%) и на грудной стенке (22,6%). Парастеральные сигнальные лимфатические узлы в 3,1 раза чаще выявлялись при внутренней локализации опухоли в молочной железе ($p < 0,001$) и не определялись при центральной/субареолярной локализации.

Таблица 31

Локализация первичной опухоли у больных РМЖ и частота ОФЭКТ-КТ визуализации парастеральных СЛУ с РФП « ^{99m}Tc -Технефит»

Локализация опухоли в молочной железе	Число больных n	Парастеральные СЛУ выявлены		Парастеральные 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	

Таблица 32

Шансы визуализации парастеральных СЛУ с РФП « ^{99m}Tc -Технефит» при внутренней и наружной локализации первичной опухоли в молочной железе

Локализация опухоли в молочной железе	Шанс выявить сигнальные л/у	Отношения Шансов (OR)	Стандарт. Ошибка (SE)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	p
Внутренние/ наружные	0,654/0,144	4,527	0,430	1,947	10,525	<0,05

3.2.2. Взаимосвязь между топографией сигнальных лимфатических узлов и величиной суммарной поглощенной дозы в зоне их расположения при постоперационном облучении оставшейся ткани молочной железы

Для изучения взаимосвязи между топографией сигнальных лимфатических узлов и величиной суммарной поглощенной в них дозы было проведено моделирование различных технологий постоперационной лучевой терапии на оставшуюся ткань молочной железы. Для моделирования были использованы данные дозиметрического планирования, выполненные у 10 больных ранним РМЖ. Полученные при ОФЭКТ-КТ визуализации с РФП «^{99m}Tc-Технефит» данные о локализации сигнальных лимфатических узлов (все основные подгруппы подмышечной зоны) переносились в планирующую систему как отдельные области интереса. Анализ дозиметрических планов, сформированных для дистанционного облучения оставшейся ткани молочной железы с помощью стандартных тангенциальных полей, показал различную лучевую нагрузку на сигнальные подмышечные лимфатические узлы в зависимости от их расположения (табл. 33). Из представленных данных видно, что в проекции сигнальных лимфатических узлов центральной и субпекторальной подгрупп, а также лимфатических узлов, расположенных у края грудной стенки на уровне III и IV ребер, расчетная суммарная поглощенная доза не превышала 4,8 Гр, то есть была значительно ниже тумороцидной. В области лимфоузла Зоргиуса, представляющего пекторальную группу подмышечных лимфатических узлов, у двух больных суммарная поглощенная доза составила 46,6 Гр и 52,1 Гр, а в оставшихся 8 случаях не превысила 25,5 Гр. В области сигнальных лимфатических узлов, расположенных в латеральной подгруппе, у одной больной расчетная суммарная поглощенная доза составила 53 Гр, а в оставшихся 9 случаях – не превысила 2,7 Гр. При локализации сигнальных лимфоузлов в межпекторальной области расчётная суммарная поглощенная доза составила у одной пациентки 42,5 Гр, а у оставшихся 9 – не превысила 33,3 Гр.

Таблица 33

Величина суммарной дозы, поглощенной подмышечными СЛУ различной локализации при использовании стандартных тангенциальных полей, сформированных для облучения оставшейся ткани молочной железы

№	Локализация сигнальных лимфатических узлов							Легкое V20Гр %
	Центр. а.ч. (%)	Пектор. а.ч. (%)	Суб. II а.ч (%)	Гр. III а.ч. (%)	Гр. IV а.ч (%)	Межп. а.ч (%)	Лат. а.ч. (%)	
1 (N)	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,)	2,6
2 (M)	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
3 (L)	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
4 (C)	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
5 (MA)	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
6 (R)	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
7 (T)	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
8(Z)	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%
9 (A)	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
10 (MI)	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)	1,4

*Центр. – сигнальные лимфатические узлы, расположенные в центральной подгруппе подмышечной группы;

Пектор. – сигнальные лимфатические узлы, расположенные в пекторальной подгруппе подмышечной группы (лимфатический узел Зоргиуса);

Суб. II – сигнальные лимфатические узлы, расположенные субпекторально (уровень II ребра);

Гр. III – сигнальные лимфатические узлы на грудной стенке (уровень III ребра);
Гр IV – сигнальные лимфатические узлы, расположенные на грудной стенке на уровне IV ребра;

Межп. – сигнальные лимфатические узлы, расположенные межпекторально;

Лат. – сигнальные лимфатические узлы, расположенные в латеральной подгруппе подмышечной группы;

Легкое – относительный объем легочной ткани, получившей дозу более 20 Гр.

а.ч. – абсолютное число суммарной поглощенной дозы в Гр.а.ч.;

% – поглощенная доза в процентах от рекомендуемой тумороцидной дозы 50

Гр.

Таким образом, приведенные в табл.33 данные указывают на то, что при лучевой терапии раннего рака молочной железы после органосохраняющих оперативных вмешательств с использованием стандартных тангенциальных радиационных полей подведенная суммарная доза на зону расположения сигнальных лимфатических узлов значительно ниже тумороцидной дозы. С учетом этой полученной информации нами далее была изучена взаимосвязь между локализацией сигнальных лимфатических узлов относительно границ, так называемых, расширенных тангенциальных полей. Величина суммарной дозы, поглощенной сигнальными подмышечными лимфатическими узлами различной локализации при использовании расширенных тангенциальных полей, сформированных для облучения оставшейся ткани молочной железы, представлена в табл. 34. Так же, как и в предыдущем случае, были выявлены существенные отличия в радиационной нагрузке на сигнальные лимфатические узлы различной локализации. Как показали результаты моделирования облучения с помощью расширенных тангенциальных полей суммарная поглощенная доза на сигнальные лимфатические узлы, локализованные в субпекторальной, межпекторальной и пекторальной подгруппах, оказалась выше 40 Гр во всех наблюдениях. Таким образом, суммарная поглощенная сигнальными лимфатическими узлами доза была достаточной для эрадикации в них субклинических опухолевых очагов. В центральной и латеральной

подгруппах сигнальных подмышечных лимфатических узлов расчётная поглощенная доза в четырех случаях составила 40 Гр, 35,8 Гр, 31 Гр и 26,2 Гр. Следует особо отметить, что, несмотря на увеличение границ расширенных тангенциальных полей, объемы облученного легкого в суммарной дозе 20 Гр и выше только в одном случае составили 19%, а в остальных 9 наблюдениях – не превысили 13%.

Вместе с тем даже при использовании расширенных тангенциальных полей облучение сигнальных лимфатических узлов, расположенных на грудной стенке на уровне III и IV ребер в суммарной дозе более 40 Гр, оказалось возможным только в трех случаях. В оставшихся 7 наблюдениях расчетная суммарная доза, поглощенная лимфатическими узлами этой локализации, не превысила 25,9 Гр.

Таким образом, полученные данные показывают, что суммарная доза поглощенная, в сигнальных лимфатических узлах, как при использовании стандартных, так и расширенных тангенциальных радиационных полей, существенно зависит от их топографии, которая может быть установлена с помощью ОФЭКТ-КТ исследования после интратуморального введения коллоидного РФП «^{99m}Tc-Технефит». Облучение молочной железы с применением расширенных тангенциальных полей позволяет подвести тумороцидную дозу к сигнальным лимфатическим узлам, расположенным в центральной, пекторальной, латеральной, суб- и межпекторальной области без значимого риска повреждения прилежащих отделов легкого (рис. 21А-Б). Вместе с тем, при расположении сигнальных лимфоузлов на грудной стенке, уровень III и IV ребер, облучение сигнальных лимфатических узлов в тумороцидной дозе достигнуть не удастся. В тех случаях, когда постоперационная лучевая терапия предполагает облучение сигнальных лимфатических узлов на грудной стенке – уровень III и IV ребер, необходимо использовать более сложные технологии облучения, например проведение лучевой терапии, модулированной по интенсивности (IMRT). Необходимо отметить, что ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов с

применением отечественного коллоидного РФП «^{99m}Tc-Технефит», позволяет определить индивидуальную топографию последних и, в каждом отдельном случае, создает благоприятные условия для планирования облучения оставшейся ткани молочной железы и сигнальных лимфатических узлов, которые имеют высокий риск опухолевого поражения.

Таблица 34

Величина суммарной дозы, поглощенной подмышечными СЛУ различной локализации при использовании расширенных тангенциальных полей, сформированных для облучения оставшейся ткани молочной железы

№	Локализация сигнальных лимфатических узлов							Легкое V20Гр в %
	Центр. а.ч. (%)	Пектор. а.ч. (%)	Суб. II а.ч. (%)	Гр. III а.ч. (%)	Гр. IV а.ч. (%)	Межп. а.ч. (%)	Лат. а.ч. (%)	
1 (N)	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)	6,7
2 (M)	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)	12,9
3 (L)	45,9 (91,8)	50,4 (100,8)	44 (88)	3,2 (6,4)	3,1 (6,2)	50,1 (100,2)	31,0 (62)	13,4
4 (C)	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(MA)	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)	6,2
6 (R)	42,7 (85,4)	49 (98)	49,4 (98,8)	41,8 (83,6)	10,3 (20,6)	52 (104)	40,8 (81,2)	9,8
7 (T)	48,5 (91,6)	53,1 (106,2)	46,2 (92,4)	8,3 (16,6)	19,1 (38,2)	50,2 (100,4)	42,8 (85,6)	13
8(Z)	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 (A)	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)	11,5
10(MI)	47,8 (95,6)	52,5 (105)	43,4 (86,8)	17,5 (35)	8,0 (16)	51,7 (103,4)	26,2 (52,4)	8,2

*Центр. – сигнальные лимфатические узлы, расположенные в центральной подгруппе подмышечной группы; Пектор. – сигнальные лимфатические узлы,

расположенные в пекторальной подгруппе подмышечной группы (лимфатический узел Зоргиуса); Суб. II – сигнальные лимфатические узлы, расположенные субпекторально (уровень II ребра); Гр. III – сигнальные лимфатические узлы на грудной стенке (уровень III ребра); Гр IV – сигнальные лимфатические узлы, расположенные на грудной стенке на уровне IV ребра; Межп. – сигнальные лимфатические узлы, расположенные межпекторально; Лат. – сигнальные лимфатические узлы, расположенные в латеральной подгруппе подмышечной группы; Легкое – относительный объем легочной ткани, получившей дозу более 20 Гр; а.ч. – величина суммарной поглощенной дозы в Гр; % – поглощенная доза в процентах от рекомендуемой опухолецидной дозы в 50 Грей.

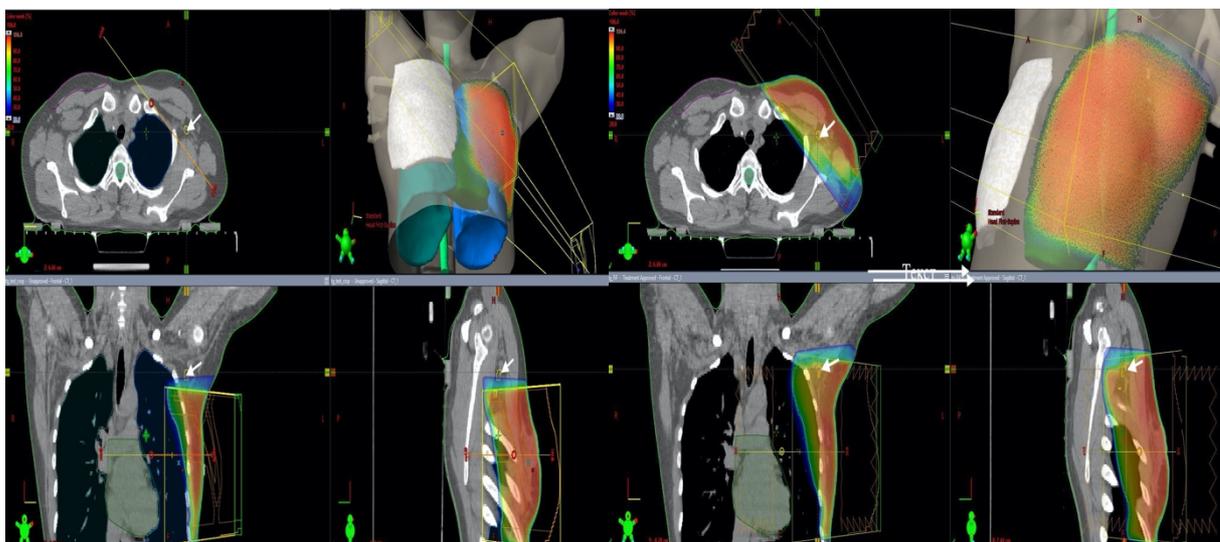


Рис.21А

Рис.21Б

Рис.21А-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 СЛУ, расположен у края поля облучения (стрелка). Расчетная суммарная поглощенная доза в СЛУ не соответствует опухолецидным значениям (<50Гр). 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 соответствует опухолецидным значениям (> 50 Гр).

3.2.3. Сравнительный анализ результатов использования отечественных РФП: «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m}Tc-Нанотех» при ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов

Отдельно изучены сравнительные возможности ОФЭКТ-КТ при визуализации сигнальных лимфатических узлов с другими РФП, имеющими различные размеры частиц. Для этого у 132 больных инвазивным РМЖ и клинической стадией T1-T2N0 (сравнительная подгруппа) было выполнено ОФЭКТ-КТ исследование с отечественными РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит». Распределение больных в подгруппе было следующим: «^{99m}Tc-Нанотех» – 41 (31,1%); РФП «^{99m}Tc-Алотех» – 41(31,1%) и РФП «^{99m}Tc-Технефит» – 50 (37,9%) пациенток. Средний возраст составил 54,95±11,8 года (минимум – 30 лет; максимум – 80 лет). Возраст, размеры и локализация первичной опухоли в молочной железе у больных, представлены в табл. 35 и табл. 36.

Таблица 35

Возраст и размеры опухоли у больных, получивших различные РФП

Показатели	РФП ^{99m} Tc- Нанотех №1			РФП ^{99m} Tc- Алотех №2			РФП ^{99m} Tc-Технефит №3			p
	Mean	SE	Med	Mean	SE	Med	Mean	SE	Med	
Возраст больных(лет)	54,22	1,70	55,0	54,29	2,01	51,0	56,1	1,66	57,5	p _{1,2} =0,978 p _{1,3} =0,536 p _{2,3} =0,580
Макс размер (мм)	18,0	1,72	15,0	18,15	1,17	17,0	21,66	1,04	20,0	p _{1,2} =0,944 p _{1,3} =0,063 p _{2,3} =0,028
Мин. размер (мм)	14,39	1,3	11,0	14,07	0,92	13,0	17,56	0,84	18,0	p _{1,2} =0,842 p _{1,3} =0,037 p _{2,3} =0,007

Mean – среднее арифметическое, SE – средняя ошибка, Med – Медиана

Таблица 36

Локализация первичной опухоли у больных РМЖ, у больных, получивших различные РФП

Локализация первичной опухоли	РФП ^{99m} Tc- Нанотех		РФП ^{99m} Tc- Алотех		РФП ^{99m} Tc- Технефит		Р
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%	
Наружные квадранты	21	51,22	20	48,78	24	48,00	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
Внутренние квадранты	11	26,83	11	26,83	14	28,00	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
Центральная/ Субареолярная область	9	21,95	10	24,39	12	24,00	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} >0,05
Итого	41	31,06	41	31,06	50	37,88	

Как видно, из табл. 35–36, анализируемые больные с разными РФП были сопоставимы по возрасту, вместе с тем, между группами имелись незначительные различия, например, по размерам первичной опухоли. Так, размеры первичной опухоли у больных с РФП «^{99m}Tc-Технефит» были статистически достоверно больше, чем в группах больных с РФП «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Нанотех». В то же время локализация новообразований в молочных железах была сопоставима, в этом статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p > 0,05$), табл. 36.

Частота визуализации сигнальных лимфатических узлов при ОФЭКТ-КТ с препаратами РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит» составила 97,6, 95,0 и 96,0% соответственно. Подробно полученные данные

предоставлены в табл.37. В первую очередь необходимо отметить, что частота визуализации сигнальных лимфатических узлов при использовании РФП ^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит» в подгруппе сравнения (n=132) была существенно выше по сравнению с частотой визуализации сигнальных лимфоузлов у больных первой основной группы (n=189). В этой первой группе, состоящей из 189 больных РМЖ, частота визуализации сигнальных лимфатических узлов с РФП ^{99m}Tc-Технефит» составила 84,1%, что оказалось достоверно ниже, чем частота визуализации с любым РФП, использованным в группе сравнения (p <0,05). Однако, здесь необходимо уточнить тот факт, что частоту визуализации сигнальных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» у больных в группе сравнения не совсем корректно принимать во внимание, из-за произведенного нами искусственного отбора этих пациентов из первой основной группы больных (n=189) по возрасту, локализации и размерам первичной опухоли в молочной железе.

Таблица 37

Частота визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных на ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит»

ФЭКТ-КТ сигнальных лимфоузлов	РФП ^{99m} Tc- Нанотех		РФП ^{99m} Tc- Алотех		РФП ^{99m} Tc- Технефит		Итого		p
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Не выявлены	1	2,44	2	4,88	2	4,00	5	3,79	p>0,05
Выявлены	40	97,56	39	95,12	48	96,00	127	96,20	
Всего	41	31,06	41	31,06	50	37,88	132	100,0	

Примечательно, что, несмотря на отсутствие достоверной разницы по частоте визуализации сигнальных лимфатических узлов при использовании различных РФП в группе сравнения, их количество при использовании различных РФП существенно различалось (табл. 38).

Количество выявленных сигнальных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ у больных с РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит»

Показатели	РФП №1 -Нанотех			РФП №2- Алотех			РФП №3-Технефит			p
	Mean	SE	Med	Mean	SE	Med	Mean	SE	Med	
Общее Количество сигнальных л/у	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
Количество подмышечных сигнальных л/у	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
Количество парастеральных сигнальных л/у	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 ОФЭКТ-КТ исследовании больных с РФП «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Алотех» количество выявленных сигнальных лимфатических узлов было статистически достоверно выше, чем при использовании РФП «^{99m}Tc-Технефит» ($p < 0,0001$). Так, при использовании РФП «^{99m}Tc-Нанотех» в среднем у больной на ОФЭКТ-КТ определялось 2,76 лимфоузла, при применении РФП «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит» – 4,95 и 1,62 соответственно. Графически полученные данные представлены на рис. 22.

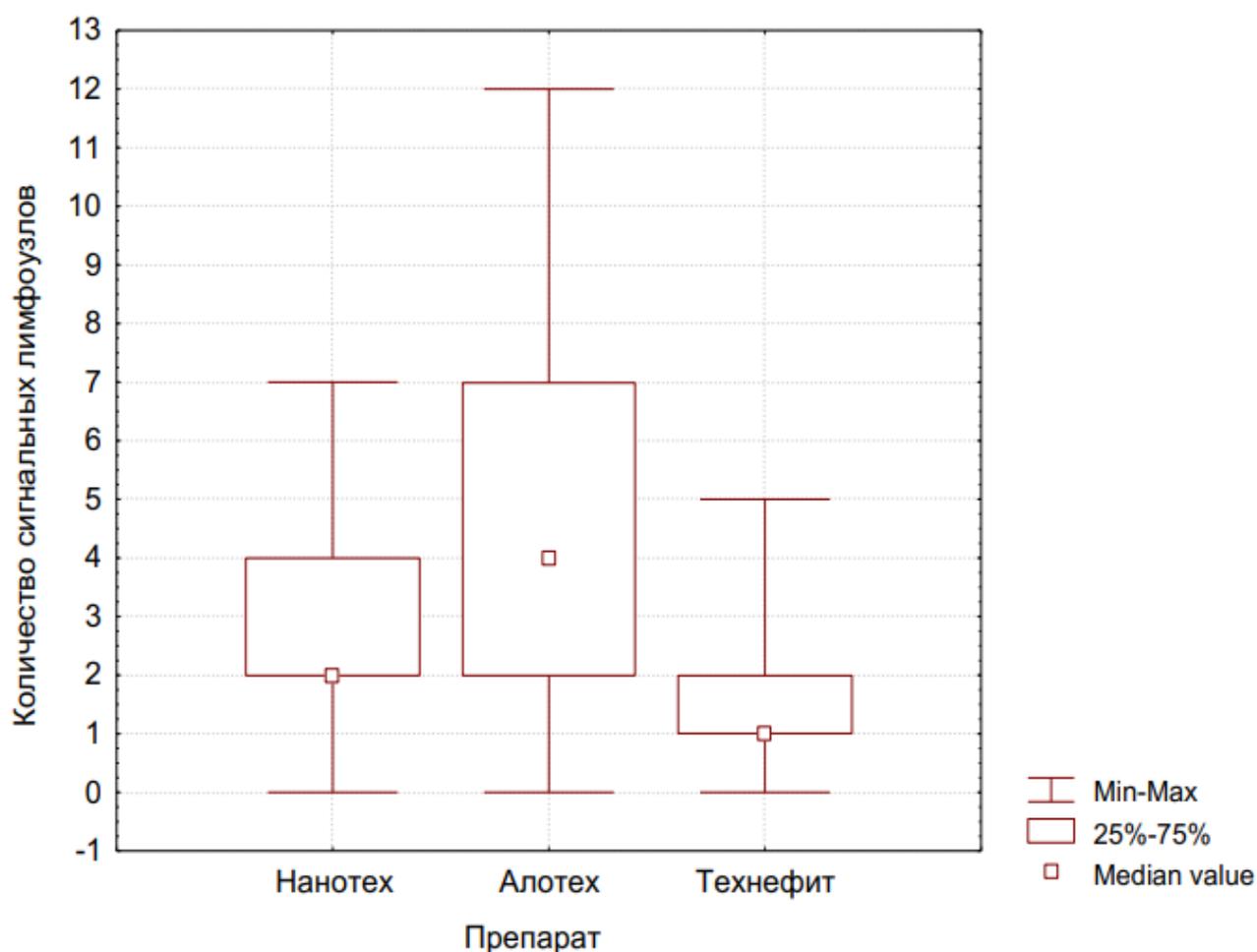


Рис.22. Количество выявленных сигнальных лимфатических узлов у больных при ОФЭКТ-КТ исследовании с отечественными РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит»

Локализация сигнальных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ у больных в подгруппе сравнения (n=132), получивших различные отечественные РФП: «^{99m}Tc Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m}Tc-Технефит», представлена в табл.39.

ОФЭКТ-КТ локализация сигнальных лимфатических узлов у больных с отечественными РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит»

Локализация сигнальных лимфатических узлов при ОФЭКТ-КТ исследовании		Количество больных в группах		p
		абс.ч.	%	
Подмышечные	^{99m} Tc-Нанотех	40	97,56	p >0,05
	^{99m} Tc-Алотех	37	90,24	
	^{99m} Tc-Технефит	48	96,0	
Парастернальные	^{99m} Tc-Нанотех	3	7,32	p <0,05
	^{99m} Tc-Алотех	10	24,39	
	^{99m} Tc-Технефит	4	8,0	
Внутримаммарные	^{99m} Tc-Нанотех	0	0	p >0,05
	^{99m} Tc-Алотех	3	7,32	
	^{99m} Tc-Технефит	2	4,0	
Подключичные	^{99m} Tc-Нанотех	10	24,39	p <0,001
	^{99m} Tc-Алотех	21	51,22	
	^{99m} Tc-Технефит	1	2,0	

Более детальную локализацию сигнальных лимфатических узлов по группам и подгруппам у обследованных больных с различными РФП проводили согласно представленной в материалах и методах классификации. Кроме этого, дополнительно была изучена локализация лимфатических узлов согласно хирургической классификации по Бергу, а также их расположение по отношению к грудной стенке. К лимфатическим узлам, локализованным на грудной стенке, относились апикальные, субпекторальные, межпекторальные лимфатические узлы, а также лимфатические узлы, расположенные вдоль латеральной грудной артерии.

ОФЭКТ-КТ локализация сигнальных лимфатических узлов у больных в подмышечной области представлена в табл. 40.

Таблица 40

Локализация сигнальных лимфатических узлов подмышечной области на
ОФЭКТ-КТ у больных с РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-
Технефит»

Визуализация лимфатических узлов при ОФЭКТ-КТ исследовании		Подмышечные сигнальные лимфатические узлы										Всего больных n (%)
		Центр.		Пектор.		Лат.		Подлопат.		Апикал.		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
РФП ^{99m} Tc- Нанотех	Есть	31	75,61	28	68,29	5	12,2	3	7,32	10	24,4	40 97,6%
	Нет	10	24,39	13	31,71	36	87,8	38	92,68	31	75,6	1 2,4%
	Итого	41 (100,0%)										
РФП ^{99m} Tc- Алотех	Есть	32	78,05	32	78,05	5	12,2	1	2,44	21	51,2	37 90,2%
	Нет	9	21,95	9	21,95	36	87,8	40	97,56	20	48,8	4 9,8%
	Итого	41 (100,0 %)										
РФП ^{99m} Tc- Технефит	Есть	37	74,0%	15	30,0	7	14,0	1	2,0	1	2,0	48 96,0%
	Нет	13	26,0	35	70,0	43	86,0	49	98,0	49	98,0	2 4,0%
	Итого	50 (100,0 %)										

Примечательно, что частота визуализации сигнальных лимфатических узлов в подмышечной зоне на ОФЭКТ-КТ у больных со всеми тремя изученными РФП была сопоставима ($p > 0,05$). Однако, при углубленном анализе были обнаружены существенные различия по частоте расположения последних на грудной стенке, а также по хирургическим уровням (табл. 41 и 42.).

Таблица 41

Локализация сигнальных лимфатических узлов на грудной стенке по данным
ОФЭКТ-КТ у больных с РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-
Технефит»

Визуализация ЛУ при ОФЭКТ-КТ исследовании		СЛУ на грудной стенке								Всего больных с СЛУ на грудной стенке n (%)	p
		Субпект.		Межпект.		Вдоль лат гр. артерии		Апикальн о			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
РФП ^{99m}Tc- Нанотех	Есть	10	24,4	1	2,4	3	7,3	10	24,4	16 (39,02%)	p <0,001
	Нет	31	75,6	40	97,6	38	92,7	31	75,6	25 (60,98%)	
	Итого	41 (100,0%)									
РФП ^{99m}Tc- Алотех	Есть	24	57,5	8	19,5	6	14,6	22	53,7	31 (75,61%)	p <0,001
	Нет	17	41,5	33	80,5	35	85,4	19	46,3	10 (24,39%)	
	Итого	41 (100,0 %)									
РФП ^{99m}Tc- Технефит	Есть	1	2,0	3	6,00	0	0	1	2,00	5 (10,0%)	p <0,001
	Нет	49	98,0	47	94,0	50	100, 0	49	98,0	45 (90,0%)	
	Итого	50 (100,0 %)									

Как видно из табл. 41, использование РФП «^{99m}Tc-Алотех», по сравнению с другими РФП, позволяет значительно чаще (более чем в два раза) выявить сигнальные лимфатические узлы, расположенные в субпекторальной, межпекторальной и апикальной областях, а также лимфатические узлы на грудной стенке вдоль латеральной грудной артерии. Наименьшее количество случаев визуализации сигнальных лимфатических узлов, расположенных на грудной стенке, было отмечено при использовании РФП «^{99m}Tc-Технефит».

Графически частота расположения лимфатических узлов на грудной стенке, в зависимости от вида использованного РФП, представлена на рис.23.

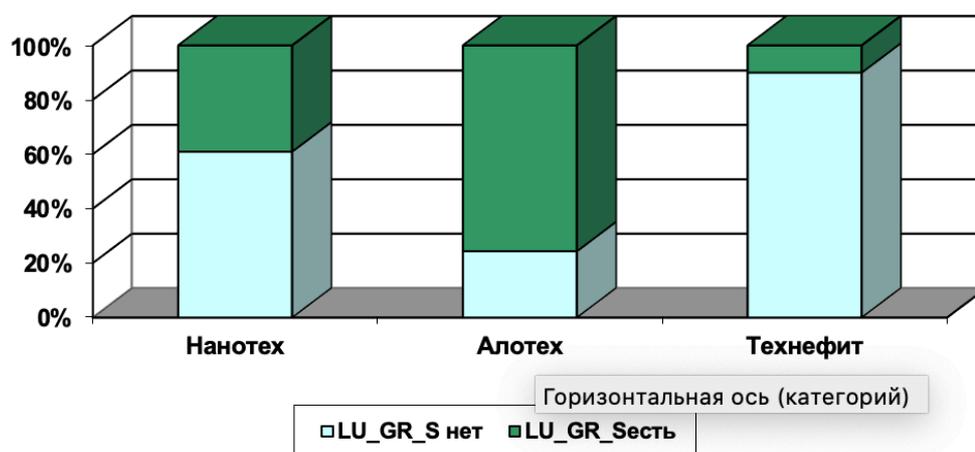


Рис. 23. Частота ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов на грудной стенке у больных с различными РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит»

*LU GR S нет – Не выявлено сигнальных лимфатических узлов на грудной стенке

*LU GR есть – Выявлены сигнальные лимфатические узлы на грудной стенке

Локализация лимфатических узлов по хирургическим уровням была различна и связана с видом РФП (табл. 42). Следует сказать, что в 7 из 132 случаев четко определить хирургический уровень расположения лимфатических узлов, визуализированных при ОФЭКТ-КТ исследовании, четко не удалось.

Расположение сигнальных лимфатических узлов в соответствии с хирургической классификацией по Бергу при ОФЭКТ-КТ исследовании с отечественными РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит»

Визуализация лимфатических узлов при ОФЭКТ-КТ исследовании		Локализация лимфатических узлов по хирургическим уровням								Всего больных n (%)	p
		I уровень		I+II уровень		I+II+III уровень		Не определено			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
РФП ^{99m} Tc-Нанотех	Есть	25	60,98	4	9,76	11	26,83	1	2,44	41 (31,06%)	p <0,001
РФП ^{99m} Tc-Алотех	Есть	8	19,51	8	19,51	21	51,22	4	9,76	41 (31,06%)	p <0,001
РФП ^{99m} Tc-Технефит	Есть	44	88,0	3	6,00	1	2,00	2	4,00	50 (37,88%)	p <0,001
Итого		77	58,33	15	11,36	33	25,00	7	5,30	132 (100)	

Графически локализация выявленных лимфатических узлов по хирургическим уровням (по Бергу) представлена на рис.24.

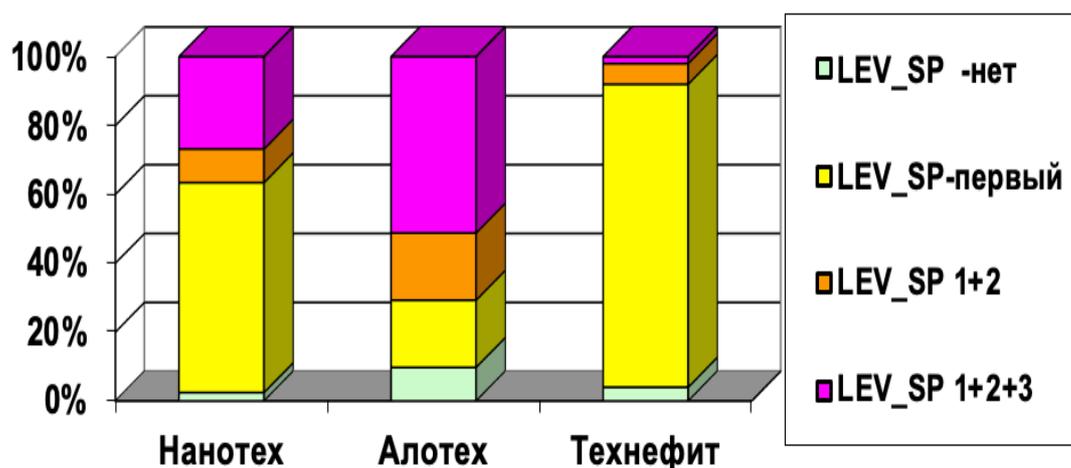


Рис.24. Частота локализации ЛУ на ОФЭКТ-КТ по хирургическим уровням (по Бергу)

*Примечание (к рис.24).

LEV_SP – уровень не установлен,

LEV_SP первый – первый уровень,

LEV_SP 1+2 – первый и второй уровни,

LEV_SP 1+2+3 – первый, второй и третий уровни.

При анализе частоты визуализации остальных групп сигнальных лимфатических узлов, также были выявлены существенные различия (см. табл. 45). Например, парастернальные сигнальные лимфатические узлы определялись достоверно чаще ($p < 0,05$) у больных с РФП «^{99m}Tc-Алотех», но статистически значимых различий между больными, которым вводили РФП «^{99m}Tc-Нанотех» или «^{99m}Tc-Технефит» обнаружено не было ($p > 0,05$). Частота визуализации парастернальных сигнальных лимфатических узлов, в зависимости от использованного РФП, представлена в табл. 43. Графически эти данные представлены на рис. 25.

Таблица 43

Частота визуализации парастернальных сигнальных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ у больных с отечественными РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит»

СЛУ на ОФЭКТ-КТ	РФП « ^{99m} Tc-Нанотех»		РФП « ^{99m} Tc-Алотех»		РФП « ^{99m} Tc-Технефит»		Итого	
	n	%	n	%	n	%		
Нет	38	92,68%	31	75,61%	46	92,00%	115	87,12%
Есть	3	7,32%	10	24,39%	4	8,00%	17	12,88%
Всего	41	31,06%	41	31,06%	50	37,88%	132	100,00%

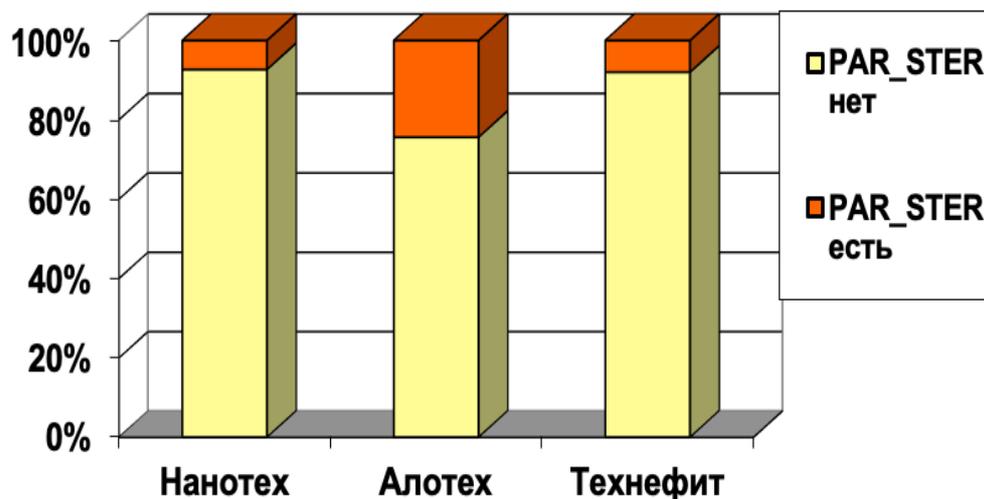


Рис.25. Частота визуализации парастеральных сигнальных лимфатических узлов на ОФЭКТ-КТ у больных с отечественными РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит»

*PAR STER нет – парастеральные сигнальные лимфатические узлы не выявлены;

PAR STER есть – парастеральные сигнальные лимфатические узлы выявлены

Схематично локализация всех выявленных лимфатических узлов при ОФЭКТ-КТ исследовании у больных с различными РФП представлена на рис.26.

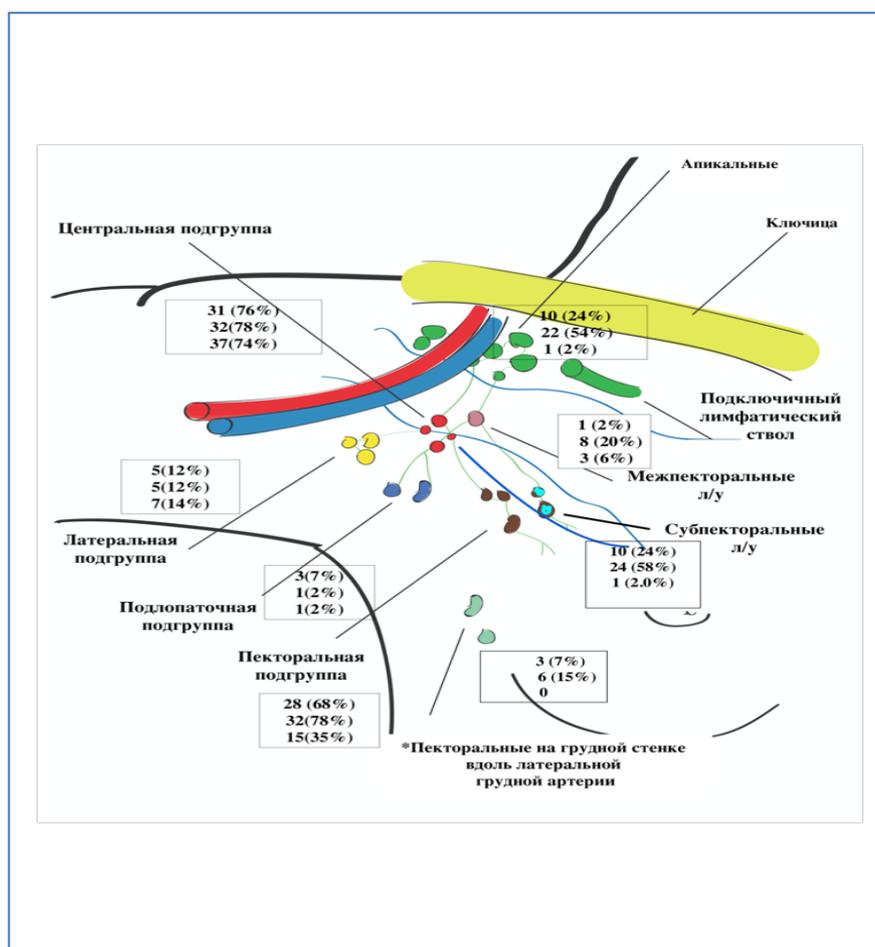


Рис. 26. Схема локализации выявленных лимфатических узлов у больных РМЖ по группам и подгруппам при использовании различных РФП. Абсолютные величины и частота локализации сигнальных лимфатических узлов в процентах при использовании РФП «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит» указаны сверху вниз соответственно

В целом необходимо отметить, что при анализе результатов ОФЭКТ-КТ исследования лимфатических узлов у больных с использованием различных отечественных лимфотропных РФП: «^{99m}Tc-Нанотех», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Технефит», были выявлены существенные статистически значимые различия по количеству визуализированных сигнальных лимфатических узлов, а также их топографии. При использовании РФП «^{99m}Tc-Алотех» отмечена существенно большая вариабельность их расположения, включая грудную

стенку, парастермальную зону и хирургические уровни по Бергу. Разница с другими РФП статистически достоверна и представлена в табл. 44.

Наиболее типичные ОФЭКТ-КТ томограммы сигнальных лимфатических узлов при использовании различных РФП: ^{99m}Tc -Нанотех», « ^{99m}Tc -Алотех» и « ^{99m}Tc -Технефит», приведены на рис.27–32.

Таблица 44

Топография СЛУ у больных РМЖ при ОФЭКТ-КТ исследовании с различными РФП: « ^{99m}Tc -Нанотех», « ^{99m}Tc -Алотех» и « ^{99m}Tc -Технефит»

Название РФП	Всего больных	Число больных СЛУ парастермально		p	Число больных СЛУ на грудной стенке		p
	n	n	%		n	%	
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	

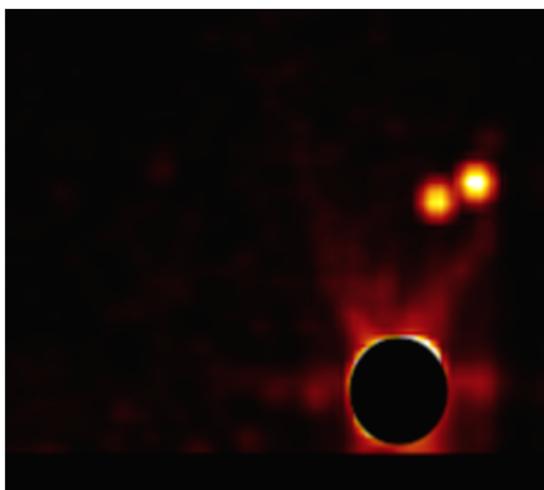


Рис.27А.

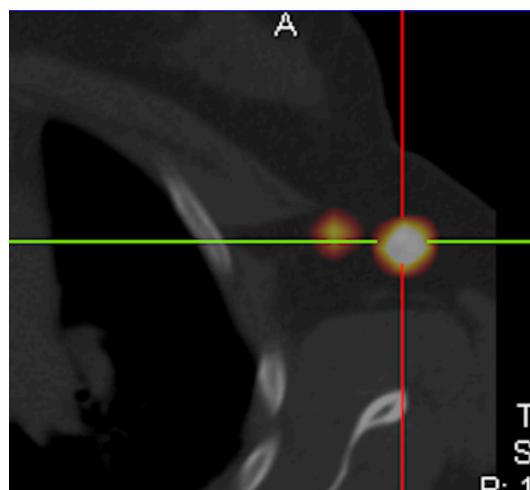


Рис.27Б.

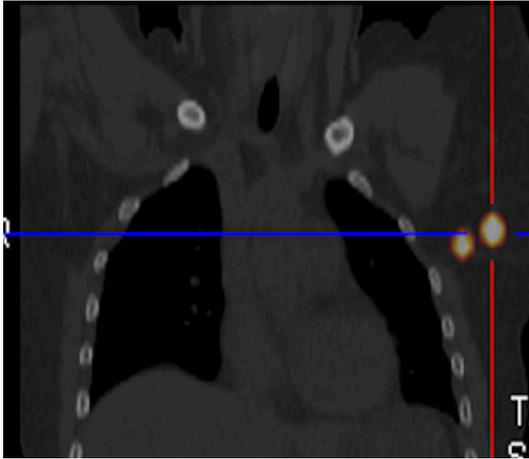


Рис.27В.

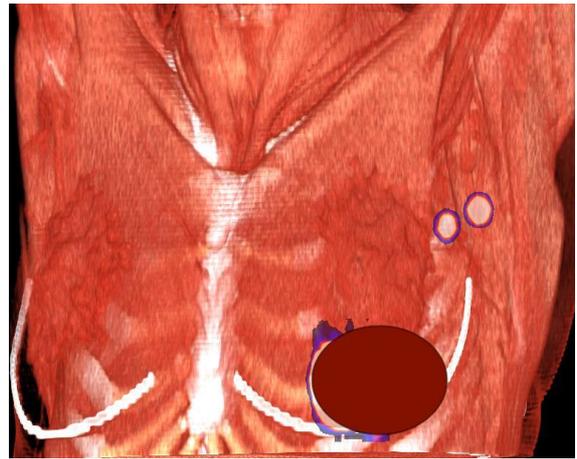


Рис.27Г.

Рис. 27 А-Г. Больная М. Рак левой молочной железы на границе наружных квадрантов. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм и 3D визуализации СЛУ после интратуморального введения РФП «^{99m}Tc-Технефит». На ОФЭКТ томограмме (А) определяется два сигнальных подмышечных лимфатических узла. На ОФЭКТ-КТ томограммах (Б-В) выявленные СЛУ расположены в центральной и пекторальной подгруппах подмышечной группы. На трехмерной реконструкции ОФЭКТ-КТ (Г) наглядно представлены два СЛУ, расположенных в подмышечной области. Место инъекции РФП в молочной железе маскировано черным

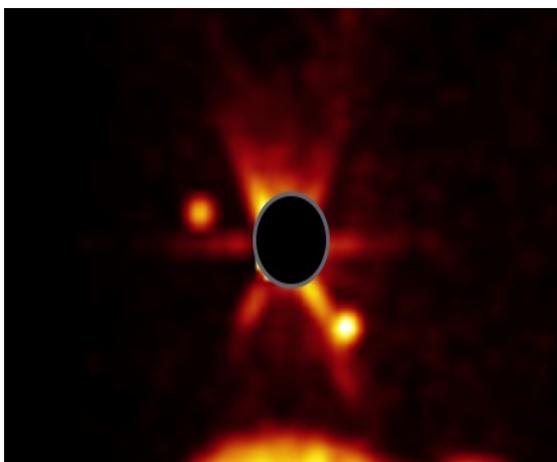


Рис.28А.

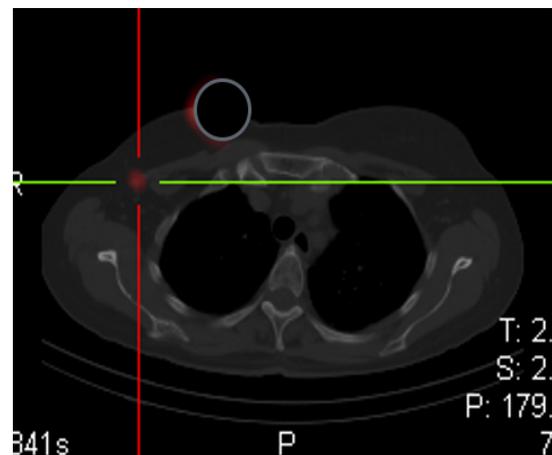


Рис.28Б.

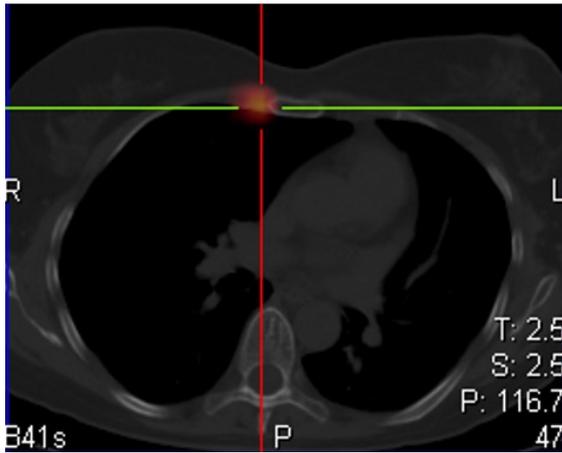


Рис.28В.



Рис.28Г.

Рис. 28 А-Г. Больная А. Рак верхневнутреннего квадранта правой молочной железы. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм и 3D визуализации СЛУ после интратуморального введения РФП «^{99m}Tc-Технефит». На ОФЭКТ определяется два СЛУ в проекции подмышечной и парастеральной зоны (место инъекции РФП маскировано черным). На ОФЭКТ-КТ выявленные СЛУ расположены в пекторальной подгруппе (Б) подмышечной группы (Зоргиус) и парастеральной зоне (В-Г). Место инъекции маскировано черным.



Рис.29А.

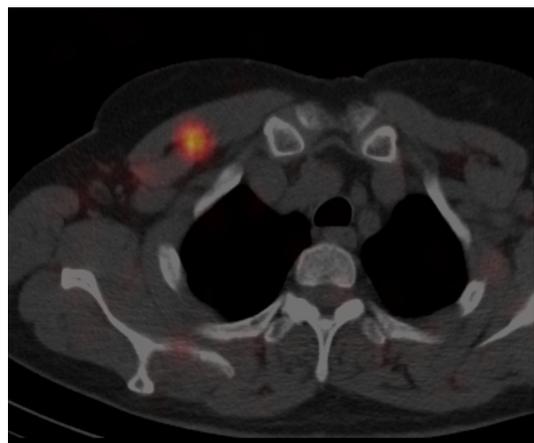


Рис.29Б

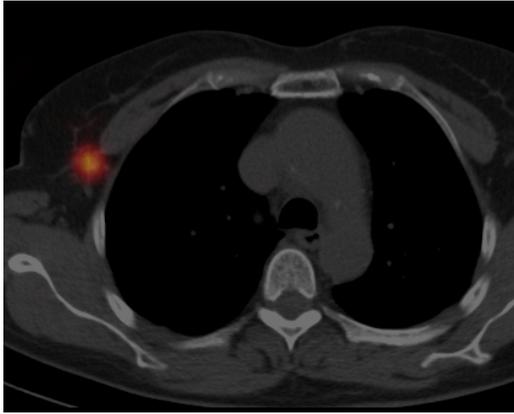


Рис.29В

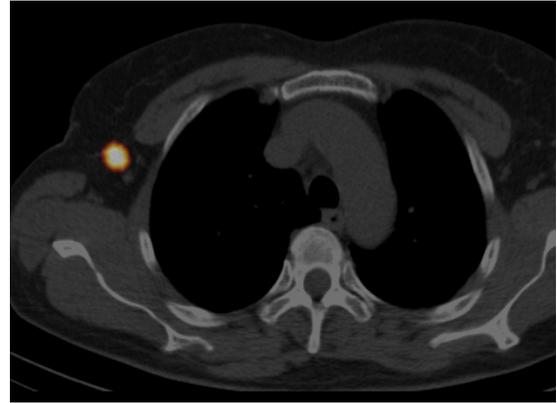


Рис.29Г



Рис.29 Д

Рис. 29 (А-Д). Больная Н. Рак наружного квадранта правой молочной железы. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм и 3D визуализации СЛУ после интратуморального введения РФП «^{99m}Tc-Нанотех». На ОФЭКТ (А) определяется три СЛУ в подмышечной области. На ОФЭКТ-КТ выявленные СЛУ расположены межпекторально (Б), центрально (В) и пекторально (Г). Трехмерная реконструкция (Д). Место инъекции РФП в молочной маскировано» черным.

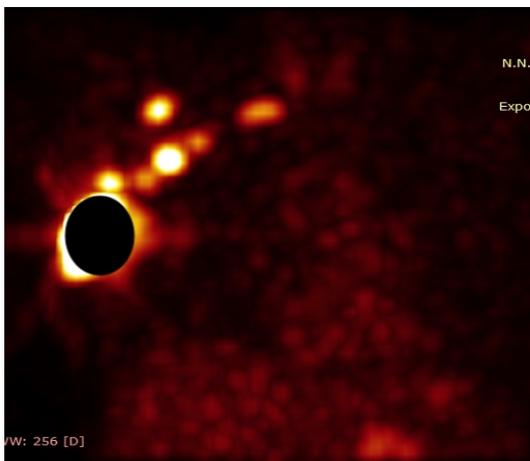


Рис.30А.

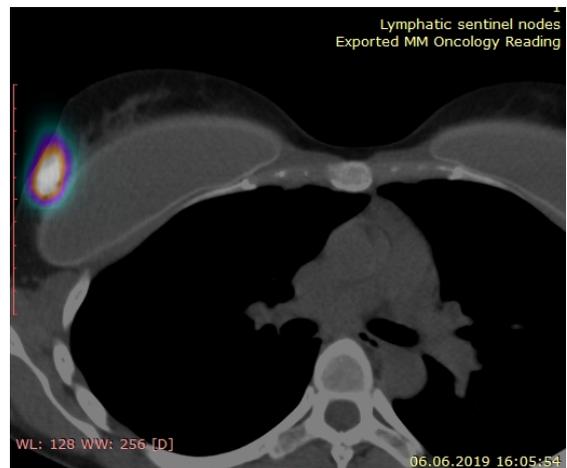


Рис.30Б.

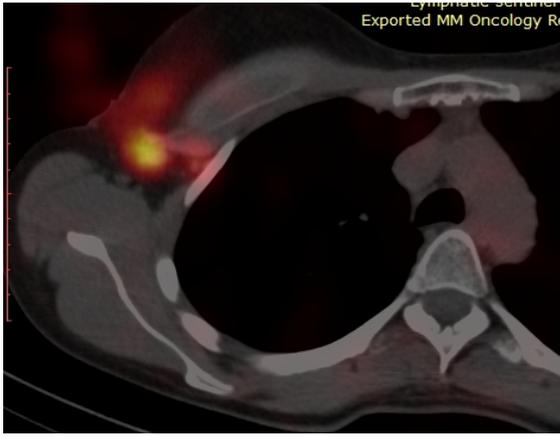


Рис.30В.

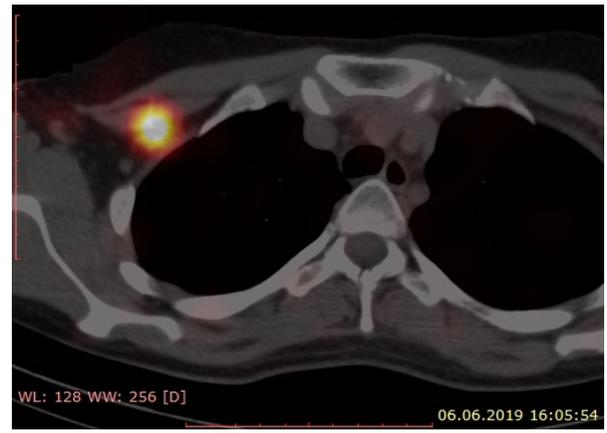


Рис.30Г.



Рис.30Д.



Рис.30Е.

Рис. 30 (А-Е). Больная С. Рак верхненаружного квадранта правой молочной железы. Импланты молочных желез. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм и 3D визуализации СЛУ в мягкотканном и костном окнах после интратуморального введения РФП «^{99m}Tc-Нанотех». На ОФЭКТ (А) определяется цепочка лимфатических узлов в проекции подмышечной, под/надключичной зон. Место введения РФП показано рис.29Б. Выявленные на ОФЭКТ-КТ лимфатические узлы расположены: пекторально (В) и субпекторально (Д). Расположение лимфатических узлов в над- и подключичной зоне хорошо визуализируется на трехмерных реконструкциях (Д-Е). Место инъекции РФП маркировано черным.

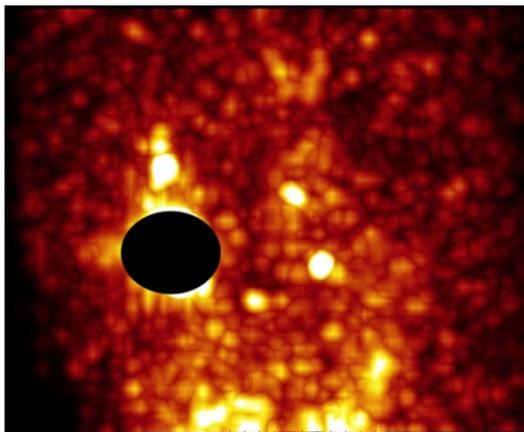


Рис.31А.

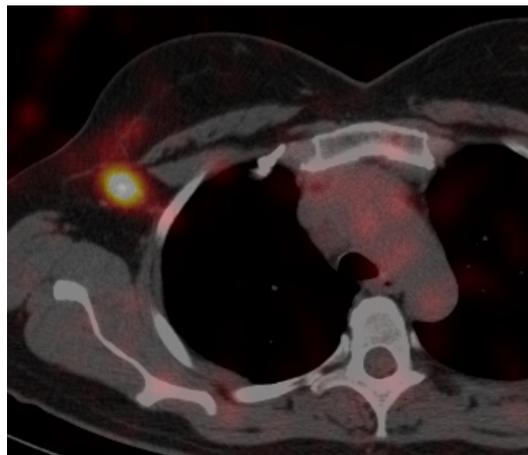


Рис.31Б

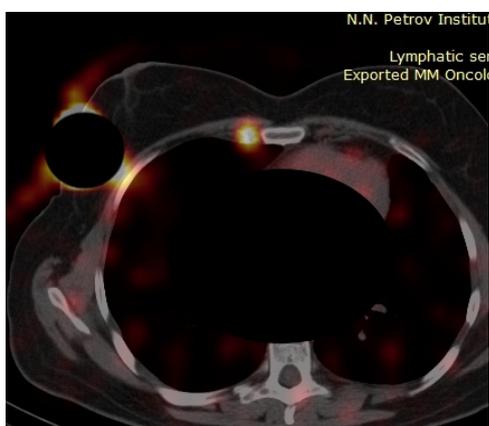


Рис.31В.

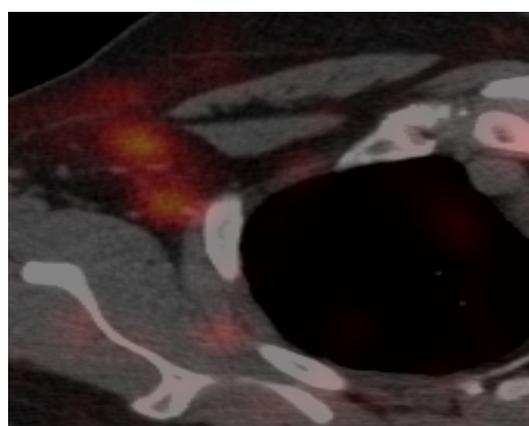


Рис.31Г.

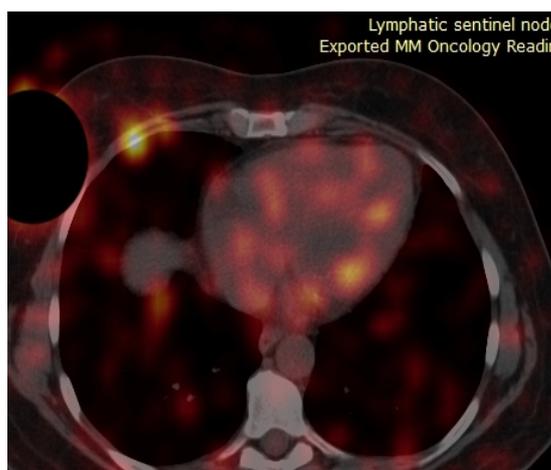


Рис.31Д.



Рис.31Е.

Рис.31 (А-Е). Больная К. Рак левой молочной железы. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм и 3D визуализации СЛУ после интратуморального введения РФП

«^{99m}Tc-Алотех». На ОФЭКТ определяется 6 лимфатических узлов с накоплением РФП, расположенных в подмышечной, подключичной и парастернальной зонах. На ОФЭКТ-КТ выявленные лимфатические узлы расположены в пекторальной (Б) и центральной (В) подгруппах подмышечной группы, а также парастернально (Г). Кроме этого, выявлены лимфатические узлы, лежащие на грудной стенке – у хрящевого отрезка IV ребра справа (Д). Лимфатические узлы хорошо видны на 3D реконструкции (Е). Место инъекции РФП в молочной железе маскировано черным.

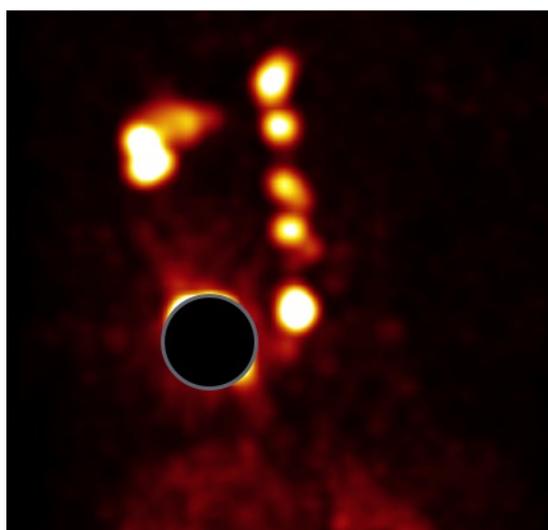


Рис.32А.

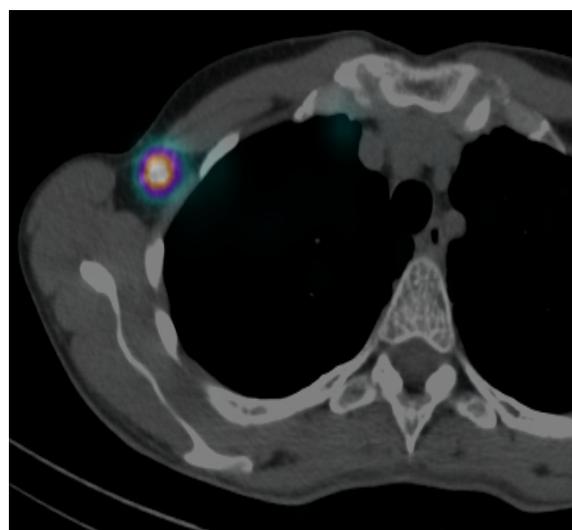


Рис.32Б.

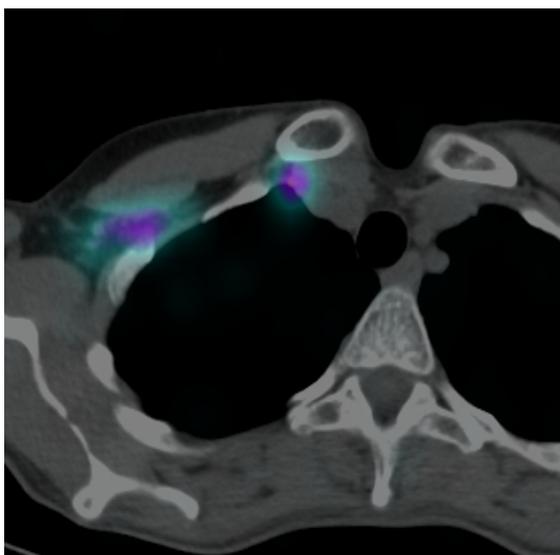


Рис 32В.



Рис.32Г.

Рис. 32 А-Г. Больная Л. Рак нижнего внутреннего квадранта левой молочной железы. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм и 3D визуализации лимфатических узлов после интратуморального введения с РФП «^{99m}Tc-Алотех». На ОФЭКТ хорошо видны подмышечные и цепочка парастернальных сигнальных лимфатических узлов (А). На ОФЭКТ-КТ четко определяется локализация всех выявленных лимфатических узлов: подмышечные лимфатические узлы – пекторальный (Б), субпекторальный и апикальный (В), парастернальные лимфатические узлы (Г). Верхний лимфатический узел с накоплением РФП расположен на уровне ключицы. Место инъекции РФП в молочной железе маскировано черным.

3.3. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения скелета

3.3.1 Сравнительный анализ результатов остеосцинтиграфии «Whole-body» и ОФЭКТ-КТ исследования скелета

В четвертой группе с помощью планарной остеосцинтиграфии в режиме «Whole-body» и ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» мы последовательно изучили состояние скелета у 227 больных с различными первичными локализациями злокачественных опухолей. Результаты оценки состояния скелета после проведенной планарной остеосцинтиграфии в режиме «Whole-body» представлены в табл. 45.

Таблица 45

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

№ подгруппы	Результаты планарной остеосцинтиграфии у обследованных больных	Число больных	
		абс. число	%
I	Патологических изменений не выявлено	62	27,3
II	Доброкачественные Изменения в скелете	67	29,5
III	Подозрение на метастатическое поражение	41	18,1
IV	Метастатическое поражение	57	25,1
Итого		227	100,0

Как видно из табл. 45, среди 227 обследованных пациентов в 62 (27,3%) случаях очагов патологической гиперфиксации РФП в скелете на остеосцинтиграммах обнаружено не было (I подгруппа). Однако после выполнения ОФЭКТ-КТ исследования скелета у 7 (11%) больных из этой первой подгруппы были выявлены метастазы следующих первичных злокачественных новообразований: рак молочной железы - 3, рак легкого - 2, рак почки - 2, рак шейки матки - 1. Всего у этих 7 больных на ОФЭКТ-КТ томограммах скелета было обнаружено 20 очагов костной деструкции (у каждого больного определялось от 1 до 3 метастатических очагов). Размеры выявленных метастазов составляли 7–30 мм (в среднем размер очага – 16 мм). Чаще всего очаги деструкции были обнаружены в позвоночнике (16 случаев) и костях таза (4). В позвонках очаги локализовались в телах, корнях дуг и отростках. Рентгенологически все метастазы имели литический тип и не сопровождалась гиперфиксацией РФП при ОФЭКТ-КТ исследовании. В одном случае имелось выраженное разрушение кортикального слоя позвонка с формированием небольшого мягкотканного компонента, без признаков компрессии прилежащих нервных элементов. В остальных наблюдениях очаги определялись исключительно в губчатом веществе костей. Контуры всех визуализированных очагов деструкции были нечеткими и неровными. Видимой гиперфиксации РФП в проекции обнаруженных очагов деструкции зафиксировано не было.

Кроме этого, у 15 (24%) из 62 больных этой подгруппы на фоне типичных дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике были обнаружены компактные костные островки и гемангиомы размерами от 10 до 18 мм в диаметре. Результаты ОФЭКТ-КТ исследования скелета у больных с отсутствием изменений на планарных остеосцинтиграммах (I подгруппа) представлены на рис. 33–37.

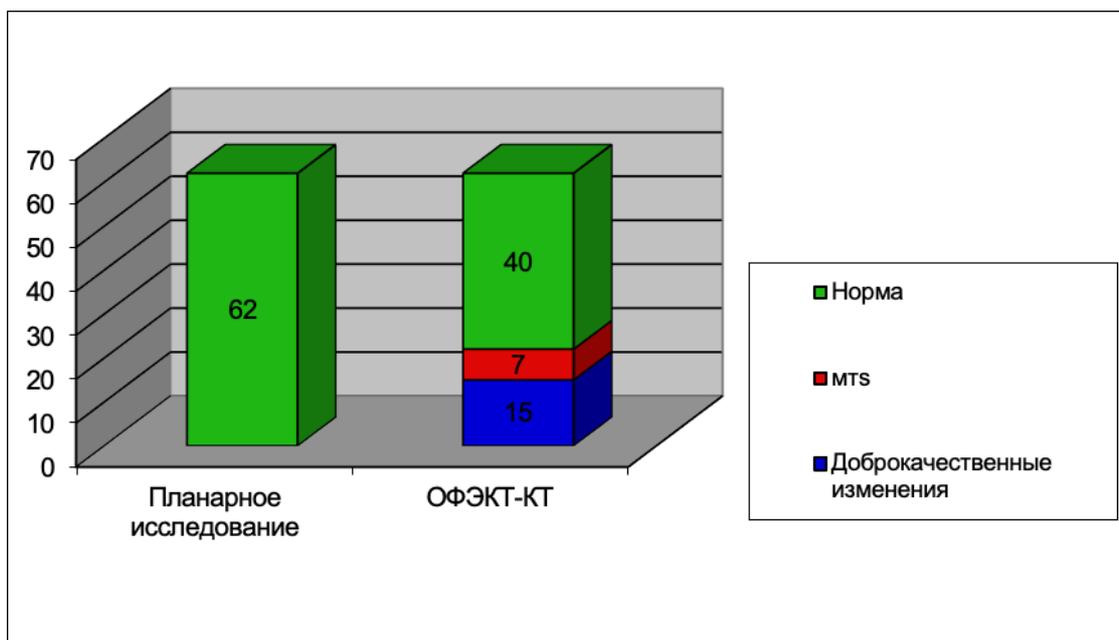


Рис.33. Сравнение результатов планарной остеосцинтиграфии «Whole-Body» и ОФЭКТ-КТ скелета у больных I подгруппы (n=62)

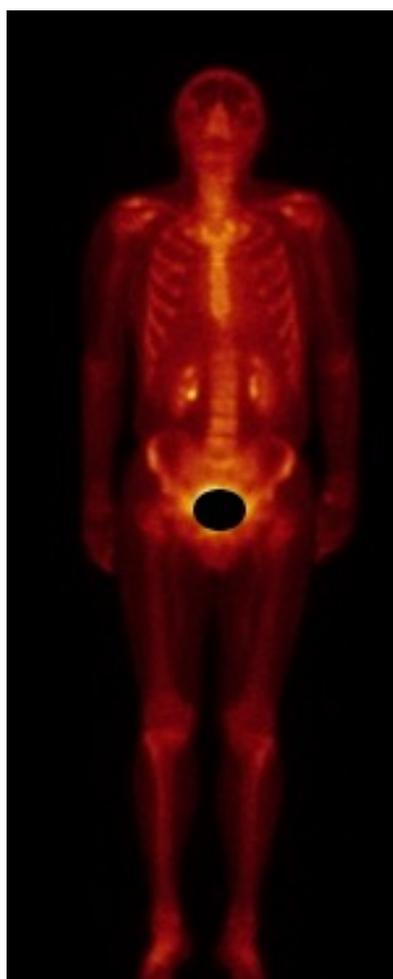


Рис.34А.

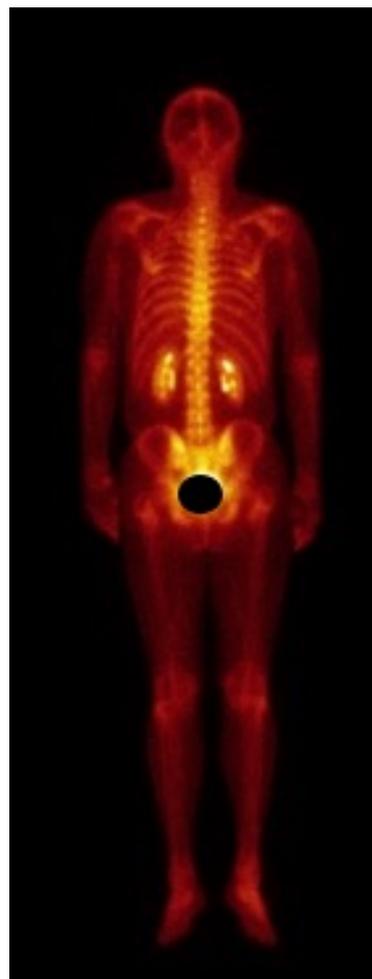


Рис.34Б.

Рис.34 (А-Б). Больной М, 56 лет., периферический рак легкого.
Остеосцинтиграфия с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех». На
остеосцинтиграммах при исследовании в режиме «Whole-Body» очагов
патологического накопления РФП не выявлено. Заключение –
сцинтиграфических признаков метастатического поражения скелета не
ВЫЯВЛЕНО

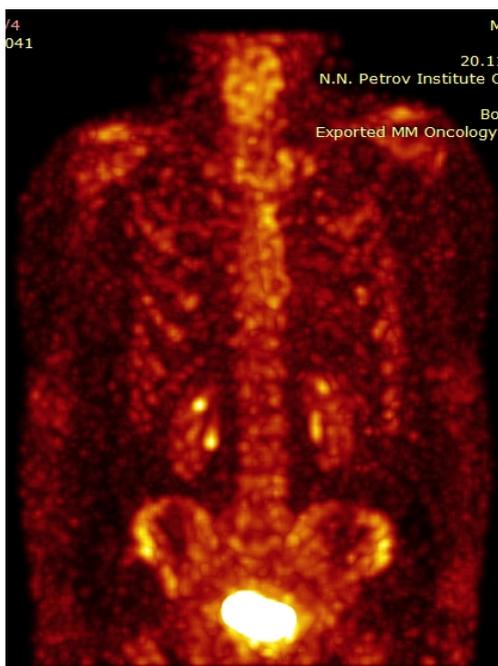


Рис.35В.



Рис.35Г.

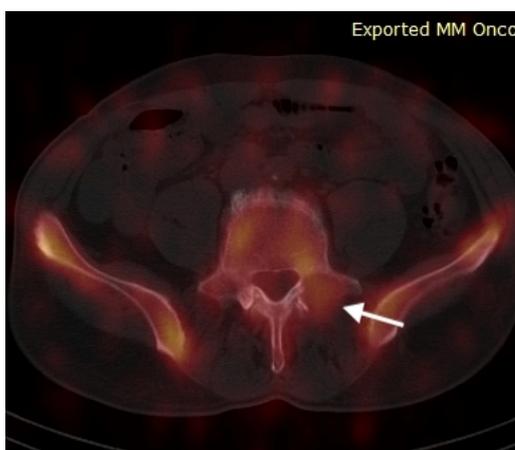


Рис.35Д.



Рис.35Е.

Рис.35 (В-Е). Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм скелета с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» этого же больного. При ОФЭКТ-КТ выявлен очаг литической деструкции в поперечном отростке и теле L5 позвонка размерами 20 мм в поперечнике с разрушением кортикального слоя и выходом процесса в мягкие ткани (указан стрелками). Очаг не сопровождается видимой патологической гиперфиксацией РФП. Заключение ОФЭКТ-КТ – метастатическое поражение скелета. Солитарный метастаз в L5 позвонок.

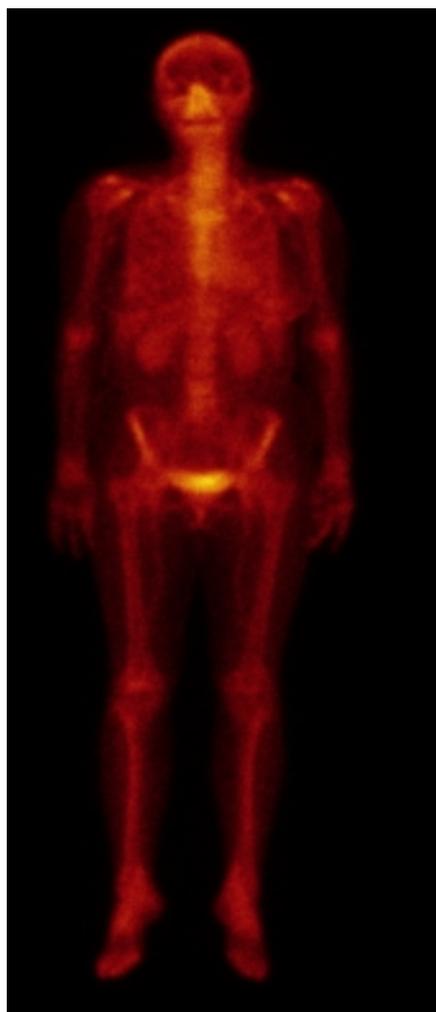


Рис.36А.

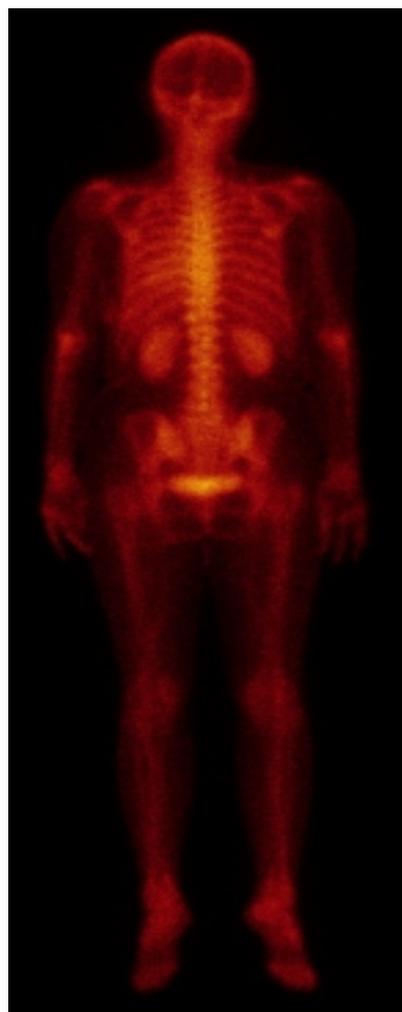


Рис.36Б.

Рис.36(А-Б). Больная РМЖ. Остеосцинтиграфия с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех». На остеосцинтиграммах при исследовании в режиме «Whole-Body» очагов патологического накопления РФП не выявлено. Заключение – скинтиграфических признаков метастатического поражения скелета не выявлено

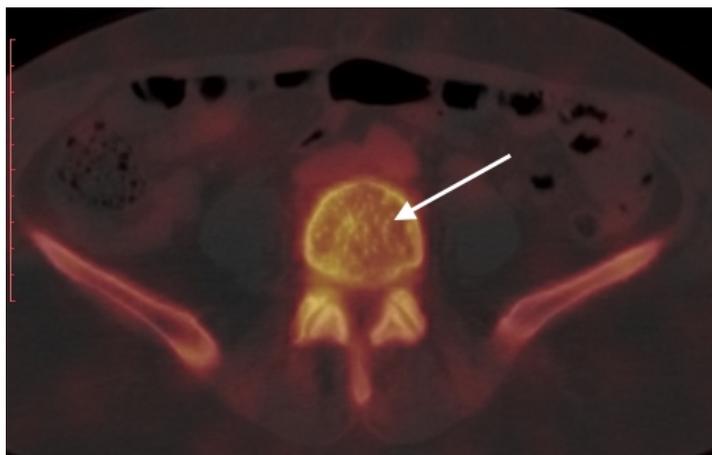


Рис.36В.

Рис. 36В. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы скелета этой же больной РМЖ в аксиальной проекции (В). Выявлены доброкачественные изменения – гемангиома тела L4 позвонка с характерной трабекулярной структурой без повышенной фиксации РФП (указана стрелкой). Заключение ОФЭКТ-КТ – гемангиома L4 позвонка. Данных о наличии метастатического поражения скелета не получено

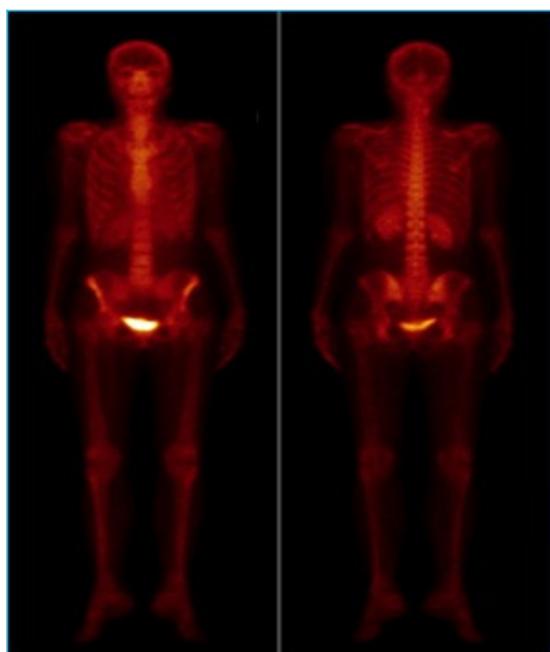


Рис.37А.

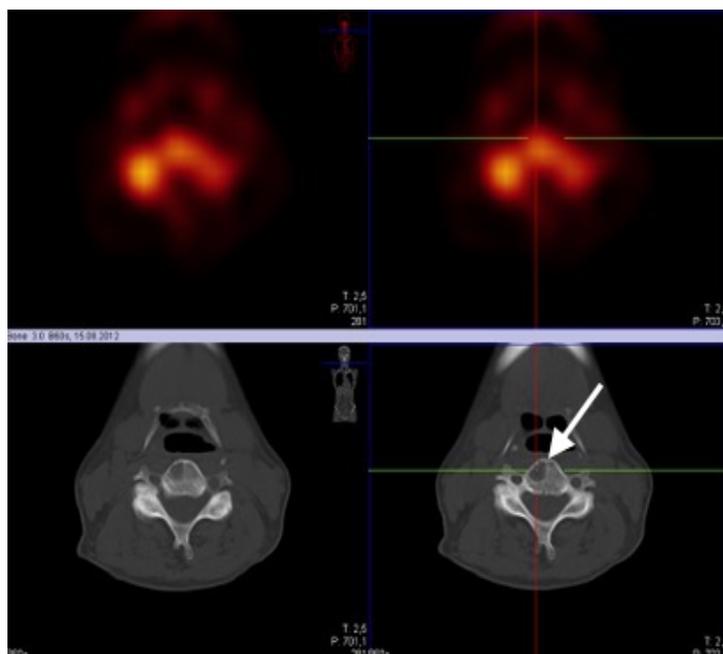


Рис.37Б.

Рис.37А. Больная РМЖ. Остеосцинтиграфия с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в режиме «Whole-body». При исследовании очагов патологического накопления РФП не выявлено. Заключение остеосцинтиграфии – норма.

Рис.37Б. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы скелета той же больной. Выявлен очаг литической деструкции в теле С4 позвонка размерами 12 мм в поперечнике (указан стрелкой). Заключение ОФЭКТ-КТ – метастатическое поражение скелета. Солитарный метастаз в С4 позвонок.

При анализе 67 (29,5%) больных II подгруппы (доброкачественные изменения в скелете при планарной остеосцинтиграфии) были диагностированы следующие доброкачественные изменения в скелете: дегенеративно-дистрофические в позвоночнике и суставах (53 наблюдения), посттравматические изменения (14 наблюдений) – преимущественно в ребрах. На ОФЭКТ-КТ травматический характер очагов был подтвержден у 13 (93%) из 14 человек и только в одном случае перелом был обусловлен метастатическим поражением (рис. 38–39). Выявленные дегенеративно-дистрофические изменения в виде артрозов, остеохондроза и спондилеза были подтверждены на ОФЭКТ-КТ у 45 (85%) из 53 больных. В оставшихся 8 (15%) случаях диагностированные при планарной остеосцинтиграфии доброкачественные изменения в скелете оказались метастазами (3), посттравматическими изменениями (2), а также очагами не совсем ясной природы (3). Что касается последних, то они представляли собой очаги гиперфиксации РФП в области тел позвонков, боковых масс крестца или головок бедренных костей, но не сопровождалась рентгеноструктурными нарушениями на КТ (рис. 40).

Необходимо также отметить, что у ряда больных также были выявлены компактные костные островки (5) и гемангиомы (3), которые не сопровождалась повышенной фиксацией РФП. Таким образом, доброкачественные, а именно: дегенеративно-дистрофические изменения и посттравматические изменения, были подтверждены с помощью ОФЭКТ-КТ у 60 (89,5%) из 67 пациентов II подгруппы (рис. 41А-В).

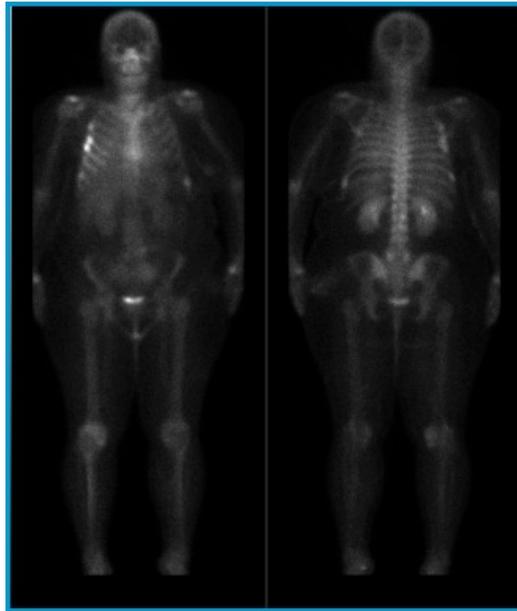


Рис.38А.

Рис.38А. Больная РМЖ, состояние после комплексной терапии. Остеосцинтиграфия с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в режиме «Whole-body». На остеосцинтиграммах в передней и задней проекциях определяются многочисленные очаги патологического накопления РФП в смежных отделах боковых отрезков ребер с двух сторон (преимущественно справа). Заключение остеосцинтиграфии – посттравматические изменения ребер.

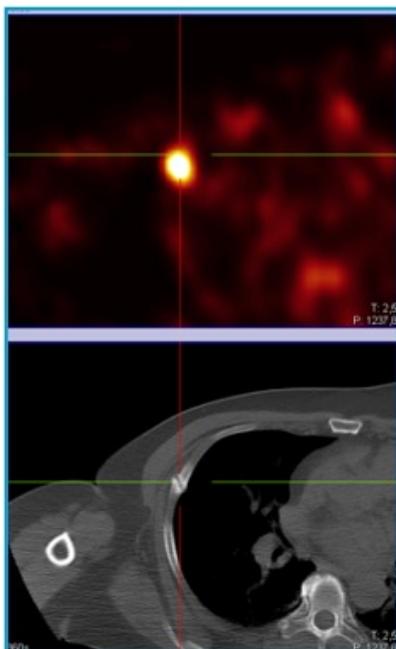


Рис.38Б.

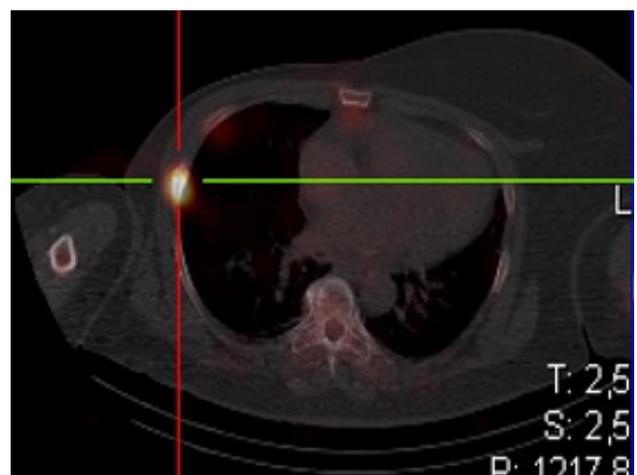


Рис.38В.

Рис.38Б-В. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм скелета с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» этой же больной. В скелете выявлены травматические повреждения ребер с наличием линий перелома и формированием костных мозолей (Б). Выраженная гиперфиксация РФП в зоне перелома (В). Заключение ОФЭКТ-КТ – посттравматические изменения скелета (переломы в стадии неполной консолидации)

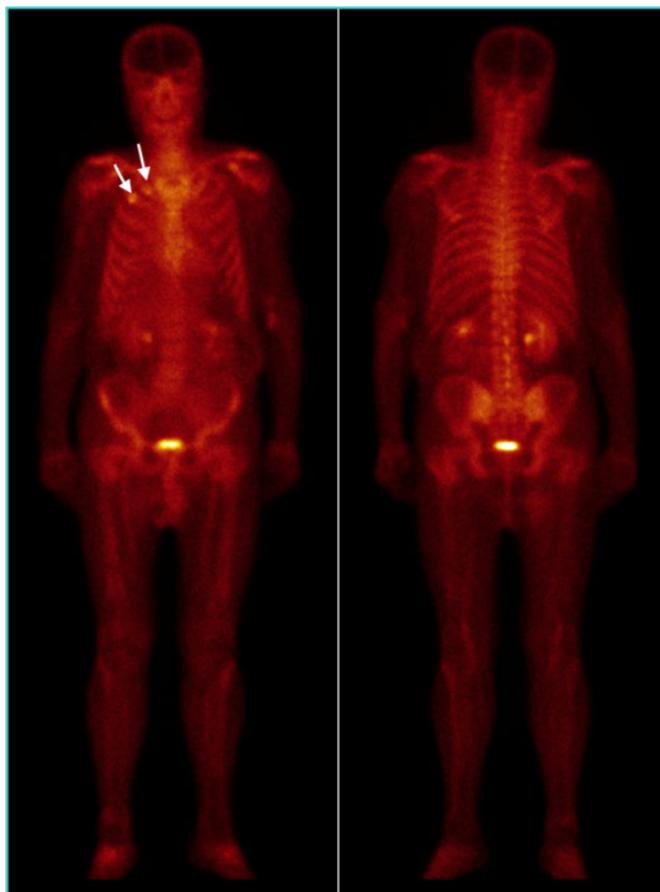


Рис.39А.

Рис.39А. Больная Н, 64 г., состояние после хирургического лечения рака почки. Остеосцинтиграфия с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в режиме «Whole-body». На остеосцинтиграммах в передней и задней проекциях определяется два очага патологического накопления РФП в смежных отделах передних отрезков I и II ребер справа. Заключение остеосцинтиграфии – посттравматические изменения ребер справа.

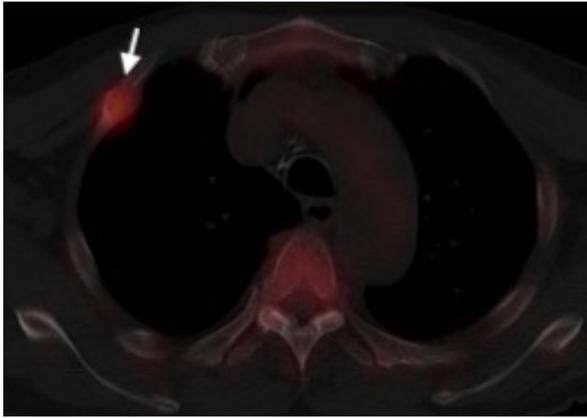


Рис.39Б.

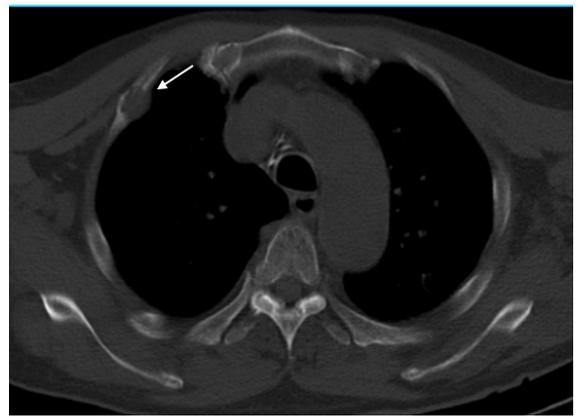


Рис.39В.

Рис.39Б-В. Фрагменты ОФЭКТ-КТ томограмм скелета с РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» этой же больной. Выявлен очаг литической деструкции (указан стрелкой) в переднебоковом отделе III ребра справа с разрушением кортикального слоя и патологическим переломом. Заключение ОФЭКТ-КТ – метастатическое поражение скелета



Рис.40А.

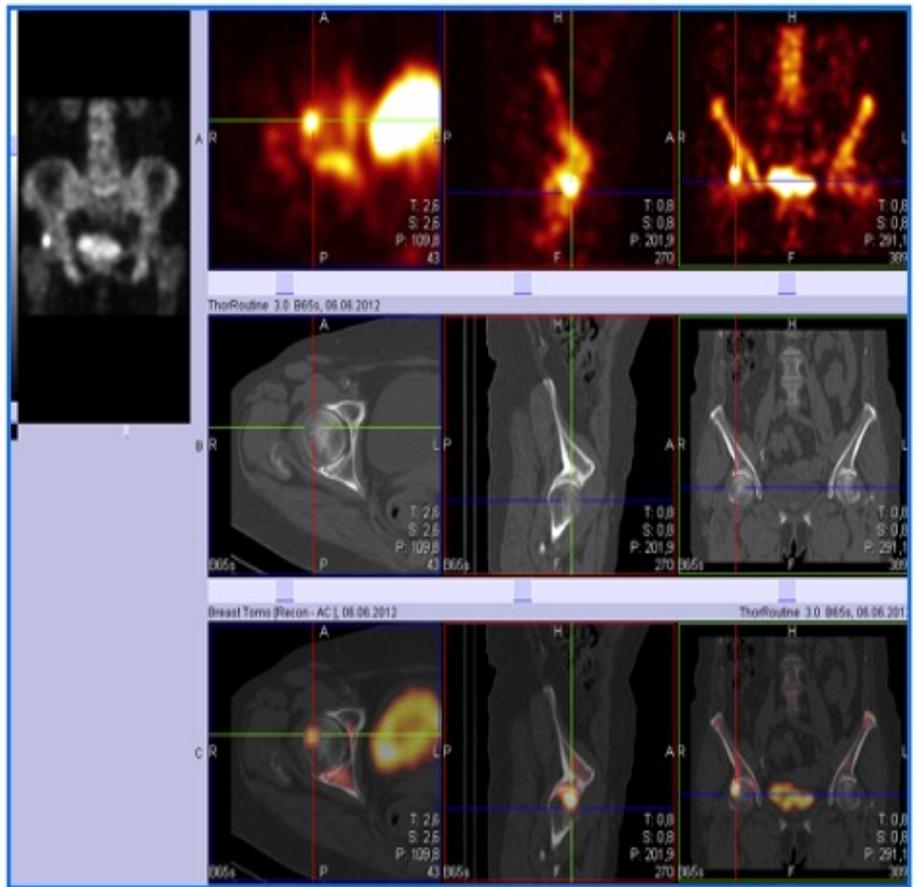


Рис.40Б.

Рис. 40А-Б. Больная К., РМЖ. Остеосцинтиграфия с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в режиме «Whole-body» (А). На остеосцинтиграммах в передней и задней проекциях определяются неспецифического вида очаги патологического накопления РФП в проекции надколенников и правого тазобедренного сустава (стрелка). Заключение остеосцинтиграфии – неспецифические доброкачественные изменения в суставах. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы скелета этой больной (Б). Очаг патологической гиперфиксации РФП в проекции головки бедренной кости без структурных изменений на КТ.

Заключение ОФЭКТ-КТ – очаг не ясной природы

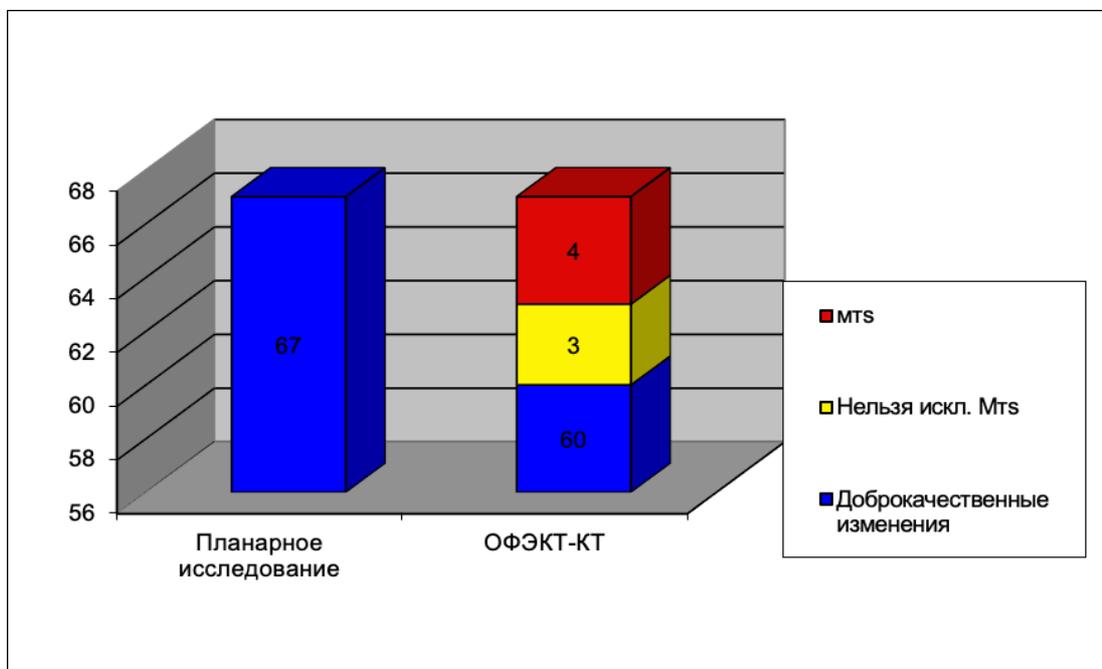


Рис.41. Сравнение результатов остеосцинтиграфии «Whole-body» и ОФЭКТ-КТ скелета у больных II подгруппы (n=67)

В III подгруппе больных с подозрением на метастатическое поражение скелета сцинтиграфические изменения были выявлены в 41 (18,1%) случаев. При интерпретации обнаруженных при остеосцинтиграфии очагов на ОФЭКТ-КТ оказалось, что в большинстве 29 (71%) случаев они были вызваны доброкачественными процессами: дегенеративно-дистрофическими и/или посттравматическими (переломы) изменениями на фоне остеопороза. Наличие метастазов подтвердилось только у 7 (17%) человек, еще у 5 (12%) больных характер изменений остался не совсем ясным (рис.42). Примечательно, что без применения ОФЭКТ-КТ провести дифференциальную диагностику между неспецифическими и метастатическими изменениями в скелете по данным остеосцинтиграфии «Whole-body» не представилось возможным, это наглядно проиллюстрировано на рис.43–44.

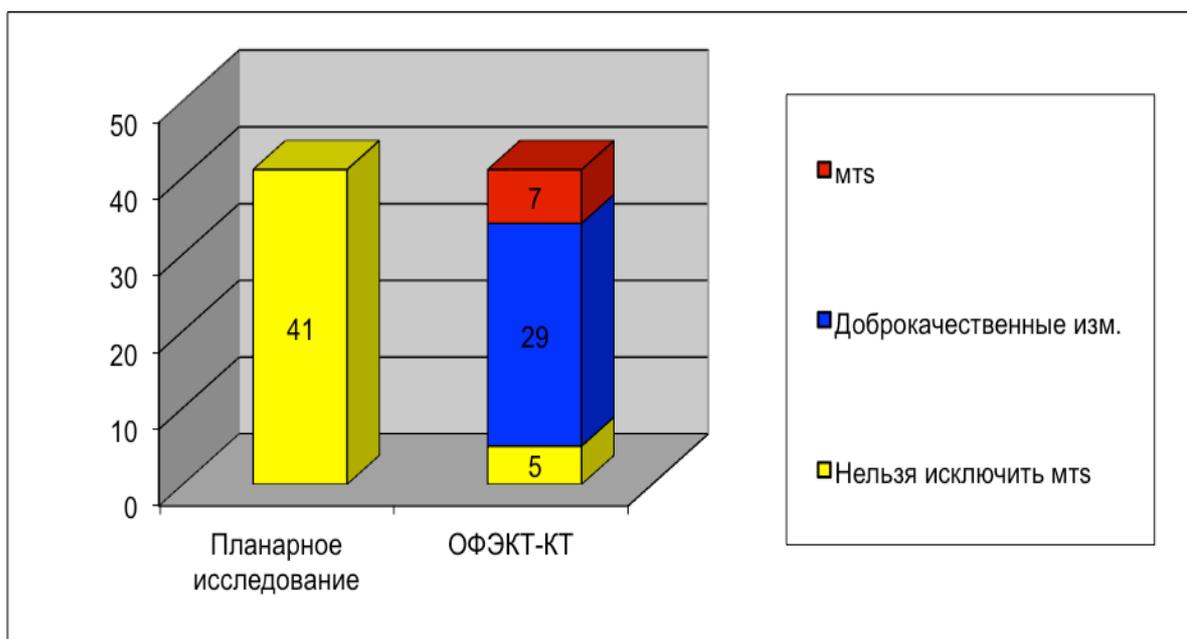


Рис.42. Сравнение результатов остеосцинтиграфии «Whole-body» и ОФЭКТ-КТ скелета у больных III подгруппы (n=41)

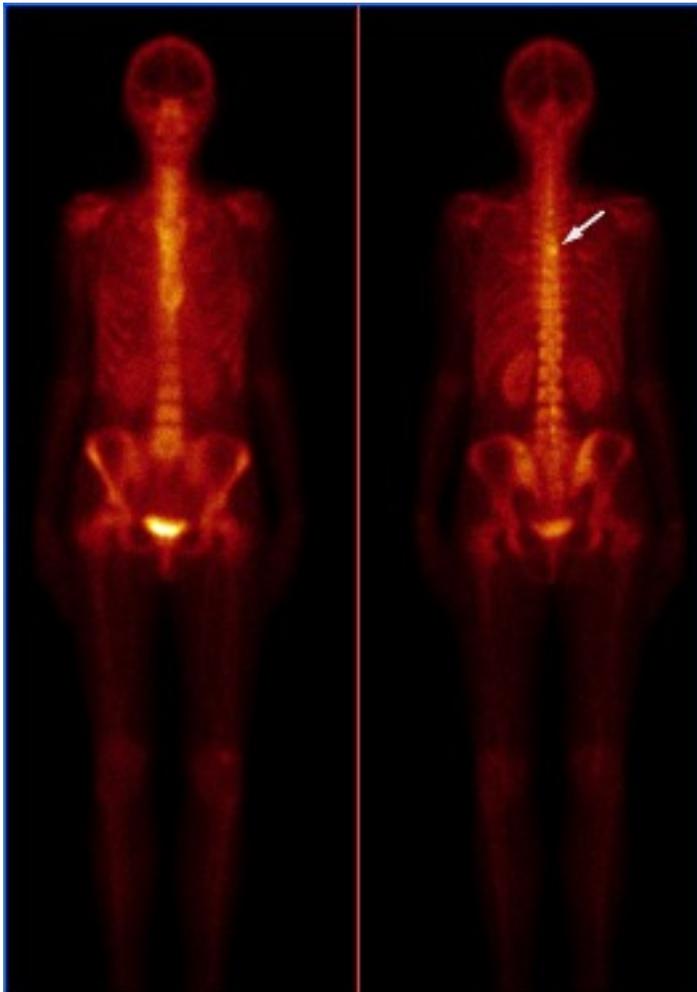


Рис.43А.

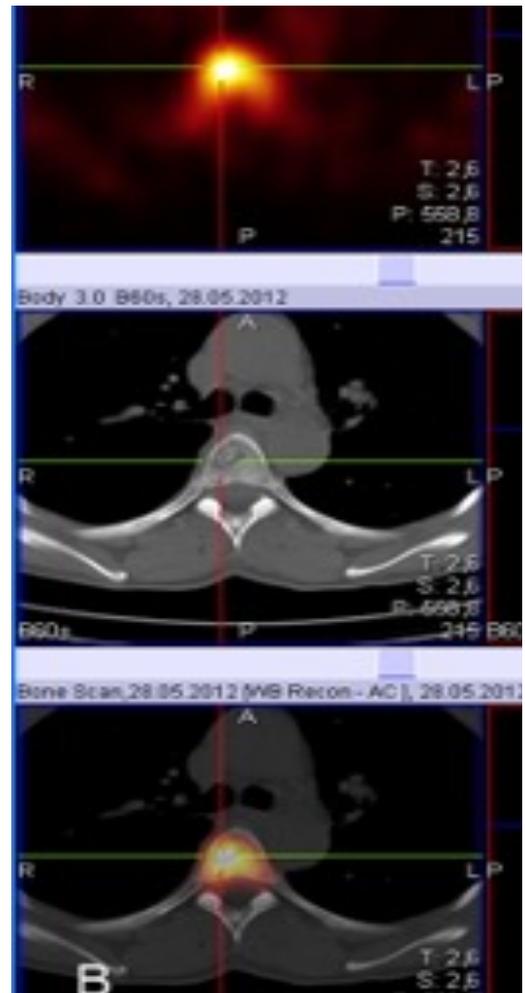


Рис.43Б.

Рис. 43А-Б. Больной Т., рак легкого в анамнезе. Остеосцинтиграфия с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в режиме «Whole-body» (А). На остеосцинтиграммах в передней и задней проекциях определяется очаг патологического накопления РФП в проекции тела Th4 позвонка (стрелка). Заключение остеосцинтиграфии – солитарный очаг в грудном позвонке, нельзя исключить метастаз. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы скелета этого же больного (Б). Выявленный очаг патологической гиперфиксации РФП в губчатом веществе тела Th4 позвонка сопровождается литической деструкцией. Заключение ОФЭКТ-КТ – метастаз в тело Th 4 позвонка

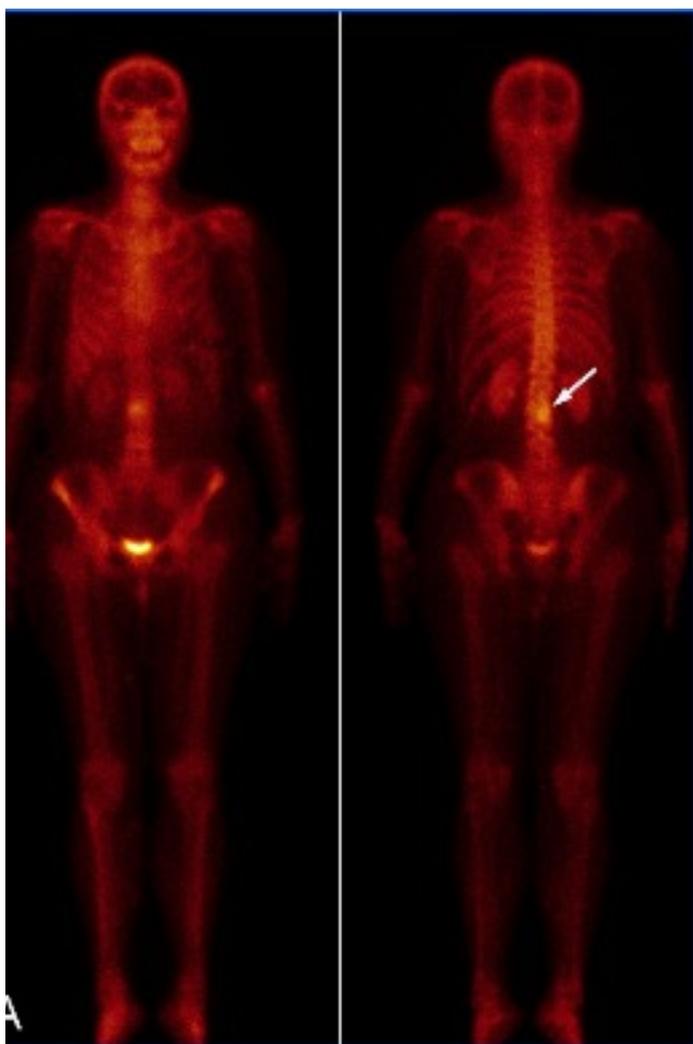


Рис.44А.

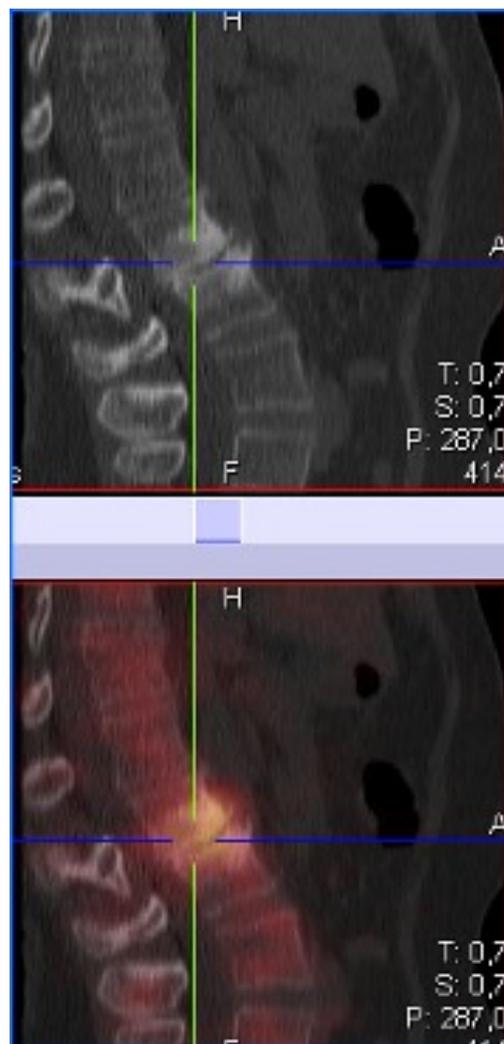


Рис.44Б.

Рис. 44А-Б. Больная С., рак молочной железы в анамнезе. Остеосцинтиграфия с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в режиме «Whole-Body» (А). На остеосцинтиграммах в передней и задней проекциях определяется очаг патологического накопления РФП в проекции тела L2 позвонка (стрелка). Заключение остеосцинтиграфии – солитарный очаг в поясничном позвонке, нельзя исключить метастаз. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы скелета этой же больной (Б). Очаг патологической гиперфиксации РФП в проекции смежных замыкающих пластинок тел L2 и L3 позвонков сопровождается неравномерным склерозом позвонков, узурацией и краевыми костными разрастаниями. Межпозвонковый диск L2-L3 снижен по высоте. Заключение ОФЭКТ-КТ – спондилодисцит, данных о наличии метастатического поражения не получено.

В четвертой подгруппе признаки метастатического поражения скелета на остеосцинтиграммах были выявлены у 57 (25,1%) больных. На ОФЭКТ-КТ метастатическая природа очагов подтвердилась у 37 (65%) из них. Оказалось, что у 18 (32%) пациентов найденные на планарных остеосцинтиграммах «Whole-body» очаги были связаны с доброкачественными процессами, имитирующими метастатическое поражение: дегенеративно-дистрофические изменения (9), компрессионные переломы позвонков (6), оссифицирующие энхондромы и полиоссальная фиброзная дисплазия (3), представлено на рис.45. Еще у двух больных природа выявленных очагов, несмотря на выполненное ОФЭКТ-КТ исследование, осталась не совсем ясной (рис.46).

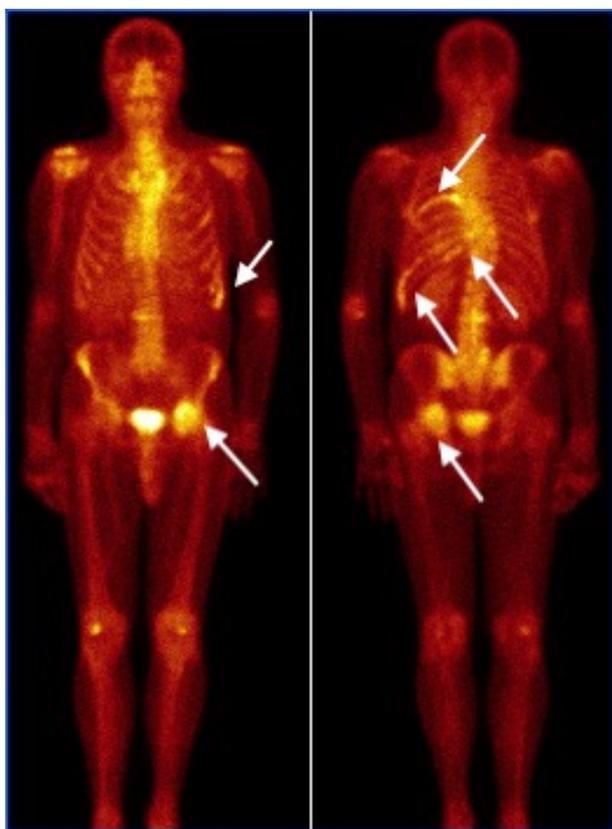


Рис.45А

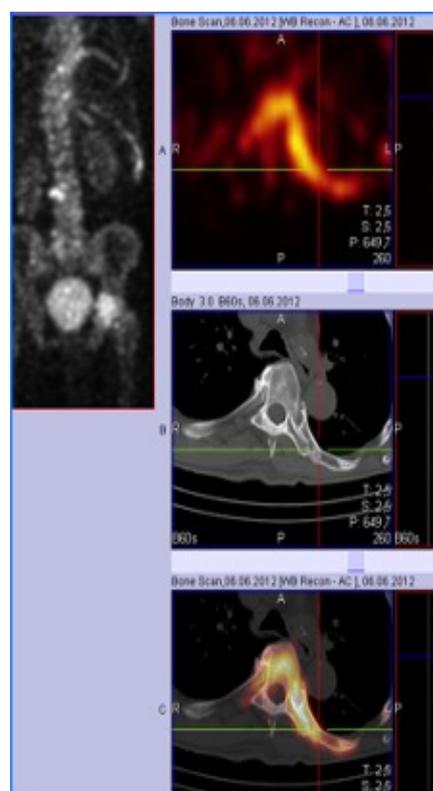


Рис.45Б.

Рис. 45А-Б. Больной З., рак предстательной железы (Глисон 7, уровень ПСА 12нг/мл). Остеосцинтиграфия с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в режиме «Whole-Body» (А). На остеосцинтиграммах в передней и задней

проекциях определяются полиоссальные очаги патологического накопления РФП в проекции ребер, крыши вертлужной впадины и головки бедренной кости (стрелки). Заключение остеосцинтиграфии – картина метастатического поражения скелета. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы скелета этого же больного (Б). Выявленные очаги патологической гиперфиксации РФП сопровождаются неравномерным разрежением костной структуры по типу «матового стекла» с вздутием и истончением кортикального слоя пораженных костей, а также их деформацией. Заключение ОФЭКТ-КТ – полиоссальная фиброзная дисплазия. Выполнена биопсия двух очагов – гистологическое заключение - фиброзная дисплазия

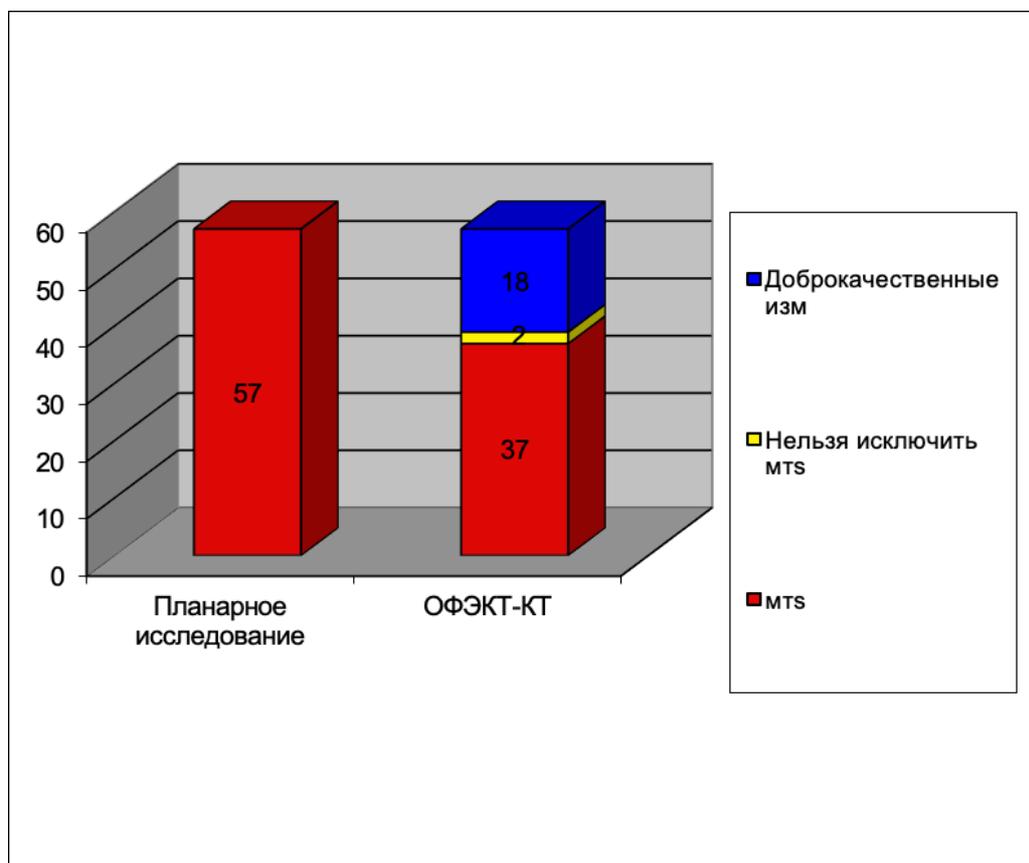


Рис.46. Сравнение результатов планарной ОСГ и ОФЭКТ-КТ скелета у больных IV подгруппы (n=41).

Таким образом, применение ОФЭКТ-КТ изменило трактовку результатов планарной остеосцинтиграфии «Whole-body» у 85 (37,5%) из 227 обследованных больных. Особенно часто – 87,8% случаев, это имело место при подозрении на метастатическое поражение скелета (рис.47). Вместе с тем у 10 (4,4%) из 227 больных данные о состоянии скелета, полученные с помощью ОФЭКТ-КТ, не позволили окончательно установить характер патологического процесса в костях, что требует дальнейшего изучения.

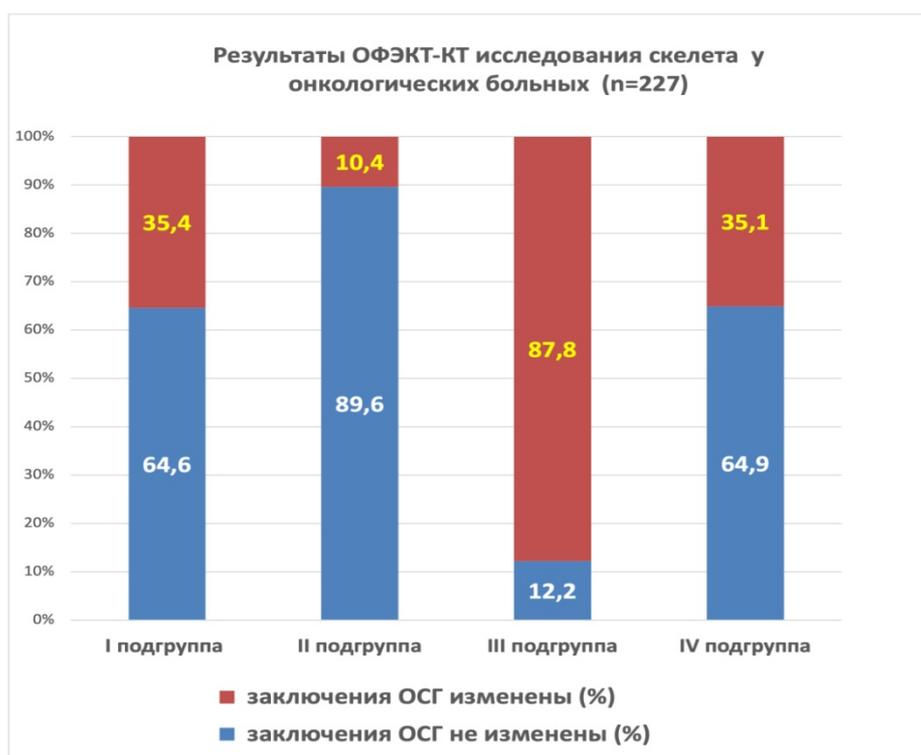


Рис.47. Процент измененных заключений остеосцинтиграфии «Whole-body» о состоянии скелета после проведения ОФЭКТ-КТ исследования. Данные остеосцинтиграфии: I – норма, II – доброкачественные изменения, III – подозрение на метастатическое поражение скелета, IV – метастатическое поражение скелета

3.4. ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов и оптимизация топографии радиационных полей у больных РПЖ

3.4.1. Частота визуализации и анатомо-топографическая локализация сигнальных лимфатических узлов

В пятой группе у 35 больных РПЖ была проведена ОФЭКТ-КТ визуализация сигнальных лимфатических узлов и лимфатических узлов второго порядка после интратуморального и интрапростатического введения РФП «^{99m}Tc-Технефит». РФП вводили из промежностного доступа, причем ни в одном случае это не привело к развитию осложнений, а именно: гематомы или инфекционного процесса. С помощью предложенной методики введения РФП сигнальные лимфатические узлы, а также лимфатические узлы второго порядка, были выявлены у 31 (88,6%) из 35 обследованных нами пациентов. Число и локализация всех выявленных нами лимфатических узлов с накоплением РФП представлены в табл. 46.

Таблица 46

Число и локализация выявленных при ОФЭКТ-КТ лимфатических узлов с накоплением РФП «^{99m}Tc-Технефит» у больных РПЖ (n=31)

№	парааортальные	Общие подвздошные	Наружные подвздошные	Внутренние подвздошные	Паравезикальные	Мезоректальные	Парапростатические	Всего
1		-	1	1	-	-	-	2
2		-	1	1	-	-	-	2
3		-	-	4	1	-	-	5
4	1	1	2	1	-	-	-	5
5		1	2	1	-	-	1	5
6		3	2	-	-	-	-	5
7		-	-	2	-	-	-	2
8		-	-	1	-	-	-	1
9		1	1	-	-	-	-	2

Продолжение таблицы 46

10		1	1	1	-	-	-	3
11		-	3	-	-	-	-	3
12		-	2	-	-	-	-	2
13		-	1	1	-	-	-	2
14		1	1	-	-	-	-	2
15	1	1	2	2	-	-	-	6
16		-	-	-	-	-	1	1
17		-	1	1	-	-	-	2
18		2	1	-	-	-	-	3
19		1	2	1	-	1	-	5
20		-	-	-	1	-	-	1
21		-	3	2	-	-	1	6
22		-	-	-	2	-	-	2
23		1	1	1	-	-	1	4
24		1	3	1	-	1	-	6
25		-	3	-	-	-	-	3
26		-	-	1	-	-	-	1
27		-	1	-	-	-	-	1
28		-	3	-	-	-	-	3
29	1	2	3	2	-	1	-	9
30		-	3	-	-	-	-	3
31		-	2	2	-	-	-	4
Всего	3	15	45	27	4	3	4	101

Медиана числа всех выявленных лимфатических узлов с накоплением РФП в каждом случае составила 3,0 (минимум – 1,0, максимум – 9,0), а общее число всех выявленных лимфатических узлов с накоплением РФП у всех больных достигло 101. Распределение всех выявленных с помощью ОФЭКТ-КТ лимфатических узлов с накоплением коллоидного РФП «^{99m}Tc-Технефит» по анатомическим группам представлено в табл. 47.

Локализация всех выявленных лимфатических узлов с накоплением РФП
 «^{99m}Tc-Технефит» по анатомическим группам у больных РПЖ (n=31)

Анатомо-топографическая локализация лимфатических узлов с накоплением РФП	Количество наблюдений	
	абс. число	%
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 табл. 47, наружные подвздошные лимфатические узлы были выявлены у 24 (77,4%) больных, внутренние подвздошные – у 18 (58,0%) больных. При этом, в 14 случаях наружные и внутренние подвздошные сигнальные лимфатические узлы визуализировались нами одновременно (табл. 46). В 6 случаях накопление РФП отмечалось только в наружных подвздошных лимфатических узлах, в 3 случаях - внутренних подвздошных. В наружных и/или внутренних подвздошных лимфатических узлах накопление РФП было отмечено у 28 больных, что составило подавляющее большинство всех наблюдений – 90% случаев. Пример накопления РФП в подвздошных лимфатических узлах представлен на рис. 48–49. Висцеральные лимфатические узлы визуализировались на ОФЭКТ-КТ томограммах значительно реже. Они были представлены парапростатическими, паравезикальными и мезоректальными лимфатическими узлами и определялись на ОФЭКТ-КТ томограммах только у 10 (32,3%) из 31 пациентов. Так, парапростатические лимфатические узлы были выявлены у четырех больных,

паравезикальные – у трех больных и мезоректальные – еще у трех больных (рис. 50–51). Примечательно, что в 7 из 10 случаев висцеральные лимфатические узлы определялись совместно с наружными и/или внутренними подвздошными лимфатическими узлами. Вместе с тем, в оставшихся трех наблюдениях, они были единственными лимфатическими узлами, накапливающими РФП и визуализируемыми при ОФЭКТ-КТ исследовании. Общие подвздошные лимфатические узлы, включая лимфатический узел мыса крестца, а также парааортальные лимфатические узлы были визуализированы у 15 (48%) пациентов. Важно отметить, что изолированного лимфооттока в общие подвздошные и парааортальные лимфатические узлы, минуя наружные или внутренние подвздошные, нами выявлено не было. Билатеральный тип лимфооттока в лимфатические узлы таза был обнаружен на ОФЭКТ-КТ у 19 больных (61,3%), а в остальных 12 случаях имел место моностеральный лимфоотток (38,7%). При билатеральном лимфооттоке общие наружные лимфатические узлы с двух сторон визуализировались у 1 больного (8,3%), наружные подвздошные – у 12 больных (50,0%), внутренние подвздошные лимфоузлы – у 6 (33,3%) пациентов. Общая схема расположения всех выявленных лимфатических узлов, накапливающих РФП представлена на рис.52.

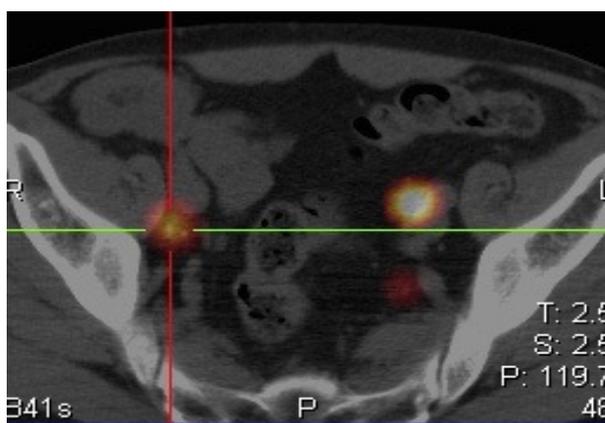


Рис.48. Больной М., локализованный РПЖ. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы после интратуморального введения РФП «^{99m}Tc-Технефит» Хорошо видны сигнальные лимфатические узлы: наружные подвздошные с двух сторон, а также внутренний подвздошный лимфатический узел слева

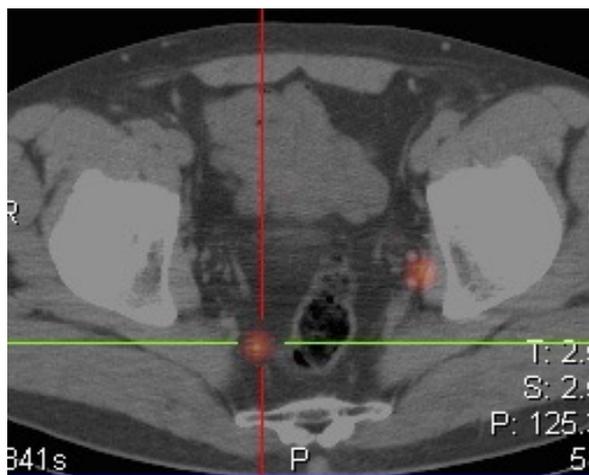


Рис.49. Больной К., локализованный РПЖ. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы после интрапростатического введения отечественного РФП «^{99m}Tc-Технефит». Хорошо видны сигнальные лимфатические узлы – внутренний подвздошный слева и мезоректальный лимфатический узел справа



Рис.50. Больной Н., локализованный РПЖ. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы после интрапростатического введения отечественного РФП «^{99m}Tc-Технефит». Хорошо виден сигнальный паравезикальный лимфатический узел (указан в аксиальной и сагиттальной плоскостях).



Рис.51. Больной К., локализованный РПЖ. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы после интратуморального введения отечественного РФП «^{99m}Tc-Технефит». Хорошо виден лимфатический узел мыса крестца с накоплением РФП (указан в аксиальной и сагиттальной плоскостях).

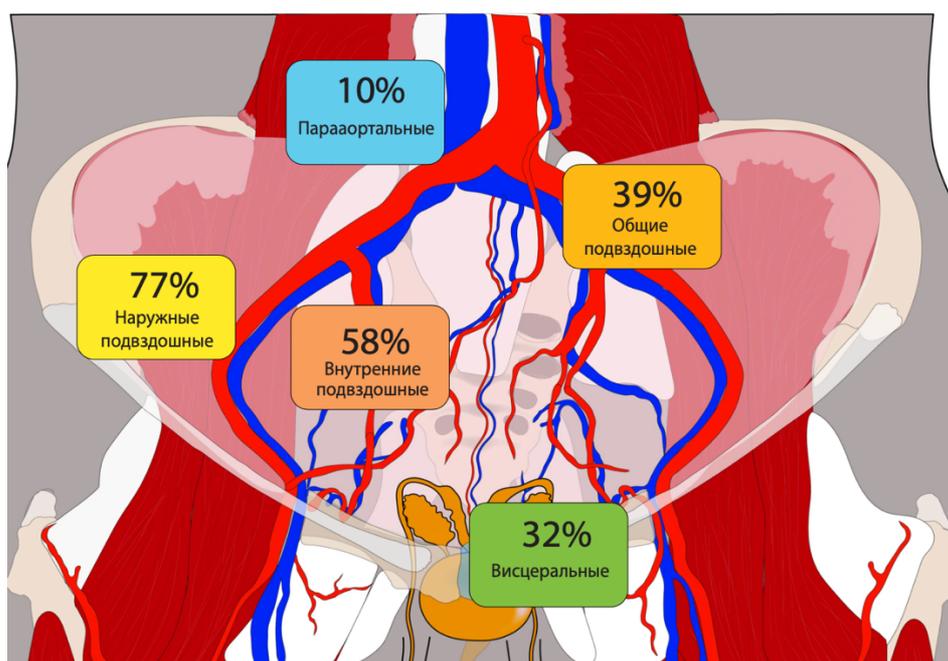


Рис.52. Общая схема локализации всех выявленных на ОФЭКТ-КТ сигнальных лимфатических узлов и лимфатических узлов второго порядка у больных РПЖ после интратуморального и интрапростатического введения отечественного РФП «^{99m}Tc-Технефит»

3.4.2. Локализация сигнальных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов второго порядка и топография стандартных радиационных полей

При сопоставлении топографии всех выявленных сигнальных лимфатических узлов, а также лимфатических узлов второго порядка относительно границ стандартных радиационных полей, используемых при облучении тазовых лимфоколлекторов у больных раком предстательной железы, оказалось, что в 4 (12,9%) случаях они локализовались за границами радиационных полей, предложенных консенсусом специалистов по радиотерапевтической онкологии RTOG GU [Lawton C. et al., 2010; Halperin et al., 2013]

При этом, у трех больных эти лимфатические узлы, накапливающие РФП, были расположены в парааортальной области, и в одном случае – в мезоректальной клетчатке. На рис. 53 представлено наблюдение, при котором лимфатический узел, накапливающий отечественный РФП «^{99m}Tc-Технефит», визуализировался в парааортальной области, то есть оказался за границами клинического объема облучения, определяемого в соответствии с клиническими рекомендациями RTOG GU (2009).

Особого внимания также заслуживает факт достаточно редкой выявленной локализации сигнальных лимфатических узлов в пресакральной клетчатке. В обследованной нами группе больных РПЖ мы наблюдали это лишь в одном случае. Можно предположить, что у остальных 30 больных лимфатические узлы пресакральной области могут быть исключены из клинического объема облучения, что может позволить существенно сократить радиационную нагрузку на зону прямой кишки (рис. 54–55).

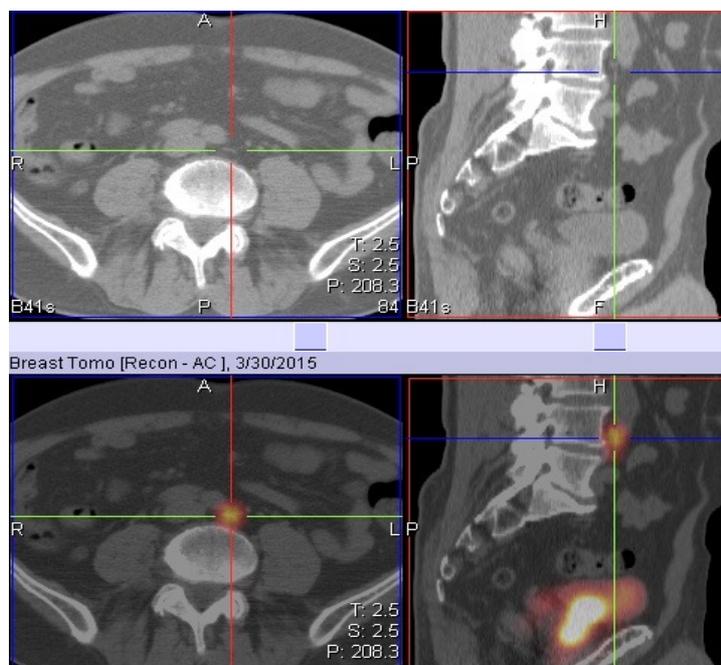


Рис. 53. Больной Н., локализованный РПЖ. Фрагмент ОФЭКТ-КТ томограммы после интратуморального введения РФП «^{99m}Tc-Технефит». Визуализированный на ОФЭКТ-КТ парааортальный лимфатический узел с накоплением РФП расположен на уровне нижнего края тела L4 позвонка, что находится за пределами верхней границы поля, проходящего на уровне межпозвоночного диска L5-S1 по рекомендациям (RTOG GU 2009).

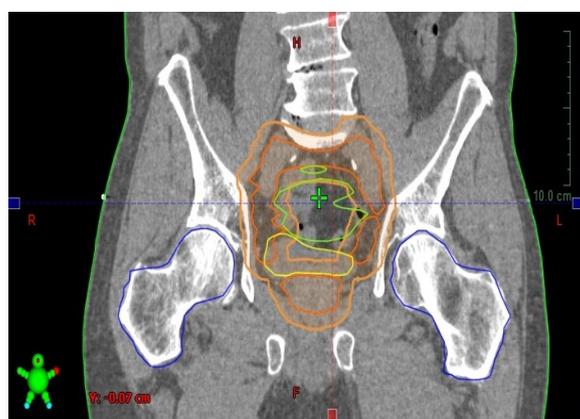


Рис.54А.

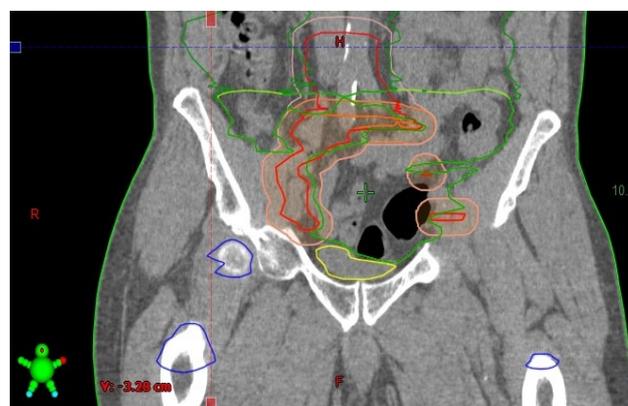


Рис.54Б

Рис. 54А-Б. Границы CTV и PTV у пациента больного локализованным РПЖ: А – стандартное оконтуривание по RTOG; Б – оконтуривание с включением выявленных парааортальных лимфатических узлов с накоплением РФП «^{99m}Tc-Технефит» у обследованных больных

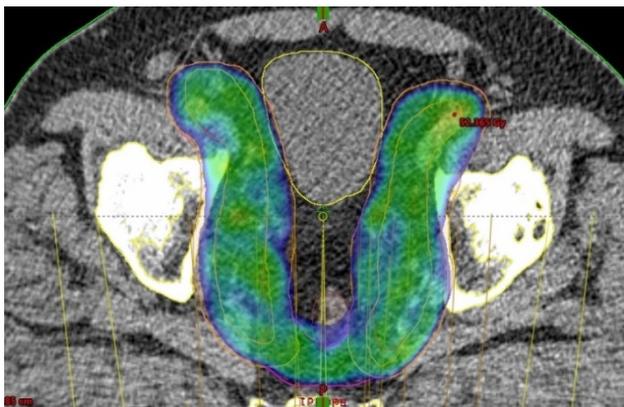


Рис.55А

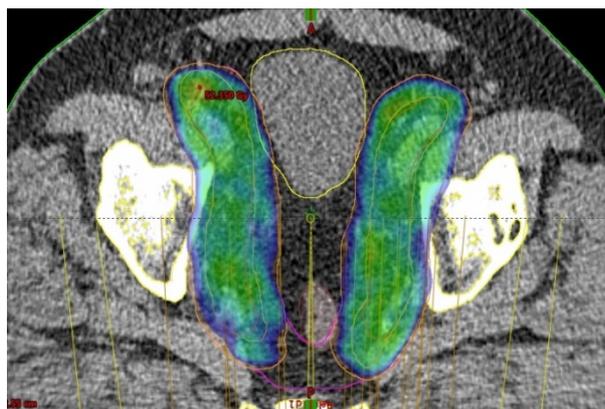


Рис.55Б

Рис.55А-Б. Границы полей облучения лимфатических узлов таза у больного локализованным РПЖ при дозиметрическом планировании: А – стандартный дозиметрический план; Б – дозиметрический план с исключением пресакральной зоны

Как уже указывалось выше и представлено на рис. 48, лимфоотток радиоколлоидного РФП «^{99m}Tc-Технефит» от опухоли предстательной железы в общие подвздошные лимфатические узлы наблюдался нами у 12 больных (38,7%). Это указывает на особое внимание, которое должно уделяться полноценному включению этой группы в клинический объем облучаемых тазовых лимфатических узлов у больных РПЖ. Кроме этого, известно, что сегодня достаточно распространенным является анатомический подход для определения верхней границы радиационных полей при облучении тазовых лимфоколлекторов. В этом случае граница радиационных полей устанавливается на границе L5-S1, реже – на границе L4-L5 позвонков. Полученные нами данные подтверждают необходимость надежного включения общих подвздошных лимфатических узлов в объем облучения. По этой причине верхняя граница радиационного поля для облучения тазовых лимфоколлекторов должна располагаться выше бифуркации аорты во всех случаях. Таким образом, внутренние и наружные подвздошные лимфатические

узлы, выявленные нами в 58,0 и 77,4% случаев, всегда были расположены в объеме облучения.

В целом ОФЭКТ-КТ исследование с РФП «^{99m}Tc-Технефит» у обследованных нами больных локализованным РПЖ по указанной методике позволяет выявить лимфоотток у большинства больных (88,6%), причем обнаруженные лимфатические узлы с накоплением радиометки в 12,9% случаев находились за границами стандартных радиационных полей.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день, как известно, методы лучевой и радионуклидной диагностики являются неотъемлемой частью эффективного лечения больных злокачественными новообразованиями различных локализаций, при этом достигнутые успехи во многом обусловлены возможностью оценки степени распространенности опухоли [Семиглазов В.В., 1989; Nanni C. et al., 2003; Stephens O. et al., 2009]. Не вызывает сомнения, что активное клиническое использование таких неинвазивных стандартных методов лучевой (УЗИ, КТ, МРТ) и радионуклидной диагностики (ОФЭКТ и ПЭТ) привело к существенному повышению точности стадирования рака у большинства пациентов [Rubin P. et al., 2001; Канаев С.В. и соавт., 2012]. Вместе с тем применение «анатомических» и «функциональных» методов диагностики, основанных на различных принципах детекции опухоли, иногда осложняется получением несогласованных данных о степени распространенности злокачественного процесса [Delbeke D. et al., 2001; Fanti S. et al. 2011]. Сочетание в гибридном аппарате ОФЭКТ-КТ однофотонно-эмиссионной томографии и рентгеновской компьютерной томографии закономерно привело к повышению эффективности решения многих важных задач клинической онкологии. Несомненно, что появление гибридных технологий, сочетающих в себе две (ОФЭКТ-КТ, ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ) или даже три модальности, например ОФЭКТ-КТ-ПЭТ, является крайне перспективным направлением совершенствования всех инструментальных методов диагностики [Солодкий В.А. и соавт., 2019; Delbek. D. et al., 2010].

Вместе с тем существующие сегодня возможности использования ОФЭКТ-КТ с отечественными РФП в клинической онкологии пока все еще плохо изучены и малоизвестны широкому кругу врачей, что и послужило причиной проведения этой работы.

Так, несмотря на имеющийся ряд отечественных статей, указывающих на высокую информативность сцинтиграфии в диагностике первичного РМЖ с

использованием отечественного туморотропного РФП «^{99m}Tc-Технетрил», возможности ОФЭКТ-КТ с этим же препаратом для оценки статуса регионарных лимфатических узлов почти не изучены [Тицкая А.А. и соавт., 2010]. Также не разработана и не известна комплексная ОФЭКТ-КТ семиотика метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных РМЖ. Практически отсутствуют сведения о результатах применения гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов с использованием отечественного РФП «^{99m}Tc-Технефит». До сих пор не проведен и сравнительный анализ ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов с использованием уже имеющихся сегодня для этой цели РФП: «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m} Tc-Нанотех». Остается не до конца ясной и роль ОФЭКТ-КТ исследования с широкодоступным отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» в оценке состояния скелета у онкологических пациентов, что особенно актуально при сравнении с таким известным и широко используемым в клинике методом как остеосцинтиграфия в режиме «Whole-Body». Практически не изучены и возможности применения ОФЭКТ-КТ с отечественным РФП «^{99m}Tc-Технефит» для визуализации сигнальных лимфатических узлов и путей лимфооттока у больных РМЖ.

Кроме этого, очень важным и существенным вопросом является значение полученных с помощью ОФЭКТ-КТ данных для выбора тактики лечения онкологических больных.

Решение всех представленных выше задач и послужило целью диссертации, а именно: установление возможностей нового гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ в диагностике распространенности опухолевого процесса с использованием отечественных РФП «^{99m}Tc-Технетрил», «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Алотех», «^{99m}Tc-Нанотех» и «^{99m}Tc-Пирфотех», а также определение значения полученных данных для выбора лечебной тактики.

Необходимо отметить, что в основу работы нами были положены результаты ОФЭКТ-КТ исследований 791 онкологического больного злокачественными новообразованиями различных локализаций. Все эти

исследования были выполнены в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России с 01.07.2012 по 15.10.2019 гг. Верификация диагноза осуществлялась при гистологическом исследовании удаленного материала у 66,9% обследованных больных. У остальных пациентов окончательный диагноз был уточнен с помощью последующего динамического наблюдения – 33,1% всех случаев. Таким образом, по числу обследованных больных и количеству анализируемого материала, включая данные морфологии, выполненная работа является одной из наиболее репрезентативных среди всех исследований, выполненных по этому направлению. Последнее подтверждается рядом публикаций результатов этого исследования в ведущих зарубежных и отечественных научных журналах.

В первой группе больных РМЖ нами были изучены диагностические возможности ОФЭКТ-КТ с отечественным РФП «^{99m}Tc-Технетрил» для оценки статуса подмышечных лимфатических узлов. Известно, что у женщин, страдающих этим заболеванием, состояние регионарного лимфатического коллектора является краеугольным вопросом, поскольку существенно влияет на выбор как хирургической тактики, так и лекарственной терапии [Семиглазов В.В., Топузов Э.Э., 2009; Криворотько П. В. и соавт., 2015; Buscombe JR. et al., 1997; Clifford K.S. et al., 2011; Usiskin A. M. et al., 2014]. Так, наличие метастазов в трех и более подмышечных лимфатических узлах зачастую свидетельствует о весьма распространенном опухолевом процессе, то есть поражении лимфатической системы за пределами зон локализации сигнальных лимфатических узлов, что требует существенного изменения лечебной программы [Nagao T. et al., 2013; Novikov SN. et al., 2014; Nao Imai., 2019]. Именно поражение трех и более регионарных подмышечных лимфатических узлов остается одним из важнейших и независимых факторов неблагоприятного прогноза у больных РМЖ [Fisher V. et al., 1983; Carter C., et al. 1989; Saez RA. et al., 1989; Buscombe JR. et al., 1997; Kramer GM. et al., 2016].

Принимая во внимание тот факт, что современные методы лучевой терапии позволяют надежно контролировать процесс лимфогенного

распространения опухоли на этапе поражения сигнальных лимфатических узлов нами была изучена информативность ОФЭКТ-КТ в диагностике именно множественного (>2) поражения лимфатических узлов. Это, по нашему мнению, подкрепленному данными литературы, имеет чрезвычайно важное клиническое значение. Актуальность решения проблемы оценки статуса лимфатических узлов также обусловлена еще и тем, что существующие стандартные методы исследования (КТ, УЗИ и МРТ) имеют относительно низкую чувствительность в диагностике метастатического поражения аксиллярного лимфоколлектора, которая обычно не превышает 59-79% [Yoshimura G. et al., 1999; Damera A. et al., 2003; Valente SA., 2012].

Полученные нами в первой группе больных РМЖ результаты ОФЭКТ-КТ исследования подмышечных лимфатических узлов с отечественным РФП «^{99m}Tc-Технетрил» подтвердили данные о низкой чувствительности классической рентгеновской КТ. Анализ результатов КТ выявил низкую чувствительность, но высокую специфичность этого метода в диагностике поражения подмышечных лимфатических узлов, которые составили 48,4 и 88,5% соответственно. Интересно также и то, что явного повышения чувствительности КТ в диагностике множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов также не произошло – этот показатель, по нашим данным, не превысил 64,0%. Таким образом, сегодня не представляется оправданным предложение ряда авторов по использованию стандартной рентгеновской КТ в качестве рутинного средства инструментальной диагностики метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ. Возможной причиной выявленной нами низкой чувствительности рентгеновской КТ является использование в качестве основных критериев поражения лишь «анатомических» признаков, например увеличения размеров [Харченко В.П. и соавт., 1996; Miyauchi M. et al., 1999]. В то же время ряд таких дополнительных рентгенологических критериев метастатического поражения лимфатических узлов как форма, структура, толщина кортикального слоя не всегда учитываются в постановке диагноза.

Следует отметить, что эти критерии также являются «анатомическими», поэтому надеяться на существенный прирост уже достигнутых показателей нельзя [Mathijssen IM. et al., 2006]. Радионуклидные исследования, как было сказано выше, основаны на другом принципе визуализации опухоли – выявлении патофизиологических процессов, предшествующих появлению видимых структурных нарушений. Известно, что к основным патофизиологическим процессам, определяемым с помощью радионуклидных методов диагностики, относятся усиление метаболизма глюкозы в злокачественных клетках, повышение митохондриальной активности, изменение экспрессии клеточных рецепторов, а также нарушение обмена/транспорта аминокислот, скорости синтеза белков и фосфолипидов. Несомненно, что наиболее распространенным методом гибридной визуализации в онкологии является ПЭТ-КТ с меченым аналогом глюкозы – 18-F-флюоро-2-дезоксид-глюкозой (^{18}F -ФДГ). Интенсивный анаэробный гликолиз в клетках большинства злокачественных новообразований (эффект Warburg) и биохимические особенности расщепления приводят к интенсивному накоплению молекул ^{18}F -ФДГ в опухолевых клетках, что позволяет успешно визуализировать большинство злокачественных новообразований [Guller U. et al., 2002; Wahl RL et al., 2004; Veronesi U. et al., 2007; Pritchard K. et al., 2012; Park H. Lim. et al., 2018]. ОФЭКТ-КТ с использованием отечественного туморотропного РФП « $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Технетрил» обладает схожим принципом визуализации, поскольку в его основе лежит феномен повышенного накопления меченых $^{99\text{m}}\text{Tc}$ липофильных катионов Метокси-изобутил-изонитрила в митохондриях опухолевых клеток, что отражает энергетический обмен и состояние метаболизма. Так, экспериментально было подтверждено, что накопление этого РФП в опухолевой клетке в 9 раз выше, чем в здоровой клетке железистого эпителия молочной железы. Вместе с тем первый опыт применения этого РФП для детекции метастазов в лимфатических узлах с помощью обычной гамма-камеры принес некоторое разочарование, поскольку чувствительность метода оказалась ниже предполагаемых значений и составила

всего лишь 43–62% [Cwikla JB. et al., 1998; Schillaci O. et al., 1997]. Можно предположить, что одной из возможных причин этой неудачи явилась низкая разрешающая способность использованной аппаратуры [Tailleur R. et al., 2005]. Повторное возрождение интереса к применению этого РФП в онкологии совпало с появлением новых технологий и аппаратов ОФЭКТ и ОФЭКТ-КТ, которые обладают более совершенными техническими возможностями. Метаанализ, проведенный G.Madeddu et al. (2004), показал существенное увеличение чувствительности, специфичности и точности диагностики метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при использовании ОФЭКТ. Показатели информативности составили 81, 76 и 88% соответственно [Madeddu G. et al., 2004]. Предыдущий опыт работы нашего отделения, использующего отечественный РФП «^{99m}Tc-Технетрил», практически полностью подтвердил представленные выше зарубежные данные – чувствительность, специфичность и общая точность ОФЭКТ в диагностике метастатических изменений подмышечных лимфатических узлов у больных РМЖ составили 71, 76 и 74% соответственно [Канаев С.В. и соавт., 2013]. Причинами полученных относительно более низких цифр информативности ОФЭКТ, по сравнению с зарубежными авторами, могли стать различия в клинических характеристиках обследованных больных, а также использование различных режимов сбора и реконструкции данных. При этом, как отметили сами авторы, наиболее существенные сложности были связаны с анализом полученных с помощью ОФЭКТ данных, а именно: отсутствие четких критериев оценки подмышечных лимфатических узлов и сложность оценки степени накопления в них РФП за счет интенсивного поглощения в находящиеся рядом мышцах. Применение нового гибридного аппарата ОФЭКТ-КТ, характеризующегося высоким качеством ядерных данных за счет коррекции аттенуации и точной анатомической локализацией выявленных очагов гиперфиксации РФП, лишено недостатков ОФЭКТ, что даже теоретически должно увеличить показатели информативности.

Анализ полученных результатов ОФЭКТ-КТ исследований подтвердил наши теоретические предположения – гибридный метод оказался более информативным, чем метод КТ и метод ОФЭКТ, выполненные отдельно. Так, чувствительность и точность ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» в диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов составили 88,5 и 85,9%, что оказалось достоверно ($p < 0,05$) выше, чем при ОФЭКТ – 80,6 и 81,4% и КТ – 48,3 и 75,0% соответственно. Надо отметить, что максимальной специфичностью все же обладал метод КТ – 88,5%, но статистических различий с ОФЭКТ-КТ нами выявлено не было ($p > 0,05$). После этого информативность указанных методов (КТ, ОФЭКТ и ОФЭКТ-КТ) была рассчитана нами для диагностики множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов, однако существенного увеличения показателей достигнуть не удалось. Необходимо отметить, что при интерпретации ОФЭКТ-КТ томограмм у нас иногда возникали существенные сложности, которые заключались как в многообразии полученных данных, так и отсутствии опорных диагностических критериев необходимых для уверенного суждения о характере выявленных изменений в лимфатических узлах. Попытка улучшить достигнутые показатели информативности и выделить основные или опорные критерии поражения лимфатических узлов и послужили для нас поводом к созданию модели оценки риска множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов с помощью ОФЭКТ-КТ исследования с отечественным РФП «^{99m}Tc-Технефит».

Для создания этой модели нами был изучен и проанализирован набор всех собранных клинических, морфологических и ОФЭКТ-КТ данных. Они включали в себя возраст больных, локализацию и размеры первичной опухоли в молочной железе, рецепторный статус и биологические подтипы РМЖ, степень дифференцировки опухолевых клеток, индекс пролиферативной активности (Ki 67), интенсивность накопления РФП в подмышечных лимфатических узлах, форму и размеры лимфатических узлов, их объем и структуру, толщину кортикального слоя.

Проведенный комплексный статистический анализ позволил выделить основные показатели, позволяющие статистически достоверно распознать риск множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов. Этими показателями были: размеры первичной опухоли в молочной железе, размеры лимфатического узла по короткой и длинной оси, наличие локального утолщения кортикального слоя, наличие округлой формы и солидной структуры, число выявленных измененных лимфатических узлов, а также степень гиперфиксации в них РФП. Всего нами было обнаружено восемь таких показателей, их пороговые значения представлены в табл. 22.

Как видно из табл.22, большинство из них относилось к данным, полученным при оценке лимфатических узлов с помощью рентгеновской КТ – размеры, форма, структура, но это не должно приводить к ошибочному заключению о более высокой информативности этого метода. По нашему мнению, это обусловлено лишь большим количеством доступных для анализа рентгеноморфологических признаков, тогда как чрезвычайно важным является критерий степени накопления РФП в лимфатических узлах, о чем свидетельствует достаточно высокий коэффициент положительной корреляции этого признака с данными гистологического исследования ($R_g=+0,73$). Обращает на себя внимание и тот факт, что в нашем исследовании рецепторный статус или биологический подтип первичной опухоли не попали в перечень этих показателей, поскольку несущественно влияли на риск множественного поражения (>2) подмышечных лимфатических узлов. Последний факт, по нашему мнению, может быть обусловлен неоднородной выборкой в изученной нами группе пациентов. Так, пациенты с люминальным В подтипом РМЖ составили лишь 9% случаев, трижды негативный и HER2 позитивный подтипы РМЖ были обнаружены у 18% и 1% больных соответственно. Главную же выборку в первой группе обследованных нами больных РМЖ составили пациенты с люминальным А подтипом РМЖ – 110 (71%) случаев.

Полученные результаты позволили создать нам систему оценки статуса подмышечных лимфатических узлов больных РМЖ на основе подсчета суммарного бала риска (СБР), где каждому из выделенных показателей (критериев) был присвоен 1 балл. Так, при наличии СБР = 0–2 баллам можно исключить множественное (>2) поражение подмышечных лимфатических узлов у 98,89% обследованных нами больных. Полученные результаты были проверены и полностью подтверждены (валидированы) в проспективном исследовании, проведенном у 74 больных РМЖ, составивших вторую исследованную нами группу. Таким образом, разработанная на основе данных ОФЭКТ-КТ исследования с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» комплексная модель оценки состояния подмышечных лимфатических узлов свидетельствует о том, что для диагностики их множественного (>2) метастатического поражения необходимо принимать во внимание все значения выделенных нами «анатомических» и «функциональных» критериев, а также их сочетания, определяющие уровень суммарного балла риска (СБР). У больных с более высокими значениями СБР (3–5 баллов) частота поражения подмышечных лимфатических узлов составляет 14,7%, а при СБР более 5 баллов она достигает 53,8%. Не будет преувеличением сказать, что созданная модель оценки риска множественного поражения не имеет аналогов в доступной отечественной и зарубежной литературе, что подтверждается публикацией этой работы в престижных отечественных и зарубежных научных журналах, а именно: «Вопросы онкологии», «Nuclear Medicine communications», «Annals of Nuclear Medicine» и др.).

Таким образом, можно констатировать, что ОФЭКТ-КТ исследование подмышечных лимфатических узлов с отечественным РФП «^{99m}Tc-Технетрил» является более информативным методом диагностики чем ОФЭКТ и КТ. Использование разработанной нами модели позволяет надежно исключить множественное (>2) поражение подмышечных лимфатических у подавляющего числа обследованных пациентов, страдающих РМЖ. Полученные результаты и принцип анализа гибридных данных, созданных на основе расчета суммарного

балла риска (СБР), открывают новые возможности для оценки статуса регионарных лимфатических узлов при других злокачественных новообразованиях, например раке легкого.

В отечественной литературе мы практически не встретили работ, посвященных возможности применения метода ОФЭКТ-КТ для визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ с использованием отечественных коллоидных РФП, а именно: «^{99m}Tc-Технефит», «^{99m}Tc-Алотех» и «^{99m}Tc-Нанотех». До сих пор остаются неизвестными как частота визуализации, так и топографо-анатомическая локализация сигнальных лимфатических узлов [Чернов В.И. и соавт., 2015]. Несмотря на то, что у больных РМЖ «золотым» стандартом диагностики состояния регионарных лимфатических узлов является их гистологическое исследование после подмышечной лимфаденэктомии, необходимость выполнения этой процедуры большинством зарубежных и отечественных онкологов, в настоящее время, не поддерживается. Так, при анализе результатов крупного и хорошо известного многоцентрового рандомизированного исследования «NSABP» авторы обратили внимание на тот факт, что при удалении одного или двух пораженных сигнальных подмышечных лимфатических узлов показатели общей выживаемости у пациентов оказались практически идентичны с теми больными, кому было выполнено удаление метастатических лимфатических узлов с помощью расширенной аксиллярной лимфодиссекции [Fisher B. et al., 1983; Krag, D.N. et al., 2010]. Основываясь на этих данных можно говорить о том, что наличие метастазов в сигнальных лимфатических узлах является мощным маркером диссеминации опухолевого процесса и отражает биологическую агрессивность опухоли [Carter C. et al., 1989; Портной С.М. и соавт., 2019; Семиглазов В.Ф. и соавт., 2002; Канаев С.В. и соавт., 2011; Криворотько П.В. и соавт., 2015]. Возможное объяснение этого факта связано еще и с тем, что регионарные лимфатические узлы не являются доказанным эффективным фильтром, активно препятствующим распространению опухолевых клеток, поэтому их удаление не оказывает существенного влияния

на общую выживаемость больных РМЖ. Вместе с тем нельзя не отметить и тот факт, что лучевая терапия с включением в радиационные поля подмышечных лимфатических узлов, равно как и аксиллярная лимфодиссекция, позволяют существенно снизить частоту регионарных рецидивов [Cady B., 1984; Clifford K.S. et al., 2011; Velkacemi Y. et al., 2014].

На сегодняшний день, как известно, общепризнанной и менее травматичной альтернативой аксиллярной лимфодиссекции является биопсия сигнальных лимфатических узлов. Ее активное использование в клинике позволяет избежать таких нежелательных последствий аксиллярной лимфодиссекции, как лимфедема (13% случаев) и болевой синдром 8% (случаев) [Luini A. et al., 2005; Vidal-Sicart S. et al., 2012]. Основным условием высокой информативности и безопасного применения этой процедуры, по данным американского колледжа хирургов, является высокий процент визуализации сигнальных лимфатических узлов (не менее 85%) и/или низкий процент (не более 5%) ложноотрицательных результатов [Vidal-Sicart S. et al., 2012]. Для достижения этих цифр необходимо не только использование эффективных коллоидных лимфотропных радиофармпрепаратов, но и новых технологий детекции сигнальных лимфатических узлов, например ОФЭКТ-КТ [Петровский А.В. и соавт., 2013]. Вместе с тем возможности ОФЭКТ-КТ с отечественными коллоидными РФП в отечественной литературе освещены до сих пор весьма скудно и представлены лишь единичными публикациями, что еще раз подтверждается в немногочисленных отечественных работах [Солодкий В. А. и соавт., 2019]. Неоднозначно и определение сигнального лимфатического узла. Так, основным признаком «сигнальности» лимфатического узла является наличие прямого лимфотока от опухоли, что проявляется на сцинтиграммах в планарном режиме наличием лимфатической «дорожки», связывающей лимфатический узел и первичную опухоль. Расстояние от первичной опухоли, а также скорость появления на сцинтиграммах и активность накопления в лимфатическом узле радиометки («горячие» лимфатические узлы) используются в качестве важных, но лишь

дополнительных критериев [Lerman H. et al., 2006; Brenot-Rossi I. et al., 2013; Hruska C. V. et al., 2013]. Гибридное исследование ОФЭКТ-КТ, в основе которого лежит последовательное получение и совмещение трехмерных массивов «функциональных» и «анатомических» данных, зачастую не позволяет идентифицировать лимфатическую «дорожку» в силу продолжительности своего сканирования [Jimenez-Heffernan A. et al., 2015]. Принимая во внимание особенность технологии ОФЭКТ-КТ сканирования, методику введения РФП (интратуморально), размеры использованных коллоидных частиц, а также относительно небольшое количество выявленных лимфатических узлов с накоплением радиометки, можно все обнаруженные лимфатические узлы считать сигнальными и/или условно-сигнальными. В нашем исследовании применение коллоидного РФП «^{99m}Tc-Технефит» у обследованных с помощью ОФЭКТ-КТ больных РМЖ позволило визуализировать сигнальные лимфатические узлы в 84,1% всех случаев. Следовательно повышение эффективности визуализации сигнальных лимфатических узлов с этим РФП может быть достигнуто за счет усовершенствованного способа обработки полученного массива ОФЭКТ-КТ данных, а также более точного интра- или перитуморального введения РФП, желательно под контролем УЗ-исследования. Еще одним путем является, применение других отечественных коллоидных РФП, которые в нашей работе показали более высокий процент визуализации сигнальных лимфатических узлов (более 95%). Вместе с тем использование РФП с более мелкими частицами, например «^{99m}Tc-Нанотех», легко проходящих в лимфатические узлы второго и даже третьего порядков, может приводить к трудностям определения истинно сигнальных лимфатических узлов. Примечательно, что последнее практически не наблюдается при использовании РФП «^{99m}Tc-Технефит».

Продолжая обсуждение результатов ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов с использованием представленных отечественных коллоидных РФП, необходимо отдельно отметить, что

информация о статусе регионарных лимфатических узлов, также имеет чрезвычайно важное значение при планировании объемов и полей дистанционной лучевой терапии [Канаев С.В. и соавт., 2011]. Накопленный предыдущий клинический опыт и результаты нескольких больших проспективных многоцентровых рандомизированных исследований показали, что у больных РМЖ с метастазами в сигнальных подмышечных лимфоузлах послеоперационная лучевая терапия обеспечивает такие же высокие показатели локорегионарного контроля, как и стандартная аксиллярная лимфодиссекция [Clifford K.S. et al., 2011; Velkacemi Y. et al., 2014]. Так, по результатам известного проспективного многоцентрового исследования ACOSOG (Z0011) было выявлено отсутствие достоверных статистических различий в показателях безрецидивной выживаемости у больных РМЖ с поражением одного или двух сигнальных лимфоузлов в случае выполнения подмышечной лимфодиссекции или тогда, когда лечение было ограничено органосохраняющей операцией с биопсией сигнальных лимфатических узлов [Giuliano A. et al., 2017]. При этом риск развития рецидива в лимфатических узлах подмышечной области не превышал 1–1,5%. Указанные факты являются дополнительными аргументами в пользу возможности проведения современной дистанционной лучевой терапии на зоны лимфооттока, то есть на область расположения сигнальных лимфатических узлов. Вместе с тем условием обеспечения надежного локорегионарного контроля может являться отсутствие множественного (>2) поражения подмышечных лимфатических узлов. Так, поражение трех и более подмышечных лимфатических узлов оказывает существенное влияние на тактику лечения этих больных в сторону усиления локорегионарного воздействия и, самое главное, интенсификации системной терапии.

Известно, что проведение дистанционной лучевой терапии у больных ранним РМЖ является неотъемлемым компонентом современного органосохраняющего лечения [Деньгина Н.В. и соавт., 2017]. Дистанционное фотонное облучение оставшейся ткани железы в суммарной поглощенной дозе 45-50 Гр приводит к трехкратному снижению риска локального рецидива.

Некоторые авторы, при наличии у больных РМЖ высокого риска поражения регионарных лимфатических узлов, рекомендуют проводить дополнительное дистанционное облучение мягких тканей грудной стенки и парастеральной области [Симонов К.А., 2015]. Результаты рандомизированных исследований, например «AMAROS», указывают на то, что у больных РМЖ с отсутствием клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов дистанционная лучевая терапия является эффективной альтернативой подмышечной лимфодиссекции. Авторы этого исследования высказывают предположение о том, что полученные ими высокие показатели локорегионарного контроля могут быть связаны с противоопухолевым эффектом проводимой лучевой терапии, выполненной в виде послеоперационного облучения молочной железы с противолежащих тангенциальных полей и, лишь в небольшом ряде случаев, дополненной облучением зон регионарного метастазирования.

Принимая во внимание возможность поэтапного развития метастатических изменений в лимфатических узлах подмышечной или парастеральной области одной из важных задач лучевой терапии у больных РМЖ может являться облучение сигнальных лимфатических узлов, то есть, именно тех лимфоколлекторов, которые представляют собой первый барьер на пути лимфогенного распространения опухолевого процесса. Можно предположить, что облучение сигнальных лимфатических узлов подмышечной области является «необходимым и достаточным». Вместе с тем имеющиеся на сегодняшний день сведения по дозиметрическому планированию показывают, что при выполнении тангенциального облучения оставшейся ткани молочной железы величина суммарной дозы, поглощенной сигнальными лимфатическими узлами подмышечной области, может не находиться в пределах тумороцидной дозы 45–50 Грей. В некоторых иностранных работах имеются данные о том, что вариабельность расположения сигнальных лимфатических узлов и технологические особенности проведения дистанционного облучения могут стать причиной значительного снижения

поглощенной аксиллярными лимфатическими узлами суммарной дозы до 8 – 14Гр [Takeda A. et al., 2000; Schlembach P.J. et al., 2001; Jagsi R. et al., 2014]. В основе этих публикаций, анализирующих особенности облучения сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ, лежат данные послеоперационной визуализации рентгеноконтрастных меток, оставленных на месте удаленных лимфатических узлов хирургами. Как показала проведенная нами работа по ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов с отечественными коллоидными РФП этот гибридный метод позволяет получить точную информацию о расположении сигнальных лимфатических узлов без проведения оперативного вмешательства и дает возможность использовать эти данные для дозиметрического планирования облучения молочной железы с двух тангенциальных прямоугольных полей (с одновременным включением в объем облучения сигнальных лимфатических узлов). Примечательно также и то, что применение изученных РФП для ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов позволяет выявить пациентов, имеющих расположение сигнальных лимфатических узлов на грудной стенке или парастернально, что указывает на индивидуальные пути лимфооттока от первичной опухоли.

Принимая во внимание полученные нами результаты ОФЭКТ-КТ исследований с различными изученными РФП можно предложить следующий алгоритм применения метода ОФЭКТ-КТ для выбора лечебной тактики у больных ранним РМЖ– отбор пациентов для проведения органосохраняющего лечения без инвазивного вмешательства на подмышечной области с использованием современных технологии постоперационной дистанционной лучевой терапии (рис. 56). На первом этапе предложенного нами алгоритма целесообразно использовать установленную с помощью ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» модель диагностики множественного (>2) метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов с расчетом СБР. На втором этапе необходимо использовать полученные с помощью ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технефит» данные о выявленной индивидуальной топографии сигнальных лимфатических узлов.



Рис.56. Алгоритм выбора тактики противоопухолевого лечения у больных РМЖ

Среди всех лучевых средств скрининга костных метастазов у онкологических больных ведущее место занимают радионуклидные исследования. В первую очередь это объясняется сочетанием низкой стоимости и доступности с высокой чувствительностью. До сих пор остеосцинтиграфия с мечеными ^{99m}Tc фосфатными комплексами в режиме «Whole-body» остается одним из ведущих методов диагностики метастатического поражения скелета и входит в стандарт обследования больных при РМЖ стадии IIВ и выше, РПЖ с уровнем ПСА более 10нг/мл и пр. Механизм визуализации на остеосцинтиграммах метастатических «горячих» очагов связан с включением меченных ^{99m}Tc фосфатных комплексов (аналог отечественный РФП «^{99m}Tc-

Пирфотех») в минеральный обмен костной ткани и активным их накоплением в участках повышенного костеобразования, сопровождающих костную деструкцию. Степень накопления РФП в кости существенно зависит от кровотока, капиллярной проницаемости, локального кислотно-щелочного баланса, давления жидкостей, количества минерализованной кости. Так, повышенное накопление РФП в костях может быть связано с усилением любого из этих факторов и отмечено при многих заболеваниях. Кроме этого, существуют и такие потенциальные причины для ошибочной интерпретации сцинтиграфических данных как артефакты от инъекции РФП, артефакты от сдавления и обызвествления в мягких тканях. Все это, с одной стороны, приводит к выраженному снижению специфичности и выявлению большого количества «неясных» или подозрительных на метастазы очагов на остеосцинтиграммах. Также хорошо известно, что около 5% рентгенологически выявленных метастатических очагов не находят своего отображения на сцинтиграммах. Такие ложноотрицательные результаты остеосцинтиграфии возможны при значительном преобладании остеолитических процессов в зоне деструкции и встречаются при быстро растущих метастазах или миеломной болезни. Такие очаги, как правило, могут быть обнаружены только с помощью рентгенологических исследований или МРТ.

Основным преимуществом рентгенологических методов исследования, несмотря на возможность выявления вышеуказанных «скрытых» очагов деструкции, является высокая специфичность, обусловленная тонкой структурной детализацией выявленных костных изменений и хорошо разработанной рентгеносемиотикой большинства известных заболеваний скелета. Так, известно, что при обычной рентгенографии или КТ удается выявить очаги деструкции только тогда, когда разрушение костных балок превышает 25–30% в одном см. куб. С другой стороны, почти у 20% больных, к моменту выявления метастатического поражения на остеосцинтиграммах, рентгенологические признаки деструкции не определяются на рентгенограммах. Особенно низкая чувствительность классической

рентгенографии отмечена исследователями при локализации очагов в таких сложных для исследования и анализа анатомических областях как позвонки, лопатка, кости черепа и таза.

Таким образом, рентгенологические исследования обладают высокой специфичностью и относительно низкой чувствительностью, в то же время сцинтиграфия имеет противоположные свойства. Сочетание этих методов в гибридной технологии ОФЭКТ-КТ позволяет избежать недостатков, присущих каждому из методов в отдельности, что является качественно иным способом диагностики метастатического поражения скелета.

В нашем исследовании применение ОФЭКТ-КТ с отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» привело к изменению заключений остеосцинтиграфии «Whole-Body» о характере процесса в костях у 37,5% обследованных больных. Так, даже при отсутствии патологических изменений на остеосцинтиграммах у 11% больных, благодаря выполнению ОФЭКТ-КТ, были обнаружены метастазы в скелете. Примечательно, что все выявленные метастатические очаги у этих больных имели литический тип деструкции и локализовались в костях осевого скелета. Во второй группе больных, с выявленными дегенеративно-дистрофическими и посттравматическими изменениями в скелете по данным остеосцинтиграфии, следует отметить высокую частоту совпадений заключений о травматической природе выявленных очагов гиперфиксации РФП в ребрах (13 из 14 наблюдений). Таким образом, локализация очагов гиперфиксации РФП в смежных отделах ребер, является надежным признаком их травматического повреждения, а наличие очагов гиперфиксации РФП в проекции суставов с большой долей вероятности свидетельствует о неспецифических изменениях.

Подозрительные на метастазы очаги гиперфиксации РФП в скелете были выявлены нами у 41 больного при остеосцинтиграфии в режиме «Whole-Body», что составило 18% всех обследованных больных. В большинстве наблюдений (70,7%) эти очаги были вызваны доброкачественными неспецифическими процессами в скелете, характерными для пациентов старшей возрастной

группы – дегенеративно-дистрофическими и посттравматическими изменениями на фоне остеопороза. Так, наличие метастазов подтвердилось только у 7 (17,1%) человек из этой группы. После проведения ОФЭКТ-КТ в подавляющем числе случаев (87,8%) затруднения в оценке природы выявленных изменений были решены. Вместе с тем у 12% больных характер выявленной патологии установлен не был, что связано с отсутствием каких-либо структурных нарушений на КТ. Мы предполагаем, что в ряде случаев эти изменения могут оказаться метастазами на ранних этапах своего развития, протекающих без видимых рентгенологических проявлений. Таким образом, накопление опыта и продолжение исследований с последующей разработкой общей семиотики для интерпретации комбинированных ОФЭКТ-КТ изображений представляется чрезвычайно важной задачей современной онкологии. Применение ОФЭКТ-КТ в последней группе больных также привело к изменению трактовки результатов остеосцинтиграфии «Whole-Body» у трети пациентов. При этом основной причиной неверных заключений явились процессы имитирующие метастазы: выраженные дегенеративно-дистрофические изменения, компрессионные переломы позвонков, оссифицирующие энхондромы и полиоссальная фиброзная дисплазия.

Недостатками нашего исследования в этой группе больных, по нашему мнению, можно считать отсутствие морфологической верификации у пациентов с не совсем ясными после ОФЭКТ-КТ изменениями в скелете. Для уточнения их этиологии необходима прицельная биопсия под контролем КТ или наблюдение в течение 6–12 месяцев. Кроме этого, выделенные нами группы больных не были четко рандомизированы. Тем не менее установлено, что факторы, снижающие информативность остеосцинтиграфии в режиме «Whole-Body», не препятствовали правильной оценке выявленных изменений на ОФЭКТ-КТ. Использование этой гибридной технологии позволило нам избежать диагностических ошибок в целом ряде наблюдений. Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о необходимости использования ОФЭКТ-КТ скелета у онкологических больных. ОФЭКТ-КТ с

отечественным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» можно, по нашим данным, рассматривать как чрезвычайно информативный метод диагностики метастазов у больных с предполагаемыми неспецифическими изменениями в скелете и высокой вероятностью его вторичного поражения. Использование этого нового гибридного метода диагностики привело к изменению заключений остеосцинтиграфии «Whole-Body» у 37,5% онкологических больных, что делает проведение у них дополнительных исследований, таких как рентгенография или КТ, нецелесообразным. В то же время у 10 (4,4%) из 227 обследованных пациентов полностью распознать природу изменений в скелете с помощью ОФЭКТ-КТ нам все-таки не удалось.

Не вызывает сомнений, что состояние регионарных лимфатических узлов является важным фактором прогноза и существенно влияет на выбор тактики лечения больных РПЖ. Известно, что удаление метастатических лимфатических узлов размерами до 10мм приводит к увеличению продолжительности локального контроля почти у 20% больных РПЖ. Однако, удаление метастатических лимфатических узлов размерами более 10 мм не приносит ощутимую терапевтическую ценность для пациента [Hricak H. et al., 2007]. На сегодняшний день ни одна из методик инструментальной диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) не обеспечивает достоверной и надежной оценки состояния тазовых лимфатических узлов, особенно при наличии в них микрометастазов размерами от 0,2 до 2 мм [Krengli M. et al., 2006; Fortuin AS. et al., 2012]. Именно поэтому расширенная тазовая лимфодиссекция остается золотым стандартом для оценки состояния регионарных лимфатических узлов у больных РПЖ [Матвеев Б.П. и соавт. 1999]. В то же время высокая травматичность, сопровождающая лимфодиссекцию, особенно у больных с умеренным риском поражения лимфатических узлов, далеко не всегда целесообразна из-за высокой частоты осложнений, достигающей 24% [Meinhardt W. et al., 2012]. Менее инвазивной и, следовательно, более безопасной для пациента альтернативой тазовой лимфодиссекции является биопсия сигнальных лимфатических узлов. Принципиальные достоинства этого

метода, при сопоставимой точности, заключаются в значительном снижении вероятности осложнений и возможности выявить изменения в лимфатических узлах, расположенных за пределами зоны стандартной лимфодиссекции [Ganswindt U. et al., 2011]. Основным условием высокой информативности и безопасности биопсии сигнальных лимфатических узлов является обеспечение высокого процента их визуализации и одновременное снижение риска ложноотрицательных заключений (менее 5%). Для достижения этих целей, наряду с использованием различных радиоколлоидных препаратов, необходимо использование новых технологий детекции сигнальных лимфатических узлов, одной из которых является ОФЭКТ-КТ. Как известно, поражение регионарных лимфатических узлов представляет собой многоэтапный процесс, который начинается с возникновения изменений в сигнальном лимфатическом узле, который собирает лимфу напрямую от опухоли. При радионуклидной визуализации сигнальных лимфатических узлов с помощью меченных изотопами коллоидных частиц выделяют несколько сцинтиграфических признаков, позволяющих определить истинную «сигнальность» последних: визуализация лимфатической «дорожки» между выявленным лимфатическим узлом и первичной опухолью, скорость появления лимфатического узла на сцинтиграммах, близость расположения лимфатического узла к опухоли и пр. Вместе с тем у больных РПЖ большинство авторов предлагает рассматривать все регионарные лимфатические узлы, накапливающие коллоидные РФП, в качестве сигнальных [Rousseau C. et al., 2012]. Принимая во внимание небольшое количество выявленных лимфатических узлов при проведении ОФЭКТ-КТ визуализации с РФП «^{99m}Tc-Технефит», мы посчитали оправданным отнести все лимфатические узлы с накоплением этого РФП к сигнальным. Вместе с тем наличие накопления РФП в общих подвздошных и парааортальных лимфатических узлах, что во всех наших случаях сопровождалось визуализацией наружных или внутренних подвздошных лимфатических узлов, позволяет их отнести к лимфатическим узлам второго порядка. В нашем исследовании использование ОФЭКТ-КТ позволило

визуализировать сигнальные лимфатические узлы с указанным РФП у 89% больных. Можно предположить, что увеличение процента визуализации может быть достигнуто с помощью использования других коллоидных РФП, например с диаметром частиц 100нм, что совпадает с нашим опытом, полученным в группе больных РМЖ. Несомненным выявленным преимуществом использования ОФЭКТ-КТ визуализации является возможность точной анатомической локализации выявленных сигнальных лимфатических узлов. Особое внимание следует обратить также на то, что выявленные нами с помощью ОФЭКТ-КТ лимфатические узлы с накоплением коллоидного РФП в 13% случаев находились за пределами границ стандартных радиационных полей, используемых при облучении тазовых лимфоколлекторов. Эта персонифицированная информация о путях лимфооттока от предстательной железы может иметь существенное значение при планировании лучевого лечения у больных РПЖ и, несомненно, требует продолжения дальнейшей исследовательской работы.

В целом необходимо отметить, что проведение ОФЭКТ-КТ у онкологических пациентов с различными широкодоступными отечественными РФП уже сегодня позволяет решить ряд клинически важных вопросов среди которых: повышение информативности диагностики метастазов в лимфатических узлах, выявление, а также индивидуальная локализация сигнальных лимфатических узлов, повышение точности оценки состояния скелета, оптимизация подходов к лечению, включая проведение дистанционной лучевой терапии на основе индивидуально выявленных особенностях лимфооттока от первичной опухоли.

Выводы

1. При ОФЭКТ-КТ исследовании больных РМЖ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» чувствительность, специфичность и точность диагностики метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов составляют 85,5%, 86,2% и 85,9% соответственно. Чувствительность и точность ОФЭКТ-КТ исследования в диагностике метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов 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 лимфатических узлов 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 сигнальные лимфатические узлы 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 сигнальных лимфатических узлов на грудной стенке, в 18,9% – парастернально.
4. Частота обнаружения парастернальных сигнальных лимфатических узлов 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 сигнальные лимфатические узлы визуализируются в 3,1 раза чаще, чем при наружной ($p < 0,001$).

5. Данные ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов 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 сигнальных лимфатических узлов 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 сигнальных лимфатических узлов, а также их локализации, включая грудную стенку и парастернальную зону. Среднее число выявленных сигнальных лимфатических узлов 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 сигнальные лимфатические узлы 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 РМЖ после интратуморального/интрапростатического введения РФП «^{99m}Tc-Технефит» позволяет визуализировать сигнальные лимфатические узлы в 88,6% случаев, причем

во всех из них удастся установить точное анатомо-топографическое расположение последних.

10. Результаты ОФЭКТ-КТ визуализации сигнальных лимфатических узлов у больных раком предстательной железы позволяют оптимизировать тактику лучевого лечения, так как выявленные лимфатические узлы с накоплением коллоидных РФП в 12,9% случаев находятся за границами стандартных радиационных полей, используемых при дистанционном облучении регионарных лимфатических узлов таза.

Практические рекомендации

1. ОФЭКТ-КТ с РФП «^{99m}Tc-Технетрил» предпочтительно использовать для характеристики состояния подмышечных лимфатических узлов 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 сигнальных лимфатических узлов при РМЖ.
3. ОФЭКТ-КТ с РФП ^{99m}Tc-Технефит» целесообразно использовать для оптимизации радиационных полей при дистанционной лучевой терапии больных ранним раком молочной железы за счет выявления индивидуальных путей лимфооттока и локализации сигнальных лимфатических узлов.
4. Частота обнаружения сигнальных парастеральных лимфатических узлов 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 раком предстательной железы ОФЭКТ-КТ с РФП « ^{99m}Tc -Технефит» можно использовать для визуализации и получения информации об анатомо-топографической локализации сигнальных лимфатических узлов, а также для создания оптимальных радиационных полей при дистанционном облучении лимфоколлекторов на основе выявленного индивидуального лимфооттока от опухоли.

Заключение и перспективы разработки данной темы

Развитие современных технологий в медицине привело к созданию новых гибридных диагностических аппаратов, объединяющих радионуклидные и рентгенологические способы визуализации патологических изменений. Одним из них является аппарат ОФЭКТ-КТ или однофотонно-эмиссионный компьютерный томограф, совмещенный с рентгеновским компьютерным томографом. 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. Например, проведение ОФЭКТ-КТ с отечественным РФП « ^{99m}Tc -Технетрил», приводит к существенному увеличению точности диагностики метастатического поражения лимфатических узлов у больных РМЖ (85,9%). Кроме этого, разработанная на основе ОФЭКТ-КТ данных комплексная модель оценки риска множественного поражения подмышечных лимфатических узлов, дает возможность с 98,9% вероятностью исключить множественное (>2) поражение лимфатических узлов. Показано, что выполнение ОФЭКТ-КТ с коллоидным РФП « ^{99m}Tc -Технефит» позволяет не только визуализировать сигнальные

лимфатические узлы у больных РМЖ (частота визуализации – 84%) и больных раком предстательной железы (частота визуализации – 89%), но и точно выявить их анатомическое расположение, что имеет важное значение для дальнейшей индивидуализации современного лучевого лечения этих пациентов. Применение других коллоидных РФП показало различия по количеству и локализации сигнальных лимфатических узлов, что имеет значение для правильного выбора задач для использования последних. Уже сегодня, по нашим данным, применение в клинической практике ОФЭКТ-КТ с отечественным остеотропным РФП «^{99m}Tc-Пирфотех» является более точным методом диагностики метастатического поражения скелета у онкологических пациентов чем классическая остеосцинтиграфия в режиме «Whole-body». Так, использование ОФЭКТ-КТ привело к изменению заключений о характере изменений в скелете у 37,5% обследованных нами онкологических пациентов, прошедших рутинную остеосцинтиграфию. Таким образом, уже сейчас можно предложить смену парадигмы диагностики метастатического поражения скелета в сторону более активного использования новых гибридных методов исследования скелета, в частности ОФЭКТ-КТ.

Полученные с помощью ОФЭКТ-КТ данные о топографии сигнальных лимфатических узлов у больных РМЖ и РПЖ открывают врачу-радиотерапевту новые, еще не изученные, возможности оптимизации радиационных полей при проведении лучевой терапии на основе выявленных индивидуальных различий лимфооттока от первичной опухоли.

Результаты проведенной работы позволяют рекомендовать более активное применение ОФЭКТ-КТ томографии с отечественными РФП в медицинских учреждениях онкологического профиля.

Список сокращений

БСЛУ – биопсия сигнальных лимфатических узлов
Гр – Грей, единица поглощенной дозы
КТ – рентгеновская компьютерная томография
ЛУ – лимфатический узел
ЛД – диссекция лимфатических узлов
МБк – мегабеккерель (единица радиоактивности)
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность
ОСГ – остеосцинтиграфия
ОФЭКТ-КТ – совмещенная однофотонно-эмиссионная томография и рентгеновская компьютерная томография
ППЦ – положительная предсказательная ценность
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ-КТ – совмещенная позитронно-эмиссионная томография и рентгеновская компьютерная томография
РВ СЛУ – радионуклидная визуализация сигнальных лимфатических узлов
РМЖ – рак молочной железы
РООМ – Российское общество онкомаммологов
РПЖ – рак предстательной железы
РФП – радиофармацевтический препарат
СЛУ – сигнальный лимфатический узел
^{99m}Tc-MIBI – Метокси-изобутил-изонитрил, меченный метастабильным ^{99m}Tc
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ – ультразвуковое исследование
¹⁸F-ФДГ – Фтордезоксиглюкоза
ASCO – Американское общество клинической онкологии
AUC – площадь под характеристической кривой
AUC – American Urologic System
DCIS/ LCIS – дольковая/протоковая карцинома «in-situ»
EORTC – Европейское общество по исследованию и лечению рака
ESSO – Европейское общество хирургической онкологии
GLUT 1 – белок-переносчик глюкозы первого типа
ICG – Индоцианин зеленый
Pgp – Гликопротеин Р
PSMA – простатспецифический мембранный антиген
RT – формат медицинских изображений для лучевой терапии
RUSSCO – Российское общество клинической онкологии
T1 и T2ВИ – T1 и T2 взвешенные изображения
USPIO – ультрамелкие суперпарамагнитные частицы оксида железа

Список литературы

1. Арсвольд, Д. Н. Эмиссионная томография: основы ПЭТ и ОФЭКТ / Д. Н. Арсвольд, М. Н. Верник; под ред. А. А. Лушниковой; пер. с англ. А. А. Хуторенко. - Москва: Техносфера, 2009. - 168с. - ISBN 978-5-94836-226-7, 978-0-12744-482-6.
2. Бажадуг, О. Б. Значение выявления микрометастазов в крови и костном мозге у больных раком молочной железы / О. Б. Бажадуг, Н. Н. Тупицин, С. А. Тюляндин. - Текст: непосредственный // Современная онкология. Актуальные вопросы клинической онкологии. - 2004. - Т. 6, вып. 4. - С. 149-150.
3. Барышева, Е. В. Роль лучевых, методов исследования в оценке и прогнозировании эффективности системной радиотерапии костных метастазов рака предстательной железы стронцием-89 / Е. В. Барышева, Ю. Э. Ряннель, С. А. Величко [и др.] // Медицинская визуализация. - 2000. - № 4. - С. 98-101.
4. Бычкова, Н. М. Современные подходы к лучевой терапии метастатических поражений скелета/ Бычкова Н. М., Хмелевский Е. В// Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. - 2019.-№8(4). - С. 295-302.
5. Борзяк, Э. И. Анатомия человека: 2 т. Т. 2 / Э. И. Борзяк, В. Я. Бочаров, М. Р. Сапин [и др.]; под ред. М. Р. Сапина. - Москва: Медицина, 1993. - 560 с. - ISBN 5-225-00879-8.
6. Борисов, А. В. Анатомия лимфангионов / А. В. Борисов, А. Х. Урусмамбетов, В. А. Болдурев. - Нальчик: Эль-Фа, 1995. - 78 с.
7. Вельшер, Л. З. Сторожевые лимфатические узлы при раке молочной железы / Л. З. Вельшер, Д. Н. Решетов, З. Р. Габуния [и др.] // Маммология. - 2007. - № 1. - С. 23-25.
8. Веснин, А. Г. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата / А. Г. Веснин, И. И. Семенов. - Санкт-Петербург: Невский Диалект, 2002. - 128 с. - ISBN 5-7940-0116-X.

9. Габуния, Р. И. Диагностика метастатического поражения скелета с помощью ^{99m}Tc -пирофосфата / Р. И. Габуния, М. В. Зеленцов, Е. А. Дюбин // Медицинская радиология. - 1978. - № 9. - С. 39-42.
10. Габуния, Р.И. Компьютерная томография в клинической диагностике / Р. И. Габуния, Е. К. Колесникова. - Москва: Медицина, 1995. - С. 329-331. - ISBN 5-225-02861-6.
11. Ганцев, Ш. Х. Лимфатический аппарат при раке молочной железы: атлас / Ш. Х. Ганцев, М. Г. Галеев, Р. Ш. Ишмуратова [и др.]. - Москва: МИА, 2011. - 194 с. - ISBN 978-5-7501-1132-9.
12. Ганцев, Ш. Х. Логистика лимфогенного метастазирования при раке молочной железы / Ш. Х. Ганцев, К. Умезава, А. В. Султанбаев, Р. Ш. Ишмуратова [и др.]. - Текст: электронный // Креативная хирургия и онкология. - 2012. - № 2. - С. 12-16. - URL: https://www.surgonco.ru/jour/article/view/103?locale=ru_RU#
13. Гранов, А. М. Позитронная Эмиссионная Томография: Руководство для врачей / А. М. Гранов, Л. А. Тютин [и др.] / под ред. А. М. Гранова и Л. А. Тютина. - СПб: Фолиант, 2008. - С. 69-78.
14. Гранов, А. М. Применение ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в клинической онкологии / А. М. Гранов, Л. А. Тютин, М. С. Толстанова // Вопросы онкологии - 2003. - Т. 49, вып. 5. - С. 563-573.
15. Деньгина Н.В. Новое в лучевой терапии злокачественных опухолей/Н.В.Деньгина, Т.В.Митин, А.О.Лихачева//Практическая онкология. - 2017.-Т.18, №1.-С.125-138
16. Елизарова М.В. Радиотерапия. Современное оборудование и технологии/М.В. Елизарова. - Текст: непосредственный //Учебное пособие. Издательство Политех. СПб. -2008.-С.97-100.
17. Ермаков, А. В. Методика непрямой лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата «Технефит ^{99m}Tc » для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи / А. В. Ермаков, А. Д.

- Закирходжаев, Т. Н. Лазутина, А. В. Леонтьев [и др.]// Злокачественные опухоли. - 2016. - № 3. - С. 67-79.
18. Жукова, Л. Г. Принципы лечения рака молочной железы с метастазами в кости / Л. Г. Жукова// Маммология. - 2006. - № 3. - С. 30-34.
 19. Зайцев, А. Н. Эхография и маммография в диагностике рака молочной железы: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зайцев А. Н. - СПб, 1995. - 24 с. - Текст: непосредственный.
 20. Заридзе, Д. Г. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / Д. Г. Заридзе// Вопросы онкологии. - 2002. - № 4-5. - С. 489-495.
 21. Зубовский, Г. А. Клиническая рентгенорадиология: в 5 т. Т 4. / Г. А. Зубовский, Р. И. Габуня; под ред. Г. А. Задгенидзе. - Москва: Медицина, 1985. - С. 9-20.
 22. Канаев, С. В. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики / С. В. Канаев, С. Н. Новиков, В. Ф. Семиглазов, П. В. Криворотько, Л. А. Жукова, П. И. Крживицкий// Вопросы онкологии. - 2011. - № 5. - С. 622-626.
 23. Канаев, С. В. Значение методов ядерной медицины для определения тактики лучевого лечения у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации / С. В. Канаев, С. Н. Новиков, М. М. Гиршович, П. В. Криворотько, Д. С. Бейнусов, П. И. Крживицкий// Вопросы онкологии. - 2012. - № 2. - С. 189-193.
 24. Канаев, С. В. Использование данных радионуклидной визуализации индивидуальных путей лимфооттока от новообразований молочной железы для планирования лучевой терапии / С. В. Канаев, С. Н. Новиков, Л. А. Жукова, О. В. Зотова, В. Ф. Семиглазов, П. В. Криворотько// Вопросы онкологии. - 2011. - Т. 57, вып. 5. - С. 616-621.
 25. Канаев, С. В. Методические аспекты радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью ^{99m}Tc -Технетрила / С. В. Канаев, С. Н. Новиков, П. В. Криворотько, В. Ф. Семиглазов, П. И. Крживицкий, О. В. Зотова, Л. А. Жукова, Т. Ю. Семиглазова// Вопросы онкологии. - 2012. - № 6. - С. 768-772.

26. Канаев, С. В. Комбинированное использование сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Технетрилом и эхографии в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы / С. В. Канаев, С. Н. Новиков, П. В. Криворотько, В. Ф. Семиглазов, П. И. Крживицкий, Л. А. Жукова, И. И. Семенов, Т. Ю. Семиглазова, Ю. Ф. Негусторов // Вопросы онкологии. - 2013. - Т. 59, вып. 1. - С. 52-58
27. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. - С. 9. - ISBN 978-5-85502-255-1.
28. Комаров, И. Г. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага / И. Г. Комаров, Д. В. Комов. - Москва: Триада-Х, 2002. - С. 13-60. - ISSN 2312-3168.
29. Криворотько, П. В. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы / П. В. Криворотько, С. В. Канаев, В. Ф. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. - 2015. - Т. 61, вып. 3. - С. 418-423.
30. Крылов, В. В. Радионуклидная терапия при метастатических поражениях костей / В. В. Крылов, А. Ф. Цыб, Б. Я. Дроздовский // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2006. - № 51, вып. 3. - С. 65-74.
31. Лагунова, И.Г. Опухоли скелета / И. Г. Лагунова. - Москва: Госмедиздат, 1962. - С. 227-246.
32. Летягин, В. П. Опухоли молочной железы (клиника, диагностика, лечение, прогноз) / В. П. Летягин, С. Ю. Абашин, М. И. Нечушкин [и др.]; под ред. В. П. Летягина. - Москва: ЯРК, 2000. - С. 395.
33. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Ю. Б. Лишманов, В. И. Чернов. - Томск, 2004. - С. 280-285.
34. Лишманов Ю.Б. Национальное руководство по радионуклидной диагностике/ под ред. Ю. Б. Лишманова, В.И.Чернова. - Томск, 2010.-Т1.-С.83-102.
35. Лукьянченко, А. Б. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике и определении распространенности рака молочной

- железы / А. Б. Лукьянченко, Н. Ю. Гурова// Радиология- Практика. - 2001. - № 3. - С. 3-9.
36. Малышев, Ю. М. Позитронно-эмиссионная томография с 2-фтор-18- флюоро-2- дезокси-Д-глюкозой в диагностике онкологических заболеваний / Ю. М. Малышев, Т. Н. Кононова, В. А. Манукова// Кремлевская медицина. Клинический Вестник. - 2004. - № 1. - С. 27-29.
37. Матвеев, Б.П. Рак предстательной железы / Б. П. Матвеев, Б. В. Бухаркин, В. Б. Матвеев. - Москва, 1999. - 153 с.
38. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России / В. М. Мерабишвили; под редакцией проф. А. М. Беляева. - Санкт-Петербург, 2018. - С. 16-17.
39. Метелёв, В. В. Результаты паллиативной дистанционной лучевой терапии больных генерализованным раком предстательной железы / В. В. Метелёв, Г. М. Жаринов, Н. Ю. Некласова // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2005. - № 2. - С. 71.
40. Метелев, В.В. Клинические аспекты лучевого лечения (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, системная лучевая терапия) больных локализованным, местнораспространенным и диссеминированным раком предстательной железы/ В. В. Метелёв, Г. М. Жаринов, Н. Ю. Некласова //Практическая онкология - 2008. – Т9. - № 2. - С. 90-97.
41. Модников, О. П. Костные метастазы рака молочной железы (патогенез, клиника, диагностика и лечение) / О. П. Модников, Г. А. Новиков, В. В. Родионов. - Москва, 2001. - ISBN 5-94039-002-1. - Текст: непосредственный.
42. Наркевич, Б.Я. Физические основы ядерной медицины / Б. Я. Наркевич, В. А. Костылев. - Москва: АМФ-Пресс, 2001. - 59 с.
43. Одинцова, И. Н. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире / И. Н. Одинцова, Л. Ф. Писарева, А. В. Хряпенок // Сибирский онкологический журнал. - 2015. - № 5. - С. 95-101.
44. Петровский, А. В. Использование различных радиофармпрепаратов при биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы /

- А. В. Петровский [и др.]// Радиационная онкология и ядерная медицина. - 2013. - № 1. - С. 85-89.
45. Портной, А. С. Хирургическое лечение аденомы и рака предстательной железы / А. С. Портной. - Москва: Медицина, 1989. - 255 с.
46. Портной, С. М. Биопсия сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии у больных РМЖ cT1-T4N0M0: высокие диагностические возможности / С. М. Портной, А. В. Кузнецов, Н. М. Шакирова, Н. А. Козлов [и др.]// Вопросы онкологии. - 2019. - Т. 65, вып. 2. - С. 243-249.
47. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: в 3 т. Т. 2: учебное пособие / М. Прокоп, М. Галански; пер. с англ. А. В. Зубарева и Ш. Ш. Шотемора. - Москва: МЕДпресс-информ, 2006–2007. - 629–631с. - ISBN 978-5-98322-739-2.
48. Ринк, П. Магнитный резонанс в медицине / П. Ринк; под ред. проф. П. Ринка; пер. с англ. - Oxford: Blackwell, Scientific Publications, 1995. - С. 4-29. - ISBN 5-9231-0320-6.
49. Рожкова, Н. И. Новые технические возможности маммографии третьего тысячелетия / Н. И. Рожкова, И. И. Бурдина, С. П. Прокопенко. - Текст: непосредственный // Вестник рентгенологии. - 2001. - № 1. - С. 62-64.
50. Рыжков А.Д. Преимущество комбинированной ОФЭКТ/КТ в диагностике метастазов в костях/А.Д. Рыжков, А.С.Крылов, С.В. Ширяев, Я.А. Щипахина [и др.] //Медицинская радиология и радиационная безопасность. -2017.-Т.62.-№5.- С.33-38.
51. Рыжков А.Д. Диагностика скелетных метастазов методом ОФЭКТ-КТ/ А.Д. Рыжков, А.С.Крылов, Я.В. Щипахина, Н.В. Кочергина [и др.] //Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. -2018.-Т.1.-№3.-С.21-26.
52. Рыжков А.Д. Дифференциальная диагностика единичного очагового поражения скелета методом ОФЭКТ-КТ/А.Д.Рыжков, А.С.Крылов, С.М. Капшик, М.Е. Билик [и др.]//Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2021.-Т.4.-№4.-С.9-17.

53. Симонов К.А. Лучевая терапия рака молочной железы с учетом факторов прогноза/К.А. Симонов//Сибирский онкологический журнал. -2015.-№1.-С.76-83.
54. Семиглазов, В. В. Рак молочной железы / В. В. Семиглазов, Э. Э. Топузов. - Москва: Медпресс-информ, 2009. - 176 с.
55. Семиглазов, В. Ф. Роль биопсии сигнальных ("сторожевых") лимфатических узлов в определении состояния региональных лимфатических коллекторов у больных раком молочной железы / В. Ф. Семиглазов, С. В. Канаев, В. В. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. - 2002. - Т. 48, вып. 1. - С. 106-109.
56. Семиглазов, В.Ф. Адьювантная химиотерапия рака молочной железы: поиск новых путей планирования / В. Ф. Семиглазов [и др.]// Вопросы онкологии. - 2014. - Т. 60, вып. 1. - С. 102-108.
57. Солодкий, В. А. Преимущества гибридной сцинтиграфии в определении сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы / В. А. Солодкий, Д. К. Фомин, О. С. Ходорович, О. А. Борисова, О. О. Люгай, Т. С. Семакина, И. А. Пятницкий // Вопросы онкологии. - 2019. - Т. 65, вып. 2. - С. 238-242.
58. Стенина, М. Б. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы / М. Б. Стенина, И. А. Жукова, И. А. Королева, А. А. Параконная [и др.]// Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. - 2019. - Т. 9. - С. 128-163.
59. Тагер, И. Л. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника / И. Л. Тагер, В. А. Дьяченко. - Москва: Медицина, 1971. - 87 с.
60. Тицкая, А. А. Клиническое использование радионуклидных исследований в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadьювантной химиотерапии рака молочной железы: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А. А. Тицкая. - Томск, 2009. - С. 19-25.
61. Тицкая, А. А. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ в диагностике рака молочной железы / А. А. Тицкая, В. И. Чернов, Е. М. Слонимская, И. Г.

- Синилкин, Р. В. Зельчан// Сибирский медицинский журнал. - 2010. - Т. 25, вып. 4-1. - С. 92–95.
62. Ткаченко, Б.И. Основы физиологии человека: в 2 т. Т. 1 / Б. И. Ткаченко; под ред. академика РАМН Б. И. Ткаченко. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 333-340. - ISBN 5-86050-055-6.
63. Тютин, Л. А. Позитронно-эмиссионная томография с ФДГ и динамическая контрастная магнитно-резонансная томография в диагностике рака молочной железы / Л. А. Тютин, А. А. Станжевский, Д. В. Рыжкова [и др.] // Радиология-практика. - 2003. - № 4. - С. 14-19.
64. Усов, В. Ю. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -Технетрилом в оценке состояния первичной опухоли при химиотерапии рака молочной железы / В. Ю. Усов, Ю. Э. Ряннель, А. А. Медведева, С. И. Попадич [и др.]// Медицинская визуализация. - 2002. - № 2. - С. 85-93.
65. Харченко, В. П. Возможности различных диагностических методов в оценки состояния подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы / В. П. Харченко, И. М. Фролов, Н. И. Рожкова, Г. А. Галил-Оглы, Н. Л. Яровая// Вестник рентгенологии и радиологии. - 1996. - № 1. - С. 20-24.
66. Хмелевский, Е. В. Факторы прогноза эффективности лучевой терапии метастатических поражений скелета / Е. В. Хмелевский, В. К. Боженко, Г. А. Паньшин [и др.] // Российский онкологический журнал. - 2006. - № 4. - С. 16-19.
67. Чернов, В. И. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии / В. И. Чернов, А. А. Медведева, И. Г. Синилкин, Р. В. Зельчан, О. Д. Брагина, В. С. Скуридин// Сибирский онкологический журнал. - 2015. - № 2. - С. 45-47.
68. Чернов, В. И. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов / В. И. Чернов, С. Г. Афанасьев, И. Г. Синилкин, А. А. Тицкая, А. В. Августинович // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - № 4. - С. 5-10.
69. Чернов, В. И. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований / В. И. Чернов, А. А. Медведева, И. Г.

- Синилкин, Р. В. Зельчан, О. Д. Брагина, Е. Л. Чойнзонов. - Текст: непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. - 2018. - Т. 17, вып. 1. - С. 220-231.
70. Чисов, В.И. Онкология: национальное руководство /под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова.-Москва, 2008.-С.75-103.- ISBN 978-5-9704-0676-2.
71. Шотемор, Ш. Ш. Путеводитель по диагностическим изображениям (показания, возможности, пределы): Справочник практического врача / Ш. Ш. Шотемор. - Москва: Советский спорт, 2001. - 396 с.
72. Abe, K. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HDMP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer / K. Abe et al. // Annals of Nuclear Medicine. - 2005. - Vol. 19 (7). - P. 573-579.
73. Abrams, H. L. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases / H. L. Abrams et al. // Cancer. - 1950. - Vol 3 (1). - P. 74-85.
74. Alço, G. Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy / G. Alço et al. // The British Journal of Radiology. - 2010. - Vol. 83. - P. 1072-1076.
75. Algra, P. R. Detection of vertebral metastases: comparison between MR imaging and bone scintigraphy / P. R. Algra et al. // Radiographic. - 1991. - Vol. 11 (2). - P. 219-232.
76. Alonso, J. C. Breast cancer detection with Sestamibi- Tc-99m and TI-201 radionuclides in patients non conclusive / J. C. Alonso et al. // Anticancer Research. - 1997. - Vol. 17 (3). - P. 1661-1665.
77. Alvarez, S. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review / S. Alvarez et al. // American Journal of Roentgenology. - 2006. - Vol. 186 (5). - P. 1342-1348.
78. Atalay, M. The comparison of Tc-99m MIBI and Tc-99m MDP scintimammography in detection of breast lesions / M. Atalay et al. // European Journal of Nuclear Medicine. - 2001. - Vol. 28 (8). - P. 123-129.
79. Ballardini, B. The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance

- and validation study / B. Ballardini et al. // *European Journal of Surgical Oncology*. - 2013. - Vol. 39. - P. 1332-1336.
80. Barentsz, J. O. ESUR prostate MR guidelines 2012 / J. O. Barentsz et al. // *European Radiology*. - 2012. - Vol. 22 (3). - P. 746-757.
81. Barwick, T. The use of 99mTc -MDP SPECT/CT in the evaluation of indeterminate bone lesions on whole body planar imaging in cancer patients / T. Barwick et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2008. - Vol. 35. - P. 155.
82. Beitsch, P. D. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer / P. D. Beitsch et al. // *Breast*. - 2001. - № 7. - P. 219-241.
83. Belkacemi, Y. Breast radiotherapy (RT) using tangential fields (TgF): a prospective evaluation of the dose distribution in the sentinel lymph node (SLN) area as determined intraoperatively by clip placement / Y. Belkacemi et al. // *Annals of Surgical Oncology*. - 2014. - Vol. 21 (3). - P. 758-765.
84. Bellamy, E.A. Comparison of computed tomography and conventional radiology in the assessment of treatment response of lytic bone metastases in patients with carcinoma of the breast / E. A. Bellamy et al. // *Clinical Radiology*. - 1987. - Vol. 38 (4). - P. 351-355.
85. Bérnard, F. Imaging in breast cancer: Single-photon computed tomography and positron-emission tomography / F. Bérnard et al. // *Breast Cancer Research*. - 2005. - Vol. 7 (4). - P. 153-162.
86. Berquist, T. H. MRI of the Musculoskeletal System / T. H. Berquist // Lippincott Williams and Wilkins. - 2006. - P. 875-902.
87. Berrettoni, B. Mechanisms of cancer metastasis to bone / B. Berrettoni et al. // *The Journal of Bone & Joint Surgery*. - 1986. - Vol. 68 (2). - P. 308-312.
88. Bombardieri, E. PET imaging in breast cancer / E. Bombardieri et al. // *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2001. - Vol. 45. - P. 245-256.
89. Bonakdarpour, A. Diagnostic Imaging of Musculoskeletal Diseases. A Systematic Approach / A. Bonakdarpour et al. // Springer Science+Business Media, LLC. - 2010. - P. 302-308.

90. Brenot-Rossi, I. Non-Visualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? / I. Brenot-Rossi et al. // *The Journal of Nuclear Medicine*. - 2003. - Vol. 44. - P. 1232-1237.
91. Briasoulis, E. Metastatic breast carcinoma confined to bone: portrait of clinical entity / E. Briasoulis et al. // *Cancer*. - 2004. - Vol. 101. - P. 1524-1528.
92. Brouwer, O. R. Lymphoscintigraphy and SPECT/CT in multicentric and multifocal breast cancer: does each tumor have a separate drainage pattern? / O. R. Brouwer et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2012. - Vol. 39. - P. 1137–1143.
93. Brown, B. Negative bone scintigraphy with diffuse osteoblastic breast carcinoma metastases / B. Brown et al. // *Clinical Nuclear Medicine*. - 1994. - Vol. 19 (3). - P. 194-196.
94. Buscombe, J. R. Scintigraphic imaging of breast cancer: a review / J. R. Buscombe et al. // *Nuclear Medicine Communications*. - 1997. - Vol. 18. - P. 698-709.
95. Cady, B. Lymph node metastases / Cady, B. // *Arch.Surg.*-1984.-Vol.1.-№19.-P.1067-1072.
96. Canavesi, G. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial / G. Canavesi et al. // *Annals of Oncology*. - 2009. - Vol. 20. - P. 1001-1007.
97. Carlson, R. W. Breast cancer: clinical practice guidelines in oncology / R. W. Carlson et al. // *The Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. - 2009. - Vol. 7. - P. 122-192.
98. Carter, C. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases / C. Carter et al. // *Cancer*. - 1989. - Vol. 63. - P. 181-187.
99. Cesare, A. Single photon emission computed tomography (SPECT) with Technetium-99m sestamibi in the diagnosis of small breast cancer and axillary lymph node involvement / A. Cesare et al. // *World Journal of Surgery*. - 2011. - Vol. 35 (2). - P. 668–672.

100. Cheng, L. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis / L. Cheng et al. // *Cancer*. - 2001. - Vol. 91 (1). - P. 66-73.
101. Chinol, M. Status of commercial colloidal preparations for sentinel lymph node detection / M. Chinol et al. // *European Journal of Nuclear Medicine*. - 1999. - Vol. 26 - P. 560-589.
102. Chiti, A. Breast cancer staging using technetium-99m sestamibi and indium-111 pentreotide single-photon emission tomography / A. Chiti et al. // *European Journal of Nuclear Medicine*. - 1997. - Vol. 24 (2). - P. 192-198.
103. Chiu, M. L. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of 2-Methoxyisobutylisonitril technetium (I) in cultured mouse fibroblasts / M.L. Chiu et al. // *The Journal of Nuclear Medicine*. - 1990. - Vol. 31. - P. 1646-1653.
104. Choi, W. H. The value of dual-time-point 18F-FDG PET/CT for identifying axillary lymph node metastasis in breast cancer patients / W. H. Choi et al. // *British Journal of Radiology*. - 2011. - Vol. 84. - P. 593-599.
105. Choi, Y. J. The Effects of Preoperative 18F-FDG PET/CT in Breast Cancer Patients in Comparison to the Conventional Imaging Study / Y. J. Choi et al. // *Journal of Breast Cancer*. - 2012. - Vol. 15 (4). - P. 441-448.
106. Citrin, D. L. A comparison of the sensitivity and accuracy of the 99m Tc-phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases / D. L. Citrin et al. // *Clinical Radiology*. - 1977. - Vol. 28. - P. 107-117.
107. Claus-Peter, A. *Knochenkrankheiten* / A. Claus-Peter // Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 1983. - S. 216-226.
108. Clifford, K. S. *Radiation oncology Management Decisions* / K. S. Clifford et al. // Lippincott Williams & Wilkins. - 2011. - P. 1-13. - ISBN-13: 978-1605479118.
109. Coerkamp, E. G. Cortical bone metastases / E. G. Coerkamp et al. // *Radiology*. - 1988. - Vol. 169. - P. 525-528.
110. Coleman, R. E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology, and treatment strategies / R. E. Coleman // *Cancer Treatment Reviews*. - 2001. - V. 27. - P. 165-176.

111. Coleman, R. E. Skeletal complications of malignancy / R. E. Coleman // *Cancer*. - 1997. - Vol. 80 (1588) - P. 94.
112. Coleman, R. E. The clinical course of bone metastases from breast cancer / R. E. Coleman // *British Journal of Cancer*. - 1987. - Vol. 55 (61). - P. 61-68.
113. Cook G. J. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases / G. J. Cook et al. // *Cancer*. - 2000. - Vol. 88 (12). - P. 2927-2933.
114. Cook, G. J. Fogelman I. Detection of bone metastases in cancer patients by ¹⁸F-fluoride and ¹⁸F- fluorodeoxyglucose positron emission tomography / G. J. Cook // *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2001. - Vol. 45 (1). - P. 47-52.
115. Crippa, F. FDG-PET for axillary node staging in primary breast cancer / F. Crippa et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2004. - Vol. 31 (1). - P. 97-102.
116. Cwikla, J. B. Comparison of accuracy of scintimammography and X-ray mammography in the diagnosis of primary breast cancer in patients selected for surgical biopsy / J. B. Cwikla et al. // *Clinical Radiology*. - 1998. - Vol. 53 (4). - P. 274-280.
117. Cwikla, J. B. Correlation between uptake of ^{99m}Tc-sestamibi and prognostic faktors of breast cancer / J. B. Cwikla et al. // *Anticancer Research*. - 1999. - Vol. 19. - P. 2299-2304.
118. D'Amico, A. V. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extra prostatic cancer / A, V. D'Amico et al. // *Cancer*. - 1 995. - Vol. 75 (9). - P. 2368-2372.
119. Daffner, R. H. MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow / R. H. Daffner et al. // *American Journal of Roentgenology*, - 1986. - Vol. 146 (2). - P. 353-358.
120. Damera, A. Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-guided core biopsy in primary operable breast cancer / A. Damera et al. // *British Journal of Cancer*. - 2003. - Vol. 89. - P. 1310-1313.

121. Daneshmand, S. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: Long-term results / S. Daneshmand et al. // Journal of Urology. - 2004. - Vol. 172 (6). - P. 2252-2255.
122. Danielsson, R. ^{99m}Tc-sestamibi uptake and histological malignancy grade in invasive breast carcinoma / R. Danielsson et al. // The European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2003. - Vol. 30 (5). - P. 662-666.
123. Delbeke, D. Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging / D. Delbeke et al. // Springer: New York, 2010. - P. 3-31.
124. Delbeke, D. Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases / D. Delbeke et al. // Skeletal Radiology. -1990. - Vol. 19 (2). - P. 113-116.
125. Delbeke, D. Positron emission tomography imaging in oncology / D. Delbeke et al. // Radiologic Clinics of North America. - 2001. - Vol. 39 (5). - P. 883-917.
126. Demirkan, B. False negative bone scintigraphy in a patient with primary breast cancer: a possible transient phenomenon of bisphosphonate (alendronate) treatment / B. Demirkan et al. // Tumor. - 2005. - Vol. 91 (1). - P. 77-80.
127. DeVita, V. T. Cancer. The Principles and Practice of Oncology; editors by V. DeVita, T. Lawrence, S. A. Rosenberg / V. T. DeVita et al. - LWW, 2015. - P. 62-63.
128. Dickinson, F. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy for screening in bone metastases / F. Dickinson et al. // Clinical Radiology. - 2000. - Vol. 55 (8). - P. 653.
129. Dixon, A. K. Computer tomography or magnetic resonance imaging for axillary symptoms following treatment breast carcinoma? A randomized trial / A. K. Dixon et al. // Journal of Clinical Radiology. - 1993. - Vol. 48. - P. 371-376.
130. Donker, M. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial / M. Donker et al. // Lancet Oncology. - 2014. - Vol. 15. - P. 1303–1310.
131. Eaton, C. L. Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment / C. L. Eaton et al. // Cancer Treatment Reviews. - 2003. - V. 29 (3). - P. 189–198.

132. Eiber, M. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy / M. Eiber et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 2015. - Vol. 56. - P. 668-674.
133. El-Khoury, G. Y. Metastatic bone disease. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria / G. Y. El-Khoury et al. // Radiology. - 2000. - V. 215. - P. 283-293.
134. Ell, P. J. Skeletal imaging in metastatic disease / P. J. Ell // Current Opinion in Cardiology. - 1991. - Vol. 6. - P. 791-796.
135. Emory, T. H. Use of CT to reduce under staging in prostatic cancer: comparison with conventional staging techniques / T. H. Emory et al. // American Journal of Roentgenology. - 1983. - Vol. 141. - P. 351-354.
136. Eraso, A. Radiotherapeutic management of the axillae in early-stage breast cancer: perspective of the radiation oncologist / A. Eraso et al. // Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. - 2012. - Vol. 17 (3). - P. 119-12.
137. Estourgie, S. H. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: what went wrong? / S. H. Estourgie et al. // European Journal of Surgical Oncology. - 2003. - Vol. 29. - P. 336-340.
138. Eustace, S. A comparison of whole-body turbo STIR MR imaging and planar 99m Tc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases / S. A. Eustace et al. // American Journal of Roentgenology. - 1997. - Vol. 169 (6). - P. 1655-1661.
139. Evans, A. J. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy for screening in bone metastases / A. J. Evans et al. // Clinical Radiology. - 2000. - Vol. 55 (8). - P. 653-654.
140. Even-Sapir, E. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system / E. Even-Sapir et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 2003. - Vol. 44. - P. 1413-1423.
141. Even-Sapir, E. Role of SPECT in differentiating malignant from benign lesions in the lower thoracic and lumbar vertebrae / E. Even-Sapir et al. // Radiology. - 1993. - Vol. 187. - P. 193-198.

142. Even-Sapir, E. The detection of bone metastasis in patients with high - risk prostate cancer: 99mTc - MDP Planar bone scintigraphy, single - and multifield - of - view SPECT, 18F - fluoride PET, and 18F - fluoride PET/CT / E. Even - Sapir et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 2006. - Vol. 47 (2). - P. 287-297.
143. Fanti, S. Atlas of SPECT-CT / S. Fanti et al. - Springer Press: Berlin, 2011. - P. 1-9.
144. Fisher, B. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update / F. Fisher et al. // Cancer. - 1983. - Vol. 52. - P. 1551–1557.
145. Flanigan, R. C. Preoperative lymph node evaluation in prostatic cancer patients who are surgical candidates: role of lymphangiography and computerized tomography scanning with directed fine-needle aspiration / R. C. Flanigan et al. // Journal of Urology. - 1985. - Vol. 134. - P. 84-87.
146. Fleury, V. Advantages of systematic trunk SPECT/CT to planar bone scan in more than 300 patients with breast and prostate cancer / V. Fleury et al. // Oncotarget. - 2018. - Vol. 9 (60). - P. 31744-31752.
147. Flickinger, F. Bone marrow MRI: techniques and accuracy for detecting breast cancer metastases / F. Flickinger // Magnetic Resonance Imaging. - 1994. - Vol. 12. - P. 829-835.
148. Fogelman, I. Radionuclide and Hybrid Bone Imaging / I. Fogelman I. et al. - Berlin: Springer-Verlag-Heidelberg. - 2012. - P. 635-795.
149. Forbes, G. Radiographic manifestations of bone metastases from renal carcinoma / G. Forbes // American Journal of Roentgenology. - 1977. - Vol. 129 (1). - P. 61-66.
150. Fortuin, A. Molecular and Functional Imaging for Detection of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer / A. Fortuin et al. // International Journal of Molecular Sciences. - 2013. - Vol. 14. - P. 13842-13857.
151. Fortuin, A. S. Value of PET/CT and MR Lymphography in Treatment of prostate Cancer Patients with Lymph Node Metastases / A. S. Fortuin et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. - 2012. - Vol. 84 (3). - P. 712-718.
152. Fowler, M. A. A Molecular Approach to Breast Imaging / M. A. Fowler // Journal of Nuclear Medicine. - 2014. - Vol. 55. - P. 177-180.

153. Frank, J. A. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy K. A. Frank et al. // American Journal of Roentgenology. - 1990. - Vol. 155 (5). - P. 1043-1048.
154. Fuster, D. Quantified ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy for predicting chemotherapy response in breast cancer patients: factors that influence the level of ^{99m}Tc-MIBI uptake / D. Fuster et al. // Nuclear Medicine Communications. - 2002. - Vol. 23 (1). - P. 31-38.
155. Galasko, C. S. B. Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone / C. S. B. Galasko // Clinical Orthopedics' and Related Research. - 1982. - Vol. 69. - P. 20-27.
156. Ganswindt, U. Distribution of prostate sentinel nodes: a spect-derived anatomic atlas / U. Ganswindt et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. - 2011. - Vol. 79 (5). - P. 1364-1372.
157. Gerwin, P. Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging / P. Gerwin et al. // Skeletal Radiology. - 2007. - Vol. 46. - P. 1109-1119.
158. Gee, HEI. Contouring consensus guidelines in breast cancer radiotherapy: comparison and systematic review of patterns of failure/ Gee HE, L. Moses, K, Stuart et al. // J Med Imaging Radiat Oncol. – 2019.-Vol.63.-P.102- 117.
159. Giuliano A.E. Effect of Axillary vs No Axillary Dissection on 10-year Overall Survival Among Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial/ A. Giuliano et al.// JAMA. -2017.-Vol.318(10). -P.918-926.
160. Gold, R. I. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease / R. I. Gold et al. // Radiologic Clinics of North America. - 1990. - Vol. 28 (2). - P. 471-483.
161. Golimbu, M. CT scanning in staging of prostatic cancer /// M. Golimbu et al. // Urology. - 1981. - Vol. 18. - P. 305-308.
162. Gomez, R. Clinic impact of scintimammography with technetium-^{99m} MIBI / R. Gomez et al. // European Journal of Nuclear Medicine. - 2001. - Vol. 28 (8). - P. 975.

163. Gosfield, E. Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases / E. Gosfield et al. // *Journal of Nuclear Medicine*. - 1993. - Vol. 34. - P. 2191-2198.
164. Greene, L. R. The role of general nuclear medicine in breast cancer / L. R. Greene et al. // *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. - 2015. - Vol. 62. - P. 54-65.
165. Greenspan, A. *Differential Diagnosis in Orthopedic Oncology* / A. Greenspan et al. - Lippincott Williams and Wilkins, 2007. - P. 18-20, 458-478.
166. Gulbech, A. Site of metastasis and breast cancer mortality: a Danish nationwide registry-based cohort study / A. Gulbech et al. // *Clinical Experimental Metastasis*. - 2016. - Vol. 34 (1). - P. 93–101.
167. Guller, U. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! / U. Guller et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. - 2002. - Vol. 71. - P. 171-173.
168. Halperin, C. E. *Principles and Practice of Radiation oncology* 6th. Ed./ C. E. Halperin et al. - Philadelphia: Wolters Kluwer-Lippincot Williams&Wilkins, 2013. - P. 568-590.
169. Hamaoka, T. Tumor response interpretation with new tumor response interpretation with new tumor response criteria vs the World Health Organization criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer / T. Hamaoka et al. // *British Journal of Cancer*. - 2010. - Vol. 102 (4). - P. 651-657.
170. Harada, T. Evaluation of lymph node metastases of breast cancer using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging / T. Hard et al. // *European Journal of Radiology*. - 2007. - Vol. 63. - P. 401-407.
171. Harisinghani. M. G. Noninvasive detection in clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer / M. Harisinghani et al. // *New England Journal of Medicine*. - 2003. - Vol. 348. - P. 2491-2500.
172. Haseebuddin, M. 11C-acetate before radical prostatectomy: nodal staging and treatment failure prediction / M. Haseebuddin et al. // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2013. - Vol. 54. - P. 699-706.

173. Hasegawa, B. H. Dual-modality imaging: more than the sum of its components. In: Zaidi H. ed. Chapter 2., Quantative Analysis in nuclear Medicine Imaging. / B. H. Hasegawa et al. - New-York: Springer, 2005. - P. 35-81.
174. Hasegawa, B. N. Design considerations for a simultaneous emission –transmission CT scanner / B. N. Hasegawa et al. // Radiology. - 1989. - Vol. 173. - P. 414.
175. Hegseth, K.M. Evaluation of compatibility and stability of filtered 99mTc-sulfur colloid when combined with fluorescent indocyanine green dye / K. M. Hegseth et al. // Journal of Nuclear Medicine Technology. - 2012. - Vol. 40. - P. 194-197.
176. Heidenreich, A. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: High incidence of lymph node metastasis / A. Heidenreich et al. // Journal of Urology. - 2002. - Vol. 167. - P. 1681-1686.
177. Helyar, V. The added value of Multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate / V. Helyar et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2010. - Vol. 37. - P. 706-713.
178. Heusner, T. A. Whole-body PET/CT-mammography for staging breast cancer: initial results / T. A. Heusner et al. // British journal of radiology. - 2008. - Vol. 81. P. 743-751.
179. Holl, G. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: Experience in more than 2000 patients / G. Holy et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2009. - Vol. 36. - P. 1377-1382.
180. Horger, M. The role of single-photon emission computed tomography / computed tomography in benign and malignant bone disease / M. Horger et al. // Seminars in Nuclear Medicine. - 2006. - Vol. 36. - P. 286-294.
181. Houssami, N. Staging the axilla in women with breast cancer: the utility of preoperative ultrasound-guided needle biopsy / N. Houssami et al. // Cancer Biology & Medicine. - 2014. Vol. 11. - P. 69-77.
182. Hovels, A. M. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: A meta-analysis / A. M. Hovels et al. // Clinical Radiology. - 2008. - Vol. 63. - P. 387-395.

183. Hricak, H. Imaging Prostate Cancer: A Multidisciplinary Perspective / H. Hricak et al. // Radiology. - 2007. - Vol. 243 (1). - P. 28-53.
184. Hricak, H. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging / H. Hricak et al. // Radiology. - 1987. - Vol. 162. P. 331-337.
185. Hruska, C. B. Nuclear imaging of the breast: translating achievements in instrumentation into clinical use / C. B. Hruska et al. // Medical Physics. - 2013. - Vol. 40 (5). - P. 901-915.
186. Hui-Lin, Y. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FFDG PET, CT, MRI, and bone scintigraphy / Y. Hui-Lin et al. // European Radiology. - 2011. - Vol. 21. - P. 2604-2617
187. Hung, J. C. Filtered technetium-99m-sulfur colloid evaluated for lymphoscintigraphy / J. C. Hung et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 1995. - Vol. 36. - P. 1895-1901.
188. Hussain, A. R. A meta-analysis of scintimammography: an evidence-based approach to its clinical utility / A. R. Hussain et al. // Nuclear Medicine Communications. - 2006. - Vol. 27 (7). - P. 589-594.
189. Hutton, B. F. Software for image registration: algorithms, accuracy, efficacy / B. F. Hutton et al. // Seminars in Nuclear Medicine. - 2003. - Vol. 33. - P. 180-192.
190. Ikomi, F. Size and surface-dependent uptake of colloid particles into the lymphatic system / F. Ikomi et al. // Lymphology. - 1999. - Vol. 32. - P. 90-102.
191. Israel, O. Hybrid SPECT/CT Imaging in Clinical Practice / O. Israel et al. - New York: Informa healthcare press, 2006. - P. 15-18.
192. Jager, G. J. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization- prepared-rapid gradient-echo sequence / G. J. Jager et al. // American Journal of Roentgenology. - 1996. - Vol. 167. - P. 1503-1601.
193. Jagsi, R. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial / R. Jagsi et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2014. - Vol. 32. - P. 3600-3606.
194. Jambhekar, N. A. Metastases involving bone /C Fletcher., K Unni., edit. // World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics. Tumors of soft tissue and bone Lyon: IARS Press, 2002. - P. 334-335.

195. Jimenez, I. R. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization / I. R. Jimenez et al. // Nuclear Medicine Communications. - 2008. - Vol. 29. - P. 166-172.
196. Jimenez-Heffernan, A. Results of a Prospective Multicenter International Atomic Energy Agency Sentinel Node Trial on the Value of SPECT/CT Over Planar Imaging in Various Malignancies / A. Jimenez-Heffernan et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 2015. - Vol. 56 (9). - P. 1338-1344.
197. Joniau, W. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer / W. Joniau et al. // European Urology. - 2013. - Vol. 63. - P. 450-458.
198. Kattapuram, S. V. Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases / S. V. Kattapuram et al. // Skeletal Radiology. - 1990. - Vol. 19 (2). - P. 113-116.
199. Keidar, Z. SPECT-CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications / Z. Keidar et al. // Seminars in Nuclear Medicine. - 2003. - Vol. 33. - P. 205-223.
200. Kido, D. K. Comparative sensitivity of CT scans, radiographs, and radionuclide bone scans in detecting metastatic calvaria lesions / D. K. Kido et al. // Radiology. - 1978. - Vol. 128. - P. 371-375.
201. KleinJan, G. H. The best of worlds: a hybrid approach for optimal pre- and intraoperative identification of sentinel lymph nodes / G. H. KleinJan et al. // European Journal of Nuclear Medicine. - 2018. - Vol. 45. - P. 1915-1925.
202. Koizumi, K. Uptake of Tc-99m tetrofosmin, Tc-99m MIBI and 201Tl in tumor cell line / K. Koizumi et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 1996. - Vol. 37. - P. 1551-1556.
203. Kong, M. Which patients might benefit from postmastectomy radiotherapy in breast cancer patients with T1-2 Tumor and 1-3 axillary lymph nodes metastasis? / M. Kong et al. // Cancer Research and Treatment. - 2013. - Vol. 45 (2). - P. 103-111.
204. Kostakoglu, L. Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors / L. Kostakoglu et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 1997. - Vol. 38 (7). - P. 1003-1008.

205. Kozawa, E. Dual-phase chemical-shift imaging in the detection of diffuse bone metastasis / E. Kozawa et al. // *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi*. - 2004. - V. 64 (1). - P. 54-56.
206. Krag, D. N. Development of sentinel node targeting technique in breast cancer patients / D. N. Krag et al. // *Breast*. - 1998. - Vol. 4. - P. 67-74.
207. Krag, D. N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial / D. N. Krag et al. // *Lancet Oncology*. - 2010. - Vol. 11 (10). - P. 927-957.
208. Krag, D. N. Surgical resection and radiolocalization of sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe / D. N. Krag et al. // *Surgical Oncology*. - 1993. - Vol. 2. - P. 335-339.
209. Kramer, G. M. Is ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of adequate value in detecting breast cancer patients with three or more positive axillary lymph nodes? / G. M. Kramer et al. // *Breast Cancer Research Treatment*. - 2016. - Vol. 156 (2). - P. 271-278. DOI 10.1007/s10549-016-3755-6.
210. Kratochwil, C. The value of imaging techniques for bone metastases / C. Kratochwil // *Urology A*. - 2007. - V. 46 (8). - P. 891-896.
211. Krengli, M. Potential Advantage of studying the lymphatic drainage by sentinel node technique and SPECT-CT image fusion for pelvic irradiation of prostate cancer / M. Krengli et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. - 2006. - Vol. 66 (4). - P. 1100-1104.
212. Kricun, M. E. Red-yellow marrow conversion: its effect on the location of some solitary bone lesions / M. E. Kricun // *Skeletal Radiology*. - 1985. - Vol. 14. - P. 10-19.
213. Kuchl, D. E. Transmission scanning: a useful adjunct to conventional emission scanning for accurately keying isotope deposition to radiographic anatomy / D. E. Kuchl et al. // *Radiology*. - 1966. - Vol. 87. - P. 278-284.
214. Kuhl, C. K. MRI of the breast cancer / C. K. Kuhl // *European Radiology*. - 2000. - Vol. 10. - P. 46-58.

215. Laakman, R. W. MR imaging in patients with metallic implants / R. W. Laakman et al. //Radiology. - 1985. - Vol. 157 (3). - P. 711.
216. Lang, T. F. A prototype emission-transmission imaging system / T. F. Lang // IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. - SantaFe, NM: IEEE, 1991.
217. Langer, I. Association of the Presence of Bone Marrow Micrometastases with the Sentinel Lymph Node Status in 410 Early-Stage Breast Cancer Patients: Results of the Swiss Multicenter Study / I. Longer et al. // Annals of Surgical Oncology. - 2006. - Vol. 14 (6). - P. 1896-1903.
218. Larsson, A. A method for attenuation and scatter correction of brain SPECT based on computed tomography images / A. Larsson et al. // Nuclear Medicine Communications. - 2003. - Vol. 24. - P. 411-420.
219. Lawton C. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer/C.AF. Lawton et al.// Int J Radiation Oncol. Biol Phys.-2009.-Vol.74.-№2.-P.383-387. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.002.
220. Leidenius, M. H. The impact of radiopharmaceutical particle size on the visualization and identification of sentinel nodes in breast cancer / M. H. Leidenius et al. // Nuclear Medicine Communications. - 2013 (5). - P. 233-238.
221. Leitha, T. Computed Tomography-Clinical applications In Saba L; ed. Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging / T. Leitha et al. // Vienna: In Tech, 2012. - P. 269-292.
222. Lengele, B. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Major collecting trunks, head, and neck / B. Lengele et al. // Radiotherapy & Oncology. - 2007. - Vol. 85. - P. 146-155.
223. Lerman H. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT / H. Lerman et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2006. - Vol. 33. - P. 329-337.

224. Levenson, R. M. Comparative value of bone scintigraphy and radiography in monitoring tumor response in systemically treated prostatic carcinoma / R. M. Levenson et al. // Radiology. - 1983. - Vol. 146. - P. 513-518.
225. Linehan, D. C. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Unfiltered Radioisotope Is Superior to Filtered / D. C. Linehan et al. // Journal of the American College of Surgeons. - 1999. - Vol. 188. - P. 377-381.
226. Lipton, A. Bone metastases in breast cancer / A. Lipton // Current Treatment Options in Oncology. - 2003. - Vol. 4 (2). - P. 151-159.
227. Liu, Y. Role of FDG PET-CT in evaluation of locoregional nodal disease for initial staging of breast cancer / Y. Liu // World Journal of Clinical Oncology. - 2014. - Vol.5 (5). - P. 982-989.
228. Luini, A. Development of axillary surgery in breast cancer / A. Luini et al. // Annals of Oncology. - 2005. - Vol. 16. - P. 259-262.
229. Lund, F. Do bone scans predict prognosis in prostatic cancer? A report of the EORTC protocol 30762 / F. Lund et al. // British Journal of Urology. - 1984. - Vol. 56. - P. 58-63.
230. Lyman, G. H. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer / G. H. Lyman et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2005. - Vol. 23. - P. 7703-7720.
231. Madeddu, G. Use of tomographic nuclear medicine procedures, SPECT, and pinhole SPECT, with cationic lipophilic radiotracers for the evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients / G. Madeddu et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2004. - Vol. 31 (1). - P. 23-34.
232. Magnusson, A. The value of computed tomography and ultrasound in assessment of pelvic lymph node metastases in patients with clinically locally confined carcinoma of the prostate / A. Magnusson et al. // Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. - 1988. - Vol. 22. - P. 7-10.
233. Mansi, L. Scintimammography with Technetium-99m tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastasis / L. Mansi et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 1996. - Vol. 23 - P. 932-939.

234. Mariani, G. Atlas of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Mapping / G. Mariani et al. - Springer-Verlag Italia. - 2013. - P. 121-161.
235. Mariani, G. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery / G. Mariani et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 2001. - Vol. 42. - P. 1198-1215.
236. Martin, W. H. Detection of malignancies with SPECT versus PET, with 2 - [fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose / W. H. Martin et al. // Radiology. - 1996. - Vol. 198 (1). - P. 225-231.
237. Mathijssen, I. M. Added value of ultrasound in screening the clinically negative axilla in breast cancer / I. M. Mathijssen et al. // Journal of Surgical Oncology. - 2006. - Vol. 94 (5). P. 364-367.
238. Mavriopoulou, E. Whole body bone SPET/CT can successfully replace the conventional bone scan in breast cancer patients. A prospective study of 257 patients / E. Mavriopoulou et al. // Hellenic Journal of Nuclear Medicine. - 2018. Vol. 6. - P. 124-133.
239. McDougall, I. R. Screening for bone metastases. Are only scans necessary? I. R. McDougall et al. // Journal of the American Medical Association. - 1975. - Vol. 231. - P. 46-50.
240. McMasters, K. M. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used / K. M. McMasters et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2000. - Vol. 18. - P. 2560-2566.
241. Meinhardt, W. Laparoscopic sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: the relevance of locations outside the extended dissection area / W. Meinhardt et al. // Prostate Cancer. - 2008. - P. 751-753.
242. Meinhardt, W. Sentinel node evaluation in prostate cancer / W. Meinhardt // EAU-EBU Update Series. -2012. - Vol. 5. - P. 223-231.
243. Mettler, F. Essentials of Nuclear Medicine Imaging 6th ed. / F. Mettler. - Elsevier Saunders, 2012. - P. 42-43.
244. Meyers, S. P. MRI of Bone and Soft Tissue Tumors and Tumorlike Lesions / S. P. Meyers. - New York: Thieme, 2008. - P. 1-16.

245. Michenfelter, M. M. Particle-Size and Radiochemical Purity Evaluations of Filtered ^{99m}Tc-Sulfur Colloid Prepared with Different Heating Times / M. M. Michenfelter et al. // *Journal of Nuclear Medicine Technology*. - 2014. - Vol. 42. - P. 283-288.
246. Miyauchi, M. Computed Tomography for Preoperative Evaluation of Axillary Nodal Status in Breast Cancer / M. Miyauchi et al. // *Breast Cancer*. - 1999. - Vol. 6 (3). - P. 243-248.
247. Moghimi, S. M. Advanced colloid-based systems for efficient delivery of drugs and diagnostic agents to the lymphatic tissues / S. M. Moghimi et al. // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. - 1996. - Vol. 65. - P. 221-249.
248. Morikawa, L. K. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: Evidence rationale and future directions / L. K. Morikawa et al. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. - 2011. - Vol. 80. - P. 6-16.
249. Morton, D. L. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma / D. L. Morton et al. // *Archives of Surgery*. - 1992. - Vol. 127. - P. 392-399.
250. Mukesh, G. Atlas of Lymph Node Anatomy / G. Mukesh et al. - New York: Springer Press, 2013. - P. 48-56.
251. Murawa, D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence / D. Murawa et al. // *British Journal of Surgery*. - 2009. - Vol. 96. - P. 1289-1294.
252. Murray, A. D. Dynamic contrast enhanced MRI of the axilla in women with breast cancer: comparison with pathology of excised nodes / A. D. Murray et al. // *British journal of radiology*. - 2002. - Vol. 75. - P. 220-228.
253. Nagao, T. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy / T. Nagao et al. // *International Journal of Clinical Oncology*. - 2013. - Vol. 18 (1). - P. 54-61.

254. Nao, I. Strategy for the accurate preoperative evaluation of the number of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer / I. Nao // Asian Journal of Surgery. - 2019. - Vol. 42. - P. 228-234.
255. Nat, P. Lenzo. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT imaging in the management of prostate cancer / P. Lenzo Nat et al. // Diagnostics. - 2018. - Vol. 8 (16). - P. 1-17.
256. Nek, M. SPECT/CT imaging in breast cancer - status and challenges / M. Nek // Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic. - 2016. - Vol. 160 (4). - P. 474-483.
257. Novicov, S. N. Axillary Lymph node staging in breast cancer: clinical value of single photon emission computed tomography-computed tomography (SPECT-CT) with ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile / S. N. Novicov et al. // Annals of Nuclear Medicine. - 2015. - Vol. 29 (2). - P. 177-183.
258. Novikov, S. N. Comparison of two treatment strategies for irradiation of regional lymph nodes in patients with breast cancer: Lymph flow guided portals versus standard radiation fields / S. N. Novikov et al. // Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. - 2014. - Vol. 20 (1). - P. 27-31.
259. Núñez, E. G. F. Influence of colloid particle profile on sentinel lymph node uptake / E. G. F. Núñez et al. // Nuclear Medicine and Biology. - 2009. - Vol. 36. - P. 741-747.
260. Offersen, B. V. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early breast cancer / B. V. Offersen et al. // Radiotherapy and Oncology. - 2015. - Vol. 114. - P. 3-10.
261. Oyen, R. H. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients / R. H. Open et al. // Radiology. - 1994. - Vol. 190. - P. 315-322.
262. Paganelli, G. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer / G. Paganelli et al. // Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2002. - Vol. 46. - P. 138-144.
263. Paganelli, G. Optimized sentinel node scintigraphy / G. Paganelli et al. // Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 1998. - Vol. 42. - P. 49-53.

264. Palmedo, H. Comparison of FDG PET and ^{99m}Tc-MIBI scintimammography in the detection of breast tumors / H. Palmedo et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 1997. - Vol. 24. - P. 1138-1145.
265. Park, H. L. Clinical utility of ¹⁸F-FDG PET/CT in low ¹⁸F-FDG-avidity breast cancer subtypes: comparison with breast US and MRI / H. L. Park et al. // *Nuclear Medicine Communications*. - 2018. - Vol. 39 (1). - P. 35-43.
266. Peintinger, F. Lymph Nodes in Breast Cancer-What Can We Learn from Translation Research? / F. Peintinger et al. // *Breast Care*. - 2018. - Vol. 9. - P. 342-347.
267. Perera, M. Sensitivity, specificity, and predictors of positive ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / M. Perera et al. // *European Urology*. - 2016. - Vol. 70. - P. 926-937.
268. Persico, M. G. ^{99m}Tc-human serum albumin nanocolloids: particle sizing and radioactivity distribution / M. G. Persico et al. // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. - 2015. - Vol. 58. - P. 376-382.
269. Pfannenber, A. C. Benefit of anatomical-functional image fusion in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms / A. C. Pfannenber et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2003. - Vol. 30. - P. 835-843.
270. Pietrzyk, U. An interactive technique for three-dimensional image registration: validation for PET, SPECT, MRI, and CT brain studies / U. Pietrzyk et al. // *Journal of Nuclear Medicine*. - 1994. - Vol. 35. - P. 2011-2018.
271. Poitout, D. G. Bone Metastases: Medical, Surgical and Radiological Treatment / D. G. Poitout. - London: Springer-Verlag, 2002. - P. 3-159.
272. Poste, G. A retrospective / G. A. Poste et al. // *Cancer and Metastasis Reviews*. - 1989. - Vol. 8. - P. 97.
273. Pouw, B. The hidden sentinel node in breast cancer: Reevaluating the role of SPECT/CT and tracer reinjection / B. Pouw et al. // *European Journal of Surgical Oncology*. - 2016. - P. 1-7.
274. Pritchard, K. I. Prospective study of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of regional nodal spread of disease in patients with

- breast cancer: Ontario clinical oncology group study / K. I. Pritchard et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2012. Vol. 30. - P. 1274-1279.
275. Rabinovitch, R. Evaluation of breast sentinel lymph node coverage by standard radiation therapy fields / R. Rabinovitch et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. - 2008. Vol. 70. - P. 1468-1471.
276. Rifkin, M. D. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial / M. D. Rifkin et al. // New England Journal of Medicine. - 1990. - Vol. 323. - P. 621-627.
277. Riklund, K. Hybrid Imaging «The story so far and What to Expect Next». - Nuclear medicine UMEA university Hospital Sweden. - ECR2018, Marie Curie Lecture. - Vienna, 2018.
278. Robertson, I. J. FDG-PET/CT in the staging of local Regional Metastases in Breast Cancer / I. J. Robertson et al. // . - 2011. - Vol. 20. - P. 491-495.
279. Romer, W. SPECT-guided CT for evaluation foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients W. Romer et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 2006. - Vol. 47 (7). - P. 1102-1106.
280. Roodman, G. D. Mechanisms of bone metastasis / G. D. Roodman et al. // New England Journal of Medicine. - 2004. - Vol. 350. - P. 1655-1664.
281. Roozendaal, van L. M. Three-dimensional breast radiotherapy and the elective radiation dose at the sentinel lymph node site in breast cancer / L. M. van Roozendaal et al. // Annals of Surgical Oncology. - 2015. - Vol. 22 (12). - P. 3824-3830.
282. Rousseau, C. Laparoscopic sentinel lymph node (SLN) versus extensive pelvic dissection for clinically localized prostate carcinoma / C. Rousseau et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2012. - Vol. 39 (11). - P. 291-299.
283. Rubens, R. D. Bone metastasis: the clinical problems / R. D. Rubens // European Journal of Cancer. - 1998. - Vol. 34. - P. 210-213.
284. Rubin, P. Clinical Oncology. A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students 8th Ed. / P. Rubin et al. // Philadelphia: W.D. Saunders, 2001. - P. 241-242.

285. Rybak, L. D. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastasis / L. D. Rybak et al. // Journal on Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2001. - Vol. 45. - P. 53-64.
286. Sadeghi, R. Sentinel node mapping in the prostate cancer / R. Sadeghi et al. // Nuklearmedizin. -2011.- Vol. 50. - P. 107-115.
287. Saez, R. A. Prognostic factors in breast cancer / R. A. Saez et al. // Seminars in Surgical Oncology. - 1989. - Vol. 5. - P. 102-110.
288. Sapino, A. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management / A. Sapino et al. // British Journal of Cancer. - 2002. - Vol. 88. - P. 702-706.
289. Schajowicz, F. Tumors and tumorlike lesions of bone. Pathology, Radiology and Treatment: 2-nd. Edition / F. Schajowicz. - Berlin: Springer-Verlag, 1994. - 649 p.
290. Schillaci, O. Detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer with Tc-99m tetrofosmin scintigraphy / O. Schillaci et al. // International Journal of Oncology. - 2002. - Vol. 20. - P. 483-487.
291. Schillaci, O. Technetium-99m Sestamibi imaging in the detection of axillary lymph node involvement in patients with breast cancer / O. Schillaci et al. // Anticancer Research. - 1997. - Vol. 17. - P. 1607-1610.
292. Schirrmeister, H. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography / H. Schirrmeister et al. // Journal of Clinical Oncology. - 1999. - Vol. 17 (8). - P. 2381-2389.
293. Schlembach, P. J. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation / P. J. Schlembach et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. - 2001. - Vol. 51. - P. 671-678
294. Schulz, V. Effect of CT-based attenuation correction on uptake ratios in skeletal SPECT / V. Schulz et al. // Nuklearmedizin. - 2007. - Vol. 46 (1). - P. 36-42.
295. Scopinaro, F. Technetium-99m Sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness / F. Scopinaro et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 1994. - Vol. 21 (9). - P. 984-987.

296. Serrano-Vicente, J. Role of SPECT-CT in breast cancer sentinel node biopsy when internal mammary chain drainage is observed / J. Serrano-Vicente et al. // *Clinical and Translational Oncology*. - 2015. - Vol. 18 (4). - P. 418-425.
297. Setton, J. Radiation field design and regional control in sentinel lymph node-positive breast cancer patients with omission of axillary dissection / J. Setton et al. // *Cancer*. - 2012. - Vol. 118. - P. 1994-2003.
298. Shien, T. Evaluation of axillary status in patients with breast cancer using thin-section CT / T. Shien et al. // *International Journal of Clinical Oncology*. - 2008. - Vol. 13. - P. 314-319.
299. Shreve, P. D. Adding structure to function / P. D. Shreve // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2000. - Vol. 41. - P. 1380-1382.
300. Slomka, P. J. Software approach to merging molecular with anatomic information / P. J. Slomka // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2004. - Vol. 45 (1). - P. 36-45.
301. Soderlund, V. Radiological diagnosis of skeletal metastases / V. Soderlund // *European Radiology*. - 1996. - Vol. 6. - P. 587-595.
302. Spanu, A. ^{99m}Tc-tetrofosmin SPET in the detection of both primary breast cancer and axillary lymph node metastasis / A. Spanu et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2001. - Vol. 28. - P. 1781-1794.
303. Spanu, A. Scintimammography with a high-resolution dedicated breast camera in comparison with SPECT/CT in primary breast cancer detection / A. Spanu et al. // *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2009. - Vol. 53 (3). - P. 271-280.
304. Spanu, A. The usefulness of Tc-99m-tetrofosmin SPECT/CT in the detection of residual tumors and axillary lymph node metastases in breast cancer patients following neoadjuvant therapy / A. Spanu et al. // *Clinical Nuclear Medicine*. - 2011. - Vol. 36 (11). - P. 997-1002.
305. Spencer, R. P. Tumor-seeking radiopharmaceuticals: nature and mechanisms / R. P. Spencer // *Nuclear Medicine*. - 1994. - Vol. 2. - P. 649-662.

306. Steiner, R. M. Magnetic resonance imaging of diffuse bone marrow disease / R. M. Steiner et al. // Radiologic Clinics of North America. - 1993. - Vol. 31 (2). - P. 383-409.
307. Stephens, O. Basics of Oncology / O. Stephens et al. - Berlin: Springer-Verlag, 2009. - P. 65-78.
308. Stewart, B. W. World Cancer Report 2014; editors by B. W. Stewart, C. P. Wild. - Lyon: IARC, 2014. - P. 16-18.
309. Strobel, K. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT / K. Strobel et al. // American Journal of Roentgenology. - 2007. - Vol. 188 (5). - P. 467-474.
310. Suami, H. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study / H. Suami et al. // Annals of Surgical Oncology. - 2008. - Vol. 15. - P. 863-871.
311. Surasi, D. S. ^{99m}Tc-Tilmanocept: A Novel Molecular Agent for Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Localization / D. S. Surasi et al. // Journal of Nuclear Medicine Technology. - 2015. - Vol. 43. - P. 87-91.
312. Swartz, M. A. Interstitial flow and its effects in soft tissues / M. A. Swartz et al. // Annual Review of Biomedical Engineering. - 2007. - Vol. 9. - P. 229-256.
313. Taillefer, R. Clinical Applications of ^{99m}Tc-Sestamibi Scintimammography / R. Taillefer // Seminars in Nuclear Medicine. - 2005. - Vol. 35. - P. 100-115.
314. Takeda, A. The modified tangential irradiation technique for breast cancer: how to cover the entire axillary region / A. Takeda et al. // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. - 2000. - Vol. 46. - P. 815-822.
315. Tamada, T. Comparison of whole-body MR imaging and bone scintigraphy in the detection of bone metastases from breast cancer / T. Tamada et al. // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. - 2000. - Vol. 60 (5). - P. 249-254.
316. Tamer, O. The efficacy of ^{99m}Tc-MIBI scintimammography in the evaluation of breast lesions and axillary involvement: a comparison with X-rays mammography,

- ultrasonography, and magnetic resonance imaging / O. Tamer et al. // Hellenic Journal of Nuclear Medicine. - 2010. - Vol. 13 (2). - P. 144-149.
317. Tanis, P. J. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy / P. J. Tanis et al. // Journal of the American College. - 2001. - Vol. 192. - P. 399-409.
318. Tiling, R. Technetium-99m-sestamibi scintimammography for the detection of breast carcinoma: comparison between planar and SPECT imaging / R. Tiling et al. // Journal of Nuclear Medicine. - 1998. - Vol. 39 (5). - P. 849-905.
319. Tilki, D. 18-F-Fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent / D. Tilki et al. // European Urology. - 2013. - Vol. 63. - P. 792-796.
320. Tsopelas, C. Particle Size Analysis of 99mTc-Labeled and Unlabeled Antimony Trisulfide and Rhenium Sulfide Colloids Intended for Lymphoscintigraphic Application / C. Tsopelas // Journal of Nuclear Medicine. - 2001. - Vol. 42 (3). - P. 460-466.
321. Tsui, B. M. W. Quantitative single-photon emission computed tomography: basics and clinical considerations / B. M. W. Tsui et al. // Seminars in Nuclear Medicine. - 1994. - Vol. 24 (1). - P. 38-65.
322. Ueda, S. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer / S. Ueda et al. // BMC Cancer. - 2008. - Vol. 9 (8). - P. 1-10.
323. Unni, K. K. Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 Cases; 5th ed. / K. K. Unni. - Philadelphia: Lippincott - Raven, 1996. - P. 143-196.
324. Usiskin, A. M. Is imaging the future of axillary staging in breast cancer / A. M. Usiskin et al. // European Radiology. - 2014. - Vol. 24. - P. 288-293.
325. Usmani, S. Role of 99mTc-MIBI scintimammography and X-ray mammography in the diagnosis of locoregional recurrence of breast cancer / S. Usmani et al. // Journal of Pakistan Medical Association. - 2007. - Vol. 57 (4). - P. 172-175.

326. Utsunomiya, D. Added value of SPECT-CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT / D. Utsunomiya // *Radiology*. - 2006. - Vol. 238 (1). - P. 264-271.
327. Valente, S. A. Accuracy of Predicting Axillary Lymph Node Positivity by Physical Examination, Mammography, Ultrasonography, and Magnetic Resonance Imaging / S. A. Valente // *Annals of Surgical Oncology*. - 2012. - Vol. 19. - P. 1825-1830.
328. Vanel, D. MRI of bone metastases / D. Vanel et al. // *European Radiology*. - 1998. - Vol. 8. - P. 1345-1351.
329. Veas, H. Target Volume definition in high-risk prostate cancer patients using sentinel node SPECT/CT and 18 F-choline PET/CT / H. Veas et al. // *Radiation Oncology*. - 2012. - Vol. 7. - P. 134-141.
330. Vera, D. R. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99mTc-DTPA-mannosyl-dextran / D. R. Vera et al. // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2001. - Vol. 42. - P. 951-959.
331. Vermeeren, L. Optimizing the colloid particle concentration for improved preoperative and intraoperative image-guided detection of sentinel nodes in prostate cancer / L. Vermeeren et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 2010. - Vol. 37 (7). - P. 1328-1334.
332. Veronesi, U. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases / U. Veronesi et al. // *Annals of Oncology*. - 2007. - Vol. 18. - P. 473-481.
333. Veronesi, U. A Randomized comparison of Sentinel Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer / U. Veronesi et al. // *New England Journal of Medicine*. - 2003. - Vol. 349. - P. 595-600.
334. Veronesi, U. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy / U. Veronesi et al. // *Annals of Oncology*. - 2005. - Vol. 16 (3). - P. 383-388.

335. Veronesi, U. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study / U. Veronesi et al. // *Annals of Surgery*. - 2010. - Vol. 251. P. 595-600.
336. Vidal-Sicart, S. Sentinel Node Mapping for Breast Cancer: Current Situation / S. Vidal-Sicart et al. // *Journal of Oncology*. - 2012. - Vol. 5. - P. 7-15.
337. Wadasaki, K. Relationship between sentinel lymph nodes and postoperative tangential fields in early breast cancer, evaluated using SPECT/CT / K. Wadasaki et al. // *Journal of Radiation Research*. - 2015. - Vol. 56. - P. 835-840.
338. Wagner, T. SPECT-CT in sentinel node imaging / T. Wagner et al. // *Nuclear Medicine Communications*. - 2013. - Vol. 34. - P. 191-202.
339. Wang, W. Location of arm draining lymph node in relation to breast cancer radiotherapy field and target volume/ W. Wang, R. Ward et al.// *Radiother. Oncol.* - 2019.-№133.-P.193-200.
340. Wahl, R. L. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group / R. L. Wahl et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2004. - Vol. 22. - P. 277-285.
341. Walsh, R. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic and clinical correlations / R. Walsh et al. // *American Journal of Roentgenology*. - 1997. - Vol. 168. - P. 33-38.
342. Weinerman, P. M. Pelvic adenopathy from bladder and prostate carcinoma: detection by rapid sequence computed tomography / P. M. Weinerman et al. // *American Journal of Roentgenology*. - 1983. - Vol. 140. - P. 95-99.
343. Wilhelm, A. J. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection-an overview / A. J. Wilhelm et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. - 1999. - Vol. 26. - P. 36-42
344. Wolf, J. S. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical

- prostatectomy / J. S. Wolf et al. // *Journal of Urology*. - 1995. - Vol.153 (3). - P. 993-999.
345. Woodward, H. E. A summary of the data of Mechanic on the distribution of human bone marrow / H. E. Woodward // *Physics in Medicine and Biology*. - 1960. - Vol. 5. - P. 57-59.
346. Yoshimura, G. Evaluation of axillary lymph node status in breast cancer with MRI / G. Yoshimura et al. // *Breast Cancer*. - 1999. - Vol. 25. - P. 249-258.
347. Young, H. L. Spectral parametric segmentation of contrast-enhanced dual-energy CT to detect bone metastasis: feasibility sensitivity study using whole-body bone scintigraphy / H. L. Young et al. // *Acta Radiolog*. - 2014. Vol. 0. - P. 1-7.
348. Zaidi, H. Determination of the attenuation map in emission tomography / H. Zaidi et al. // *Journal of Nuclear Medicine*. - 2003. - Vol. 44 (2). - P. 291-315.
349. Zavagno, G. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial / G. Zavagno // *Annals of Surgery*. - 2005. - Vol. 243. - P. 207-213.
350. Zgajnar, J. Patients with preoperatively ultrasonically uninvolved axillary lymph nodes: a distinct subgroup of early breast cancer patients / J. Zgajnar et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. - 2006. - Vol. 97 (3). - P. 293-299.