

МЕТОДЫ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проф. О. В. ЩЕРБИНА

METHODS OF NUCLEAR MEDICINE IN BREAST CANCER TREATMENT

O. V. SCHERBINA

*Национальная медицинская академия последиplomного образования
им. П. Л. Шупика, Киев, Украина*

Рассмотрена роль методов ядерной медицины в лечении больных раком молочной железы. Описаны методы диагностики: радиоиммунологический анализ опухолевых маркеров, маммосцинтиграфия, идентификация сторожевых лимфоузлов с использованием радиофармпрепаратов, остеосцинтиграфия. Рассмотрена радионуклидная терапия метастазов в скелет.

Ключевые слова: молочная железа, метастазы, сторожевые лимфоузлы, радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия.

The role of nuclear medicine techniques in treatment breast cancer is discussed. The methods of diagnosis (radioimmune analysis of tumor markers, mammoscintigraphy, identification of sentinel lymph nodes using radiopharmaceuticals, bone scan) are described. Radionuclide therapy for bone metastases is featured.

Key words: breast, metastases, sentinel lymph nodes, radionuclide diagnosis, radionuclide therapy.

Заболееваемость и смертность от рака молочной железы среди женского населения продолжают неуклонно возрастать как в нашей стране, так и за рубежом. В связи с этим актуальными остаются ранняя диагностика заболевания и выбор оптимальной тактики лечения [1]. Для решения этих задач продолжают поиск, разработка и внедрение различных методов диагностики, способных выявлять наличие и прогрессирование опухолевого процесса. Наряду с клиническими, лучевыми методами важную роль в лечении больных раком молочной железы играют методы ядерной медицины [2, 3].

Радиоиммунологический анализ опухолевых маркеров. Описано несколько опухолевых маркеров для клинического использования при злокачественных новообразованиях молочной железы. Чаще всего они служат для динамического наблюдения за больными раком молочной железы с целью раннего выявления субклинических рецидивов и метастазов, а также для контроля за эффективностью проведенной терапии.

Схема использования опухолевых маркеров:

1. У больной с установленным диагнозом рака молочной железы в начале лечения определяют уровень всех опухолевых маркеров, информативных для этой патологии, и выявляют маркеры, концентрация которых повышена.

2. Через 2–3 нед после операции снова определяют уровень маркеров, повышенных до начала лечения. Повышенная концентрация опухолевых маркеров свидетельствует о нерадикальности хирургического вмешательства.

3. При проведении консервативной противоопухолевой терапии у больных раком молочной железы уровень опухолевых маркеров, повышенный на стадии диагностики, определяют до начала лечения и через 2 нед после завершения в качестве контроля за эффективностью терапии. Стойкое снижение уровня маркера после проведенного лечения свидетельствует о его эффективности. Отсутствие изменений или повышение уровней опухолевых маркеров дает основание заподозрить резистентность опухоли к проведенной терапии и требует изменения терапевтического подхода.

Наибольшую прогностическую значимость у больных раком молочной железы имеют такие опухолевые маркеры, как СА 15-3, раково-эмбриональный антиген (РЭА), муциноподобный раковый антиген (МСА), Tag 12, тканевой полипептидный специфический антиген (ТПС), тканевой полипептидный антиген (ТПА) [4].

СА 15-3. Верхняя граница нормы (дискриминационный уровень) антигена у здоровых небеременных женщин составляет 30 Ед/мл. Средний уровень СА 15-3 у здоровых женщин составляет $13,37 \pm 6,5$ Ед/мл. Физиологическое повышение уровня СА 15-3 возможно в III триместре беременности. СА 15-3 характеризуется относительно высокой специфичностью в отношении рака молочной железы: только в очень редких случаях при мастопатии или доброкачественных опухолях молочной железы уровень СА 15-3 может повышаться до 40 Ед/мл; средняя концентрация СА 15-3 при этом составляет $16,75 \pm 8,43$ Ед/мл, что

лишь на 3 Ед/мл превышает его средний уровень у здоровых женщин. Нарастание уровня СА 15-3 наблюдается в отдельных случаях при доброкачественных заболеваниях и воспалительных процессах других органов: чаще всего уровень этого маркера повышается при хроническом гепатите, циррозе печени, саркоидозе, туберкулезе, системной красной волчанке. Кроме рака молочной железы повышенный уровень СА 15-3 чаще всего выявляют при раке яичников, легких и печени. В отдельных случаях концентрация этого антигена возрастает при злокачественных заболеваниях крови и саркомах, но никогда не повышается при меланомах и опухолях нервной ткани.

СА 15-3 считается маркером выбора у больных раком молочной железы. В литературе для первичных больных раком молочной железы приводится широкий диапазон значений диагностической чувствительности СА 15-3 при специфичности 90–95%: от 19,3 до 43,8%. Такой разброс данных относительно чувствительности СА 15-3, вероятно, связан в первую очередь с неоднородностью выборки по стадиям процесса у больных в разных исследованиях. Известно, что повышенный уровень СА 15-3 наблюдается чаще при распространенном опухолевом процессе в молочной железе, то есть этот опухолевый маркер является стадиейспецифическим. По данным некоторых авторов, есть корреляция частоты повышения уровня СА 15-3 не только со стадией процесса (а именно, с размером опухоли и вовлечением в процесс регионарных лимфатических узлов), но и со степенью дифференцировки и злокачественности. Достаточно низкая чувствительность СА 15-3 при ранних стадиях рака молочной железы не дает возможности использовать его для скрининга с целью ранней диагностики.

Более широкое применение СА 15-3 нашел в первую очередь при прогнозировании протекания заболевания, в мониторинге больных раком молочной железы и для раннего выявления субклинических рецидивов. Так, безрецидивный пятилетний период наблюдается менее чем у половины больных с высоким исходным уровнем СА 15-3 (более 30,0 Ед/мл). Показано, что больные раком молочной железы с повышенным уровнем СА 15-3 (более 30 Ед/мл) имеют меньшую и среднюю продолжительность жизни по сравнению с пациентками с исходным уровнем СА 15-3 менее 30 Ед/мл. Поэтому считается, что повышенный исходный уровень СА 15-3 может служить аргументом для назначения адъювантного лечения у радикально оперируемых больных.

Отмечается высокая чувствительность СА 15-3 при выявлении рецидивов рака молочной железы и отдаленных метастазов. Повышенный уровень СА 15-3 у больных с позитивными данными остеосцинтиграфии подтверждает диагноз метастатического поражения скелета. В то же время отмечается низкая чувствительность маркера при наличии 1–2 метастазов в скелете. Зна-

чительное повышение уровней СА 15-3 у таких больных чаще всего свидетельствует также о наличии и висцеральных метастазов (среднее значение СА 15-3 у больных с костными метастазами составляет 125,8 Ед/мл, у больных с костными и висцеральными метастазами — 420,5 Ед/мл). В целом изменение уровня данного маркера в процессе динамического наблюдения за больными раком молочной железы, как правило, коррелирует с клиническим течением болезни.

Таким образом, СА 15-3 в настоящее время используется для определения прогноза и мониторинга больных раком молочной железы в процессе лечения, а также для динамического наблюдения за этими пациентками. Но, с одной стороны, СА 15-3 позволяет осуществлять доклиническое выявление рецидивов, а с другой — имеет низкую чувствительность при выявлении единичных костных метастазов. Относительно низкая чувствительность СА 15-3 ограничивает возможности его использования в ранней диагностике рака молочной железы. Для повышения чувствительности и специфичности диагностики в мониторинге больных раком молочной железы используется определение нескольких опухолевых маркеров.

Раково-эмбриональный антиген. Верхняя граница нормы РЭА у некурящих лиц составляет 5,0 нг/мл, для курильщиков верхняя граница повышается до 7,0–10,0 нг/мл. Умеренное (до 10,0 нг/мл) повышение уровня РЭА может наблюдаться при разнообразных неопухолевых заболеваниях: циррозе, гепатите, язвенном колите, бронхите, пневмонии, туберкулезе, эндометриозе, аутоиммунных заболеваниях. В этих случаях уровень РЭА снижается параллельно с клиническим улучшением при лечении. Уровень РЭА повышается при ряде злокачественных опухолей органов желудочно-кишечного тракта, легких, женской половой сферы. По данным литературы, диагностическая чувствительность РЭА для первичных больных раком молочной железы составляет всего 17,4%, при этом у больных без метастазов уровень маркера, как правило, не превышает нормы. В группе больных с метастазами повышение уровня РЭА (более 5,0 нг/мл) выявляют более чем у половины больных. В процессе динамического наблюдения за больными роль РЭА в выявлении метастазов и рецидивов рака возрастает, динамика его изменения в большинстве случаев совпадает с клиническим течением болезни. Однако, по мнению большинства исследователей, РЭА как самостоятельный маркер для мониторинга больных раком молочной железы менее пригоден, чем СА 15-3, поскольку уровень последнего более четко коррелирует с клиническим течением болезни. Но при сочетании обоих маркеров чувствительность диагностики повышается.

Муциноподобный раковый антиген. Верхняя граница нормы составляет 11,0 Ед/мл. Подъем уровня МСА может наблюдаться при беременности, мастопатии и в 20% случаев при неопухолевых

заболеваниях печени. Для раннего выявления рака молочной железы этот маркер также непригоден из-за низкой диагностической чувствительности (10,0–20,0% при специфичности 90,0%). МСА, так же как и СА 15-3, является стадиейспецифичным маркером, и его уровень чаще (до 80% случаев) повышается при распространенном раке.

Tag 12. Дискриминационный уровень этого маркера — 10 Ед/мл. Этот антиген при высокой специфичности имеет низкую чувствительность. Его специфичность повышается у тех же больных, у которых повышен уровень СА 15-3. Поэтому этот опухолевый маркер не дает дополнительной информации к маркеру СА 15-3.

Тканевой полипептидный специфический антиген является фрагментом цитокератина-18. ТПС — маркер агрессивности опухолевого процесса. Агрессивные опухоли даже малого размера могут давать существенное повышение тканевого полипептидного специфического антигена в сыворотке крови. Дискриминационный уровень для ТПС составляет 80,0 Ед/л. При прогрессировании заболевания выявляют повышенный уровень этого опухолевого маркера.

Тканевой полипептидный антиген является смесью цитокератинов с низкой молекулярной массой. ТПА отображает степень пролиферации эпителия. Для определения уровней применяют наборы IDeaL™ Monoclonal ТРАсуk IRMA и MonoTotal™ ТРАсуk IRMA (фирмы «IDL» Швеция). Набор IDeaL™ Monoclonal ТРАсуk IRMA предназначен для определения в сыворотке крови антигена к цитокератинам 8 и 18. Дискриминационный уровень составляет 1 нг/мл. Незначительное повышение уровня этого маркера наблюдается при воспалительных процессах, но в 95% таких больных уровень ТПА не превышает 1,4 нг/мл. Набор MonoTotal™ ТРАсуk IRMA предназначен для определения в сыворотке крови антигена к цитокератинам 8, 18 и 19. Дискриминационный уровень составляет 75,0 Ед/л. При злокачественных новообразованиях значительно возрастает уровень ТПА.

Уровни ТПС и ТПА отображают активность заболевания. Поэтому по их концентрациям можно сделать вывод о стабилизации или прогрессировании заболевания. При эффективном лечении происходит снижение концентрации маркеров. Повышение уровней наблюдается при рецидивах и при неэффективном лечении. Повышение уровней ТПА и ТПС в процессе динамического наблюдения указывает на прогрессирование заболевания за несколько месяцев до появления клинической симптоматики.

Комбинация маркеров агрессивности с маркерами массы опухоли дает более полную картину протекания заболевания. Эта комбинация может использоваться для оценки эффективности лечения, а также как более экономически выгодная альтернатива дорогим методам визуализации, которые используются с этой целью. Благодаря

оценке эффективности лечения есть возможность провести коррекцию лечения и снизить его стоимость.

Преимущества ТПС и ТПА: они позволяют контролировать активность опухолевого процесса; служат удобными маркерами метастатической активности независимо от местонахождения метастазов; дают более раннюю информацию о состоянии опухолевого процесса, чем маркеры массы опухоли (раннее подтверждение эффективности лечения, раннее выявление рецидивов); отражают более полную картину, чем только маркеры массы опухоли.

Таким образом, опухолевые маркеры имеют ограниченное применение для диагностики ранних стадий рака молочной железы из-за недостаточной чувствительности. Однако вышеуказанные маркеры целесообразно применять для контроля эффективности лечения и при динамическом наблюдении за больными с целью ранней диагностики рецидивов и метастазов. Желательно использовать комбинацию двух маркеров (оптимально — СА 15-3 и маркеров агрессивности опухолевого процесса) для повышения чувствительности диагностики.

Маммосцинтиграфия. Среди методов лучевой диагностики рака молочной железы наибольшее распространение получили маммография и ультразвуковое исследование. Однако эти методы недостаточно специфические и не всегда решают задачи клинической маммологии. Поэтому все большее значение в клинической практике приобретает маммосцинтиграфия — радионуклидный метод визуализации опухолей молочной железы с использованием туморотропных радиофармпрепаратов (РФП). Для маммосцинтиграфии применяют такие РФП: $^{201}\text{TlCl}$ (хлорид таллия), $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ (метоксиизобутилизонитрил), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрафосмин, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (ФДГ) и другие [5, 6].

Накопление таллия определяется высоким сродством к нему $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы. Хлорид таллия активно концентрируется в жизнеспособной ткани опухолевого узла молочной железы. Благодаря высокой экстракции из кровотока хлорид таллия накапливается в пораженном узле раком молочной железы уже в первые минуты после внутривенного введения, после чего высокая активность РФП в узле остается в течение нескольких часов. Препарат аккумулируется также в лимфатических узлах при метастазировании в них. Недостатки РФП — высокая стоимость, низкая энергия излучения, получение изображения недостаточно высокого качества за счет рассеивания.

$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ накапливается в опухоли также в течение первых минут после инъекции РФП. Препарат концентрируется в клетках, богатых митохондриями. Проникновение молекулы $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ из крови через клеточную мембрану носит характер пассивной диффузии по градиенту концентрации. Проницаемость эндотелия кровеносного русла для $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ высокая. Сочетание

этих механизмов обеспечивает длительную внутриклеточную задержку препарата и фрагментов его метаболизма в опухолевой ткани.

Механизм накопления ^{99m}Tc -тетрафосфина подобен таковому у ^{99m}Tc -MIBI и зависит от сарколемного и митохондриального потенциала. Для препарата характерен высокий захват при первом же прохождении опухолевого кровеносного русла, и кровоток является лимитирующим фактором для абсолютного количества РФП, накапливающегося в клетке. Как ^{99m}Tc -MIBI, так и ^{99m}Tc -тетрафосфин накапливаются как в первичной опухоли молочной железы, так и в метастатически пораженных лимфатических узлах.

^{18}F -фтордезоксиглюкоза является на начальном этапе метаболического пути глюкозы (к стадии синтеза ^{18}F -ФДГ-фосфата) практически полным аналогом обычной глюкозы, меченым ^{18}F . Накопление РФП в тканях отображает скорость утилизации ими глюкозы. Поскольку опухолевая ткань, как первичной опухоли, так и метастазов, отличается от окружающей неопухолевой ткани значительно усиленными и мембранным транспортом, и внутриклеточным метаболизмом глюкозы, аккумуляция РФП может быть использована для визуализации опухолей и их метастазов. Однако повышенное накопление ^{18}F -ФДГ не характерно исключительно для опухолевой ткани, поэтому возможны ложноположительные заключения, в первую очередь при наличии воспалительных процессов. Поскольку ^{18}F -фтордезоксиглюкоза является позитронизлучающим РФП, то для исследования необходимо иметь позитронный эмиссионный томограф.

^{99m}Tc -MIBI и ^{99m}Tc -тетрафосфин не являются маркерами пролиферативной активности опухолевого узла. Достоверно коррелирует с пролиферативной активностью клеток накопление ^{18}F -ФДГ и $^{201}\text{TlCl}$.

Исследование желательно выполнять на 6–9 день от начала менструации, когда наблюдается наименьшая функциональная активность железистой ткани и фоновая активность в нормальной ткани самая низкая. Пациенткам внутривенно вводят 500–600 МБк ^{99m}Tc -MIBI или ^{99m}Tc -тетрафосфина, 100–120 МБк $^{201}\text{TlCl}$, 300–370 МБк ^{18}F -ФДГ. При проведении скинтиграфических исследований применяют универсальные или специализированные гамма-камеры, однофотонные эмиссионные компьютерные томографы (ОФЭКТ). Маммосцинтиграфия выполняется либо как изолированная скинтиграфия собственно молочных желез, либо как полипозиционная скинтиграфия грудной клетки, которая позволяет диагностировать опухоли желез и регионарные метастазы. Можно выполнять ОФЭКТ области молочных желез и грудной клетки. При проведении планарного исследования желательно, чтобы исследуемая железа свободно висела со стола при сагитальном расположении детектора гамма-камеры по отношению к телу пациентки.

В тех случаях, когда имеется злокачественная опухоль, на скинтиграммах наблюдается очаг гиперфиксации РФП, причем при применении самого распространенного препарата ^{99m}Tc -MIBI значения «узел/фон» варьируют в пределах 1,25–1,4, но могут достигать и более высоких показателей. Достаточной является визуальная констатация очага повышенного включения препарата. Чувствительность маммосцинтиграфии может достигать 95%.

Методом скинтиграфии с указанными выше РФП диагностируют также метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, в первую очередь — аксилярных. В пораженных лимфатических узлах наблюдаются очаги гиперфиксации РФП. Диагностика метастазов в парастернальных лимфоузлах, особенно левосторонних, при применении $^{201}\text{TlCl}$, ^{99m}Tc -MIBI и ^{99m}Tc -тетрафосфина проблематична из-за накопления препаратов в миокарде.

Радионуклидные методы идентификации сторожевых лимфатических узлов. При проведении лимфаденэктомии аксилярной области метастазы в лимфатических узлах с помощью патогистологического исследования выявляют приблизительно у одной трети пациенток. Таким образом, метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствуют у подавляющего большинства пациенток и профилактическая лимфаденэктомия с ее возможными осложнениями (лимфостаз, лимфэдема, потеря чувствительности определенных участков кожи руки, худшее заживление ран) у этих больных является ненужной. Эта операция, кроме того, увеличивает финансовые затраты на лечение и реабилитацию. При применении концепции сторожевого лимфоузла можно избежать осложнений, связанных с проведением лимфаденэктомии. Для успешного применения концепции сторожевых лимфоузлов необходимы специальный отбор пациенток, эффективные препараты-маркеры и определенный хирургический опыт. Ключевым является междисциплинарный подход — сотрудничество хирурга, радиолога, патогистолога.

Идентификация и гистологическое исследование сторожевых лимфоузлов показаны большинству пациенток. Противопоказаниями являются: увеличенные аксилярные лимфатические узлы, определяемые пальпаторно; наличие у пациенток больших опухолей молочной железы — максимальный размер свыше 5 см (высокий риск наличия метастазов). Клетки опухоли могут закупоривать лимфатические протоки или полностью разрушать лимфатический узел, что предопределяет неинформативность исследования; наличие у пациенток протокового рака *in situ* (низкая достоверность регионарного метастазирования); любые состояния, которые могут изменять природный отток лимфы от опухоли (предыдущие реконструктивные операции на молочной железе — силиконовые протезы, маммопластика — или в аксилярной области).

Предоперационная лучевая терапия может негативно влиять на лимфатические протоки и привести к ложнонегативным результатам. Пациентки с мультицентричными опухолями, особенно в разных квадрантах железы, являются плохими кандидатами для исследования, поскольку лимфоотток может происходить различными путями.

Для точного определения расположения сторожевого лимфоузла сочетают лимфосцинтиграфию, детекцию гамма-зондом и визуализацию с использованием синьки [7]. Преимущества радионуклидных методов детектирования сторожевых лимфоузлов: возможность выявить локализацию сторожевых лимфоузлов через кожу; удаление сторожевого лимфатического узла через небольшой разрез; возможность контролировать локализацию лимфоузла и направление разреза при разрезе тканей; визуальное подтверждение того, что был удален именно сторожевой лимфоузел; возможность выявить другие лимфоузлы, накапливающие радиоколлоид, проверить чистоту операционного поля; высокая чувствительность в выявлении сторожевых лимфоузлов.

Лимфосцинтиграфию выполняют за сутки до биопсии. В качестве РФП применяют радиоколлоиды, меченые технецием. Оптимальным РФП является Na^{99m}Tc-сцинтиграфин. РФП вводят внутрикожно, подкожно, в опухоль, перитуморально активностью 60 МБк. Непосредственно после инъекции радиоколлоида проводится динамическая сцинтиграфия. Запись радиодиагностической информации осуществляется в течение 45 мин: первые 15 мин — 6 кадров/мин (10 с на кадр), следующие 30 мин — 1 кадр/мин. Матрица сбора и отображения диагностической информации — 256 × 256 пикселей. Через 1–2 ч выполняют статическое исследование (матрица — 256 × 256 пикселей, 5 мин на проекцию). Можно сделать отложенную сцинтиграмму через 16–24 ч. При обработке динамического исследования выбирают зоны интереса, получают кривую «активность — время», которая отображает клиренс РФП из места инъекции. На коже отмечают локализацию сторожевого лимфоузла. Благодаря применению лимфосцинтиграфии точно определяется бассейн лимфооттока. Эта методика позволяет выявить пациенток с неаксилярными сторожевыми лимфатическими узлами, в частности, во внутреннем грудном лимфатическом коллекторе.

На следующий день внутрикожно вводят 0,5–1 мл синьки. Через 10 мин после введения синьки начинают обследование участка дренирующего лимфатического коллектора с помощью гамма-детектора для выявления участка повышенной радиоактивности, что отвечает локализации сторожевого лимфатического узла. Локализация сторожевого лимфоузла контролируется при помощи портативного гамма-зонда (Neoprobe-1000, -1500, -2000 и др.). Над проекцией узла выполняют небольшой разрез кожи, препарируют подкожную жировую клетчатку, находят окрашенные в синий

цвет лимфатические сосуды, которые впадают в окрашенный лимфоузел. Это и есть сторожевой лимфоузел. Радиоактивность сторожевого лимфоузла должна более чем в 3 раза превышать уровень радиоактивности окружающих узел тканей. Он удаляется и проводится гистологическое исследование. Основными преимуществами биопсии сторожевого лимфоузла являются его прогностическая ценность относительно отсутствия метастазов в лимфатическом коллекторе и способность идентифицировать один лимфоузел, в котором вероятнее всего содержатся метастазы опухоли. После удаления лимфоузла радиоактивность раны уменьшается до фоновых величин. Если в узле не находят злокачественных клеток, остальные узлы коллектора не удаляют. Перед зашиванием хирургической раны тщательным образом обследуют участок повторно, потому что сторожевых лимфатических узлов может быть несколько. При таком подходе по сравнению с аксилярной лимфаденэктомией отсутствуют осложнения (лимфостаз руки, ухудшение функционального состояния верхней конечности и др.).

При наличии в лимфоузле микрометастазов выполняется регионарная лимфаденэктомия. Сравнительные исследования с использованием гамма-камеры и гамма-зонда показали, что сторожевой лимфоузел можно идентифицировать в 98 % случаев лишь при помощи гамма-зонда.

Вопрос применения лимфосцинтиграфии после предоперационной химиотерапии является дискуссионным. Лимфатические сосуды могут реагировать на химиотерапию фиброзом и облитерацией, что приводит к изменению характера дренирования, и, как следствие, к ложнонегативным результатам.

Радионуклидная диагностика метастазов в скелет. Среди отдаленных метастазов чаще всего встречаются метастазы в скелет. Наиболее чувствительные методы диагностики метастазов в скелет — остеосцинтиграфия и ОФЭКТ с фосфатными соединениями, мечеными технецием. Они позволяют диагностировать метастазы на доклинической стадии развития. Используют такие РФП, как метилendifосфонат и пирофосфат, меченые технецием [1]. Препараты вводят внутривенно активностью 500–600 МБк. Исследования выполняют через 3 ч после инъекции РФП. Специальная подготовка пациенток заключается в опорожнении мочевого пузыря перед исследованием костей таза. При исследовании больных на планарных гамма-камерах проводят полипозиционную сцинтиграфию. При наличии ОФЭКТ проводят сканирование всего скелета в передней и задней проекциях. После получения планарных изображений выполняют ОФЭКТ пораженных и подозрительных участков. В норме через 3 ч после инъекции на фоне сравнительно равномерного распределения радиоколлоида в костях отмечается повышенное накопление препарата в области основания черепа, ребер, углов и краев лопаток,

позвонок, костей таза, метаэпифизарных отделов трубчатых костей. Но на фоне равномерного распределения фосфатов в указанных участках скелета очаги поражения визуализируются достаточно четко. Повышенное накопление препарата в течение всего исследования наблюдается также в почках и мочевом пузыре.

При компьютерной обработке результатов радионуклидных исследований определяют уровень накопления РФП в выделенных зонах интереса. Уровень накопления препарата 170 % и выше считают признаком наличия метастазов. Рак молочной железы дает преимущественно остеолитические метастазы, остеобластические и смешанные встречаются значительно реже. Для остеобластических метастазов характерны высокие уровни накопления РФП, для остеолитических — значительно более низкие. При быстро прогрессирующих литических метастазах могут визуализироваться «холодные очаги».

ОФЭКТ выполняют сразу после завершения планарного исследования. При ее проведении осуществляют сбор информации на матрицу размером 64×64 или 128×128 пикселей при программно-управляемом движении детектора томографа вокруг продольной оси тела пациентки по круговой, эллиптической или контурно-адаптированной орбите. Всего собирают 60–64 проекции при использовании матрицы сбора и отображения информации 64×64 пикселя и 120–128 проекций при сборе на матрицу 128×128 пикселей. По совокупности двумерных проекций проводится реконструкция срезов распределения РФП. На сериях срезов четко визуализируются очаги гиперфиксации РФП соответственно локализации метастазов. Согласно результатам собственных исследований, чувствительность остеосцинтиграфии в диагностике метастазов — около 90 %, ОФЭКТ — 95 %.

Применение остеосцинтиграфии и ОФЭКТ позволяет в более ранние сроки выявить метастазы и начать лечение (дистанционная лучевая терапия, лечение ^{89}Sr -хлоридом и другими остеотропными РФП). Кроме того, количественная сцинтиграфия дает представление об активности метастатического процесса, что позволяет проводить контроль за эффективностью лечения. Повторные исследования дают возможность оценить динамику метастатического процесса. При эффективном лечении значительно снижаются уровни накопления РФП (не менее чем на 40 %), уменьшается количество очагов с гиперфиксацией фосфатов, меченых технецием. Следует отметить, что у некоторых больных в течение 3 мес после введения $^{89}\text{SrCl}_2$ может отмечаться временное усиление аккумуляции $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метилendifосфоната в метастатических очагах как проявление активной регенерации костной ткани (феномен «вспышки»). У таких больных магниторезонансная томография (МРТ) дает картину лучевого повреждения и регресса костного метастаза и показывает, что это не проявление прогрессирования опухолевого

процесса. Отмечается корреляция между радионуклидными и клиническими данными. Происходит снижение в сыворотке крови уровней опухолевых маркеров. Повторные исследования дают возможность визуализировать новые метастатические очаги, констатировать прогрессирование процесса.

Следует отметить, что фосфаты, меченые технецием, — недостаточно специфические остеотропные РФП. Наряду с повышенным накоплением в метастазах наблюдается повышенное включение фосфатов и при воспалительных процессах (артриты, остеомиелиты, спондилиты и др.). Поэтому важно учитывать анамнез, клиническую картину, в сомнительных случаях дополнять исследование сцинтиграфией с туморотропными РФП, например $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V) DMSA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, или другими методами лучевой диагностики. ОФЭКТ, которая более точно выявляет анатомическую локализацию костных поражений, в некоторых случаях позволяет проводить дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных процессов в позвоночнике. Так, поражения ножек позвонков, как правило, носят злокачественный характер (достоверность злокачественности больше 87 %). Кроме того, при поражении больше чем одной зоны позвонка процесс в большинстве случаев злокачественный. Поражение суставных поверхностей носит в основном доброкачественный характер. При поражении исключительно тела позвонка — более высока достоверность злокачественного процесса. Знание этих закономерностей может помочь в дифференциальной диагностике поражений позвонков.

Остеосцинтиграфия и ОФЭКТ на несколько месяцев опережают выявление метастазов по сравнению с рентгенографией. Метастатические очаги из-за повышенного метаболизма активно накапливают РФП, что позволяет выявить их радионуклидными методами значительно раньше, до развития значительных деструктивных изменений в костной ткани, когда лечение может быть эффективным. Кроме того, радионуклидные методы исследования позволяют получить изображение всего скелета, что очень важно для пациентов с подозрением на множественные метастазы. Обследование больных необходимо начинать с радионуклидных методов, при множественных метастазах дополнительных исследований можно не проводить. При одиночных поражениях с целью дифференциальной диагностики исследования дополняют рентгенографией и/или МРТ.

Лучевые нагрузки при исследовании с фосфатами, мечеными технецием, небольшие; эффективная доза — 0,0059 мЗв/МБк. При введенной активности 500 МБк эффективная доза составляет 2,95 мЗв, что значительно ниже рекомендованных уровней эффективных доз для пациенток категории АД. Это позволяет при необходимости проводить обследование неоднократно в течение года для контроля за эффективностью лечения и для диагностики новых очагов метастазирования.

ОФЭКТ по объему диагностической информации значительно превосходит планарную сцинтиграфию, обеспечивает трехмерную визуализацию распределения радионуклида. По сравнению с планарной сцинтиграфией, ОФЭКТ позволяет диагностировать метастазы меньших размеров, повышает эффективность диагностики.

Радионуклидная терапия метастазов в скелет.

В последние десятилетия возрос интерес к радионуклидной терапии множественных метастазов в скелет [8]. Метод основан на способности некоторых β -излучающих РФП накапливаться в костных метастазах или в пограничных зонах между опухолью и костью. Воздействие β -излучения радионуклидов на опухолевые клетки приводит к гибели последних, снижению митотической активности, редукции опухолевой инфильтрации, вследствие чего замедляется прогрессирование костных метастазов; в ряде случаев наблюдается их регрессия.

РФП, применяемые для лечения больных с костными метастазами, должны удовлетворять следующим требованиям:

- высокое и селективное накопление в мета-статических очагах;
- быстрое выведение из здоровых тканей;
- максимальная энергия β -излучения от 0,8 до 2,0 МэВ;
- длина максимального пробега β -частиц в тканях не более 1 см;
- не должно быть обязательной необходимости в госпитализации пациента;
- оптимальное соотношение «цена/качество»;
- простота производства;
- удобство доставки и стабильность поставок.

Показания для радионуклидной терапии метастазов в скелет:

- множественные метастазы в кости;
- болевой синдром;
- прогрессирование костных метастазов на фоне предыдущего лечения, в частности при развитии гормонорезистентности.

Противопоказания для радионуклидной терапии метастазов в скелет:

- прогрессирующее падение показателей крови (лейкоциты — ниже $2,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты ниже 100×10^9 /л);
- тяжелое общее состояние больного, прогноз выживания менее 2–3 мес;
- тяжелая коагулопатия;
- угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга;
- планируемая миелосупрессивная терапия;
- развитие внекостных метастазов (в печень, легкие, головной мозг и др.);
- беременность, лактация.

Для проведения радионуклидной терапии на сегодняшний день используют следующие РФП:

^{32}P — двузамещенный фосфат (ортофосфат) натрия ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$). ^{32}P — чистый β -излучатель

с периодом полураспада 14,3 сут. Максимальная энергия β -частиц — 1,71 МэВ, средняя — 0,695 МэВ. Максимальный пробег частиц в тканях — 8 мм. Препарат вводят перорально, разовая активность составляет 200–225 МБк, на курс лечения — 400–450 МБк. Тумороцидный эффект действия ^{32}P связан как с непосредственным повреждением β -излучением метастазов, так и с его превращением в изотоп серы ^{32}S , что приводит к поражению молекулы ДНК. Обезболивающий эффект связывают с поражением клеток, способных продуцировать медиаторы боли. Однако этот РФП имеет значительную миелотоксичность, которая проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией или панцитопенией. Панцитопения проявляется через 4–5 нед с возобновлением кроветворения на 6–7-й нед и является дозозависимой.

Учитывая миелотоксичность ^{32}P , для лечения метастазов в скелет были предложены такие РФП как ^{89}Sr -хлорид, ^{153}Sm -EDTMP, ^{186}Re -HEDP, ^{188}Re -HEDP, $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA, ^{177}Lu -EDTMP [9, 10].

^{89}Sr — чистый β -излучатель с периодом полураспада 50,5 сут. Максимальная энергия β -излучения — 1,46 МэВ, средняя — 0,583 МэВ. Пробег β -частиц в мягких тканях — 8 мм, в костях — 3,5 мм. Препарат является аналогом кальция, быстро проникает в минеральную матрицу кости. Приблизительно 80 % ^{89}Sr -хлорида, который не задержался в костях, выводится почками, 20 % — через желудочно-кишечный тракт. Фракция препарата, остающаяся в костях, пропорциональна объему метастатического поражения и составляет от 20 до 80 % от введенной активности. Будучи вмонтированным в минеральную структуру пораженного участка, ^{89}Sr не метаболизирует и остается в ней около 100 сут. Не пораженная метастазами костная ткань накапливает незначительную часть введенной активности и теряет ее в течение 14 сут. Соотношение доз метастаз / костный мозг составляет 10:1.

^{89}Sr -хлорид назначают больным с множественными метастазами в скелет, особенно при наличии резистентности к гормональной терапии. Лечение может применяться как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с дистанционной терапией. Препарат вводят внутривенно активностью 150 МБк. При значительно сниженной, или, напротив, повышенной массе тела пациента препарат вводят из расчета 2 МБк/кг массы.

Анальгезирующий эффект наступает через 7–20 сут после инъекции препарата. В первые 5 сут возможно усиление боли, однако этот эффект является временным и купируется путем назначения анальгетиков. Анальгезирующий эффект наблюдается более чем у 80 % пациентов. Это позволяет сократить дозу наркотиков и ненаркотических анальгетиков вплоть до полной их отмены. Анальгезирующий эффект продолжается в течение 4–6 мес после однократной инъекции. Препарат задерживает появление новых болевых

очагов на 6 мес и больше. У пациентов значительно улучшается качество жизни: больные могут вести активный образ жизни, улучшается общее состояние, аппетит, сон. Повторное введение препарата возможно через 4–6 мес (оптимальная лечебная тактика — введение препарата 2 раза в год). Однако многократное применение ^{89}Sr -хлорида приводит к миелосупрессии.

^{153}Sm — смешанный (β -, γ) излучатель с периодом полураспада 46,8 ч. Излучает β -частицы с максимальной энергией 0,81 МэВ (средняя энергия — 0,224 МэВ) и γ -кванты с энергиями 0,103 и 0,07 МэВ. Средняя длина пробега β -частиц в тканях — 0,6 мм. При клиническом применении вводят препарат в форме этилендиаминтетраметилефосфоната — ^{153}Sm -EDTMP. Такой фосфонатный комплекс концентрируется в скелете пропорционально остеобластической активности.

^{153}Sm -EDTMP вводят внутривенно из расчета 37 МБк/кг массы (для больного массой 70 кг — 2600 МБк). После внутривенного введения через 5 ч в крови остается всего 1 % препарата. Экскреция с мочой почти полностью заканчивается через 6 ч. В скелете накапливается около 65 % введенной активности препарата. Дозолимитирующей токсичностью является миелосупрессия. Максимальное снижение уровней лейкоцитов и тромбоцитов наблюдается в период с 16 до 45 сут (в среднем — 28 сут) с возобновлением показателей на 8-й нед. Распределение ^{153}Sm -EDTMP идентично распределению других остеотропных РФП, в частности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метиленидифосфоната. Позитивный эффект лечения (уменьшение болевого синдрома) наблюдается через 1–2 нед. Выраженный или умеренный обезболивающий эффект наблюдается у 80–85 % больных раком предстательной и молочной желез. Препарат неэффективен у больных раком легкого. ^{153}Sm -EDTMP в настоящее время является наиболее распространенным РФП для паллиативного лечения костных метастазов в США.

В последнее время продолжается изучение новых перспективных РФП для радионуклидной терапии метастазов в скелет.

^{186}Re — смешанный (β -, γ) излучатель с максимальной энергией β -частиц 1,07 МэВ, средней — 0,349 МэВ и γ -квантов — 0,137 МэВ. Средняя длина пробега в мягких тканях — 1,1 мм. Период полураспада радионуклида — 88,9 ч. Препарат вводят в форме гидроксиэтилендифосфоната — ^{186}Re -HEDP. РФП вводят внутривенно активностью 1300 МБк. Максимальная толерантная активность препарата — 2405 МБк (65 мКи). Дозолимитирующей токсичностью является тромбоцитопения. Средний срок восстановления костного мозга — 4–6 нед. Соотношение между накоплением РФП в опухоли и костном мозге — 14:1. Через 24 ч 34,2–66,3 % препарата накапливается в кости. При применении этого РФП отмечается стойкий ранний обезболивающий эффект. Обезболивающий эффект наблюдается у 77–100 % больных.

Возможна вспышка боли длительностью 2–4 сут на протяжении первой недели лечения.

^{188}Re — генераторный радионуклид, период полураспада 16,7 ч. Он является источником высокоэнергетического β -излучения (максимальная энергия — 2,12 МэВ, средняя — 0,78 МэВ) и γ -лучей с энергией 0,155 МэВ. Биораспределение и дозиметрические характеристики ^{188}Re -HEDP идентичны ^{186}Re -HEDP, что обуславливает аналогичные клинические эффекты и проявления токсичности при лечении метастазов. Больным вводят ^{188}Re -HEDP внутривенно активностью 1600–3600 МБк (в среднем — 3300 МБк). Обезболивающий эффект наблюдается у 60–75 %. Отмечается высокая эффективность препарата при лечении метастазов в скелет рака легкого.

$^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA излучает электроны внутренней конверсии с коротким пробегом в костной ткани. Период полураспада изотопа — 14,03 сут. Энергия электронов внутренней конверсии — 0,129 и 0,153 МэВ, средняя длина их пробега — 0,2–0,3 мм, что обуславливает низкую частоту миелосупрессии при его применении. Энергия γ -излучения — 0,159 МэВ. РФП вводят внутривенно активностью 370–740 МБк. $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA не имеет аффинности к гидроксипатиту, накапливается путем преципитации оксида олова на поверхности кости или за счет гидролитической реакции с гидроксипатитом. У 75 % пациентов наблюдается анальгезирующий эффект. Эффект проявляется через неделю после начала лечения. Наибольший опыт применения этого препарата — в США.

^{177}Lu -EDTMP излучает относительно мягкое β -излучение (максимальная энергия — 0,497 МэВ), электроны внутренней конверсии с энергиями 0,133 и 0,014 МэВ, и γ -излучение с энергией 0,113 МэВ. Период полураспада изотопа — 6,71 сут. Эти свойства позволяют достигать хорошего терапевтического паллиативного эффекта в сочетании с относительно низкой миелотоксичностью. Как и в случае с $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA, это особенно важно при повторных введениях препарата.

Наличие в спектре излучения радионуклидов ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu γ -лучей позволяет проводить обследование больных на ОФЭКТ, контролировать распределение РФП в организме.

Наиболее выраженный эффект наблюдается при сочетании радионуклидной и медикаментозной терапии (бисфосфонатов, гормональной терапии, цитопротекторов). При эффективном лечении отмечается уменьшение количества и снижение уровней накопления РФП в очагах. Отмечается корреляция с клинической картиной и уровнями опухолевых маркеров. В то же время, в течение нескольких месяцев после начала лечения может наблюдаться «феномен вспышки» — усиление аккумуляции РФП в метастатических очагах. При проведении МРТ отмечаются признаки регрессии метастазов: увеличивается интенсивность сигнала в области метастатического очага на T1-взвешенных изображениях.

Радионуклидно-медикаментозная терапия является эффективным методом системного лечения больных с метастатическим поражением скелета:

– действие β -излучения радионуклидов на опухолевые клетки приводит к их гибели, снижению митотической активности, редукции опухолевой инфильтрации, в результате чего замедляется прогрессирование костных метастазов; в ряде случаев наблюдается регрессия метастазов, что определяется при проведении МРТ;

– благодаря гормональной терапии достигается депривация эндокринной стимуляции опухолевых клеток;

– бисфосфонаты подавляют активность остеокластов, в результате чего резко снижается резорбция костной ткани;

– амифостин как селективный цитопротектор широкого спектра действия резко снижает гема-

то-, нефро-, гепатотоксичность лучевой и радионуклидной терапии.

Комплексное применение этих препаратов приводит к выраженному клиническому эффекту. Результатом лечения является повышение длительности и качества жизни пациентов. У 80% пролеченных больных наблюдается позитивный эффект лечения: отказ от наркотических и уменьшение доз ненаркотических анальгетиков, повышение двигательной активности, улучшение работоспособности.

Таким образом, методы ядерной медицины играют важную роль в лечении больных раком молочной железы. Необходимы поиски новых опухолевых маркеров, РФП для диагностики и терапии, а также эффективная комбинация существующих для достижения высокого уровня радионуклидной диагностики и лечения.

Литература

1. Радионуклидная диагностика / Под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. – Томск: STT, 2004. – 394 с.
2. Nuclear Oncology: diagnosis and therapy / Eds. I. Khalkhaly, J. Maublant, S. Goldsmith. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – 563 p.
3. Textbook of Nuclear Medicine / Ed. M. Wilson. – Philadelphia, N. Y.: Lippincott Raven, 1998. – 631 p.
4. Маршутина Н. В., Сергеева Н. С. Серологические опухолевые маркеры в первичной диагностике и мониторинге больных раком молочной железы // Рос. онк. журн. – 2002. – № 4. – С. 45–48.
5. Маммосцинтиграфия: основы, методики, клиническое применение / В. Ю. Усов, Ю. Э. Ряннель, Я. М. Михайлович и др. // Мед. радиология и радиац. безопасн. – 1999. – Т. 44, № 3. – С. 72–82.
6. Scintimammography with Technetium-99m Tetracosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases / L. Manni, P. Rambaldi, E. Procaccini et al. // Eur. J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 23, № 8. – P. 932–939.
7. Шишкина В. В., Король П. А. Лимфосцинтиграфия в онкологии // Онкология. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 96–100.
8. Riccabona G. Nuclear medicine in diagnosis and therapy of bone and joint diseases // Nuclear Medicine Review. – 1999. – Vol. 2, № 1. – P. 42–52.
9. Системна радіонуклідна терапія хворих з метастатичними ураженнями скелета (огляд літератури та власні результати) / О. С. Бондарук, О. І. Солодьянникова, О. І. Москалець, Г. Г. Сукач // Промен. діагност., промен. тер. – 2005. – № 3. – С. 72–78.
10. Радионуклидная терапия с ^{153}Sm -оксабифором больных раком молочной железы с метастазами в кости / В. В. Крылов, Б. Я. Дроздовский, И. А. Смирнова и др. // Мед. радиология и радиац. безопасн. – 2006. – Т. 51, № 4. – С. 63–70.

Поступила 06.12.2007