

ЕРМАКОВ А. В., ЗИКИРЯХОДЖАЕВ А. Д., ЛАЗУТИНА Т. Н., ЛЕОНТЬЕВ А. В.,
ВОЛЧЕНКО Н. Н., БЕЛЯКОВ М. М., КАПРИН А. Д., КОСТИН А. А.
ERMAKOV A. V., ZIKIRYAHODZHAEV A. D., LAZUTINA T. N., LEONTYEV A. V.,
VOLCHENKO N. N., BELYAKOV M. M., KAPRIN A. D., KOSTIN A. A.

Методика непрямо́й лимфосцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения путей лимфооттока и биопсии сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении больных раком молочной железы и меланомой кожи

Sentinel lymph nodes biopsy in early breast cancer and melanoma patients using "Tehnefit 99mTc" radioactive colloid technetium ^{99m}Tc

Цитирование: ERMAKOV A. V., ZIKIRYAHODZHAEV A. D., LAZUTINA T. N., LEONTYEV A. V., VOLCHENKO N. N. et al. Sentinel lymph nodes biopsy in early breast cancer and melanoma patients using "Tehnefit 99mTc" radioactive colloid technetium ^{99m}Tc. Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Изучены возможности и отработана методика использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных с начальными стадиями злокачественных новообразований на модели рака молочной железы и меланомы кожи. Определены оптимальная дозировка активности, объем и особенности введения радиоактивного коллоида для возможного исследования и биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы и меланомы кожи туловища и конечностей с наилучшими показателями в 1 серии исследования. При изучении возможности срочного гистологического и цитологического исследования сторожевых лимфатических узлов в диагностике метастазов наиболее оптимально использование сочетания обоих методов для получения наиболее достоверных результатов. При отработке методики и изучении возможности использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных с начальными стадиями злокачественных новообразований не получено результатов, отвечающих характеристикам зарубежных аналогов, что свидетельствует о невозможности его использования в диагностике метастазов в лимфатических узлах.

Abstract

The possibilities and technique of using the radioactive colloid technetium^{99m}Tc "Tehnefit 99mTc" to identify and 35 biopsy of sentinel lymph nodes with their morphological examination during operations in patients with early breast cancer and melanoma were studied.

The optimal dosage of the active volume and the features the injection of the radioactive colloid for sentinel lymph nodes biopsy using "Technetium99mTc" in patients with breast cancer and melanoma with the best results in the Trial № 1 was determined. The most reliable results of histological and cytological intraoperative examination of sentinel lymph nodes in the diagnosis of metastases was the best in using a combination of both methods.

The results of Trials in using radioactive colloid technetium^{99m}Tc "Tehnefit 99mTc" to identify and biopsy with morphological examination of sentinel lymph nodes in patients with early breast cancer and melanoma did not display the same results that been compared to the special characteristics of their foreign counterparts, reflecting the impossibility of its use in the diagnosis of metastases in the lymph nodes.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, коллоидные радиофармпрепараты, биопсия сторожевого лимфатического узла

KEY WORDS

breast cancer, radioactive colloid, sentinel lymph node biopsy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ермаков Анатолий Викторович – к.м.н. научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: kamrey@rambler.ru

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович – д.м.н., руководитель отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: azizz@mail.ru

Лазутина Татьяна Николаевна – к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: t.n.lazutina@yandex.ru

Леонтьев Алексей Викторович – к.м.н., руководитель отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: aleksleont@yandex.ru

Волченко Надежда Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: mnioict@mail.ru

Беляков Михаил Михайлович – к.м.н., научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: mephistophel_ru@yahoo.com

Каприн Андрей Дмитриевич – д.м.н., профессор, член корр. РАН, директор Института МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: kaprin@mail.ru

Костин Андрей Александрович – д.м.н., профессор, зам. директора Института МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, e-mail: andocrey@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Ermakov Anatoly Victorovitch – MD, PhD, researcher, MNIIOI P.A. Herzen, e-mail: kamrey@rambler.ru

Zikiryahodzhaev Aziz Dilshodovich – MD, PhD, DSc, head of dept., MNIIOI P.A. Herzen, e-mail: azizz@mail.ru

Lazutina Tatjana Nikolaevna – MD, PhD, researcher, MNIIOI P.A. Herzen, e-mail: t.n.lazutina@yandex.ru

Leontiev Aleksey Viktorovich – MD, PhD, head of dept., MNIIOI P.A. Herzen, e-mail: aleksleont@yandex.ru

Volchenko Nadezhda Nikolaevna – MD, PhD, DSc, professor, head of dept., MNIIOI P.A. Herzen, e-mail: mnioict@mail.ru

Belyakov Mikhail Mikhailovich – MD, PhD, researcher, MNIIOI P.A. Herzen, e-mail: mephistophel_ru@yahoo.com

Kaprin Andrei Dmitrievich – MD, PhD, professor, corresponding member of. Russian Academy of Sciences, director of the Institute MNIIOI P.A. Herzen, e-mail: kaprin@mail.ru

Kostin Andrey Alexandrovich – MD, PhD, professor, deputy director of the Institute MNIIOI P.A. Herzen, e-mail: andocrey@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

В существующей мировой медицинской практике нанокolloидные препараты, меченные короткоживущим радионуклидом технеция ^{99m}Tc , достаточно широко используются для проведения диагностических исследований в онкологии [1, 9, 12], кардиологии, для обнаружения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, нарушений анатомо-морфологической структуры при опухолях, циррозах, гепатитах и других заболеваниях. По данным мировой литературы для непрямого радиоизотопной лимфографии и определения сторожевых лимфатических узлов применяется широкий ряд коллоидных радиофар-

мпрепаратов (РФП), которые различаются между собой по способу приготовления и диаметру получаемых коллоидных частиц (табл. 1). Вместе с тем, создается впечатление, что предпочтения при клиническом использовании тех или иных коллоидных РФП диктуются не столько особенностями их фармакодинамики, сколько сложившейся производственной практикой. В частности, в европейских странах, где выбор доступных нанокolloидных РФП наиболее широк, чаще всего используются нанокolloиды с диаметром частиц до 100 нм, в Австралии и Канаде также доминируют коллоидные комплексы небольшого размера (3–30 нм). В США единственным зарегистрированным нанокolloидом для идентификации и биопсии сторожевых

Таблица 1

Радиофармпрепарат	Производитель	Размеры частиц
Nanocoll	GE Amersham	<80 нм
^{99m} Tc-nanocolloid	GE, Uppsala, Sweden	<80 нм
Nanocis	CIS bio International	~100 нм
Hepatocis	CIS bio International	~500 нм
Microlite	Du Font	~10 нм
Sulfur colloid	CIS bio International	40–10000 нм

лимфатических узлов является сульфурколлоид [10] с широким диапазоном коллоидных частиц от 15 до 5000 нм и средним размером частиц 200–300 нм [13, 14, 19]. Данные о нанокolloидных препаратах технеция ^{99m}Tc, производимых в Европе, представлены в таблице 1. Все приведенные нанокolloидные препараты изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозоли. При этом решающим фактором успеха является не их химический состав, а размер наночастиц [8]. Известно, например, что оптимальный размер частиц для проведения лимфосцинтиграфии составляет 20–100 нм. Такие частицы выводятся из тканей со скоростью, не позволяющей им проникать в кровяное русло. Частицы с размерами менее 20 нм легко проходят в кровяное русло, что препятствует визуализации лимфатических узлов [8]. Наночастицы с размерами более 200 нм (Hepatocis) могут быть использованы для меченя аутолейкоцитов с целью выявления очагов воспалений в кардиологии. В настоящее время зарегистрированных в Российской Федерации лимфотропных коллоидов для использования в диагностике метастазов злокачественных новообразований в лимфатических узлах нет. А срок действия регистрации в Российской Федерации ранее использовавшегося в МНИОИ им. П. А. Герцена препарата Nanocis истек более 7 лет назад. Для клинического применения на территории Российской Федерации разрешен радиоколлоид «Технефит 99mTc» с ориентировочным диаметром коллоидных частиц 200–1000 нм и более. В предполагаемом исследовании для отработки методики и получения результатов будет использован отечественный коллоидный препарат «Технефит 99mTc» (рег. номер ЛС-002365), предназначенный для оценки анатомо-топографических особенностей печени и селезенки (формы, размеров, структуры) при опухолях, циррозе, гепатите и других заболеваниях. Препарат интенсивно поглощается ретикуло-эндотелиальной системой печени и селезенки. Готовится ex tempore на основе стандартного набора «Технефит 99mTc» и элюата ^{99m}Tc из генератора технеция 99m. Изотоп ^{99m}Tc имеет период полураспада 6,04 часа. При распаде ^{99m}Tc испускает гамма-кванты с энергией 140 КэВ и выходом 90%.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных со злокачественными новообразованиями – рак молочной железы и меланома кожи туловища и конечностей.

Задачи исследования

1. Определить дозировку, активность, объем и характер введения радиоактивного коллоида для возможного исследования и биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы и меланомы кожи туловища и конечностей.
2. Определить пути лимфооттока от опухоли к сторожевым лимфатическим узлам при планарной лимфосцинтиграфии у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы, меланомы кожи туловища и конечностей с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc».
3. Изучить возможности использования портативного гамма-детектора NEO2000 при выполнении прицельной биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc».
4. Изучить возможности срочного гистологического и цитологического исследования сторожевых лимфатических узлов.
5. Провести анализ полученных результатов срочного и планового морфологического исследования удаленных лимфатических узлов.
6. Разработать алгоритм исследования и биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc».

ПРИНЦИП МЕТОДА

В основе метода лежит избирательная способность неизмененных ретикулоэндотелиальных клеток лимфатических узлов захватывать меченные радионуклидами коллоидные частицы, поступающие с лимфой из тканевого депо после введения в опухоль, окружающие опухоль ткани и/или в подкожную клетчатку, расположенную перитуморально. При этом получают информацию о направлении путей лимфооттока от опухоли к лимфатическим узлам, являющимися регионарными [4]. Один или несколько регионарных лимфатических узлов, которые первыми стоят на пути оттока лимфы и, следовательно, первыми поражаются мигрирующими с током лимфы опухолевыми клетками, являются «сторожевыми».

Показания

I. Рак молочной железы

1. Рак молочной железы до 2,5 см (T1–2N0M0).
2. Моноцентрический рост опухоли молочной железы.
3. Любая локализация опухоли в молочной железе.

II. Меланома кожи туловища и конечностей

1. Первичный опухолевый процесс или состояние после экзистенциального иссечения.
2. Отсутствие клинически определяемых метастатических изменений в регионарных лимфатических узлах.
3. Любая локализация меланомы кожи.
4. По результатам комплексного обследования отсутствие данных за генерализацию процесса.

Противопоказания

I. Общие

1. Гиперчувствительность к препарату или его компонентам.
2. Беременность.
3. Острый гепатит.
4. Гипертермия.

II. Рак молочной железы

1. Предшествующее лечение (операция, лучевая и лекарственная терапия).
2. Рубцовые изменения в молочной железе (операция, травма) и в подмышечной области (операция, воспалительный процесс).
3. Отечная форма рака молочной железы.
4. Метастатические изменения в подмышечных лимфатических узлах.
5. Мультицентрический рост опухоли.

III. Меланома кожи туловища и конечностей

1. Предшествующее широкое иссечение меланомы кожи;
2. Рубцовые изменения в области регионарного лимфатического коллектора (операция, воспалительный процесс).

3. Метастатические изменения в регионарных лимфатических узлах.

4. Генерализация опухолевого процесса.

Приготовление препарата

- 5 мл раствора натрия пертехнетата с объемной активностью 185–1480 МБк/мл вводят с помощью шприца во флакон с лиофилизатом, прокалывая резиновую пробку иглой.
- Перемешивают содержимое флакона встряхиванием до полного растворения лиофилизата.
- Препарат готов к применению сразу после полного растворения лиофилизата.
- Далее для визуализации путей лимфооттока и лимфатических узлов «Технефит 99mTc» активностью 75–200 МБк вводится в окружающие опухоль ткани в подкожную клетчатку, расположенную перитуморально.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

- 1) Генератор технеция-99m ГТ-4К Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/06695. Активность технеция ^{99m}Tc 19,0 ГБк.
- 2) Лиофилизат для приготовления раствора «Технефит 99mTc», регистрационный номер: ЛС-00002365 от 28.09.2011 г.
- 3) Радиометр (дозкалибратор).
- 4) Двухдетекторный однофотонный-эмиссионный компьютерный томограф Е.САМ, фирмы Siemens.
- 5) Двухдетекторный однофотонный-эмиссионный компьютерный томограф, совмещенный с компьютерным томографом, AnyScan SC, фирмы Mediso.
- 6) Двухдетекторный однофотонный-эмиссионный компьютерный томограф, совмещенный с совмещенным с компьютерным томографом, Discovery NM/CT 670, фирмы General Electric.
- 7) Для визуализации лимфатических узлов используют ОФЭКТ, ОФЭКТ-КТ с параллельным коллиматором для низких энергий.
- 8) Окно дискриминатора устанавливается на значение энергетического пика ^{99m}Tc 140 кэВ с шириной 25–30%.
- 9) Портативный гамма-детектор NEO2000 (Johnson & Johnson) для пред- и интраоперационной идентификации очагов накопления ^{99m}Tc в сторожевых лимфатических узлах.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Специальной подготовки больного к исследованию не требуется.

Для определения путей лимфооттока и визуализации сигнальных лимфоузлов можно использовать коллоидные препараты с диаметром частиц от 10 до 200 нм, меченные ^{99m}Tc. В предлагаемом способе используется отечественный коллоидный препарат «Технефит 99mTc» (рег. номер ЛС-002365), который готовится ex tempore на основе стандартного набора «Технефит 99mTc» и элюата, полученного из генератора технеция-99m. Радиоактивный коллоид «Технефит 99mTc» активностью 75–200 МБк вводится по периметру опухоли:

- При меланоме кожи туловища и конечностей – внутри и подкожно, отступая от видимой границы опухоли на 5–10 мм; при инфильтрации тканей вокруг опухоли инъекции коллоида производятся, отступая на 10–15 мм от видимых границ инфильтрации [11].
- При раке молочной железы – внутри и подкожно на расстоянии 1–2 мм от границ опухоли.

Через 30 мин и 2 часа после введения радиофармпрепарата выполняется скintiграфия в режиме «все тело» (Whole Body) в передней и задней прямых проекциях. Также возможно выполнение скintiграфии в режиме ОФЭКТ (SPECT) в 128 проекциях и в режиме совмещенного ОФЭКТ-КТ (SPECT-CT) исследования. При отсутствии изображения путей лимфооттока и сторожевых лимфоузлов в указанные сроки целесообразно выполнить дополнительное исследование через 4 часа и более после введения препарата.

Основной вид получаемой информации

1. Скintiграммы.
2. Скintiтомограммы и/или томограммы.
3. Цитологические и гистологические препараты удаленных сторожевых лимфатических узлов.

АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Основной вид анализа получаемой информации – визуальная оценка скintiграмм. При анализе скintiграфических изображений определяется зона интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места инъекции, а также очаги накопления препарата, соответствующие региональному лимфатическому коллектору. Оцениваются количество и локализация лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды. Определяются сторожевые лимфатические узлы, которые должны соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

- единственный лимфатический узел, накапливающий радиоколлоиды;
- первый визуализированный лимфатический узел;
- лимфатический узел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов.

Все лимфатические узлы, визуализированные в той или иной анатомической области после появления в данной области сторожевого лимфатического узла, рассматриваются как лимфатические узлы второго или третьего порядка.

При этом учитывается направление лимфооттока от опухоли, а также топография лимфатических узлов, их форма, четкость контуров, степень контрастности (нормальная, повышенная), снижение или отсутствие накопления РФП в симметричных группах цепочки лимфатических узлов, наличие препарата в приводящих лимфатических сосудах. Понятие патологических изменений лимфатических узлов, выявленных на скintiграммах (скintiтомограммах и/или томограммах), имеет относительный характер и должно предусматривать сравнение симметричных групп лимфатических узлов. Оценка анатомического расположения лимфатических узлов предусматривает сравнение их локализации с анатомическими ориентирами, характерными для каждой исследуемой области.

АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

- Используя возможности портативного гамма-детектора NEO2000 во время операции для идентификации очагов накопления [2, 3] радиофармпрепарата «Технефит 99mTc», возможно выполнение прицельной биопсии сторожевых лимфатических узлов.
- Удаленные при биопсии сторожевые лимфатические узлы исследуются вне операционного поля для подтверждения накопления радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» и направляются на срочное цитологическое и гистологическое исследование.
- Для точного выявления метастазов в сторожевых и несторожевых лимфатических узлах далее применяется стандартное гистологическое исследование операционного материала на парафиновых срезах.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено 35 исследований (Табл. 2) с применением радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» у 33 пациентов с начальными стадиями опухолевого процесса, из которых 3 пациента с начальными стадиями меланомы кожи туловища и конечностей [7], 1 пациент с диагнозом рак дна полости рта [5], остальные с диагнозом рак молочной железы (Табл. 3). Для проведения непрямо́й радиоизотопной лимфосцинтиграфии использовался отечественный коллоидный препарат «Технефит 99mTc» (рег. номер ЛС-002365), предназначенный для оценки анатомо-топографических особенностей печени и селезенки.

РФП готовился на основе стандартного набора «Технефит 99mTc» и элюата ^{99m}Tc из генератора технеция-99m. Изотоп ^{99m}Tc имеет период полураспада 6,04 часа, при распаде ^{99m}Tc испускает гамма-кванты с энергией 140 КэВ и выходом 90%.

Для визуализации путей лимфооттока из лимфатических узлов «Технефит 99mTc» активностью 75–200 МБк вводился перитуморально (Рис. 1).

Через 30 минут после введения радиоактивного коллоида проводилось исследование на ОФЭКТ (Е.САМ, фирмы Siemens), ОФЭКТ-КТ (AnyScan SC, Mediso; Discovery NM/CT 670, General Electric) с параллельным коллиматором для низких энергий. Окно дискриминатора устанавливалось на значении энергетического пика ^{99m}Tc 140 КэВ с шириной 25–30%. Основной вид анализа получаемой информации – визуальная оценка скинтиграмм. При анализе скинтиграфических изображений определялись зона интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места инъекции, а также, в ряде случаев, очаги накопления препарата, соответствующие регионарному лимфатическому коллектору. Сторожевые лимфатические узлы должны соответствовать хотя бы одному из следующих критериев:

- единственный лимфатический узел, накапливающий радиоколлоид;
- первый визуализированный лимфатический узел;
- лимфатический узел, связанный с опухолью «дорожкой» лимфатических сосудов.

В тех случаях, когда контрастирования сторожевых лимфатических узлов не происходило, выполнялись повторные исследования на ОФЭКТ, ОФЭКТ-КТ через 2, 6, 12 часов.

В целом данный инвазивный метод исследования хорошо переносился больными. Ни у одного из обследованных нами не было отмечено проявлений индивидуальной непереносимости.

Принимая во внимание достаточно большие размеры коллоидных частиц в диапазоне 200–1000 нм, для отра-



Рис. 1. Перитуморальное введение радиоактивного коллоида «Технефит 99mTc»

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту

Возраст	41–50	51–60	61–70	Старше 71
Количество Пациентов 35	15	13	6	1
Количество пациентов в%	42,9	37,1	17,1	2,9

Таблица 3. Распределение пациентов РМЖ (31) по cTNM стадии опухолевого процесса

Стадия	0 ст TisN0M0	I ст T 1N0M0	II А ст T 2N0M0
Количество Пациентов 31	3	18	10
Количество пациентов в%	9,7	58	32,3

Таблица 4. Распределение пациентов РМЖ (31) по rTNM стадии опухолевого процесса

Стадия	0 ст. TisNOM0	I ст. T 1NOM0	II A ст. T 2NOM0	II A ст. T 1N1M0	II B ст. T 2N1M0	III A ст. T 1N2M0	III A ст. T 2N2M0	III C ст. T 2N3M0
Кол-во пациентов 31	2	10	11	3	2	1	1	1
Кол-во пациентов в %	6,45	32,25	35,5	9,7	6,45	3,2	3,2	3,2

Таблица 5. Распределение пациентов РМЖ (31) по локализации опухолевого процесса

Локализация	Нижне- наружная	Центр.	Граница наружн.	Гран. внутр.	Верхне- внутр.	Нижне- внутр.	Верхне- наружн.	Граница верх.
Кол-во пациентов 31	3	1	3	1	6	2	9	6
Кол-во пациентов в %	9,7	3,2	9,7	3,2	19,35	6,45	29	19,35

Таблица 6. Распределение пациентов (35) по методу введения и активности РФП («Технефит 99mTc»)

Серия исследования	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Число исслед. (35)	5	3	6	4	1	3	4	5	3	1
Кол-во РФП	исслед.	исслед.	исслед.	исслед.	исслед. (*)	исслед.	исслед. (**)	исслед. (*)	исслед.	исслед. (*)
Инъекция РФП	1,0 мл в/к-п/к, над узлом	1,0 мл пери-тumor.	1,0 мл пери-тumor.	0,25мл в край узла	1,0 мл в/к-п/к	1,0 мл пери-тumor.	1,0 мл в/к-п/к	1,0 мл п/к-пери-тumor.	1,0 мл в/к-п/к пери-тumor.	1,0 мл в/к-п/к
Тип инъекции РФП	1 точка	4 точки	4 точки	1 точка	4 точки	4 точки	4 точки + новокаин	4 точки + новокаин	4 точки + новокаин.	4 точки + новокаин
Доза активности РФП	75 100 125 154 200 мбк	100 мбк	150 мбк	150 мбк	200 мбк	200 мбк	200 мбк 200 мбк 200 мбк 200 мбк 200 мбк Макротех	200 мбк	200 мбк	150 мбк
Время инъекции РФП	8–00	8–00	8–00 2 иссл. в 14–00	8–00 1 иссл. в 14–00	11–00	8–00	8–00	8–00	8–00	8–00
Экспозиция	неотсроченная	неотсроченная	2 отсроч. >17 час	1 отсроч. >17 час	неотсроченная	неотсроченная	неотсроченная	неотсроченная	неотсроченная	неотсроченная
Темпер. РФП	21 град	21 град	21 град	21 град	21 град	1–21 град	21 град	37 град	37 град	21 град
Дисперсность РФП				2-после встрях.		2–37 град			После встрях.	
Лимфография Положительный результат (17)	Через 30 мин- 1 час миграция в л/узлы В 1 случае 2 л/узла	В 2 случаях визуал. стор. л/у (1+2л/у)	В 2 случаях по 1 стор. л/узла	В 1 случае через 40 мин 1 стор. л/у	Через 30 мин 2 сторож. л/узла	-	В 3 случ. через 30 мин 1 час миграция в 1 подм. л/узел	В 3 случ. через 20–30 мин и 3 часа миграция в 1 подм. л/узел	-	-
Лимфография Отрицательный результат (18)	-	В 1 случае нет миграции +КТ совмещ.	В 4 случаях нет миграции В 2 из них >чем 17 часов	В 3 случаях нет миграц. более 2,5 и 4 часов	-	Через 2, через 3 и 4 часа нет миграции	В 1 случае через 3 часа нет миграции	В 2 случаях нет миграции более 3 часов	Через 30 мин-через 2 часа нет миграции	Через 2 часа нет миграции

*Меланома кожи (3 случая)

**Дно полости рта (1 случай)

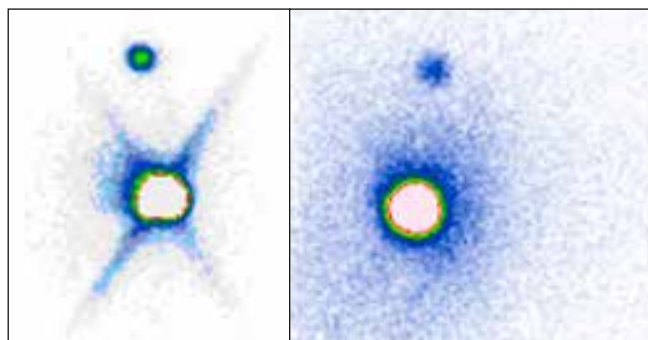


Рис. 2. Пациентка А., 62 года.

Диагноз: рак левой молочной железы, ниже-наружный квадрант. Введено 150 МБк «Технефит ^{99m}Tc ». На планарных скintiграммах, выполненных в передней и задней прямых проекциях, через 30 минут после введения радиофармпрепарата отчетливо определяется включение РФП в депо, а также 1 сторожевой подмышечный лимфатический узел слева

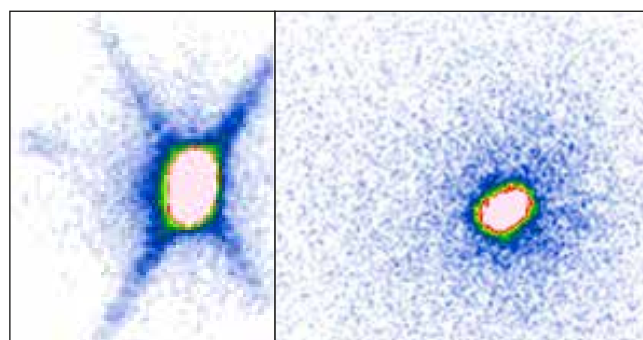


Рис. 4. Пациентка К., 54 года.

Диагноз – рак правой молочной железы, верхне-наружный квадрант. Введено 150 МБк «Технефит ^{99m}Tc ». На планарных скintiграммах, выполненных в передней и задней прямых проекциях, через 30 минут, 17 часов после введения РФП отчетливо определяется включение РФП в депо, накопление РФП в зонах регионарного лимфооттока не выявлено. Интраоперационно – выделено 2 сторожевых подмышечных лимфоузла, при срочном исследовании – без мтс

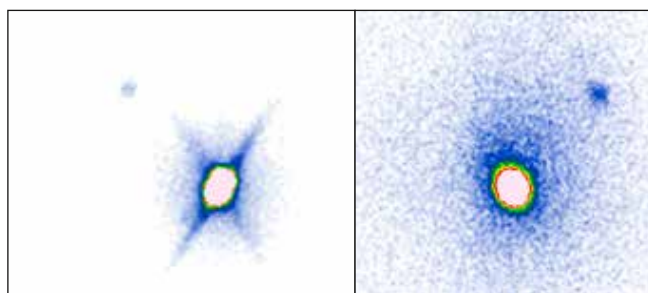


Рис. 3. Пациентка К., 47 лет.

Рак правой молочной железы, внутренняя локализация. Введено 100 МБк «Технефит ^{99m}Tc ». На планарных скintiграммах, выполненных в передней и задней прямых проекциях, через 30 минут после введения радиофармпрепарата отчетливо определяется включение РФП в депо, а также 1 сторожевой подмышечный лимфатический узел справа

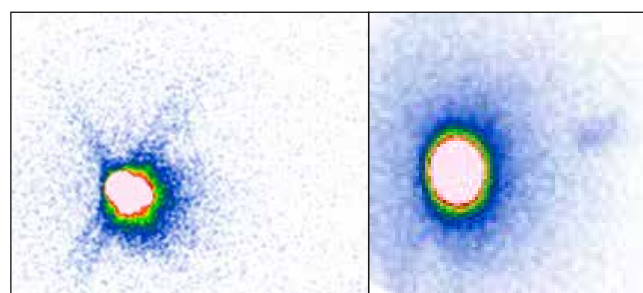


Рис. 5. Пациентка Ш., 68 лет.

Диагноз – рак левой молочной железы, граница наружных квадрантов. Введено 125 МБк «Технефит ^{99m}Tc ». На планарных скintiграммах, выполненных в передней и задней прямых проекциях, через 30 минут после введения радиофармпрепарата отчетливо определяется включение РФП в депо, а также 1 сторожевой подмышечный лимфатический узел слева. Интраоперационно при срочном цитологическом исследовании – метастаз

ботки методики были использованы различные варианты введения радиофармпрепарата «Технефит ^{99m}Tc » у больных с различной локализацией опухоли молочной железы (Табл. 5) с целью получения наиболее достоверного результата идентификации сторожевых лимфатических узлов.

Для оптимизации полученного результата изменялась дозировка активности, количество вводимого раствора, глубина инъекции [6], количество точек введения [20], использование раствора новокаина [16], с одной стороны улучшающего реологические свойства кровотока и лимфооттока в ткани [17], и с другой стороны с анестезирующей целью. Кроме этого была использована комбинация

двух РФП – «Технефит ^{99m}Tc » и «Макротех», изменялась экспозиция проводимого исследования сторожевых лимфатических узлов в гамма-камере от 30 минут до 17 часов после инъекции РФП [18], использовался разный температурный режим инъекции [15], и также изменялась дисперсность раствора путем встряхивания перед непосредственным введением раствора (Табл. 6).

Верхние квадранты – 17, наружные квадранты – 15, внутренние квадранты – 9, нижние квадранты – 5.

За период исследования было проведено 10 серий с различными вариантами введения РФП и идентификации сторожевых лимфатических узлов, которые представлены в таблице 6.

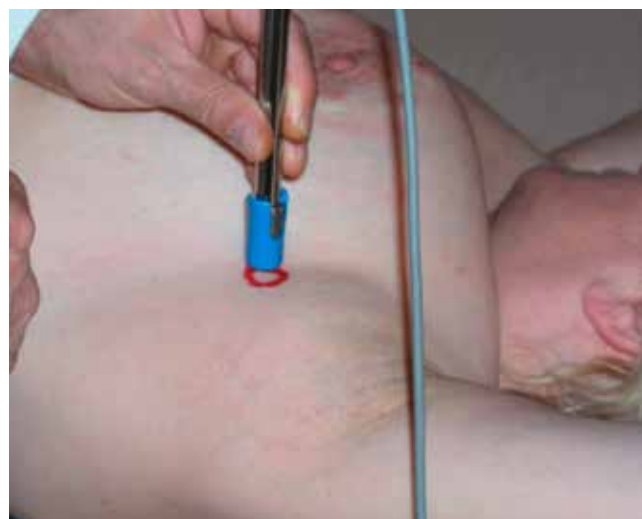


Рис. 5. Использование портативного гамма-детектора NEO2000

При анализе скintiграфических изображений определялась зона интенсивного накопления радиофармпрепарата в проекции места инъекции, а также очаги накопления препарата, соответствующие регионарному лимфатическому коллектору. Оценивались количество и локализация лимфатических узлов, накапливающих радиоколлоиды.

Следует отметить, что вне зависимости от активности и количества вводимого РФП в 17 случаях из 35 (48%) при проведении планарной лимфосцинтиграфии его миграции из депо инъекции в сторожевые лимфатические узлы не было фиксировано ни через 30 минут, ни более. Также в 3 случаях даже через 17 часов после инъекции «Технефит 99mTc» не было получено изображение накопления изотопа в лимфатических узлах. В остальных случаях накопление РФП отмечалось топографически в подмышечной зоне, причем в 3 случаях было получено изображение накопления изотопа в 2 подмышечных лимфатических узлах.

Было отмечено, что в связи с высокой, по заданным характеристикам, активностью технефита от 75 до 200 МБк, требующейся для проведения исследования, при получении изображения на гамма-томографе, место депо инъекции нередко перекрывало картину накопления изотопа в сторожевых лимфатических узлах, что находило свое прямое отражение во время проведения интраоперационного поиска сторожевых лимфатических узлов в зоне лимфооттока и затрудняло выполнение их биопсии.

В одном клиническом случае при отсутствии получения изображения сторожевых лимфатических узлов было применено скintiграфическое исследование,

совмещенное с КТ, однако и данное исследование не позволило визуализировать сторожевые лимфатические узлы.

Таким образом, при проведении планарной лимфосцинтиграфии с использованием РФП «Технефит 99mTc» полученные данные свидетельствуют о невысокой достоверности результатов проводимого исследования, что позволило визуализировать сторожевые лимфатические узлы в менее чем 50% случаев. Следует отметить, что наилучшие результаты получения скintiграфического изображения сторожевых лимфатических узлов были зафиксированы в 1 серии исследования, когда во всех 5 случаях удалось получить положительный результат, при внутрикожно-подкожной инъекции технефита в одну точку над узлом опухоли, вне зависимости от активности РФП от 75 до 200 МБк, при комнатной температуре 21 градус, без предварительной анестезии раствором новокаина (Табл. 6).

При использовании портативного гамма-детектора NEO2000 (Рис.5) для идентификации очагов накопления технеция ^{99m}Tc перед операцией определялась активность очага депо непосредственно после инъекции «Технефит 99mTc», а также очагов накопления технеция ^{99m}Tc в лимфатических узлах через 1 и более часов после инъекции во время операции. Хирургическое вмешательство начиналось с поиска, идентификации и биопсии сторожевых лимфатических узлов.

Во всех случаях была зарегистрирована постоянная высокая неснижающаяся активность депо «Технефит 99mTc» в диапазоне от 58 до 80 тысяч импульсов в секунду, которая регистрировалась на мониторе гамма-детектора NEO2000, при всех вариантах введения радиофар-

мпрепарата. В отдельных случаях, даже через 17 часов после введения радиофармпрепарата, не наблюдались признаки значительного уменьшения активности, из чего можно сделать заключение, что фильтрация «Технефит 99mTc» через поры лимфатических капилляров происходила очень медленно.

Во время операции с помощью гамма-детектора NEO2000 во всех случаях производился поиск очагов накопления радиофармпрепарата в зоне лимфооттока, соответствовавших сторожевым лимфатическим узлам. Регистрировалась активность технеция в очагах накопления в операционном поле. Диапазон активности составлял от 280 до 5000 импульсов в секунду, что отражалось на дисплее монитора гамма-детектора.

Такой большой разброс показателей объясняется различной скоростью миграции «Технефит 99mTc» в лимфатические узлы вне зависимости от способа введения радиофармпрепарата у различных пациентов. При этом какой-либо закономерности в их конституциональных особенностях, в том числе в индексе массы тела, не выявлено. При близком расположении опухолевого узла в молочной железе и, соответственно, очага депо инъекции «Технефит 99mTc» к подмышечному лимфатическому коллектору происходило наложение сигнала от депо «Технефит 99mTc», даже несмотря на наличие коллиматора на наконечнике «гамма-щупа», то есть место депо инъекции нередко перекрывало картину накопления изотопа в сторожевых лимфатических узлах, и отмечались определенные трудности идентификации очагов накопления изотопа в лимфатических узлах. Это находило свое объяснение высокой, требующейся для проведения исследования по заданным характеристикам активностью «Технефит 99mTc» от 75 до 200 МБк. В таких случаях поиск очагов накопления изотопа изучался на удаленном операционном материале.

В 6 из 35 случаев очагов накопления РФП в лимфатических узлах не было выявлено, в том числе и при исследовании на удаленном операционном материале, то есть поиск сторожевых лимфатических узлов оказался безуспешным (17,1%). В 2 из них были выявлены множественные метастазы в лимфатических узлах, причем в 1 случае (2,85%) был выявлен сторожевой лимфатический узел в подключичной клетчатке, который при срочном морфологическом исследовании оказался метастатически измененным и затем уже при плановом морфологическом исследовании выявлены множественные метастазы в 8 лимфатических узлах (N3).

При исследовании операционного материала удаленных лимфатических узлов в 5 случаях (14,3%) сторожевыми были определены 2 лимфатических узла, располагавшихся в подмышечной клетчатке. В 3 случаях (8,6%) сторожевыми оказались три лимфатических узла

подмышечной области. В остальных 21 случаях было обнаружено по 1 сторожевому лимфатическому узлу, 17 (81%) из которых локализовались в подмышечной клетчатке, 3 – в подлопаточной и 1 – в подключичной клетчатке.

Выделенные и маркированные сторожевые лимфатические узлы исследовались вне операционного поля для подтверждения накопления радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» и после этого направлялись на срочное морфологическое исследование для выявления метастатических изменений в них. Было произведено 30 срочных морфологических исследований, при которых в 1 случае были диагностированы макроскопические изменения в лимфатических узлах, впоследствии классифицировавшиеся как N2. Из остальных 29 случаев лишь в 2 случаях (6,9%) было проведено срочное гистологическое исследование сторожевых лимфатических узлов на замороженных срезах с лимфатических узлов. Оставшийся биопсийный материал лимфатических узлов направлялся для проведения планового исследования. В одном случае при срочном гистологическом исследовании был выявлен метастаз в сторожевой лимфатический узел, что было подтверждено при плановом гистологическом исследовании, в других удаленных лимфатических узлах – без метастазов. Во втором случае при срочном и плановом исследовании метастазов не было обнаружено. Таким образом, срочное гистологическое исследование для обнаружения метастазов в лимфатических узлах в обоих случаях оказалось достоверным.

В дальнейшем в связи с техническими трудностями срочное гистологическое исследование было заменено цитологическим исследованием отпечатков с разрезанного на две половины каждого исследовавшегося сторожевого лимфатического узла. Было проведено 46 срочных цитологических исследований сторожевых лимфатических узлов. В 5 случаях было исследовано по 2 сторожевых лимфатических узла, в 3 случаях по 3 сторожевых лимфатических узла. По 1 выявленному сторожевому лимфатическому узлу было исследовано в 27 случаях. Срочное цитологическое исследование отпечатков со сторожевого лимфатического узла лишь в одном случае выявило его метастатическое изменение, в то время как данные гистологического исследования подтвердили метастаз в сторожевых узлах в 5 случаях. В одном случае гистологическое обнаружение метастазов меланомы в 2 сторожевых лимфатических узла не предварялось цитологическим исследованием. Еще в одном случае в сторожевом лимфатическом узле подмышечной области не было выявлено метастатических изменений ни при срочном цитологическом, ни при плановом гистологическом исследовании, а в 1 не-

Таблица 7. Распределение пациентов РМЖ по ИХГ подтипам опухоли

ИХГ подтип РМЖ	Люминальный А подтип		Люминальный В подтип		Люмин. В Her-2/new + подтип		Нелюмин. Her-2/new + подтип		Трипл-негативный подтип	
Число случаев, всего 31	15		3		3		3		7	
Число случаев, (%)	48,3		9,7		9,7		9,7		22,6	
Статус N	N0	N+	N0	N+	N0	N+	N0	N+	N0	N+
Число случаев	11	4	2	1	1	2	2	1	7	0

сторожевом лимфатическом узле был выявлен метастаз рака молочной железы (получен ложноотрицательный результат).

Плановое гистологическое исследование выявило метастазы в сторожевых лимфатических узлах в 6 случаях, причем у 1 пациента – метастазы меланомы в 2 сторожевых лимфатических узлах.

Следует отметить, что в 1 случае у пациентки 56 лет с диагнозом рак правой молочной железы II A стадия pT 2N0M0, с локализацией опухоли на границе верхних квадрантов, с трипл-негативным подтипом, Ki-67–60%, которая после завершения хирургического лечения проходила курсы химиотерапии в РОНЦ им. Н. Н. Блохина, при пересмотре стекол гистологических препаратов, впоследствии патоморфологами перед назначением курсов химиотерапии для уточнения стадии заболевания был обнаружен метастаз рака молочной железы в сторожевой лимфатический узел (Табл. 4).

Как один из прогностических факторов у пациентов с диагнозом рак молочной железы был проведен анализ иммуногистохимических показателей. Из 31 клинического случая наибольшие показатели (15) пришлось на люминальный подтип А (48,3%). Наиболее неблагоприятная картина трипл-негативного подтипа пришлось на 7 случаев (22,6%), причем во всех случаях лимфатические узлы оказались неизмененными. Остальные три группы составили люминальный В подтип – 6 случаев (по 3 случая на Her-2/new-позитивный и негативный подтип), и нелюминальный Her-2/new-позитивный – 3 случая. Причем Her-2/new-позитивный рак отмечен в 6 случаях (19,35%), что требовало впоследствии назначение системной таргетной терапии в адъювантном режиме в течение 1 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены возможности и отработана методика использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных с начальными стадиями злокачественных новообразований.

ВЫВОДЫ

1. Определены оптимальная дозировка активности, объем и особенности введения радиоактивного коллоида для возможного исследования и биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы и меланомы кожи туловища и конечностей с наилучшими показателями в 1 серии исследования.
2. При определении путей лимфооттока от опухоли к сторожевым лимфатическим узлам при проведении лимфосцинтиграфии в гамма-камере у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций на модели рака молочной железы, меланомы кожи туловища и конечностей с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» положительный результат достигнут в 48,57% случаев.
3. Во всех случаях была зарегистрирована постоянная высокая неснижающаяся активность депо «Технефит 99mTc» в диапазоне от 58000 до 80000 импульсов в секунду, которая регистрировалась на мониторе гамма-детектора NEO2000, при всех вариантах введения радиофармпрепарата. В отдельных случаях, даже через 17 часов после введения радиофармпрепарата, не наблюдались признаки значительного уменьшения активности, из чего можно сделать заключение, что фильтрация «Технефит 99mTc» через поры лимфатических капилляров происходила очень медленно.
4. При анализе возможностей использования портативного гамма-детектора NEO2000 при выполнении прицельной биопсии сторожевых лимфатических узлов с использованием радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» в 17,1% случаев не удалось обнаружить сторожевые лимфатические узлы.
5. Активность в сторожевых лимфатических узлах изотопа технеция ^{99m}Tc регистрировалась на дисплее монитора гамма-детектора NEO2000 в диапазоне от 280 до 5000 импульсов в секунду, что объяснялось различной скоростью миграции «Технефит 99mTc» в лимфатические узлы вне зависимости от способа введения радиофармпрепарата у различных пациентов.

6. При близком расположении узла опухоли в молочной железе и, соответственно, очага депо инъекции «Технефит 99mTc» к подмышечному лимфатическому коллектору происходит наложение сигнала от депо «Технефит 99mTc», что вызывает трудности идентификации очагов накопления изотопа в лимфатических узлах.
7. При изучении возможности срочного гистологического и цитологического исследования сторожевых лимфатических узлов в диагностике метастазов наиболее оптимально использование сочетания обоих

методов для получения наиболее достоверных результатов.

8. При отработке методики и изучении возможности использования радиофармпрепарата «Технефит 99mTc» для определения и биопсии сторожевых лимфатических узлов с их морфологическим исследованием при выполнении операций у больных с начальными стадиями злокачественных новообразований не получено результатов, отвечающих характеристикам зарубежных аналогов, что свидетельствует о невозможности его использования в диагностике метастазов в лимфатических узлах.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Blakeslee D. B., Becker G. D., Simpson G. T. Lymphoscintigraphy of the neck. *Otolaryngol Head and Neck.* // *Surg. Oncol.* – 1985. – V. 93. – P. 361–365.
2. Krag D. N., Weaver D. L., Alex J. C., Fairbank J. T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe // *Surg. Oncol.* – 1993. – V. 101. – P. 335–339.
3. Alazraki N. P., Styblo T., Grant S. F., Cohen C., Larsen T. Aarsvold J. N. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe // *Semin. Nucl. Med.* – 2000. – V. 30. – P. 56–64.
4. Ames F., Laronga C., Ross M., Alderfer J. Tumor Location and Nodal Drainage Patterns on Lymphoscintigraphy Are Predictors of Axillary Sentinel Lymph Node Status // *J. of ASCO.* – 2001. – V. 20. – P. 40–43.
5. Романов И. С., Одзарова А. А., Ротин Д. Л., Нечушкин М. И. «Сторожевые» лимфатические узлы при плоскоклеточном раке головы и шеи. // *Вестник оториноларингологии.* – 2007. – № 6. – С. 14–17.

Romanov I. S., Odzharova A. A., Rotin D. L., Nechushkin M. I. Sentinel lymph nodes in squamous cell carcinoma of the head and neck. // *Herald of otorhinolaryngology.* – 2007. – № 6. – p. 14–17.
6. Kern K. A., Rosenberg R. J. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. // *J Am. Coll. Surg.* – 2000. – V. 191. – P. 479–489.
7. Прилепо Ю. В. «Способ диагностики метастазирования при раке молочной железы или меланоме». // Патент РФ – № 2195871. – 2003.
8. Prilepo Y. V. A method of diagnosis for metastatic breast cancer or melanoma. // Patent of Russia – № 2195871. – 2003.
9. Tu Weixia, Denizot B. Synthesis of small-sized rhenium sulfide colloidal nanoparticles. // *J. Colloid Interface Sci.* – 2007. – V. 310. – P. 167–170.
10. Khalkhali I., Cutrone J. A., Mena I. J. Scintimammography: the complementary role of Tc-99m Sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma // *Radiology.* – 1995. – V. 196. – P. 421–426.
11. Tsopelas Ch. 99mTc-Labeled and Unlabeled Antimony Trisulfide and Rhenium Sulfide Colloids Intended for Lymphoscintigraphic Application. // *J. Nucl. Med.* – 2001. – V. 42. – P. 460–466.
12. Weiss M., Kunte Ch., Schmid R. A., Konz B. Sentinel node mapping in patients with malignant melanoma using melanoma Tc-99m colloidal rhenium sulfide. // *J. Clin. Nucl. Med.* – 2003. – V. 28. – P. 379–384.
13. Mochiki E., Kuwano H., Kamiyama Y., Aihara R., Nakabayashi T., Endo K. Sentinel lymph node mapping with technetium-99m colloidal rhenium sulfide in patients with gastric carcinoma. // *Amer. J. Surg.* – 2006. – 191. – P. 465–469.
14. Núñez, Eutimio Gustavo Fernández / Faintuch, Bluma Linkowski / Teodoro, Rodrigo / Wiecek D. P., Martinelli J. R., Da Silva N. G., Castanheira C. E., Pasqualini R. Influence of colloid particle profile on sentinel lymph node uptake. // *J. Nucl. Med. Biol.* – 2009. – V. 36. – P. 741–747.
15. Jimenez I. R., Roca M., Vega E., García M. L., Benitez A., Bajén M. // Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. // *J. Nucl. Med. Commun.* – 2008. – V. 29. – P. 166–172.

15. Bensimhon L., Métayé T., Guilhot J., Perdrisot R. // Influence of temperature on the radiochemical purity of 99mTc-colloidal rhenium sulfide for use in sentinel node localization. // J. Nucl. Med. Commun.— 2008.— V 29.— P. 1015–1020.
16. Свешников К. А., Русейкин Н. С. Скорость движения лимфы в здоровой и травмированной конечностях. // Современные проблемы науки и образования.— 2008.— № 2 — С. 22–28.
Sveshnikov K. A., Ruseykin N. S. The speed of lymph movement in the healthy and the injured limbs. // Modern problems of science and education.— 2008.— № 2 — p. 22–28.
17. Панченков Р. Т., Ярема И. В., Сильманович Н. Н. Лимфостимуляция. М.: Медицина. 1986. 237 с.

Panchenkov R. T., Yarema I. V., Silmanovich N. N., Lymphostimulation. M.: Medicine. 1986. p. 237.
18. Koizumi M., Nomura E., Yamada Y. et al. Sentinel node detection using 99mTc-rhenium sulphide colloid in cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols and a dose-finding study. Nucl Med Commun 2003; 24: 663–670.
19. Mirzaei S., Rodrigues M., Hoffmann B. et al. Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging 2003; 30: 874–878.
20. Krízová H., Wald M., Strnad P. et al. Detection of the sentinel node in breast carcinoma using method of a single subcutaneous injection of radiopharmaceutical. Neoplasma 2004; 51: 44–48.