

Диагностические возможности маммосцинтиграфии и метода молекулярной визуализации молочных желез при выявлении различных биологических подтипов рака молочной железы

Н.С. Попова, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, Л.А. Жукова, П.В. Криворотько, А.С. Артемьева, А.Е. Михнин, А.А. Валитова, В.В. Данилов, А.В. Черная, Т.Т. Табагуа, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.В. Канаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Надежда Сергеевна Попова yfl.if@mail.ru

Введение. Своевременная и точная диагностика является основой эффективного лечения рака молочной железы (РМЖ). Стандартные методы диагностики (маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) играют основную роль при выявлении РМЖ, но в ряде случаев их информативность недостаточна. Выполнение маммосцинтиграфии (МСГ) или молекулярной визуализации (МВ) молочных желез с туморотропным препаратом ^{99m}Tc -технетрилом у больных РМЖ позволяет существенно повысить точность диагностики, однако информативность МСГ/МВ при выявлении различных биологических подтипов РМЖ не изучена.

Цель исследования – установить возможности МСГ/МВ с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике различных биологических подтипов РМЖ.

Материалы и методы. В анализ вошли результаты МСГ/МВ 1080 женщин (2154 молочные железы), обследованных в связи с подозрением на наличие РМЖ. МСГ/МВ выполнялись через 5–15 мин после внутривенного введения в вену одной из стоп 370–740 МБк туморотропного препарата ^{99m}Tc -технетрила. В 2007–2020 гг. МСГ проводилась на эмиссионном компьютерном томографе Forte (Philips); с 2020 г. МВ осуществляется на специализированной гамма-камере Discovery NM750b (General Electric). Оценка полученных данных производилась врачами-радиологами. Верификация изменений в молочной железе осуществлялась с помощью морфологического исследования (1060 случаев) или при динамическом наблюдении.

Результаты. Чувствительность, специфичность и общая точность МСГ/МВ составили 90, 98 и 95 % соответственно. При диагностике новообразований диаметром до 10 мм чувствительность МСГ/МВ снизилась до 83 %. У больных с различными биологическими подтипами РМЖ чувствительность МСГ/МВ составила: люминальный А РМЖ – 88 %; люминальный В – 91 %; люминальный В+ – 92 %; трижды негативный – 93 %; HER2+ – 96 %. Интенсивность накопления радиофармпрепарата в опухоли зависела от биологического подтипа РМЖ. Установлены следующие значения средней величины коэффициента накопления радиофармпрепарата: люминальный А РМЖ – 1,59; люминальный В – 1,71; люминальный В+ – 1,95; трижды негативный – 1,93; HER2+ – 2,22.

Выводы. Ретроспективный анализ результатов обследования указывает на высокую информативность методов радионуклидной визуализации РМЖ. Отмечаются достоверные отличия в интенсивности накопления ^{99m}Tc -технетрила в опухоли у больных с различными биологическими подтипами РМЖ ($p = 0,01–0,004$). Установлены достоверные различия чувствительности МСГ/МВ при диагностике люминального А и HER2+ подтипов РМЖ: 88 и 96 % соответственно ($p = 0,02$).

Ключевые слова: маммосцинтиграфия, рак молочной железы, ^{99m}Tc -технетрил

Для цитирования: Попова Н.С., Новиков С.Н., Крживицкий П.И. и др. Диагностические возможности маммосцинтиграфии и метода молекулярной визуализации молочных желез при выявлении различных биологических подтипов рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):14–23. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-14-23

Diagnostic capabilities of breast scintigraphy and molecular imaging of the mammary glands in the detection of various biological subtypes of breast cancer

N.S. Popova, S.N. Novikov, P.I. Krzhivitskiy, L.A. Zhukova, P.V. Krivorotko, A.S. Artemyeva, A.E. Michnin, A.A. Valitova, V.V. Danilov, A.V. Chyornaya, T.T. Tabagua, Zh. V. Bryantseva, I.A. Akulova, S.V. Kanaev

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Nadezhda Sergeevna Popova yfl.if@mail.ru

Background. The accurate and early diagnosis of breast cancer can improve efficacy of the treatment. The standard diagnostic methods such as mammography, ultrasound, and magnetic resonance tomography have a pivotal role in the detection of breast tumors, however, in some cases, they have low diagnostic accuracy. Mammoscintigraphy (MSG)/molecular breast imaging (MBI) with tumor-specific radiopharmacy ^{99m}Tc -Technetrit in patients with breast cancer can considerably increase the accuracy of diagnosis. However, the diagnostic performance of MSG/MBI in the detection of different biological subtypes of breast cancer is still under investigation.

Aim. To evaluate the accuracy of MSG/MBI with ^{99m}Tc -Technetrit in diagnosis of different biological subtypes of breast cancer.

Materials and methods. The analysis included the results of MSG/MBI of 1080 patients (2154 mammary glands), who were examined for suspected breast cancer. MSG/MBI were performed 5–15 min after intravenous injection into the vein of one of the feet of 370–740 MBq of tumor-specific radiopharmacy ^{99m}Tc -Technetrit. Examinations performed from 2007–2020 was carried out on the emission computed tomography Forte (Philips); since 2020 the molecular visualization has been providing on the special gamma-camera Discovery NM750b (General Electric). The obtained data were evaluated by 2 experienced radiologists. Verification of changes in breasts was provided by morphological examination (1060 cases) or dynamic observation.

Results. The sensitivity, specificity and overall accuracy of MSG/MBI were 90 %, 98 %, 95 % correspondingly. When diagnosing tumors with a diameter of up to 10 mm, the sensitivity of MSG/MBI was decreased to 83 %. In patients with various biological subtypes, the sensitivity of MSG/MBI was as follows: luminal A – 88 %; luminal B – 91 %; luminal B+ – 92 %; triple negative – 93 %; HER2-positive – 96 %. The intensity of tumor uptake depended on the biological subtype of breast cancer. The average values of the ^{99m}Tc -Technetrit uptake coefficient were as follows: luminal A – 1.59; luminal B – 1.71; luminal B+ – 1.95; triple negative – 1.93; HER2-positive – 2.22.

Conclusion. Retrospective analysis indicate high diagnostic performance of MSG/MBI: sensitivity – 90 %, specificity – 98 %, accuracy – 95 %. There are significant differences in the intensity of ^{99m}Tc -Technetrit accumulation in tumors in patients with different biological subtypes of breast cancer ($p = 0.01–0.004$). MSG/MBI characterized by significant differences in the sensitivity in the diagnosis of luminal A and HER2+ breast cancer subtypes: 88 % and 96 %, respectively ($p = 0.02$).

Keywords: mammoscintigraphy, breast cancer, ^{99m}Tc -Technetrit

For citation: Popova N.S., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I. et al. Diagnostic capabilities of breast scintigraphy and molecular imaging of the mammary glands in the detection of various biological subtypes of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):14–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-14-23

Введение

Эффективность лечения рака молочной железы (РМЖ) во многом зависит от своевременной диагностики опухолевого процесса. Основные инструментальные способы выявления РМЖ хорошо известны и включают маммографию, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию молочных желез. Маммосцинтиграфия (МСГ) и молекулярная визуализация молочных желез (МВ) являются дополнительными методами исследования, основанными на выявлении патофизиологических нарушений энергетического обмена в опухолевых клетках, происходящих на субклеточном и молекулярном уровнях [1, 2]. Предыдущий клинический опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» показал, что дополнитель-

ное включение МСГ в стандартный алгоритм обследования больных с подозрением на РМЖ позволяет существенно увеличить информативность оценки состояния молочных желез [3, 4]. Например, у женщин с хорошо развитой фиброгланулярной тканью молочных желез (типы рентгеновской плотности С и D по классификации Американской коллегии радиологов (American College of Radiology, ACR)) выявление на маммограмме небольших карцином размерами до 1 см существенно затруднено, при этом чувствительность метода МСГ/МВ остается чрезвычайно высокой, превышая аналогичный показатель маммографии почти в 2 раза [5, 6]. Применение нового специализированного оборудования для сцинтиграфии молочных желез, оснащенного цифровым CZT-детектором

высокого разрешения, позволяет надеяться на еще более высокие показатели информативности в диагностике РМЖ. Вместе с тем остается неизученным целый ряд вопросов. Так, не совсем ясна информативность МСГ/МВ с отечественным широкодоступным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -метоксиизобутилонитрилом (МИБИ, ^{99m}Tc -технетрил) при выявлении различных биологических подтипов РМЖ, своевременная детекция которых имеет существенное значение при выборе тактики противоопухолевого лечения. Решению этого вопроса и посвящена представленная работа.

Цель исследования — установить возможности МСГ/МВ с РФП ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике различных биологических подтипов РМЖ.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ нами включены данные обследования 1080 женщин, которым с 2007 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» было выполнено радионуклидное исследование молочных желез с отечественным туморотропным РФП ^{99m}Tc -технетрилом. Радионуклидное исследование (МСГ/МВ) у 768 женщин было выполнено на эмиссионном компьютерном томографе Forte (Philips), у 312 — на специализированной гамма-камере Discovery NM 750b (General Electric), оснащенной CZT-детекторами высокого разрешения (МВ). Основным показанием к проведению МСГ и МВ являлось обследование в связи с клиническими данными, указывающими на наличие злокачественного новообразования молочной железы, и определением степени распространенности опухолевого процесса. В 1074 случаях выполнялось радионуклидное исследование обеих молочных желез, в 6 — только 1 железы (мастэктомия в анамнезе).

Радионуклидная визуализация РМЖ осуществлялась после введения в вену одной из стоп РФП ^{99m}Tc -технетрила («Диамед», Москва), приготовленного согласно инструкции производителя. РФП вводили в дозе 500–740 МБк внутривенно болюсно, сбор информации осуществляли через 5–15 мин после введения. Подробно методика МСГ была описана нами ранее [7]. Так, у 768 женщин, прошедших исследование на эмиссионном компьютерном томографе Forte, оно было выполнено в планарном режиме в положении лежа на животе. Сбор данных осуществляли в статическом режиме в боковых проекциях одновременно с 2 детекторов в течение 10 мин. Важным условием проведения МСГ было максимально близкое расположение детекторов к молочным железам. Дополнительно для обнаружения патологических изменений во внутренних квадрантах молочной железы всем больным выполняли сбор информации в передней проекции в положении лежа на спине с аналогичными параметрами (время сбора данных — 10 мин, матрица — 256×256).

С 2020 г. радионуклидное исследование молочных желез выполнялось на специализированной гамма-камере Discovery NM 750b, предназначенной для молекулярной визуализации опухолей молочной железы (рис. 1).

Молекулярную визуализацию молочных желез проводили через 15 мин после внутривенного введения РФП, в положении пациентки сидя на специализированном кресле с диапазоном регулировки высоты 56–71 см и колесным механизмом безопасной блокировки. Сбор диагностической информации осуществлялся поочередно для каждой молочной железы в 2 проекциях, идентичных стандартной маммографии: медиолатеральной и краниокаудальной. Регистрация сцинтиграфических данных от одной молочной железы осуществлялась обоими детекторами в течение 5 мин на каждую проекцию. Общее время сканирования одной железы составляло 10 мин. Обработку и анализ полученных данных осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения на рабочей станции Xeleris в соответствии со стандартом DICOM v.3.0. У всех больных, согласно принятой в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» методике, после проведения МВ молочных желез дополнительно выполняли исследование на гибридном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе для оценки состояния регионарных лимфатических узлов по принятой



Рис. 1. Специализированная гамма-камера Discovery NM 750b (General Electric), оснащенная CZT-детекторами высокого разрешения для молекулярной визуализации молочных желез, и специализированное кресло с колесным механизмом безопасной блокировки

Fig. 1. Discovery NM 750b (General Electric) specialized gamma camera equipped with CZT high-resolution breast molecular imaging detectors and a specialized chair with a wheeled safety lock

методике [8–10]. Независимо от результатов проведенных радионуклидных исследований всем пациенткам была выполнена морфологическая верификация патологического процесса в молочной железе с помощью трепанобиопсии. При наличии данных о злокачественном характере изменений выполняли оперативное лечение с гистологическим исследованием операционного материала (1060 больных). При отсутствии морфологических данных о наличии РМЖ осуществляли динамическое наблюдение на протяжении 3 и более лет, в том числе включая контралатеральную молочную железу.

Таким образом, гистологическое исследование удаленной опухоли с обязательным иммуногистохимическим исследованием и определением биологического подтипа РМЖ выполнялось после оперативного лечения. Для этого использовали следующие клинико-патологические маркеры: экспрессию рецепторов эстрогенов и прогестерона, человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2), пролиферативную активность (Ki-67).

Пациенток с опухолью, экспрессирующей рецепторы эстрогена и прогестерона, вне зависимости от амплификации HER2 относили к группе больных с подтипами РМЖ, ассоциированными с люминальными клетками молочной железы. К группе люминального А подтипа РМЖ относили пациенток с опухолью, индекс пролиферативной активности (Ki-67) которой не превышал 20 %. В тех случаях, когда Ki-67 был выше 20 % и/или опухоль не имела экспрессии рецепторов прогестерона, опухоль относили к люминальному В- подтипу РМЖ. При наличии в опухоли экспрессии HER2 и отрицательном люминальном фенотипе ее рассматривали как HER2+ подтип РМЖ, а при наличии амплификации HER2-рецептора и экспрессии рецепторов эстрогена и/или прогестерона вне зависимости от показателя Ki-67 устанавливался люминальный В+ подтип РМЖ. Опухоли, которые не имели рецепторов ни к одному из исследуемых маркеров, относили к базальноподобному (трижды негативному) подтипу.

Интерпретацию полученных МСГ- и МВ-изображений проводили 2 врача-радиолога (со стажем работы не менее 5 лет) в соответствии с имеющимися международными клиническими рекомендациями (American College of Radiology) [11]. При наличии равномерного низкоинтенсивного распределения РФП в тканях молочной железы и отсутствии очагов патологической гиперфиксации РФП результаты скинтиграфии трактовались как норма (BIRADS 1); диффузное, незначительно повышенное накопление РФП без очагов, коррелирующее с анатомией молочной железы, соответствовало доброкачественным изменениям или фибroadеноматозу (BIRADS 2); диффузно-неоднородное очаговое накопление РФП средней степени выраженности соответствовало подозритель-

ным изменениям (BIRADS 3). В качестве признака опухолевого поражения на скинтиграммах считали наличие очага(-ов) накопления РФП умеренной интенсивности (BIRADS 4) и/или очагов интенсивного накопления на уровне мышц (BIRADS 5). Для определения взаимосвязи между интенсивностью поглощения туморотропного препарата ^{99m}Tc -технетрила опухолью и ее биологическим подтипом дополнительно использовались полуколичественные показатели, описанные нами ранее [12]. Интенсивность накопления РФП в опухоли по сравнению с фоном характеризовалась полуколичественно следующим образом: I степень – отсутствие накопления РФП в опухоли; II степень – накопление РФП незначительно выше уровня фона; III степень – умеренное поглощение РФП, ниже уровня накопления мышечной ткани; IV степень – фиксация РФП на уровне или выше уровня мышечной ткани. За фон принимали накопление РФП в жировой ткани. Кроме того, в 607 случаях рассчитывали полуколичественный коэффициент накопления РФП на маммоскintiграммах, который определяли как отношение удельного числа импульсов в очаге гиперфиксации в молочной железе к удельному числу импульсов в прилежающих неизмененных тканях молочной железы, – индекс опухоль/фон (рис. 2).

Результаты

Всего у 1080 женщин были проанализированы скинтиграммы 2154 молочных желез (МСГ/МВ). В 6 случаях больные имели 1 молочную железу из-за перенесенной ранее мастэктомии. Скintiграфические признаки РМЖ обнаружены у 976 (90,37 %) пациенток. Злокачественный характер изменений был верифицирован данными морфологического исследования в 1058 (92 %) случаях, из них в 8 – при динамическом наблюдении.

В 1178 случаях из 2154 мы не обнаружили патологических изменений на скинтиграммах, однако при морфологической верификации патологических изменений в 92 из них был верифицирован РМЖ. Еще в 8 случаях РМЖ был выявлен при повторном динамическом исследовании. Все эти 100 наблюдений мы интерпретировали как ложноотрицательные заключения МСГ и МВ.

У 18 (1,7 %) женщин очаги патологического накопления РФП по данным МСГ и МВ были ложноположительными, поскольку при морфологической верификации в этих случаях установлены доброкачественные изменения, а именно фибroadеномы (5 случаев), склерозирующий аденоз (5 случаев), цистаденопапилломы (5 случаев), гранулематозное воспаление (3 случая). Ложноотрицательные заключения были получены при обследовании 100 из 2154 молочных желез: в 92 случаях подтверждены морфологически и в 8 – при динамическом наблюдении. В 1078 случаях данные МСГ/МВ

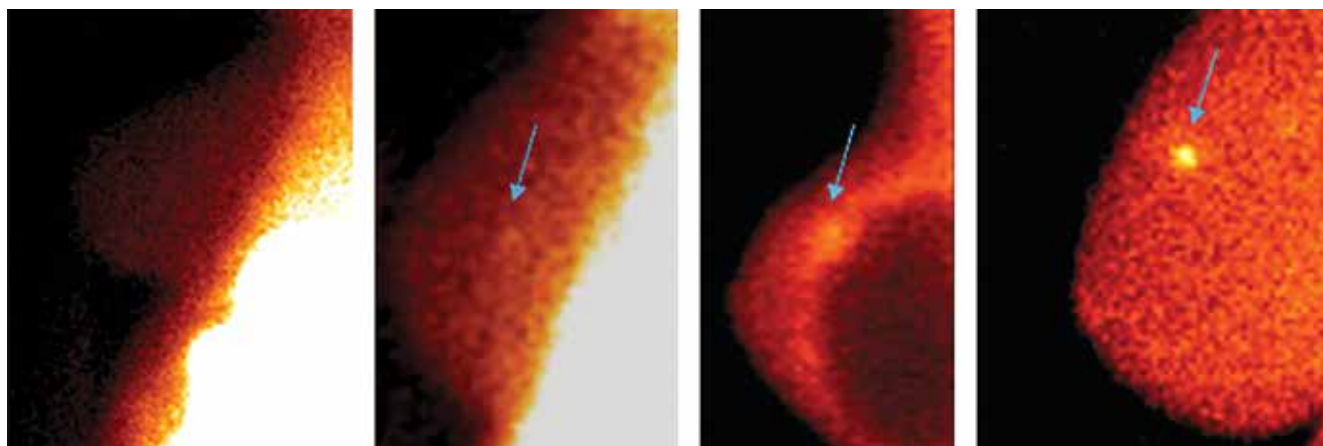


Рис. 2. Метод полуколичественного анализа изображений. Степени интенсивности накопления радиофармпрепарата в молочных железах от I до IV (слева направо). Стрелки указывают на очаги поглощения туморотропного препарата ^{99m}Tc -технетрила опухолью

Fig. 2. Method for semi-quantitative image analysis. The degree of intensity of accumulation of radiopharmaceuticals in the mammary glands from 1 to 4 (from left to right). The arrows indicate the foci of uptake of the ^{99m}Tc -Technetrit by the tumor

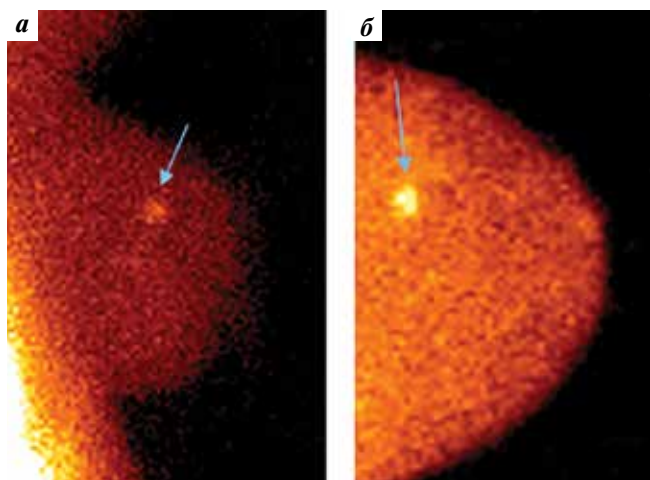


Рис. 3. На скинтиграмме левой молочной железы, выполненной в медиолатеральной проекции на эмиссионном компьютерном томографе Forte, определяется очаг патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) (по данным гистологического исследования диаметр опухоли — 8 мм) (а). На скинтиграмме правой молочной железы, выполненной в краниокаудальной проекции на специализированной гамма-камере Discovery NM 750b, определяется очаг патологической гиперфиксации РФП (по данным гистологического исследования диаметр опухоли — 10 мм) (б). Очаги патологической гиперфиксации РФП указаны стрелками

Fig. 3. On the scintigram of the left breast, performed in the mediolateral projection, on the Forte emission computed tomograph, a focus of pathological hyperfixation of the radiopharmaceutical is determined (according to the histological examination, the size of the tumor is 8 mm in diameter) (a). On the scintigram of the right mammary gland, performed in the craniocaudal projection on a specialized gamma camera Discovery NM 750b, a focus of pathological hyperfixation of the radiopharmaceutical is determined (according to the histological examination, the tumor size is 10 mm in diameter) (b). The centers of pathological hyperfixation of radiopharmaceuticals are indicated by arrows

оценивались как истинно отрицательные, т. к. отсутствие патологических изменений при радионуклидной визуализации подтверждалось отрицательными

результатами гистологического исследования и/или динамическим наблюдением.

Таким образом, чувствительность, специфичность и общая точность методов радионуклидной визуализации (МСГ и МВ) в диагностике РМЖ составили 90, 98 и 95 % соответственно (табл. 1).

Отдельно нами был проведен анализ чувствительности указанных радионуклидных методов диагностики у 148 женщин с новообразованиями размером <10 мм. В указанной группе при проведении МСГ или МВ очаги патологической гиперфиксации РФП выявлены на скинтиграммах в 117 случаях (рис. 3), ложноотрицательные заключения были получены в 24 наблюдениях, истинно отрицательные — у 7 женщин. Чувствительность радионуклидных методов (МСГ и МВ) в диагностике минимальных форм РМЖ составила 83 %.

Одной из основных задач представленного исследования было изучение интенсивности накопления РФП ^{99m}Tc -технетрила при различных биологических подтипах РМЖ. Иммуногистохимическим методом биологические подтипы были определены у 1023 больных. Распределение больных в соответствии с установленными биологическими подтипами РМЖ и интенсивностью поглощения РФП в опухоли представлено в табл. 2.

Как видно из представленных данных, интенсивность накопления ^{99m}Tc -технетрила в опухоли нарастает в направлении от люминальных подтипов РМЖ к трижды негативному и HER2+ РМЖ. Следует особо отметить, что различия в интенсивности накопления РФП люминальными А новообразованиями и HER2+ РМЖ были статистически достоверны ($\chi^2 = 8,3$; $p = 0,004$). Чувствительность метода при различных биологических подтипах РМЖ представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у больных с люминальными подтипами РМЖ значительно чаще встречались

Таблица 1. Показатели информативности методов маммоцитинграфии и молекулярной визуализации молочных желез в выявлении рака молочной железы ($n = 2154$)**Table 1.** Diagnostic performance of mammoscintigraphy/molecular breast imaging in the detection of breast cancer ($n = 2154$)

Число больных в группах в зависимости от характера заключений The number of patients in groups depending on the nature of the conclusions				Показатель информативности, % Diagnostic performance, %		
ИП TP	ЛП FP	ЛО FN	ИО TN	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Точность Accuracy
958	18	100	1078	90	98	95

Примечание. МСГ/МВ – маммоцитинграфия/молекулярная визуализация; ЛО – ложноотрицательные; ЛП – ложноположительные; ИП – истинно положительные; ИО – истинно отрицательные.

Note. MSG/MB – mammoscintigraphy/molecular breast imaging; FN – false negative; FP – false positive; TP – true positive; TN – true negative.

Таблица 2. Сравнительный анализ интенсивности накопления в опухоли РФП ^{99m}Tc -технетрила при различных биологических подтипах рака молочной железы**Table 2.** Comparative analysis of the intensity of accumulation in the tumor of the radiopharmaceutical ^{99m}Tc -Technetrite in various biological subtypes of breast cancer

Показатель Parameter	Люминальный А Luminal A		Люминальный В– Luminal B–		Люминальный В+ Luminal B+		Трижды негативный Triple negative		HER2+ HER2-positive	
	1		2		3		4		5	
Средний показатель гиперфиксации РФП в опухолях Average index of tracer uptake	1,59		1,71		1,95		1,93		2,22	
Опухоли, не накапливающие РФП Tumors without uptake	21	8,8 %	25	6,9 %	10	6,5 %	7	4 %	2	2,2 %
Опухоли с низким накоплением РФП Low uptake	23	9,6 %	36	10 %	12	7,5 %	11	6 %	6	6,4 %
Опухоли умеренной интенсивности поглощения РФП Moderate uptake	77	32 %	119	33 %	44	29 %	49	28 %	23	24,4 %
Опухоли выраженной интенсивности поглощения РФП Intense uptake	119	49,6 %	181	50,1 %	87	57 %	108	62 %	63	67 %
<i>Всего</i> <i>Total</i>	240	100 %	361	100 %	153	100 %	175	100 %	94	100 %
$\chi^2_{1,5} = 8,3; p = 0,004$ $\chi^2_{1,4} = 6,0; p = 0,01$										

Примечание. РФП – радиофармпрепарат.

новообразования с отсутствием или низким накоплением РФП. Напротив, частота новообразований, не накапливающих РФП ^{99m}Tc -технетрил, была существенно ниже у больных с HER2+ и трижды негативным РМЖ ($\chi^2 = 6,0; p = 0,01$). Можно предположить, что именно факт более активного поглощения РФП в «нелюминальных» подтипах РМЖ послужил причиной более высокой чувствительности МСГ и МВ в этих

группах. Так, при диагностике HER2+ подтипа РМЖ чувствительность составила 96 %, а при люминальном А подтипе – 88 % ($\chi^2 = 5,3; p = 0,02$).

Обсуждение

Радионуклидные методы успешно используются для диагностики РМЖ с 90-х годов прошлого столетия [13]. Уже на начальных этапах клинического использования

Таблица 3. Чувствительность радионуклидных методов (МСГ/МВ) в диагностике различных подтипов рака молочной железы
Table 3. Sensitivity of radionuclide methods (MSG/MBI) in the diagnosis of various subtypes of breast cancer

№	Биологический подтип рака молочной железы Biological subtype of breast cancer	Всего случаев Total cases	Результаты МСГ/МВ MSG/MBI results		Чувствительность Sensitivity
			ИП TP	ЛО FN	
1	Люминальный А Luminal A	240	213	27	0,88
2	Люминальный В– Luminal B–	361	330	31	0,91
3	Люминальный В+ Luminal B+	153	141	12	0,92
4	Трижды негативный Triple negative	175	163	12	0,93
5	HER2+ HER2-positive	94	91	3	0,96
$\chi^2_{1,5} = 5,3; p = 0,02$					

Примечание. МСГ – маммосцинтиграфия; МВ – молекулярная визуализация молочных желез; ИП – истинно положительные; ЛО – ложноотрицательные.

Note. MSG – mammoscintigraphy; MBI – molecular breast imaging; TP – true positive; FN – false negative.

МСГ указывалось на достаточно высокую чувствительность и специфичность метода. Так, М. Liberman и соавт. еще в 2003 г. [14] представили метаанализ 64 исследований, в которые было включено 5340 женщин, показавший высокую чувствительность (85,2 %) и специфичность (86,6 %) МСГ в диагностике РМЖ. Вместе с тем многие авторы отмечали высокую эффективность МСГ только при визуализации достаточно больших (>1–2 см) злокачественных новообразований, что наряду с высокой радиационной нагрузкой препятствовало широкому внедрению метода в рутинную клиническую практику [15]. Однако совершенствование методики МСГ (в первую очередь определение оптимальной дозы (500–740 МБк) вводимого РФП, времени экспозиции (не менее 10 мин) и условий сбора информации (умеренная компрессия молочных желез)) способствовало существенному повышению информативности метода [16]. Сообщения зарубежных авторов и наш собственный опыт показывают, что чувствительность МСГ в диагностике РМЖ составляет 86–90 % [17]. Результаты представленного анализа, выполненного на большом клиническом материале, подтверждают высокую информативность радионуклидных методов (МСГ и МВ) при обследовании 2154 молочных желез у 1080 женщин: чувствительность, специфичность и общая точность составили 90, 98 и 95 % соответственно. Особого внимания заслуживает установленная нами высокая чувствительность метода (83 %) при выявлении новообразований молочных желез диаметром до 10 мм, что позволяет рассматривать МСГ и МВ в качестве важного инструмен-

та ранней диагностики РМЖ. В этом случае особенно перспективным представляется использование специализированных маммосцинтиграфических гамма-камер с высоким разрешением детекторов – так называемой молекулярной визуализации РМЖ, или МВИ [18]. В частности, М.К. О’Connor и соавт. (2015) в проспективном исследовании клиники Mayo показали, что добавление МВ к стандартной цифровой маммографии при скрининговом обследовании 1587 молочных желез привело к увеличению количества выявленных случаев РМЖ с 1,9 до 8,8 на 1000 обследованных [19]. R.B. Shermis и соавт. при скрининге РМЖ, проведенном у 1696 женщин, также отметили существенные достоинства МВ: при совместном использовании МВ и цифровой маммографии выявляемость РМЖ составила 7,7 на 1000 обследованных, превысив показатель, полученный при применении метода томосинтеза (1,1 на 1000 обследованных) [20]. По данным некоторых зарубежных исследователей, МВ и МРТ молочных желез относятся к наиболее чувствительным методам диагностики РМЖ, особенно у женщин с выраженной фиброглангулярной стромой. При этом важным преимуществом МВ является высокая специфичность, что подтверждается полученными данными (специфичность – 98 %), а также простота выполнения и отсутствие необходимости использования аллергенных и/или нефротоксичных контрастных препаратов.

Как уже указывалось выше, основным РФП для проведения МСГ и МВ является РФП ^{99m}Tc -технетрил, который отражает митохондриальную активность опухолевых клеток [1]. Это позволяет предположить,

что интенсивность накопления ^{99m}Tc -технетрила и его диагностические возможности могут отличаться у больных с различными биологическими подтипами РМЖ. В доступной нам литературе мы не встретили публикаций, посвященных этому вопросу. Проведенный нами анализ показал наличие достоверных отличий в интенсивности накопления РФП в злокачественных новообразованиях молочных желез при различных биологических подтипах РМЖ. Оказалось, что у больных с гормонозависимыми подтипами РМЖ отсутствие или низкое накопление РФП ^{99m}Tc -технетрила наблюдалось в 1,3–1,7 раза чаще, чем у пациенток с трижды негативным РМЖ, и в 3–4 раза чаще, чем у больных с HER2+ подтипом РМЖ. Логичным следствием указанных закономерностей является более высокая чувствительность МСГ и МВ при диагностике РМЖ указанных биологических подтипов (чувствительность 93–96 %) в сравнении с больными люминальным А (чувствительность 88 %) и люминальным В (чувствительность 91 %) РМЖ. Установленные отличия могут иметь существенное клиническое значение, поскольку позволяют предположить более высокую точность МСГ и МВ при диагностике агрессивных подтипов РМЖ, в том числе при визуализации новообразований, не превышающих 10 мм в диаметре. Принимая во внимание представленные ранее данные о более высокой чувствительности МСГ по сравнению с маммографией и ультразвуковым исследованием у женщин с «плотной» тканью молочной железы [21], представляется перспективным использование этого метода для ранней диагностики РМЖ у молодых женщин, т. е. в группе больных, где плотность тканей молочной железы выше и чаще встречаются агрессивные подтипы РМЖ. Несомненно, указанное предположение нуждается в дальнейшем изучении в проспективных исследованиях.

Вместе с тем следует отметить некоторые недостатки проведенного нами анализа. Во-первых, он носит ретроспективный характер, и основным показанием

для проведения МСГ/МВ являлось уточнение степени распространенности уже заподозренного злокачественного опухолевого процесса и/или уточнение характера изменений в молочных железах, которые рассматривались как подозрительные в отношении наличия РМЖ. Во-вторых, оценка информативности радионуклидной визуализации РМЖ проводилась в группе больных, обследованных как на обычной гамма-камере (МСГ), так и на специализированной гамма-камере (МВ) высокого разрешения (30 %). Это позволяет предположить, что представленные показатели информативности метода МВ могут быть занижены при их использовании для оценки возможностей МВ РМЖ. Однако указанные особенности исследования несущественно влияют на объективность выводов о различиях в интенсивности накопления РФП ^{99m}Tc -технетрила в новообразованиях различных биологических подтипов РМЖ и связанных с этим отличий в показателях информативности (в первую очередь чувствительности) методов радионуклидной визуализации РМЖ.

Выводы

1. Ретроспективный анализ результатов обследования 1080 женщин (2154 молочные железы) указывает на высокую информативность методов радионуклидной визуализации РМЖ с помощью ^{99m}Tc -технетрила: чувствительность, специфичность и точность составили 90, 98 и 95 % соответственно.
2. Отмечаются достоверные отличия в интенсивности накопления ^{99m}Tc -технетрила в опухоли у больных с различными биологическими подтипами РМЖ ($p = 0,01–0,004$).
3. При сравнительном анализе чувствительности МСГ/МВ у больных с различными биологическими подтипами РМЖ установлены достоверные различия чувствительности при диагностике люминального А и HER2+ РМЖ: 88 и 96 % соответственно ($p = 0,02$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Del Vecchio S., Salvatore M. ^{99m}Tc -MIBI in the evaluation of breast cancer biology. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(Suppl 1):S88–96. DOI: 10.1007/s00259-004-1530-0
2. Тицкая А.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. и др. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. Маммосцинтиграфия. Библиотека практического радиолога. М., Зеленоград: ООО «НТЦ Амплитуда», 2014. 32 с. Titskaya A.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. et al. Standardized methods of radionuclide diagnostics. Mammoscintigraphy. Library of practical radiologist. Moscow, Zelenograd: LLC "NTC Amplituda", 2014. 32 p. (In Russ.)
3. Канаев С.В., Новиков С.Н., Зотова О.В. и др. Перспективы использования методов ядерной медицины у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии 2009;55(61):661–70.
4. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Методологические аспекты радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью ^{99m}Tc -технетрила. Вопросы онкологии 2012;58(6):768–72. Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Methodological aspects of radionuclide diagnostics of breast cancer using ^{99m}Tc -Technetrite. Voprosy onkologii = Issues of Oncology 2012;58(6):768–72. (In Russ.)
5. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и др. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики. Вопросы онкологии 2011;57(5):622–6.

- Kanaev S.V., Novikov S.N., Semiglazov V.F. et al. Possibilities of early detection of breast cancer neoplasms using ultrasound and radionuclide diagnostic methods. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2011;57(5):622–6. (In Russ.).
6. Черная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Маммография и маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI в диагностике мультицентричного рака молочной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(6):876–81. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-6-876-881 Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. Mammography and mammoscintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2017;63(6):876–81. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-6-876-881
 7. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -MIBI в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал* 2010;25(4):92–5. Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M. et al. Mammoscintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the diagnosis of breast cancer. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal* 2010;25(4):92–5. (In Russ.)
 8. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотко П.В. и др. Комбинированное использование сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом и эхографии в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии* 2013;59(1):59–64. DOI: 10.37469/0507-3758-2013-59-1-52-58 Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V. et al. Combined use of scintigraphy with ^{99m}Tc -Technetrite and echography in the diagnosis of metastatic lesions of the lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2013;59(1):59–64. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2013-59-1-52-58
 9. Крживицкий П.И., Новиков С.Н. Канаев С.В. и др. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):261–73. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-261-266 Krzhivitsky P.I., Novikov S.N. Kanaev S.V. et al. SPECT-CT in the diagnosis of metastatic lesions of the lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2017;63(2):261–73. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-261-266
 10. Черная А.В., Крживицкий П.И., Бусько Е.А. и др. Роль цифровой маммографии, маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (MIBI) и ультразвукового исследования в диагностике мультицентричного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2019;15(4):12–22. DOI: 10.17650/1994.4098.2019.15.4.12.22 Chernaya A.V., Krzhivitsky P.I., Busko E.A. et al. The role of digital mammography, mammoscintigraphy with ^{99m}Tc -methoxyisobutylisonitrile (MIBI) and ultrasound in the diagnosis of multicentric breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(4):12–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994.4098.2019.15.4.12.22
 11. Connors A., Maxwell R., Tortorelli C. et al. Lexicon for standardized interpretation of gamma camera molecular breast imaging: observer agreement and diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:971–82. DOI: 10.1007/s00259-011-2054-z
 12. Криворотко П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. К вопросу об интерпретации результатов сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом у больных РМЖ. *Эффективная фармакотерапия* 2013;(6):26. Krivorotko P.V., Novikov S.N., Kanaev S.V. et al. On the issue of interpretation of the results of ^{99m}Tc -Technetrite scintigraphy in patients with breast cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2013;(6):26. (In Russ.)
 13. Ambrus E., Rajtár M., Ormándi K. et al. Value of ^{99m}Tc -MIBI and ^{99m}Tc (V) DMSA scintigraphy in evaluation of breast mass lesions. *Anticancer Res* 1997;17(3B):1599–605.
 14. Liberman M., Sampalis F., Mulder D.S. et al. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80:115–26.
 15. Hruska C.B., O'Connor M.K. Nuclear imaging of the breast: translating achievements in instrumentation into clinical use. *Med Phys* 2013;40(5).
 16. Tran T., Ellingson L., Swanson T. et al. Molecular breast imaging: administered activity does not require adjustment based on patient size. *J Nucl Med Technol* 2018;46(3):265–7.
 17. Goldsmith S.J., Parsons W., Guiberteau M.J. et al. SNM Practice guideline for breast scintigraphy with breast-specific g-cameras 1.0. *J Nucl Med Technol* 2010;38:219–24.
 18. Hruska C.B. Molecular breast imaging for screening in dense breasts: state of the art and future directions. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(2):275–83. DOI: 10.2214/AJR.16.17131
 19. O'Connor M.K. Molecular breast imaging: an emerging modality for breast cancer screening. *Breast Cancer Manag* 2015;4(1):33–40. DOI: 10.2217/BMT.14.49
 20. Shermis R.B., Wilson K.D., Doyle M.T. et al. Supplemental breast cancer screening with molecular breast imaging for women with dense breast tissue. *Am J Roentgenol* 2016;207:450–7. DOI: 10.2214/AJR.15.1592
 21. Черная А.В., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI при выявлении минимального рака молочной железы. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):274–80. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-274-280 Chernaya A.V., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. Diagnostic value of mammography and mammoscintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI in the detection of minimal breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology* 2017;63(2):274–80. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-2-274-280

Вклад авторов

Н.С. Попова, С.Н. Новиков, П.И. Крживицкий, С.В. Канаев: написание текста рукописи, сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;

П.В. Криворотко, Т.Т. Табагуа: сбор полученных данных и разработка дизайна исследования;

Л.А. Жукова, А.В. Черная, Ж.В. Брынцева, И.А. Акулова: консультативная помощь;

А.С. Артемьева: получение и анализ данных патоморфологического исследования;

В.В. Данилов, А.А. Валитова: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.S. Popova, S.N. Novikov, P.I. Krzhivitskiy, S.V. Kanaev: writing the article, performing data collection, developing the study design;

P.V. Krivorotko, T.T. Tabagua: performing data collection and developing the study design;

L.A. Zhukova, A.V. Chyornaya, Zh.V. Bryantseva, I.A. Akulova: providing advisory assistance;

A.S. Artemyeva: collecting and analyzing the results of pathomorphological examination;

V.V. Danilov, A.A. Valitova: reviewing relevant publications.

ORCID авторов / ORCID of authorsН.С. Попова / N.S. Popova: <https://orcid.org/0000-0002-3130-3624>С.Н. Новиков / S.N. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>П.И. Крживицкий / P.I. Krzhivitskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6864-6348>П.В. Криворотко / P.V. Krivorotko: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>А.С. Артемьева / A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>А.В. Черная / A.V. Chyornaya: <https://orcid.org/0000-0002-7975-3165>А.А. Валитова / A.A. Valitova: <https://orcid.org/0000-0002-1279-4667>В.В. Данилов / V.V. Danilov: <https://orcid.org/0000-0002-9902-9414>Ж.В. Брянцева / Zh.V. Bryantseva: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>И.А. Акулова / I.A. Akulova: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>Т.Т. Табагуа / T.T. Tabagua: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.**Funding.** The study was performed without external funding.**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients signed written informed consent to participate in the study.