

## Прогностические возможности маммосцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc}$ -технетрилом в оценке показаний для проведения лимфодиссекции при раке молочной железы

С.С.ПОПОВ, А.Н.РЕДЬКИН, К.Ф.ВАРТАНЯН, С.М.БАНОВ, Ю.П.ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ

### Prognostic value of mammoscintigraphy with technetium-99m to select the indications for lymph node dissection in breast cancer

S.S.POPOV, A.N.REDKIN, K.F.VARTANYAN, S.M.BANOV, Yu.P.PREOBRAZHENSKY

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Воронежский институт высоких технологий

В статье приведены основные результаты научной работы по уточнению показаний для проведения лимфодиссекции при радикальных операциях по поводу рака молочной железы. Исследование основано на корреляции основных клинико-морфологических характеристик опухолей 83 пациенток с данными динамической планарной маммосцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом. Основным результатом работы является создание прогностической математической модели поражения зон регионарного метастазирования при раке молочной железы, использование которой поможет избежать лимфодиссекции при отсутствии поражения лимфатических узлов.

*Ключевые слова:* маммосцинтиграфия, лимфодиссекция, прогностическая модель, рак молочной железы

The article presents the main results of the refinement of indications for lymphadenectomy in radical surgery for breast cancer. The study is based on the correlation of clinical and morphological characteristics of tumors of 83 patients exposed dynamic planar mammoscintigraphy with Technetium-99m. The main result of this study is the creation of predictive mathematical model of probability of regional metastasis in breast cancer, which helps to avoid lymph node dissection in the absence of lesions.

*Key words:* mammoscintigraphy, lymph node dissection, predictive model, breast cancer

По статистическим данным в 2008 году в России смертность от рака молочной железы (РМЖ), который стабильно занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин, составила 23 тысячи человек [1]. Появление новых методов ранней диагностики и факторов прогноза РМЖ приводит к снижению количества запущенных форм заболевания [3]. Одним из самых весомых клинико-морфологических прогностических факторов РМЖ, определяющих тактику лечения, является поражение зон регионарного метастазирования [2]. По данным литературы, около 40% пациенток к началу обследования и лечения не имеют пораженных метастазами регионарных лимфоузлов [6]. Однако, на данный момент, лимфодиссекция входит в стандарт оперативного лечения РМЖ и выполняется всем пациенткам, часто «вслепую», без признаков поражения лимфатических узлов, выявленных на дооперационном этапе [10, 11]. В связи с этим, поиск новых неинвазивных методов диагностики количественного поражения зон регионарного метастазирования, для выявления показаний к проведению лимфодиссекции, является весьма актуальной проблемой.

Цель исследования – улучшить результаты диагностики поражения зон регионарного метастазиро-

вания РМЖ на дооперационном этапе для выявления показаний к проведению лимфодиссекции.

#### Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 83 пациенток с первичным РМЖ в возрасте от 32 до 74 лет (медиана – 58,2 года), находившихся на лечении в клинике РМАПО и НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж – 1 ОАО «РЖД». Из них в возрасте до 35 лет – 2 пациентки, что составило 2,4% от общего числа больных.

Все пациентки после первичного клинического осмотра до постановки диагноза подверглись стандартным методам обследования. Для исследования были отобраны пациентки, соответствующие показателям:  $T_{1-3}N_{0-3}M_0$ . Больных с распространением опухоли на грудную клетку или другие структуры, с отдаленными метастазами в исследование не включали. Большое прогностическое значение имеет размер опухоли и наличие мультицентричного опухолевого роста [5, 7-9]. Размер опухолей с мультицентричным ростом РМЖ оценивался по наибольшей опухоли. В таблице 1 представлено распределение больных по размеру первичной опухоли.

Таблица 1

**Распределение больных РМЖ в зависимости от размера первичной опухоли по данным маммографии**

| Размер опухоли, оцененный как индекс Т | Число больных    |       |
|--|------------------|-------|
|  | Абсолютное число | %     |
| T <sub>1</sub> менее 2 см              | 8                | 9,6   |
| T <sub>2</sub> от 2 до 5 см            | 50               | 60,3  |
| T <sub>3</sub> более 5 см              | 25               | 30,1  |
| Всего                                  | 83               | 100,0 |

Всем больным проведено комбинированное и комплексное лечение. Радикальная мастэктомия и радикальная резекция молочной железы выполнялись после неoadьювантных курсов ПХТ по схеме FAC, а также на первом этапе комбинированного и комплексного лечения. Части пациенток с медиальными и центральными локализациями опухоли в молочной железе, кроме стандартной мастэктомии, была выполнена видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция. После оперативного лечения проводилось гистологическое исследование первичной опухоли и удаленных лимфоузлов. Общее количество исследованных лимфоузлов – от 6 до 18. Среднее количество исследованных лимфоузлов – 10,5.

Всем пациенткам, включенным в исследование, на дооперационном этапе выполнена динамическая планарная сцинтиграфия молочных желез и грудной клетки с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом по стандартной методике [4]. Препарат <sup>99m</sup>Tc-Технетрил готовился, как предписано производителем (ВО «Изотоп», Россия), с использованием радиометки – элюата <sup>99m</sup>Tc (T<sub>1/2</sub> 6 часов, энергия γ-излучения 140 КэВ). Применяли радионуклидный генератор <sup>99m</sup>Mo – <sup>99m</sup>Tc, в основе которого лежит принцип ионообменной колонки (ВО «Изотоп», Россия). От 2 до 7 мл элюата <sup>99m</sup>Tc помещались во флакон с лиофилизированным Технетрилом и в течение 15 минут инкубировались на водяной бане при температуре 100°C. После этого препарат охлаждался до комнатной температуры и был готов к использованию.

Для визуализации опухолей молочной железы применяли однофотонный эмиссионный компьютерный томограф «TOSHIBA» (Япония), оснащенный гамма-камерой «TOSHIBA GCA-90B» с прямоугольным детектором и компьютером для обработки данных «TOSHIBA-TOSBAK».

С целью изучения биокинетики <sup>99m</sup>Tc-Технетрила диагностическое исследование проводили в динамическом планарном режиме.

Обработка данных включала качественную оценку полученных изображений фронтальных, поперечных и сагитальных срезов с определением характера накопления радиофармпрепарата в молочной железе и грудной клетке, а также количественную оценку, которая заключалась в вычислении среднего количества импульсов на пиксел в патологической ткани через 30 и 180 минут после введения препарата.

Статистическую обработку данных проводили методами параметрической и непараметрической статистики с применением стандартного пакета программ STATISTICA 6, «Биостат» и программы EXCEL из пакета MICROSOFT OFFICE.

**Результаты и их обсуждение**

В проведенном исследовании последовательно были использованы корреляционный, регрессионный и кластерный анализы. С их помощью из разнородной группы данных маммосцинтиграфии и клинико-морфологических факторов прогноза РМЖ были сформированы однородные группы (кластеры), включающие в себя наиболее информативные показатели. Далее, при помощи дискриминантного анализа, была проверена гипотеза статистического разбиения данных пациенток на кластеры, которые соответствуют стадиям РМЖ. Полученная при помощи дискриминантного анализа математическая модель позволила описать разбиение выборки пациенток по стадиям РМЖ с использованием заранее известных параметров.

При исследовании данных числа пораженных метастазами регионарных лимфоузлов у включенных в исследование пациенток, согласно Международной клинической классификации TNM и разбиении их на 3 стадии, были использованы две дискриминирующие функции.

Составлены следующие уравнения стандартизованной дискриминирующей и классифицирующих функций:

Классифицирующая функция:  $1 = -4,028 + 0,451253 \times \text{РАЗМЕР} - 0,30126 \times \text{ДИНАМИКА} + 0,0871023 \times \text{ЧИСЛО\_СЦИНТ}\_30$ .

Такие же уравнения со своими коэффициентами составлены для второй и третьей классифицирующих функций. Уравнение дискриминирующей функции имеет вид:

Дискриминирующая функция:  $0,408836 \times \text{РАЗМЕР} - 0,321439 \times \text{ДИНАМИКА} + 0,80711 \times \text{ЧИСЛО\_СЦИНТ}\_30$ .

Точность классификации стадии РМЖ по параметру pN на основании среднего числа сцинтилляций через 30 минут, наличия/отсутствия динамики выведения радиофармпрепарата и размера первичной опухоли по данным УЗИ составила 85,71%, 83,33% и 66,67% для каждой стадии соответственно. Средняя точность полученной классификации составила 84,21%. Веро-

**Классификация по параметру pN без результатов маммосцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом**

|                      |     | Предсказанные дискриминантным анализом значения |       |       |
|----------------------|-----|---|-------|-------|
|                      |     | I   | II    | III   |
| Фактические значения | I   | 80,95   | 14,29 | 4,76  |
|                      | II  | 25,00   | 50,00 | 25,00 |
|                      | III | 0,00  | 33,33 | 66,67 |

ятность отнесения пациентки к той или иной стадии РМЖ будет повышаться при увеличении количества обследованных больных.

При анализе полученных данных установлена высокая точность классифицирования, причем ошибки стадирования не содержат ни одного случая отнесения стадии РМЖ к менее распространенной. Например, при установлении I стадии РМЖ ошибочно отнесены к II стадии лишь 14,3% случаев. При установлении II стадий РМЖ нет ни одной ошибки отнесения к I стадии, а к III стадии заболевания отнесено 16,67% пациенток. Наконец, при установлении III стадии РМЖ в трети случаев (33,33%) указана II стадия заболевания. В случае исключения из числа классифицирующих параметров результатов маммосцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом и попыток построения классифицирующих и дискриминирующих функций лишь по стандартным дооперационным клиничко-морфологическим характеристикам, например, по размеру первичной опухоли, точность классификации снижается до 73% и начинают наблюдаться серьезные ошибки взаимного «перекрытия» стадий заболевания. В таблице 2 приведены результаты разделения исследованных пациенток по стадиям без использования результатов маммосцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом.

Как видно, в данном случае наблюдаются ошибки отнесения I стадии заболевания к III стадии, а также абсолютное «размытие» оценки классификации для пациенток с II стадией РМЖ (25%, 50%, 25% против 0%, 83%, 17% в вышеописанном случае).

В результате дискриминантного анализа была проверена значимость показателей маммосцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-Технетрилом для уточнения стадии РМЖ на дооперационном этапе по количеству пораженных метастазами регионарных лимфоузлов.

### Список литературы

1. Давыдова М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН 2010; 21; 1: 12-13.
2. Давыдова М.И., Летягина В.П. Клиническая маммология (практическое руководство). М. АБВ-пресс 2010; 154.
3. Лещманова Ю.Б., Чернова В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск 2004; 249.
4. Ряннель Ю.Э. Опухолевая аккумуляция и клиничко-диагностическое использование <sup>99m</sup>Tc-метоксизобутилизонитрила (<sup>99m</sup>Tc-Технетрила) при раке молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М, 1999; 208.
5. Wilczek B. Complementary use of scintiniammography with <sup>99m</sup>Tc-MIBI to triple diagnostic procedure in palpable and non-palpable breast lesions. Acta Radiol. 2003; 44: 288-293.
6. Veronesi U. Changing Therapeutics in Breast Cancer The Breast Primary Therapy of Early Breast. Cancer 9-th International Conference, January 26-29. St. Gallen 2005.

7. *Laura S. et al.* Tumor size as a predictor of axillary node metastases in patients with breast cancer. *ANZ J. Surg.* 2006; 76; 11: 1002-1006.
8. *Schillachi O.* Is there a clinical role for scintimammography in breast cancer diagnosis? *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 1571-1573.
9. *Piwkowski P.* Clinical importance of (99m)Tc-MIBI mammoscintigraphy in multifocal breast lesions. *Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur.* 2006; 9; 2: 144-146.
10. *Patani N.R.* Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007; 33; 4: 409-419.
11. *Mathieu I.* Inconclusive triple diagnosis in breast cancer imaging: is there a place for scintimammography? *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 1574-1578.

Поступила 06.10.2011 г.

### Информация об авторах

1. Попов Сергей Сергеевич – ассистент кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом онкологии ИПМО Воронежской государственной медицинской академии им Н.Н.Бурденко; e-mail: SSPopov@vmail.ru
2. Редькин Александр Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом онкологии ИПМО Воронежской государственной медицинской академии им Н.Н.Бурденко; e-mail: SSPopov@vmail.ru
3. Вартамян Карен Феликсович – д.м.н., профессор кафедры радиологии дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии последипломного образования г. Москвы; e-mail: SSPopov@vmail.ru
4. Банов Сергей Михайлович – к.м.н., врач-радиолог клиники кафедры радиологии дополнительного профессионального образования Российской медицинской академии последипломного образования г. Москвы; e-mail: SSPopov@vmail.ru
5. Преображенский Юрий Петрович – к.т.н., доцент кафедры инновационных систем информатизации и безопасности Воронежского института высоких технологий; e-mail: SSPopov@vmail.ru