

*А.В. Чёрная¹, С.В. Канаев¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, П.В. Криворотько^{1,2},
А.С. Артемьева¹, Н.С. Попова¹, Е.А. Бусько¹, Т.А. Шумакова³, В.О. Башлык¹*

Маммография и маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc-MIBI в диагностике мультицентричного рака молочной железы

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ,
²ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ,
³ФГБОУ ПСПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

Цель исследования: изучение возможностей маммографии (ММГ) и маммосцинтиграфии (МСГ) с ^{99m}Tc — технетрилом в диагностике мультицентричного (МЦ) рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы: проведен анализ результатов обследования 437 женщин в возрасте от 24 лет до 82 лет (средний возраст 53 года) с подозрением на РМЖ. Морфологический диагноз РМЖ установлен у 367 женщин. В 320 случаев — с однофокусным поражением и 47 случаев — с мультицентричным ростом опухоли.

Чувствительность, специфичность и общая точность маммографии в диагностике мультицентричного РМЖ составили 40,4%, 95,3%, 88%, маммосцинтиграфии — 83%, 98%, 96%, соответственно.

Совместное использование ММГ и МСГ позволило существенно увеличить чувствительность диагностики МЦ РМЖ — до 93,6%, специфичность и точность составили 93,4% и 93,4%.

Ключевые слова: рак молочной железы, мультицентричный рак молочной железы, маммография, маммосцинтиграфия

Разработка эффективных методов диагностики МЦ процесса у больных РМЖ имеет большое клиническое значение, т.к., в значительной степени, определяет тактику хирургического и лучевого лечения. В соответствии с рекомендациями системы TNM МЦ процесс определяется как особый тип роста рака, который представлен двумя и более узловыми образованиями, расположенными в разных квадрантах МЖ.

В эру развития техники органосохраняющих операций при злокачественных процессах на первое место выходит точность первичной диагностики МЦ РМЖ, которая необходима для проведения оптимального оперативного вмешательства, соответствующего принципам радикализма [4, 5].

До сих пор маммография (ММГ) рассматривается в качестве основного метода выявления

опухолей МЖ. Однако, её точность существенно снижается при диагностике изменений в плотных тканях МЖ, особенно, при выявлении небольших фокусов РМЖ [1] и МЦ формы РМЖ [10]. Наличие этих ограничений заставило искать пути совершенствования диагностики как за счет улучшения качества маммографических изображений, так и с помощью применения альтернативных методик ранней диагностики РМЖ [7, 9, 11, 12].

Появление функциональных методов визуализации [3, 6, 16] существенно расширило диагностический арсенал [8] и послужило основанием для изучения возможностей совместного использования ММГ и МСГ при установлении МЦ характера опухолевого процесса у больных РМЖ. Основной задачей представленного исследования является сравнительный анализ двух методов в диагностике МЦ РМЖ.

Материалы и методы

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 01.01.2014 по 01.05.2016 гг. было обследовано 437 женщин с подозрением на РМЖ. Средний возраст составил 53 года (от 24 до 82 лет). Во всех случаях окончательный диагноз был установлен после гистологического исследования (трепан — биоптатов или операционного материала) тканей МЖ.

Всем женщинам выполнялось клинично-инструментальное обследование, включающее в себя физикальный осмотр, маммографию и маммосцинтиграфию.

ММГ осуществлялась на цифровом маммографе Senographe DS «GE» с полноформатным плоскопанельным детектором из аморфного селена-100 мкм — размер изображения 24x31 см = 7,4 Мпикс. ММГ проводилась с компрессией молочной железы по стандартной методике в краниокаудальной (СС) и медиолатеральной (МЛО) проекциях. Последняя в наибольшем объеме отображает ткань органа и производится под углом 45 градусов для одновременной визуализации подмышечного отростка и лимфатических узлов. Исследование выполнялось с обеих сторон, вне зависимости от локализации подозрительного очага, с целью своевременной диагностики клинически бессимптомно протекающего рака в противоположной молочной железе.

Полученные изображения анализировались и классифицировались по шкале BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Критерием для постановки диагноза МЦ РМЖ было наличие двух и более опухолевых узлов раз-

личной формы и структуры, расположенных в разных квадрантах МЖ. Также признаками МЦ считалось выявление отдельных дополнительных сгруппированных скоплений микрокальцинов злокачественного типа (более 15 штук на 1 кв. см).

Плотность тканей молочной железы определялась в соответствии с системой BI-RADS: А-полностью жировая, В- жировая с рассеянной фиброгландулярной тканью, С-неоднородно плотная и D- чрезвычайно плотная. В соответствии с международными рекомендациями ACR (American College of Radiology) молочная железа оценивалась как плотная при С и D вариантах маммографической картины. В нашем исследовании повышенная рентгеновская плотность ткани МЖ установлена у 171 (39%) из 437 женщин с подозрением на наличие РМЖ.

Маммосцинтиграфия осуществлялась в планарном режиме на эмиссионном компьютерном томографе «Forte (Philips)» с двумя прямоугольными детекторами, снабжёнными низкоэнергетическими, высокочувствительными коллиматорами. Сцинтиграфия обеих молочных желез выполнялась через 10-15 минут после внутривенного введения отечественного туморотропного препарата «^{99m}Tc-технетрил» (Диамед, Москва). Визуализация обеих молочных желез проводилась в положении больной лёжа на животе и в передней проекции (исследование внутренних квадрантов). Более подробное описание технологии выполнения МСГ было опубликовано нами ранее [2, 8]. Оценка полученных сцинтиграмм выполнялась в соответствии со следующими критериями: наличие/отсутствие участков гиперфиксации туморотропного РФП в молочных железах, их форма (правильная, неправильная), границы (чёткие, нечёткие), интенсивность и характер распределения РФП в очагах патологической гиперфиксации. При наличии нескольких очагов, расположенных в различных квадрантах МЖ, констатировался МЦ характер опухолевого процесса.

Окончательное решение о наличии или отсутствии МЦ процесса принималось на основании морфологического исследования операционного материала. При совпадении заключений о наличии МЦ процесса исследуемого метода диагностики (ММГ, МСГ или их комбинация) с морфологическим заключением результаты рассматривались как истинно положительные (ИП) при расхождении заключений ММГ, МСГ или их комбинации с гистологическими

заключениями результаты оценивались как ложноположительные (ЛП) или ложноотрицательные (ЛО). При отсутствии данных за наличие мультицентричного процесса по данным инструментальных методов диагностики и морфологического исследования результаты рассматривались как истинно отрицательные (ИО).

Результаты

Сравнительный анализ данных маммографии и маммосцинтиграфии выполнен у 437 женщин, обследованных в Институте за период с января 2014 по май 2016г. У 367(84%) по данным гистологического исследования был установлен диагноз РМЖ: у 320(87%) — однофокусное поражение и у 47(13%) МЦ рост опухоли. В группе 47 женщин с морфологически установленным МЦ процессом у 27 (57,5%) выявлена инвазивная протоковая карцинома, у 4 (8,5%) — неинвазивная внутрипротоковая карцинома, у 12 (25,5%) — дольковая карцинома (in situ), у 4 (8,5%) — инвазивная протоковая карцинома с преобладанием внутрипротокового компонента.

При оценке информативности ММГ в диагностике МЦ РМЖ истинно положительный характер диагностических заключений установлен в 19(5%), истинно отрицательный в 305(83%), ложноположительный и ложноотрицательный отмечались в 15(4%) и 28(8%) случаях, соответственно. При МСГ истинно положительные заключения о наличии МЦ РМЖ были сделаны у 39(10,6%), а истинно отрицательные — у 313(85%) больных, ложноположительные заключения в 7(2%) и ложноотрицательные — в 8(2,4%) случаях.

Показатели чувствительности, специфичности и общей точности при диагностике МЦ характера поражения МЖ составили соответственно, 40,4%, 95,3%, 88% — для маммографии и 83%, 98%, 96% — для маммосцинтиграфии.

При сопоставлении результатов МСГ и ММГ оказалось, что наиболее часто ЛО заключения при МСГ (в 5 случаях) наблюдались в тех случаях, когда при ММГ МЦ характер процесса проявлялся в виде деформации тяжистого рисунка

Таблица 1. Сравнительный анализ маммографии и маммосцинтиграфии в диагностике мультицентричного рака молочной железы

Метод исследования	Число больных в группах в зависимости от характера заключения				Чувствительность	Специфичность	Общая точность
	ИП	ЛП	ЛО	ИО			
ММГ	19	15	28	305	40,4%	95,3%	88%
МСГ	39	7	8	313	83%	98%	96%
ММГ+МСГ	44	21	3	299	93,6%	93,4%	93,4%

ММГ — маммография
 ИП — истинно положительные
 ЛП — ложноположительные
 МСГ — маммосцинтиграфия
 ИО — истинно отрицательные
 ЛО — ложноотрицательные

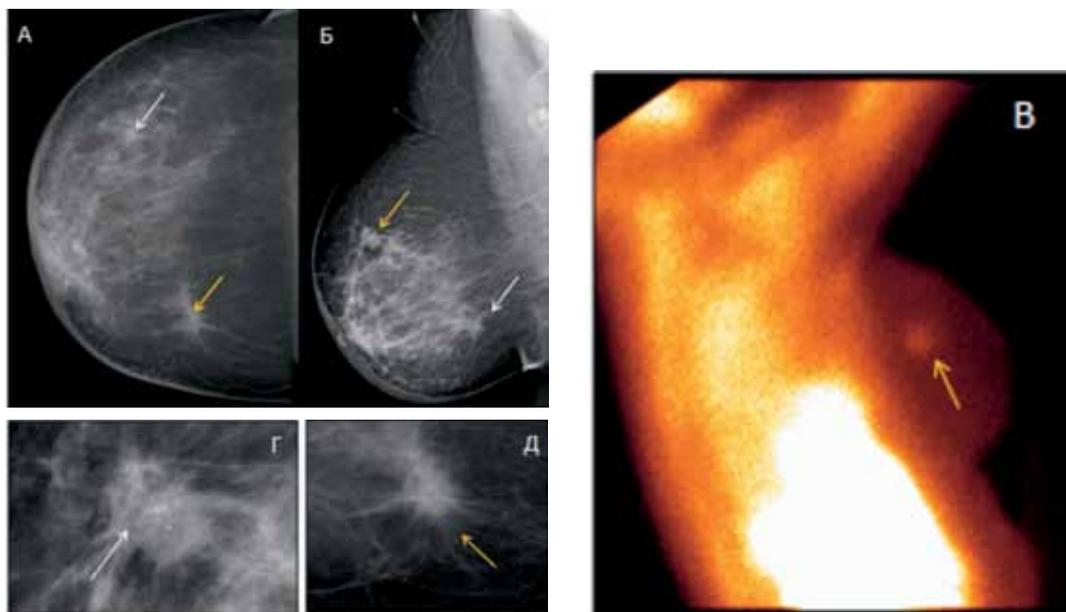


Рис. 1. Маммограммы: А — краниокаудальная проекция (СС), Б — медиолатеральная проекция (МЛО,) и маммосцинтиграфия (В) 58-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения правой молочной железы. На маммограммах в СС (А) и МЛО (Б) проекциях в правой железе на фоне небольшого отёка ткани (В — тип плотности МЖ по АСР) в верхневнутреннем квадранте выявляется узловое образование с лучистыми контурами, в структуре немногочисленные плеоморфные кальцинаты (Г). В нижне-наружном квадранте выявляется фокус нарушения архитектоники ткани размерами 12х15 мм с плотным центром и единичными точечными кальцинатами (Д).

Кожа утолщена на всем протяжении. BI-RADS 5, СА правой железы (мультицентричная форма РМЖ).
 Фрагмент СМГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc-технетрилом. В правой железе определяется один очаг патологической гиперфиксации РФП размерами до 18 мм в диаметре (индекс накопления очаг/фон = 3,0) и в лимфатических узлах подмышечной области. Других очагов патологической гиперфиксации РФП не выявлено
 Морфологическая верификация — инвазивный дольковый рак (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах

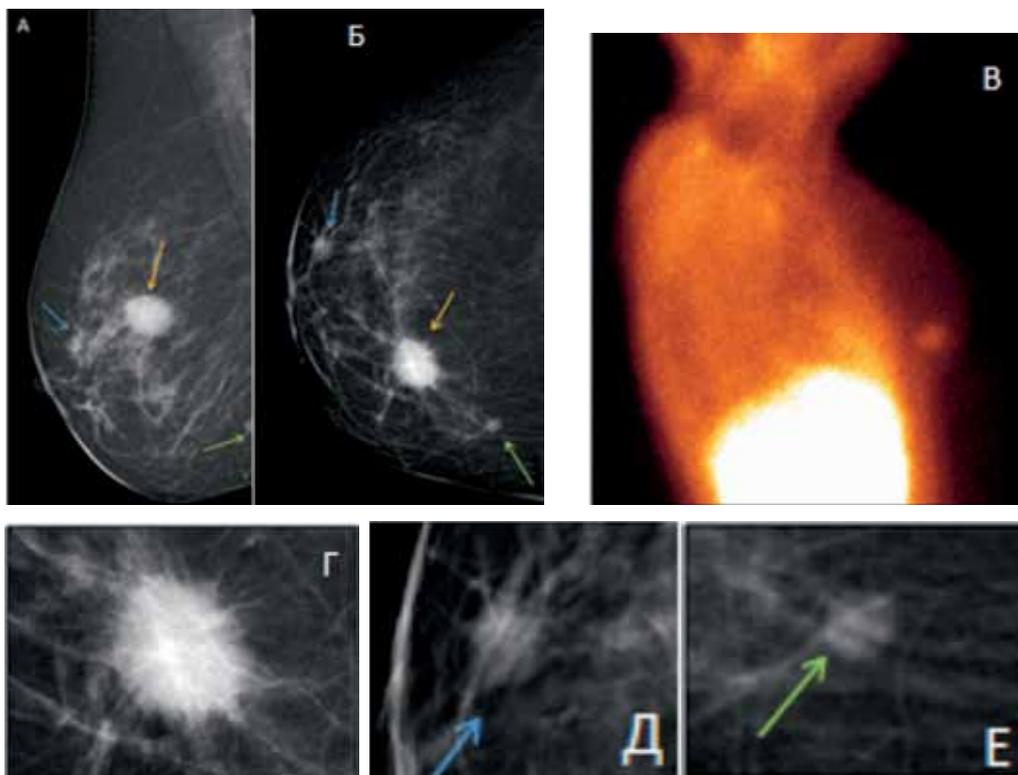


Рис. 2. Маммограммы: А — медиолатеральная проекция (МЛО), Б — краниокаудальная проекция (СС) и маммосцинтиграфия (В) 60-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения правой молочной железы. На маммограммах в МЛО (А) и СС (Б) проекциях в правой железе на фоне инволютивных изменений (А — тип плотности МЖ по АСР) выявляются два узловых образования (Г, Д) с лучистыми нечёткими контурами размерами 22 мм в диаметре, 5 мм в диаметре и один с чёткими неровными контурами 7х6 мм (Е). BI-RADS 5 — СА правой железы (мультицентричная форма).

Фрагмент СМГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc-технетрилом. В правой железе определяется очаг патологической гиперфиксации РФП размерами до 22х28 мм (индекс накопления очаг/фон =3,6). Других очагов патологической гиперфиксации РФП не выявлено. Подмышечные лимфатические узлы и кожа не изменены.

Морфологическая верификация — инвазивный протоковый рак (мультицентричный рост)

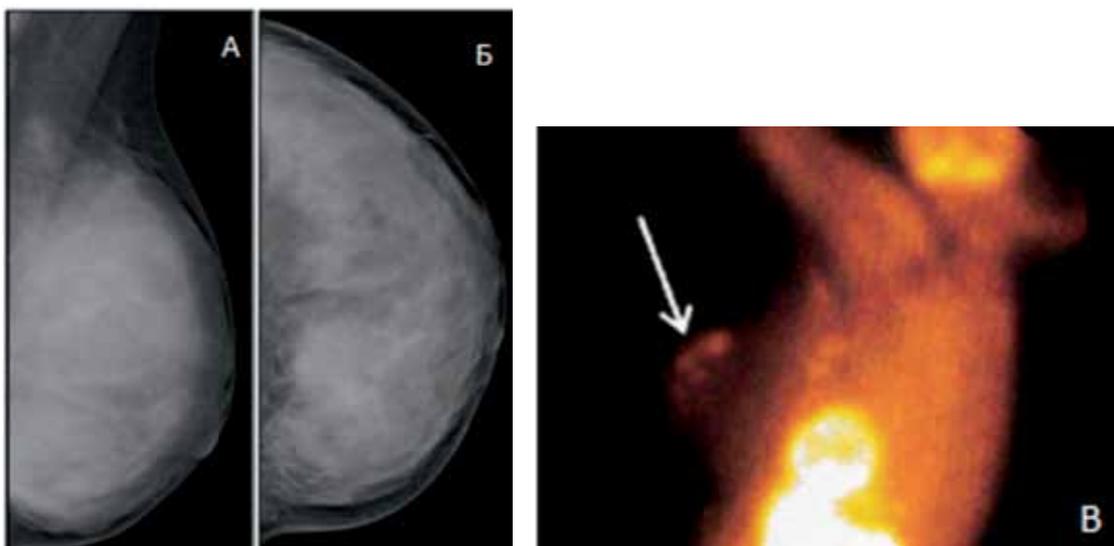


Рис. 3. Маммограммы: А — медиолатеральная проекция (МЛО), Б — краниокаудальная проекция (СС) и маммосцинтиграфия (В) 39-летней пациентки с пальпируемым очагом поражения левой молочной железы. На маммограммах в МЛО (А) и СС (Б) проекциях в левой железе на фоне высокой плотности МЖ (D-тип плотности МЖ по АСР) очаговых изменений не выявлено — BI-RADS 0. Фрагмент СМГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом. В верхнем квадранте левой железы определяется несколько очагов с повышенной патологической гиперфиксацией РФП (индекс накопления очаг/фон = от 3,2 до 4,6) в железе и подмышечной области. Морфологическая верификация — инвазивный неспецифицированный рак G3 (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах

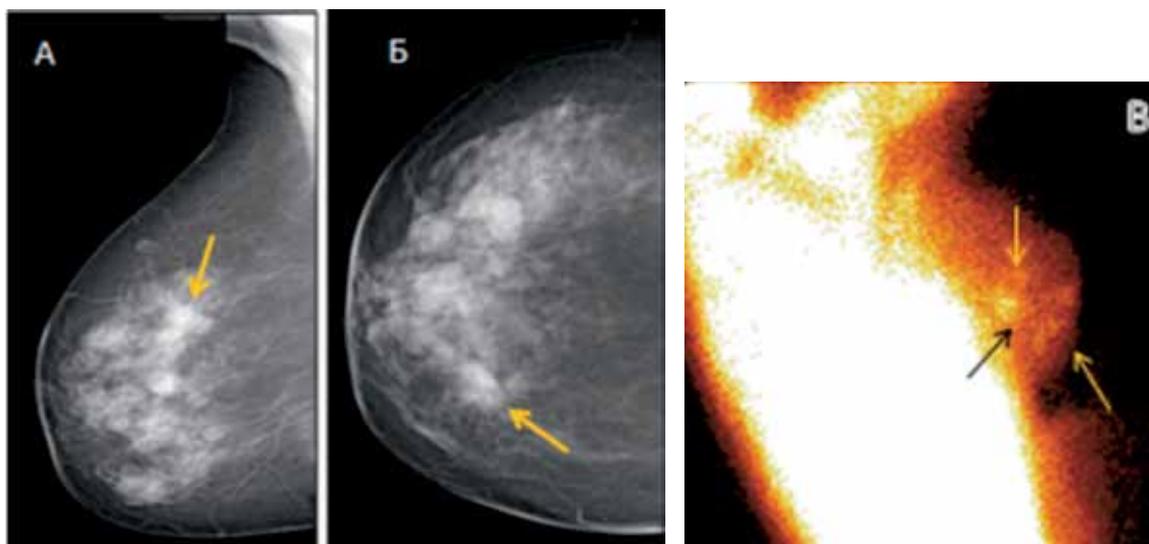


Рис. 4. Маммограммы: А — медиолатеральная проекция (МЛО), Б — краниокаудальная проекция (СС) и маммосцинтиграфия (В) 40-летней пациентки с непальпируемым очагом поражения правой молочной железы. На маммограммах в МЛО (А) и СС (Б) проекциях в правой железе на фоне неоднородно плотной ткани железы (С — тип плотности МЖ по АСР) выявляются кистозные образования. На этом фоне в верхневнутреннем квадранте выявляется узловое образование с нечёткими лучистыми контурами размерами 20 мм в диаметре. BI-RADS 5 -узловая форма СА на фоне кистозного фиброаденоматоза. Фрагмент СМГ той же больной в боковой проекции с ^{99m}Tc -технетрилом. В правой железе определяется пять очагов патологической гиперфиксацией РФП размерами от 7 мм до 20 мм в диаметре (индекс накопления очаг/фон= от 2,1 до 4,6). Патологическая гиперфиксация РФП выявляется в подмышечной области. Морфологическая верификация — инвазивный протоковый рак (мультицентричный рост) с метастазами в аксиллярных лимфатических узлах

или небольшими группами микрокальцинатов, с нечёткими контурами, различной плотности и формы, расположенными по ходу извитых протоков в нескольких сегментах железы (рис. 1).

У 2 женщин с ложноотрицательными заключениями МСГ второй очаг поражения имел размер менее 10 мм в диаметре (рис. 2). Ещё в 1 случае он проявлялся в виде сгруппированных микрокальцинатов, количеством более 15шт. на

1см². Напротив, ЛП заключения МСГ, как правило, отмечались у женщин, образования которых были больше 30 мм в диаметре (фиброаденомы с высокой митотической активностью). Подобные изменения наблюдались у 5 женщин.

Основной причиной ЛО диагностических заключений при ММГ (20 наблюдений) было наличие плотной ткани МЖ, которая не позволяла выявлять небольшие анатомические изменения,

вызываемые опухолевым процессом (рис. 3). Нередко (8 наблюдений) ЛО заключения имели место у женщин с фиброзно-кистозной болезнью. Наиболее частыми причинами ЛП маммографических заключений являлись дисгормональные гиперпластические заболевания молочных желез (10 наблюдений) и фиброзно-кистозные заболевания — 5 женщин (рис. 4).

Принимая во внимание выраженные отличия в причинах ЛО и ЛП заключений при МСГ и ММГ, мы предположили, что совместное использование этих методов позволит повысить информативность диагностики МЦ РМЖ, в первую очередь, обеспечит существенный рост ее чувствительности. Полученные результаты показывают, что в тех случаях, когда диагноз МЦ РМЖ устанавливается при выявлении скинтиграфических или рентгенологических изменений, частота ИП заключений увеличилась до 44 наблюдений с одновременным увеличением количества ЛП заключений до 21 случая. Это привело к существенному росту чувствительности диагностических заключений при одновременном снижении их специфичности (табл. 1).

Таким образом, совместное использование ММГ и МСГ позволяет существенно повысить чувствительность (до 93,6%) при выявлении МЦ РМЖ.

Обсуждение

На протяжении многих десятилетий маммография является основным методом диагностики РМЖ [4,5]. Вместе с тем, накопленный опыт указывает на ее невысокую чувствительность при выявлении МЦ процесса, что совпадает с полученными нами данными. Наибольшие сложности отмечаются при маммографической диагностике МЦ РМЖ у женщин с плотной тканью МЖ [13]. В последние годы при диагностике РМЖ у женщин с плотной тканью молочной железы [8,14] были показаны существенные дополнительные возможности функциональных методов визуализации, в первую очередь МСГ [3,6]. В частности, проведенные нами исследования, указывают на то, что у женщин с плотной тканью МЖ МСГ увеличивает чувствительность при диагностике раннего РМЖ на 82% [8]. На перспективность использования МСГ для выявления РМЖ у женщин с плотной тканью МЖ указывают и другие авторы [15].

Развитие инструментальной базы ядерной медицины, разработка специализированных маммосцинтиграфических гамма-камер с высокой (3–5 мм) разрешающей способностью позволили значительно повысить чувствительность и специфичность МСГ при диагностике минимальных форм РМЖ [16], а также, способствова-

ли значительному росту эффективности метода при выявлении МЦ РМЖ [15]. Вместе с тем, накопленный клинический опыт и совершенствование методических аспектов выполнения МСГ [2,6] позволили значительно повысить возможности МСГ и при проведении исследования на стандартном радиологическом оборудовании. В частности, в проведенном нами исследовании чувствительность МСГ в диагностике МЦ РМЖ составила 83% и почти в два раза превысила возможности стандартной ММГ. На сегодняшний день в литературе практически отсутствуют данные о целесообразности совместного использования ММГ и МСГ для выявления МЦ РМЖ. Вместе с тем, полученные нами результаты указывают на существенное (до 93,6%) увеличение чувствительности при совместном (ММГ+МСГ) использовании этих методов для выявления МЦ процесса у больных РМЖ.

Это позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве перспективного метода отбора больных РМЖ для органосохраняющих операций и/или парциального облучения молочной железы.

Заключение

Маммосцинтиграфия обладает высокой чувствительностью, специфичностью и точностью при диагностике МЦ РМЖ, что подтверждается высоким процентом совпадений патоморфологических и скинтиграфических заключений. Совместное использование маммографии и маммосцинтиграфии позволяет существенно повысить чувствительность (до 93,6%) диагностики МЦ РМЖ, в первую очередь, у женщин с повышенной плотностью молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канаев С.В., Новиков С.Н., Семиглазов В.Ф. и соавт. Возможности раннего выявления новообразований рака молочной железы с помощью ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики // Вопросы онкологии. — 2011. — Т. 57. — № 5. — С. 622-626.
2. Канаев С.В., Новиков С.К., Криворотко П.В. и др. Методические аспекты радионуклидной диагностики рака молочной железы с помощью 99 МТс-технетрила // Вопросы онкологии. — 2012. — Т. 58. — № 6. — С. 768-772.
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. — Т. 55. — № 6. — С. 661-670.
4. Криворотко П.В. Диагностическая значимость маммографии и маммосцинтиграфии при мультицентричном раке молочной железы // Вопросы онкологии. — 2013. — Т. 59. — № 1. — С. 59-64.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. — Санкт-Петербург, 2006. — С. 69-84.

6. Тицкая А.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. и др. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики / Маммосцинтиграфия Библиотека практического врача. — ООО «НТЦ Амплитуда» Москва, Зеленоград, 2014. — 32 с.
7. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М. и др. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc-Технетрилом в планарном и томографическом режимах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2008. — № 5. — С. 51-59.
8. Чёрная 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. — Т. 63. — № 2. — С. 274-280.
9. Berg W.A., Gilbreath P.L. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation // Radiology. — 2000. — Vol. 214. — P. 59-66.
10. Berg W.A., Gutierrez L. NessAiver M.S. et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer // Radiology. — 2004. — Vol. 233. — P. 830-849.
11. Chen G., Ouyang Z., Wang F. et al. Evaluation of Tc-99m-3PRGD2 Integrin Receptor Imaging in the Differential Diagnosis of Breast Lesions and Comparison With Mammography // Cancer Invest. — 2017. — Vol. 35 (2). — P. 108-115.
12. Even-Sapir T., Golan O., Menes T. et al. Breast Imaging Utilizing Dedicated Gamma Camera and ^{99m}Tc-MIBI: Experience at the Tel Aviv Medical Center and Review of the Literature Breast Imaging // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2016. — Vol. 46. — P. 286-293.
13. Green V.L. Mammographic Breast Density and Breast Cancer Risk: Implications of the Breast Density Legislation for Health Care Practitioners. // Clin. Obstet Gynecol. — 2016. — Vol. 59(2). — P. 419-438.
14. Khalkhali I., Mena I., Diggles I. Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestambi // Eur. J. Nucl. Med. — 1994. — Vol. 21. — P. 357-362.
15. Spanu A., Chessa F. et al. Scintimammography with high resolution dedicated breast camera and mammography in multifocal, multicentric and bilateral breast cancer detection // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2009. — Vol. 53. — P. 133-143.
16. Tan H., Zhang H., Yang W. et al. Breast-specific gamma imaging with Tc-99m-sestamibi in the diagnosis of breast cancer and its semiquantitative index correlation with tumor biologic markers, subtypes, and clinicopathologic characteristics // Nucl. Med. Commun. — 2016. — Vol. 37(8). — P. 792-799.

Поступила в редакцию 31.08.2017 г.

*A.V. Chernaya¹, S.V. Kanaev¹, S.N. Novikov¹,
P.I. Krzhivitsky¹, P.V. Krivorotko^{1,2},
A.S. Artemieva¹, N.S. Popova¹, E.A. Busko¹,
T.A. Shumakova³, V.O. Bashlyk¹*

Mammography and mammoscintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI in the diagnosis of multicentric breast cancer

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University

³I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University St. Petersburg

Objective: To compare diagnostic capability of mammography and mammoscintigraphy with ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) in diagnostic of multicentric breast cancer.

Material and Methods: We respectively analyzed 437 consecutive women with suspected breast cancer between 2014 to 2016. All of them underwent mammography and mammoscintigraphy. Craniocaudal and mediolateral oblique images were obtained. Mammoscintigraphy was performed 15-20 min. after intravenous injection 740 MBq of ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile (MIBI). Final interpretation of the data was done according to histological examination.

Results: Breast cancer was detect in 367(84%) of patients. Most of them 320(87%) had single node breast cancer and 47(13%) — multicentric breast cancer. Sensitivity, specificity and accuracy in diagnostic of multicentric breast cancer were 40,4%, 95,3%, 88% for mammography and 83%, 98%, 96% for mammoscintigraphy respectively. The combination of these methods allowed significantly increase sensitivity of breast cancer detection up to 93,6%. Specificity was 93,4%.

Key words: breast cancer, multicentric breast cancer, mammography, mammoscintigraphy