

*С.В. Канаев, П.В. Криворотько, С.Н. Новиков, В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова,
Е.А. Туркевич, Л.А. Жукова, В.Ф. Климашевский, А.О. Иванцов, Р.В. Донских,
В.В. Клименко, Ж.В. Брянцева*

ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МАММОСЦИНТИГРАФИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Пятидесяти одной пациентке с местно-распространенной формой рака молочной железы выполнена маммосцинтиграфия до и спустя 3 мес после начала неоадьювантной полихимиотерапии. Проведено сравнение скintiграфических изображений с результатами патоморфологического исследования, выполненного после оперативного вмешательства. Сцинтиграфическая оценка эффективности полихимиотерапии осуществлялась в соответствии с полуколичественной классификацией, выделяющей пять степеней ответа на лечение (прогрессия, стабилизация, частичный, выраженный и полный ответ опухоли). Были получены следующие результаты. У 90% пациенток определяется соответствие данных скintiграфии об эффективности проведенной полихимиотерапии с результатами гистологического исследования послеоперационного материала. Чувствительность скintiграфии при оценке эффективности неоадьювантной полихимиотерапии составила 83,3%, специфичность—87,9%, точность—86,3%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов—78,9% и 90,1% соответственно. Таким образом, скintiграфия молочных желез является эффективным методом для контроля ответа местно-распространенного рака молочной железы на неоадьювантную полихимиотерапию.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммосцинтиграфия, неоадьювантная полихимиотерапия.

С изменением социальных и экономических условий усилилось неблагоприятное действие факторов риска на развитие патологических процессов, в том числе, и в молочной железе.

Наибольшую угрозу здоровью женщин представляет рак молочной железы (РМЖ), заболеваемость которого за последние несколько десятков лет увеличилась более, чем на 60%. Такой рост заболеваемости сложно контролировать

(в большинстве случаев отсутствуют сведения об этиологии и патогенезе РМЖ, недостаточны знания по первичной профилактике заболевания), поэтому на первый план начинают выступать критерии повышения эффективности ранней диагностики с целью выявления рака на начальных стадиях, а также использование диагностических методов динамической направленности для своевременной оценки результативности того или иного метода лечения и индивидуализации программы терапии [1, 6].

Наиболее перспективными представляются диагностические методы, позволяющие не только выявлять злокачественное заболевание, но и осуществлять динамический контроль за эффектом проводимого лечения [2, 7].

Таковыми методами качественной и количественной оценки изменений метаболической активности в опухоли являются методы ядерной медицины. У больных РМЖ особого внимания заслуживает маммосцинтиграфия, которая характеризуется доступностью, умеренной стоимостью, простотой исполнения [6, 9]. В настоящее время маммосцинтиграфия с туморотропным РФП технетрил-^{99m}Tc достаточно широко используется для визуализации новообразований молочной железы. Препарат активно накапливается в митохондриях опухолевых клеток за счет увеличения их трансмембранного потенциала и точно отражает метаболическое и функциональное состояние опухоли. Тесная взаимосвязь между метаболическим статусом опухолевых клеток и интенсивностью накопления технетрила позволяет использовать скintiграфию молочных желез не только для первичной диагностики, но и для оценки эффективности лечения.

Материалы и методика

Пятьдесят одна пациентка с местно-распространенной формой РМЖ, получавших лечение с 01/01/2011 по 01/12/2012 гг., была включена в исследование (табл. 1).

Диагноз был подтвержден морфологически после трепан-биопсии опухоли. Все больные получали неоадьювантную полихимиотерапию по схемам ТАС или ТС (до

4-6 циклов в рамках рандомизированного исследования III фазы). Режим ТАС включал доцетаксел в дозе 75 мг/м², доксорубин 50 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в 3 недели. Доцетаксел и циклофосфамид в схеме ТС назначался внутривенно в дозах 75 мг/м² и 600 мг/м² соответственно в 1 день 3-недельного цикла. До введения доцетаксела с целью профилактики реакции гиперчувствительности проводилась стандартная пре- и постмедикация дексаметазоном в виде 1-часовой инфузии. У половины пациенток (25, или 49%), согласно рандомизации, в лекарственную терапию был включен доксорубин. Перед началом цитостатического лечения пациентки подвергались физикальному осмотру и инструментальному исследованию, в т.ч. и маммосцинтиграфическому. Средний возраст больных составил 50 лет (от 34 до 72 лет). Двадцать семь (52,9%) женщин к началу лечения были в возрасте моложе 50 лет, 24 (47,1%) — старше 50 лет. Все пациентки имели местно-распространенное заболевание: стадия IIIa диагностирована у 18 (35,3%) больных, стадия IIIb — у 23 (45,1%), стадия IIIc — у 6 (11,8%), у 4 (7,8%) больных при местно-распространенном поражении молочной железы выявлены отдаленные единичные метастазы в кости. Распространенность заболевания в исследовании определялась согласно международной классификации по системе TNM (7 Edition AJCC, 2006 г.)

Клинический и динамический контроль за эффективностью лечения осуществлялся в среднем через 3 мес. от начала неoadьювантного лечения (от 0,8 до 9,5 мес.). Исследование выполнялось через 10-15 мин после внутривенного введения 740МБк ^{99m}Tc технетрила (Диамед, Москва) в вену одной из стоп. Сцинтиграфия молочных желез в планарном режиме проводилась в боковых проекциях в положении пациентки «на животе» с временем экспозиции 600 сек на кадр. Визуализация новообразований во внутренних квадрантах молочной железы осуществлялась с помощью дополнительных прямых проекций в положении пациентки «на спине».

С целью количественной характеристики патологического включения РФП в молочной железе был использован индекс (коэффициент) накопления опухоль/фон, который полуколичественно отражал превышение концентрации РФП в опухоли по сравнению с концентрацией в окружающей ткани. Маркировка зоны очага проводилась по контрастному контуру наиболее интенсивной зоны, маркировка фона — по границе однотипного объема контралатеральной молочной железы, определяемого автоматически.

Сцинтиграфическая оценка эффективности проводимой полихимиотерапии осуществлялась с помощью полуколичественной классификации в соответствии со следующими критериями:

I степень — прогрессирование; нарастание интенсивности и/или увеличение площади накопления РФП (увеличение коэффициента опухоль/фон более, чем на 25%);

II степень — стабилизация; отсутствие существенной динамики сцинтиграфической картины: сохранение интенсивности и площади накопления РФП (уменьшение коэффициента накопления менее, чем на 30%, или его увеличение не более, чем на 25%);

III степень — частичный ответ опухоли; снижение интенсивности и/или уменьшение площади накопления РФП (уменьшение коэффициента накопления на 30-70%);

IV степень — выраженный ответ опухоли; практически полная нормализация сцинтиграфической картины при сохранении незначительного остаточного накопления РФП в проекции патологического очага (уменьшение коэффициента более, чем на 70%);

V степень — полный ответ на лечение; полное исчезновение патологической гиперфиксации РФП в проекции первичных опухолевых очагов.

Для установления диагностических возможностей МСГ при оценке ответа РМЖ на проводимую ПХТ выполнялось сравнение результатов сцинтиграфии с гистологическими данными о лечебном патоморфозе опухоли, полученными после оперативного лечения.

Патоморфологическая классификация ответов опухоли на проводимое лекарственное воздействие проводилась в соответствии с критериями, предложенными I.D. Miller и S. Payne [8]. В классификации выделено 5 степеней лечебного патоморфоза:

1 степень — малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа;

2 степень — незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность оставалась высокой ($\leq 30\%$);

3 степень — сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90% клеточных потерь (30%-90%);

4 степень — выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток; определялись лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток (>90% клеточных потерь);

5 степень — не было определяемых инвазивных клеток в срезах из места расположения первичной опухоли.

Статистический анализ, обработка данных и графическое представление осуществлялись с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ «Statistica», версия 6,0. В настоящем исследовании были определены два типа: истинно положительный (тип совпадений данных маммосцинтиграфической и патоморфологической картин о полном или выраженном регрессе опухоли) и истинно отрицательный (тип совпадений данных двух методов об отсутствии полного или выраженного регресса). Кроме того, в анализе были описаны величины ошибок I и II рода: ложноотрицательные примеры (ошибка I рода) — недооценка маммосцинтиграфических данных (I-III степени) при полном или выраженном регрессе по секционному материалу (4-5 степени) и ложноположительные примеры (ошибка II рода) — завышенная оценка эффекта лечения по данным изотопного исследования (IV-V градаций) при лечебном патоморфозе 1-3 степени. Доля истинно положительных заключений представляла собой относительный показатель чувствительности, доля истинно отрицательных заключений — показатель специфичности. Точность метода определялась как процент совпадения заключений. В дополнение к оценке использовались предсказательная ценность положительного результата (вероятность того, что при динамическом ответе, полученном на сцинтиграммах, морфологическое заключение соответствует данной степени регресса опухоли) и предсказательная ценность отрицательного результата (вероятность того, что при отрицательном ответе гистологическое заключение будет соответствовать прогрессированию или стабилизации злокачественного процесса).

Результаты

Количественной оценке подверглись планарные и томографические сцинтиграммы молочных желез 51 пациентки, получившей от 2 до 6 циклов (в среднем 3) неoadьювантной полихимиотерапии. При анализе сцинтиграмм I степень эффективности лечения определялась у одной больной (2%), II — у 11 (21,6%), III — у 20 пациенток (39,2%), IV — у 8 (15,7%) и V степени у 11 больных (21,6%).

Среднее значение исходного коэффициента опухоль/фон составило 2,73 (диапазон от 1 до 10), величина коэффициента через 3 мес по-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациенток (n=51)

Признак	Число больных
Стадия IIIa	18 (35,3%)
T3N1M0	11 (21,6%)
T1N2M0	3 (5,9%)
T2N2M0	1 (2,0%)
T3N2M0	3 (5,9%)
Стадия IIIb	23 (45,3%)
T4N1M0	12 (23,5%)
T4N2M0	11 (21,6%)
Стадия IIIc	6 (11,8%)
T2N3M0	1 (2%)
T3N3M0	2 (3,9%)
T4N3M0	14 (27,5%)
T4N3M0	3 (5,9%)
Стадия IV	4 (7,8%)
T3-4N1-2M1	4 (7,8%)



Рис. 1. Среднее значение и количественные границы коэффициента опухоль/фон после цитостатической терапии

сле лекарственного воздействия—1,94 (диапазон от 1 до 10). Динамика изменения коэффициента варьировала от «минус» 100% до «плюс» 32%, среднее значение колебания индекса составило «минус» 37,7%. При среднем центильном интервале 25-75% верхняя количественная граница преобразования коэффициента была равна «минус» 31%, нижняя «минус» 73% (рис. 1).

В табл. 2 представлена оценка эффективности неоадьювантной полихимиотерапии, полученная по планарным сканам молочной железы и патоморфологической картине. Полный и выраженный регресс опухоли по данным скинтиграфии молочных желез (IV-V степень) наблюдался у 19 пациенток (37,2%). Частичный—III степень, имел место у 20 больных (39,2%). Вторая степень по маммосцинтиграфической картине после неоадьювантной полихимиотерапии выявлена в 9 случаях (17,6%).

При оценке возможностей маммосцинтиграфии как динамического исследования, характеризующего эффективность неоадьювантной полихимиотерапии получены следующие

результаты: истинно положительных заключений 15, истинно отрицательных 29, ложноположительных 4 и ложноотрицательных заключений 3.

На рис. 2 представлены примеры маммосцинтиграфических ответов опухоли на неоадьювантное лечение согласно 5-ти ступенчатой оценке противоопухолевого лечения и соответствующие патоморфологические изменения в ответ на проведенное неоадьювантное лечение: А—прогрессирование (I степень), Б—стабилизация (II степень), В—частичный эффект (III степень), Г—выраженный ответ опухоли (IV степень), Д—полный ответ опухоли (V степень).

Необходимость использования в оценке результативности неоадьювантной полихимиотерапии маммосцинтиграфии, по нашему мнению, подтверждается полученными данными (табл. 3): чувствительность составила 83,3%, специфичность—87,9%, диагностическая точность—86,3%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов—78,9% и 90,1%, соответственно.

Таблица 2

Лечебный патоморфоз и степени реализации эффекта по маммосцинтиграфической картине

Степень патоморфоза \ Степени эффекта	I число пациен- тов (%)	II число пациен- тов (%)	III число пациен- тов (%)	IV число пациен- тов (%)	V число пациен- тов (%)	Всего: число пациен- тов (%)
1-я		4 (77,8)	1 (2)	1 (2)		6 (11,8)
2-я		5 (9,8)	9 (17,6)			14 (27,4)
3-я		1 (2)	9 (17,6)	2 (3,9)	1 (2)	13 (25,5)
4-я	1 (2)	1 (2)	1 (2)	4 (7,8)	2 (3,9)	9 (17,6)
5-я				1 (2)	8 (15,7)	9 (17,6)
Всего: число пациентов (%)	1 (2)	11 (21,6)	20 (39,2)	8 (15,7)	11 (21,6)	51 (100)

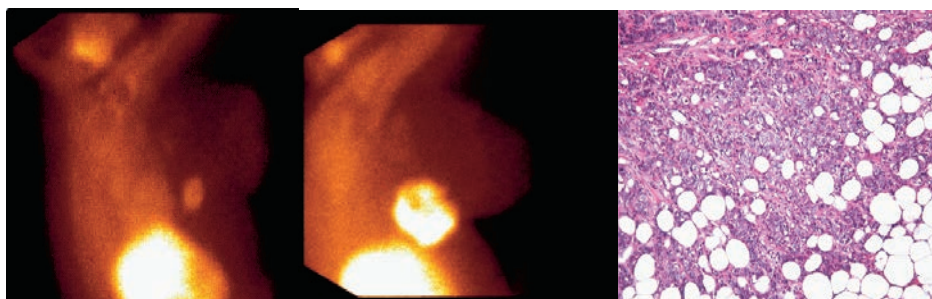


Рис. 2А.

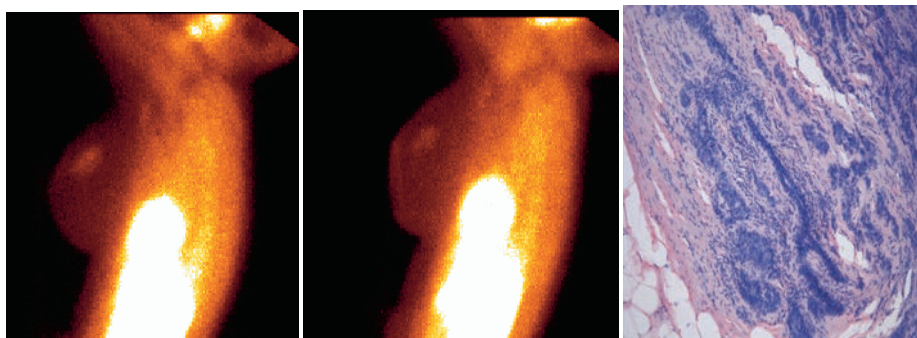


Рис. 2Б.

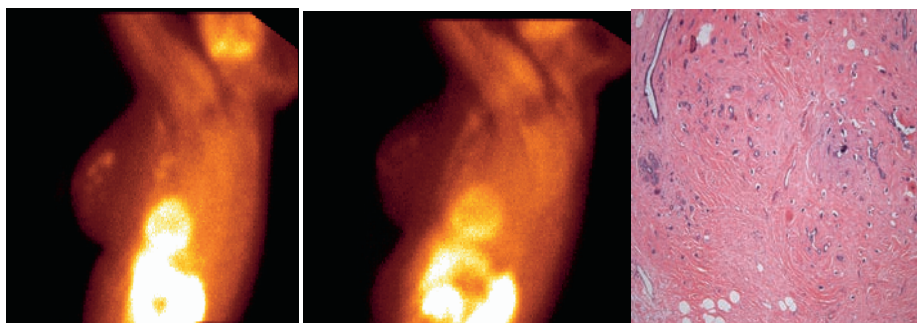


Рис. 2В.

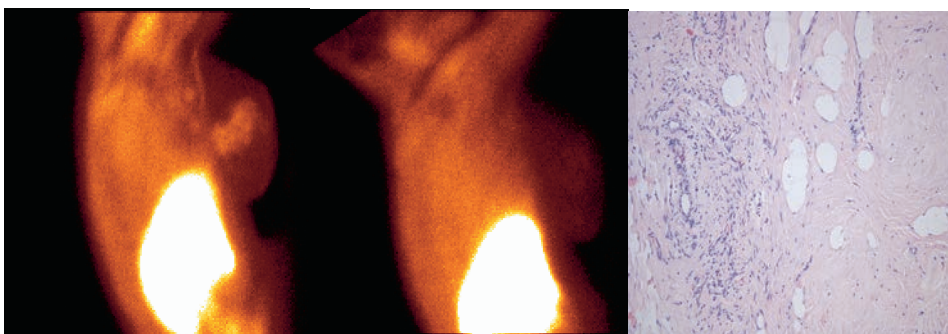


Рис. 2Г.

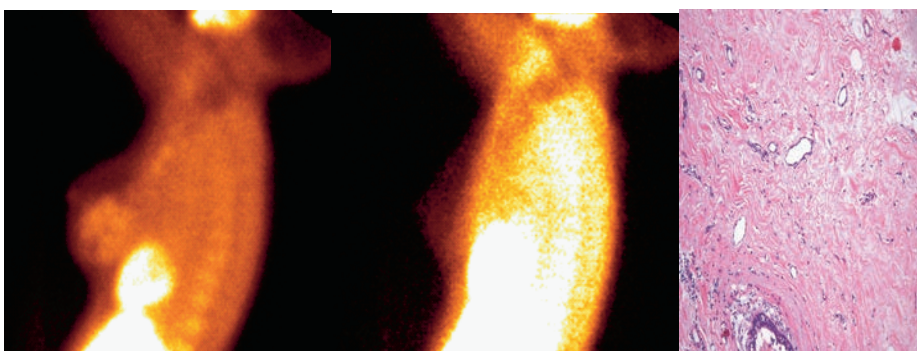


Рис. 2Д.

Рис. 2. Маммосцинтиграфические ответы опухоли на неоадьювантное лечение согласно 5-ти ступенчатой оценке противоопухолевого лечения и соответствующие патоморфологические изменения в ответ на проведенное неоадьювантное лечение: А — прогрессирование (I степень), Б — стабилизация (II степень), В — частичный эффект (III степень), Г — выраженный ответ опухоли (IV степень), Д — полный ответ опухоли (V степень).

Таблица 3

Формализация практической ценности маммосцинтиграфии в оценке эффективности неoadъювантной терапии

Показатели	%
Чувствительность	83,3
Специфичность	87,9
Точность	86,3
Предсказательная ценность положительного результата	78,9
Предсказательная ценность отрицательного результата	90,1

Обсуждение

Комплексный подход к ведению местно-распространенной формы рака молочной железы включает в себя неoadъювантное системное лечение, оперативное вмешательство, облучение и послеоперационную терапию. Доказано, что усиление программы лечения неoadъювантным лекарственным лечением может повысить показатели 5-летней выживаемости до 35-50% [3, 4].

В настоящее время появились отдельные работы, указывающие на возможность использования маммосцинтиграфии для оценки полноты опухолевого ответа после неoadъювантной полихимиотерапии. При этом эффективность неoadъювантной полихимиотерапии оценивается на основании определения метаболического статуса опухоли и его динамики в процессе и после завершения лечения [2]. В исследовании D. Mankoff и соавт. [5], включившим сведения о 14 пациентках, у всех (за исключением одной) женщин с выраженным клиническим эффектом через 2 мес. от начала специфического лекарственного лечения обнаружено уменьшение накопления РФП в опухоли по сравнению с исходным значением (до полихимиотерапии). Напротив, у больных, не имевших объективного ответа опухоли на лечение, результаты маммосцинтиграфии оказались негативными, т.е. отмечено увеличение накопления изотопа в злокачественной ткани.

А. Ciarmiello и соавт. [1] в своих исследованиях изучали динамику накопления РФП (метоксиизобутилизонитрил) у пациенток, получающих эпиподфиллотоксины. Быстрое выведение РФП из опухоли отмечено у 6 (75%) из 8 пациенток с отсутствием клинического ответа образования на химиотерапию и только у одной (12%) с клинически определяемым уменьшением опухолевого узла.

В работе С.Л. Maini и соавт. [4] изучена информативность клинического обследования, маммографии и маммосцинтиграфии, проводимых с целью определения эффективности неoadъювантной полихимиотерапии в группе из 29 боль-

ных. В качестве эталонного метода было использовано патоморфологическое заключение после оперативного лечения. Если в образце удаленного материала сохранялось более 25% опухолевой ткани, реакция на лечение определялась как неудовлетворительная. Чувствительность диагностических методов была следующей: маммосцинтиграфия—65%, маммография—69%, клинического обследования—35%; специфичность составила 100%, 33% и 67% соответственно. Авторы приходят к выводу о том, что несмотря на сопоставимую чувствительность маммографии и маммосцинтиграфии, 100%-ная специфичность изотопного метода указывает на его предпочтительность при оценке эффективности неoadъювантной терапии.

В нашем исследовании у почти 90% пациенток степень ответа при сцинтиграфии молочных желез совпала с патоморфологической картиной после удаления опухоли. Лишь у 6% больных имела место недооценка маммосцинтиграфических данных (I-III степени) при выраженном регрессе по секционному материалу (4-5 степени), и, наоборот, в 7,8% случаев выраженного эффекта на сканах (IV-V степени) гистологически доказана переоценка данных по СМЖ (1-2 степени).

При анализе значимости изотопного исследования для оценки эффективности неoadъювантной терапии у больных РМЖ показатели чувствительности и специфичности составили 83,3% и 87,9% соответственно, что указывает на высокую диагностическую ценность сцинтиграфии в качестве метода, позволяющего в динамике получать информацию об ответе на проводимое лечение и о наличии или отсутствии резидуальных опухолевых изменений. Анализ показателей предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов также подтвердил перспективность применения маммосцинтиграфии при оценке результативности неoadъювантного лечения.

Использование дополнительных методов обследования с целью мониторинга эффективности предоперационного лечения, отличных от физикального осмотра, позволяет вовремя определиться со сроками и объемом хирургического вмешательства, основываясь, таким образом, на принципах индивидуального подхода к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciarmiello A., DelVecchio S., Potena M. et al. 99m-Tc-sestamibi efflux and therapeutic response in patients with advanced breast carcinoma // *Exper. Therap.* — 1996. — Vol. 37. — P. 2107.
2. Dunnwald L.K., Gralow J.R., Ellis G.K. et al. Residual tumor uptake of [^{99m}Tc]-sestamibi after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma

- predicts survival // *Cancer* (Philad).—2005.—Vol. 103.—P. 680-688.
3. Hortobagyi G.N., Blumenschein G.R., Spanos W. et al. Multimodality treatment of locoregionally advanced breast cancer // *ibid.*—1983.—Vol. 51.—P. 763-768.
 4. Maini C.L., Tofani A., Sciuto R. et al. Technecium-99m-MIBI scintigraphy in assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma // *J. Nucl. Med.*—1997.—Vol. 38.—P. 1546-1551.
 5. Mankoff D., Gralow J., Dunnwald L. et al. Tc-99m-sestamibi scintimammography to measure the breast cancer response to neo-adjuvant chemotherapy // *J. Nucl. Med.*—Proceeding of the 43rd annual meeting, June 3-5, Denver, Colorado.—1996.—P. 1130.
 6. Massardo T., Alonso O., Llamas-Ollier A. et al. Planar Tc99m-sestamibi scintimammography should be considered cautiously in the axillary evaluation of breast cancer protocol: results of an international multicenter trial // *BMC Nuclear Medicine.*—2005.—Vol. 5.—P. 1-7.
 7. Mathieu I., Mazy S., Willemart B. et al. Inconclusive triple diagnosis in breast cancer imaging: is there a place for scintimammography // *J. Nucl. Med.*—2005.—Vol. 46.—P. 1574-1581.
 8. Ogston KN, Miller ID, Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival // *Breast* 2003.—Vol. 12/—P. 320-327.
 9. Schillaci O., Danieli R., Filippi L. et al. Scintimammography with a hybrid SPECT/CT imaging system // *Anticancer Research.*—2007.—Vol. 27.—P. 557-562.

Поступила в редакцию 20.02.2013

*S.V. Kanaev, P.V. Krivorotko, S.N. Novikov,
V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova,
E.A. Turkevich, L.A. Zhukova, V.F. Klimashevsky,
A.O. Ivantsov, R.V. Donskikh,
V.V. Klimenko, Zh.V. Bryantseva*

ABOUT EFFICIENCY OF MAMMOSCINTIGRAPHY TO DETERMINE THE RESULTS OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS

N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

Analysis of mammoscintigraphy is presented to assess the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy for locally advanced breast cancer. In 90% of patients there is defined conformity of scintigraphy data on the effectiveness of performed polychemotherapy to the results of histologic examination of the postoperative material. The sensitivity of scintigraphy in assessing the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy was 83.3%, specificity—87.9%, accuracy—86.3%, predictive value of positive and negative results—78.9% and 90.1%, respectively. Mammoscintigraphy is an effective method to control the response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant polychemotherapy.