

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТОДОМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{99m}Tc-1-ТИО-D-ГЛЮКОЗОЙ

Вернадский Р.Ю., Медведева А.А., Гарбуков Е.Ю., Синилкин И.Г.,
Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Слонимская Е.М., Чернов В.И.

Цель исследования. Оценка возможности использования нового радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc-1-Тео-D-глюкозой (^{99m}Tc-ТГ) для метаболической визуализации рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включено 74 женщины с патологией молочной железы. Стандартное обследование включало осмотр врача-онколога, маммографическое исследование, ультразвуковое обследование молочных желез и зон регионарного лимфооттока, а также морфологическую верификацию патологических образований. Всем пациенткам выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc-ТГ.

Результаты. Патологические очаги накопления РФП в молочной железе были выявлены в 43 случаях. Средний индекс накопления ^{99m}Tc-ТГ в опухоли составил 1,87±0,82. Индекс накопления имел слабую, но значимую положительную корреляционную связь с маркером Ki-67 и отрицательную связь с показателем маммографической плотности. Показатели информативности исследования в диагностике злокачественной опухоли молочной железы составили: чувствительность – 55.55%, специфичность – 78.57%, а в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов – чувствительность – 23%, специфичность – 100%. В случае оценки информативности исследования в группе постменопаузальных женщин чувствительность исследования составила 72%. У пациенток в постменопаузе с размерами опухоли 2 см и более чувствительность ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ увеличилась до 77%.

Билатеральное высокоинтенсивное включение РФП в молочной железе, затрудняющее диагностику опухоли, было зафиксировано у 27 пациенток РМЖ, и лишь у 4 (15%) из них был визуализирован очаг в молочной железе. Билатеральное накопление препарата связано с более молодым возрастом (p=0,011), активным менструальным статусом (p=0,006) и высокой маммографической плотностью (p=0,001).

Выводы. ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ может применяться в качестве дополнительного метода исследования для оценки метаболизма новообразований у пациенток в постменопаузе с размерами опухоли более 2-х см. У молодых пременопаузальных женщин с большими размерами опухоли метод обладает низкой диагностической эффективностью и не показан к использованию.

Ключевые слова: рак молочной железы, радиофармпрепарат, технеций-99m, 1-тио-D-глюкоза, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Контактный автор: Вернадский Р. Ю., e-mail: vernadskiy@gmail.com,

Для цитирования: Вернадский Р.Ю., Медведева А.А., Гарбуков Е.Ю., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Слонимская Е.М., Чернов В.И. Метаболическая визуализация рака молочной железы методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-1-ТИО-D-глюкозой. REJR 2019; 9(4):82-96. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-82-96.

Статья получена: 21.09.19

Статья принята: 28.10.19

НИИ онкологии ФГБНУ
«Томский национальный
исследовательский ме-
дицинский центр РАН»

SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY WITH ^{99m}Tc-1-THIO-D-GLUCOSE FOR METABOLIC BREAST CANCER IMAGING

Vernadsky R. Iu., Medvedeva A. A., Garbukov E. Iu., Sinilkin I. G., Bragina O. D.,
Zelchan R. V., Slonimskaja E. M., Chernov V. I.

Purpose. To evaluate the feasibility of using ^{99m}Tc-thio-d-glucose SPECT in the detection of breast cancer.

Materials and methods. A prospective study was conducted in 74 patients presenting with palpable masses or abnormal mammography/ultrasound scheduled for biopsy. All patients underwent SPECT with ^{99m}Tc-TG. The mean age was 44 years (range 30-79 years)

Results. Focal accumulation of radiopharmaceutical in breast were detected in 43 cases. The mean tumor-to-background ratio uptake was 1,87±0,82 and had a weak but significant positive correlation with Ki-67 and a negative correlation with mammography density. The sensitivity for cancer diagnosis was 55.55% and specificity 78.57%. SPECT showed axillary lesions in 6/26 (23%) patients with axillary lymph node metastasis. In the group of postmenopausal women, the sensitivity of the study was 72%, in postmenopausal patients with a tumor size of 2 cm or more, SPECT sensitivity with ^{99m}Tc-TG increased to 77%. The low sensitivity in detecting a primary tumor was associated with bilateral diffuse uptake of radiopharmaceutical. Bilateral high-intensity inclusion of the drug was recorded in 27 patients with breast cancer. Bilateral accumulation of the drug is associated with a younger age (p = 0.011), active menstrual status (p = 0.006) and high mammographic density (p = 0.001).

Conclusion. ^{99m}Tc-TG SPECT can be used as an additional research method to assess the metabolism of lesion in postmenopausal patients with tumor sizes of more than 2 cm. In young premenopausal women with small tumor sizes, the method has low diagnostic efficiency and is not indicated for use.

Keywords: breast cancer, radiopharmaceutical, technetium-99m, 1-thio-D-glucose, SPECT.

Corresponding author: Vernadsky R. Iu., vernadskyi@gmail.com

For citation: Vernadsky R.Iu., Medvedeva A.A., Garbukov E.Iu., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Zelchan R.V., Slonimskaja E.M., Chernov V.I. Single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose for metabolic breast cancer imaging. REJR 2019; 9(4):82-96. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-4-82-96.

Received: 21.09.19

Accepted: 28.10.19

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее значимых проблем онкологии и занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности у женщин. В 2018 году по данным ВОЗ в мире эта патология была впервые диагностирована у более чем 2 млн. человек [1], в России в 2017 году было зарегистрировано более 70 тыс. новых случаев РМЖ [2].

Выявление злокачественных новообразований на ранних стадиях развития, своевременная диагностика распространенности онкологического процесса, оценка результатов лечения по-прежнему остаются актуальными проблемами в современной онкологии. По мере развития технологий было разработано множество методов визуализации, позволяющих вы-

являть патологические, физиологические и морфологические изменения в опухоли для получения более точных результатов диагностики и прогнозирования ответа на терапию. На сегодняшний день в онкологии сформировано два основных подхода к диагностике опухолей: анатомический и функциональный. К так называемым анатомическим методам относятся рентгеновское исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ), позитронная томография (ПЭТ) и гибридные методы (ПЭТ/КТ, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/МРТ и т.д.) рассматриваются как функциональные методы диагностики. Не смотря на высокую чувствительность анатомических методов диагностики опухолей, они нередко ха-

Cancer Research
Institute, Tomsk National
Research Medical Center
of the Russian Academy
of Sciences.
Tomsk, Russia.

Таблица №1. Клиническая характеристика пациенток.

Оцениваемый фактор	Показатель	
	n	%
Возрастная группа		
младше 50 лет	28	37,83
старше 50 лет	46	62,16
Менструальный статус		
пременопауза и перименопауза	31	41,89
постменопауза	43	58,1
Маммографическая плотность молочной железы		
1 (или А) тип - представлена жировой тканью	5	6,75
2 тип - рассеянные участки фиброгландулярной плотности	37	50
3 тип - гетерогенно плотная	20	27,02
4 тип - чрезвычайно плотная	2	2,7
не определена	10	13,51

рактируются невысокой специфичностью. Кроме того, эти методики не отражают биохимические процессы в опухолевой ткани, ограничиваясь лишь характеристикой структурных изменений (размер образования и распространенность процесса), в том числе и на этапах проводимой терапии. В связи с этим все более востребованными в онкологической практике становятся методы молекулярной визуализации [3].

Радионуклидные методы, не обладая таким высоким пространственным разрешением, как КТ или МРТ, позволяют оценить физиологические и патофизиологические изменения, происходящие в органах и системах, визуализировать опухолевую ткань на биохимическом уровне за счет активного включения РФП в интенсивные обменные процессы, происходящие в злокачественных клетках [4 - 6].

Производные глюкозы, меченные радиоактивными изотопами, являются перспективными РФП для визуализации злокачественных новообразований. Это связано с тем, что в опухоли отмечается повышенный уровень метаболизма глюкозы по сравнению с нормальными тканями. Кроме того, в клеточной мембране злокачественного новообразования наблюдается гиперэкспрессия натрий-независимых белков-транспортёров GLUT, что обуславливает усиленное поступление глюкозы в опухоль [7]. В настоящее время для визуализации онкологических процессов, оценки распространенности новообразования и мониторинга эффективности терапии используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 2-фтор-2-

дезоксид-D-глюкозой, меченой фтором-18 (18F-ФДГ). Несмотря на высокую диагностическую информативность этого метода, его использование отличается довольно высокой стоимостью получения радионуклидов. Главным же достоинством РФП, меченых технецием-99м (^{99m}Tc), является более низкая цена диагностических процедур за счет более дешевого и простого метода получения ^{99m}Tc.

Использование РФП на основе глюкозы, меченой ^{99m}Tc, позволит получать информацию о метаболизме опухоли до настоящего времени доступной только с помощью ПЭТ [7]. На данный момент ни в России, ни за рубежом нет РФП для визуализации опухолевой ткани на основе меченных технецием-99m производных глюкозы. Коллективом исследователей Томского НИМЦ и Томского политехнического университета в рамках ФЦП «Фарма-2020» был разработан инновационный РФП ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза (^{99m}Tc-ТГ) для оценки метаболизма глюкозы в злокачественных опухолях различной локализации. Результаты доклинических исследований доказали возможность применения ^{99m}Tc-ТГ для визуализации новообразований и отсутствие токсичности [8 - 12].

Учитывая выше сказанное, целью данной работы явилась оценка возможности использования ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ТГ для метаболической визуализации рака молочной железы.

Материалы и методы.

В исследование включено 74 женщины от 30 до 79 лет с патологией молочной железы, средний возраст пациенток составил 52 года. Все пациентки были включены в исследование

Таблица №2. Характеристика злокачественных образований.

Оцениваемый фактор	Показатель	
	n	%
Гистологические типы опухоли		
инвазивная карцинома неспецифического типа	46	63,88
инвазивная карцинома без уточнения типа	11	15,27
инвазивная дольковая карцинома	6	8,33
внутрипротоковая карцинома (DCIS)	4	5,55
крибриформная карцинома	2	2,77
метапластический рак	1	1,38
инкапсулированная папиллярная карцинома	1	1,38
инвазивная микропапиллярная карцинома	1	1,38
ИГХ- суррогатный подтип опухоли		
люминальный А (Ki 67 <20%)	17	23,61
люминальный В	22	30,55
люминальный Her2-позитивный	18	25
Her2-позитивный	5	6,94
трипл-негативный	7	9,72
не определен	3	4,16
Степень злокачественности		
Низкая G1	3	4,16
Умеренная G2	36	50
Высокая G3	2	2,77
Не определена	31	43,05
Категории TNM		
Tis	4	5,55
T1	19	26,38
T2	41	56,94
T3	6	8,33
T4	2	2,77
N0	46	63,88
N1	20	27,77
N2	2	2,77
N3	4	5,55
Размер образования		
Менее 20 мм	23	31,94
Более 20 мм	49	68,05
Средний размер, мм	29,81 (6 – 110) ст. откл. 19,44	
Ki 67, ср. показатель	30,95 (3 – 90) ст. откл. 19,08	

Таблица №3. Доброкачественные изменения молочной железы.

Морфологическая характеристика	Количество больных
Фиброзные изменения	1
Простая гиперплазия	3
Эпителиальная flat атипия	1
Фибраденолипома	1
Нормальная паренхима молочной железы	1
Фиброаденома	2
Дольковая гиперплазия	1
Киста	3
Хроническое неспецифическое воспаление	1
Всего	14

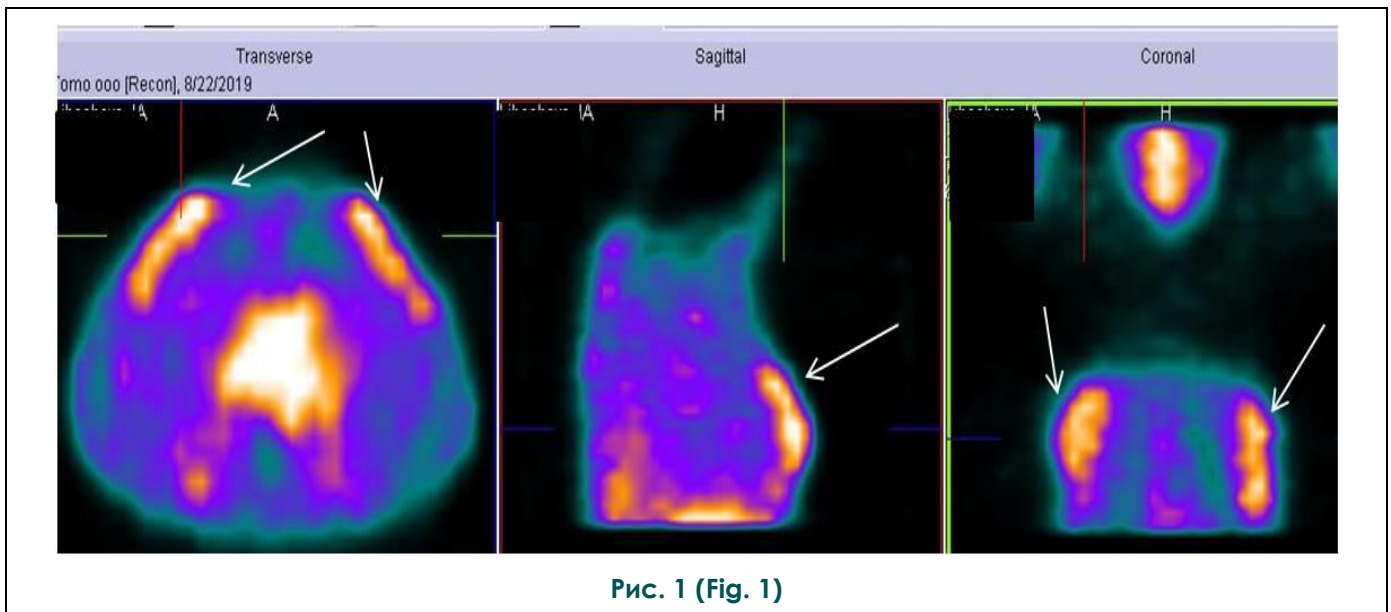


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. ОФЭКТ.

Рак правой молочной железы, Т3N3M0. На фоне билатеральной гиперфиксации РФП в молочных железах опухоль не визуализируется.

Fig. 1. SPECT.

Patient with right-sided breast cancer, T3N3M0. Bilateral hyperfixation of the radiopharmaceutical in breasts tissue.

на основании информированного добровольного согласия. Выполнение исследований одобрено локальным этическим комитетом Томского НИМЦ. Характеристика больных представлена в таблицах №1 - №3.

Стандартное обследование для определения местной распространенности процесса включало осмотр врача-онколога, маммографическое исследование, ультразвуковое обследование молочных желез и зон регионарного лимфооттока. Для морфологической верификации патологических изменений выполнялась core-биопсия под УЗ-навигацией либо операционная биопсия. Оценка статуса лимфоузлов проводилась на основании УЗИ с пункцией подозрительных лимфоузлов и последующим цитологическим исследованием на этапе диагностики и гистологическим исследованием операционного материала после хирургического лечения. Из 74 женщин злокачественная опухоль в молочной железе была выявлена у 71 пациентки. У 1 пациентки с подозрением на рецидив рака молочной железы по результатам операционной биопсии обнаружена фиброзная ткань, в 1 случае отсутствовал первичный очаг в молочной железе (опухоль добавочной доли), в 1 случае патологическое образование являлось проявлением мастита. Также у 13 женщин были выявлены доброкачественные образования в противоположной к опухолевому процессу железе (табл. № 2, №3). Все больные РМЖ получили комбинированное лечение, которое предполагало выполнение хирургического вмешательства (мастэктомии или резекции молочной железы с этапом аксиллярного стадирования) с последующим морфологическим исследованием операционного материала, а также системного компонента лечения и лучевой терапии при наличии показаний для их проведения.

На этапе первичного обследования всем пациенткам выполнялась ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ. Радиофармпрепарат вводился внутривенно в дозе 500 МБк в кубитальную вену, противоположную предполагаемой стороне поражения или в вену стопы. Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию выполняли на гамма-камере E.CAM 180 фирмы «Siemens» (Германия) через 40 минут после инъекции. В ходе исследования пациентка располагалась на столе в положении «лежа на спине», в поле зрения детектора входила область грудной клетки. При исследовании использовались коллиматоры для энергии 140 КэВ, производилась запись 64 кадров в 32 проекциях в матрицу 256x256 пикселей без аппаратного увеличения. Полученные данные обрабатывались посредством специализированной системы E.Soft фирмы «Siemens» (Германия). Изображения аксиальных, сагиттальных и коронарных срезов описывались качественно с определением характера накопле-

ния РФП в области молочной железы, грудной клетки, аксиллярных и парастернальных зон. В случае обнаружения участков гиперфиксации РФП в проекции молочных желез или регионарных лимфоузлов регистрировалось наличие патологического очага. Для определения информативности метода результат исследования сравнивался с данными морфологического исследования биопсии, либо операционного материала. Индекс накопления ^{99m}Tc -ТГ в опухоли рассчитывался как соотношение «среднего счета импульсов в опухоли» к «среднему счету импульсов в фоне».

Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика проводилась с построением таблиц частот. Нормальность распределения данных оценивалась путем построения гистограмм и оценки критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для сравнения межгрупповых различий исследуемых результатов использовались U критерий Манна-Уитни и хи-квадрат Пирсона. Для выявления связей между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение.

Патологические очаги накопления РФП в молочной железе были выявлены у 40 больных РМЖ (55%) и у 3 пациенток с доброкачественной патологией (21%). Чаще всего невысокая чувствительность в обнаружении первичной опухоли была обусловлена активным неспецифическим билатеральным накоплением РФП, затрудняющим диагностику образования в молочной железе (рис. 1). Так, билатеральное высокоинтенсивное включение препарата было зафиксировано у 27 пациенток РМЖ, и лишь у 4 (15%) из них был визуализирован очаг в молочной железе. Тогда как при отсутствии билатерального накопления (47 пациенток) образование было обнаружено в 39 случаях (83%). При оценке характера накопления РФП в молочной железе и в опухолевой ткани были проанализированы клинические, анатомические и биологические факторы (табл. №4). Было показано, что на аккумуляцию РФП в новообразовании также значимое влияние оказывал возраст, менструальный статус и молекулярный подтип опухоли (табл. №5). Было выявлено, что билатеральное накопление препарата связано с более молодым возрастом ($p=0,011$), активным менструальным статусом ($p=0,006$) и высокой маммографической плотностью ($p=0,001$).

Была проведена оценка причин получения ложноположительных результатов ($n=3$). В одном из случаев высокое накопление РФП (индекс накопления 1,2) отмечалось в проекции мастита, что может объясняться активными метаболическими изменениями при воспалительном процессе, в частности усилением кро-

Таблица №4. Результаты сцинтиграфического исследования.

Морфологическая характеристика	Количество	Пальпируемые	Непальпируемые
Истинно-положительные (n=40)			
инвазивная карцинома неспецифического типа	23	20	3
инвазивная карцинома без уточнения типа	7	7	0
инвазивная дольковая карцинома	4	4	0
внутрипротоковая карцинома (DCIS)	3	2	1
крибриформная карцинома	1	1	0
метапластический рак	1	1	0
инвазивная микропапиллярная карцинома	1	0	1
Истинно-отрицательные (n=11)			
простая гиперплазия	3	0	3
фибренолипома	1	0	1
нормальная паренхима молочной железы	1	0	1
фиброаденома	2	1	1
дольковая гиперплазия	1	0	1
киста	3	1	2
Ложноположительные (n=3)			
фиброзные изменения	1	1	0
хроническое неспецифическое воспаление	1	1	0
эпителиальная flat атипия	1	0	1
Ложноотрицательные (n=32)			
инвазивная карцинома неспецифического типа	23	17	6
инвазивная карцинома без уточнения типа	4	3	1
инвазивная дольковая карцинома	2	1	1
внутрипротоковая карцинома (DCIS)	1	0	1
крибриформная карцинома	1	1	0
инкапсулированная папиллярная карцинома	1	0	1

Таблица №5. Факторы, влияющие на визуализацию первичной опухоли.	
Фактор	p
Возраст (>50 vs <50)	0,007
Размер опухоли	0,348
Размер опухоли (>2 см vs <2 см)	0,793
Ki-67	0,907
Ki-67 (>30 vs <30)	0,865
Менструальный статус (пременопауза vs постменопауза)	0,002
Сторона поражения (dex vs sin)	0,665
Билатеральное накопление	0,000
Маммографическая плотность (низкая vs высокая)	0,781
Подтип опухоли	0,050
Гистологический типа опухоли	0,664
Степень злокачественности	0,856

вотока и повышением пористости стенки сосудов (рис. 2). Также аккумуляция препарата была выявлена в очаге фиброза вблизи капсулы импланта у пациентки с подозрением на рецидив рака молочной железы. Один случай визуализации образования в контрлатеральной железе был ассоциирован с эпителиальной flat атипией (рис. 3).

Таким образом, показатели информативности исследования в диагностике злокачественной опухоли молочной железы составили: чувствительность – 55,55%, специфичность – 78,57%, точность – 60,46%, прогностическая ценность положительного результата – 93,02%, прогностическая ценность отрицательного ре-

зультата – 25,58%. В случае оценки информативности исследования в группе постменопаузальных женщин чувствительность исследования составила 72%. У пациенток в постменопаузе с размерами опухоли 2 см и более чувствительность ОФЭКТ с ^{99m}Tc-TГ увеличилась до 77%.

Для объективного анализа влияния различных факторов на визуализацию опухоли методом ОФЭКТ с ^{99m}Tc-TГ была проведена оценка полученных результатов отдельно у пациенток без билатерального накопления РФП. Полученные данные показали, что выявляемость первичного очага зависела только от размера первичной опухоли, а биологические особенности образований оказались незначимыми фактора

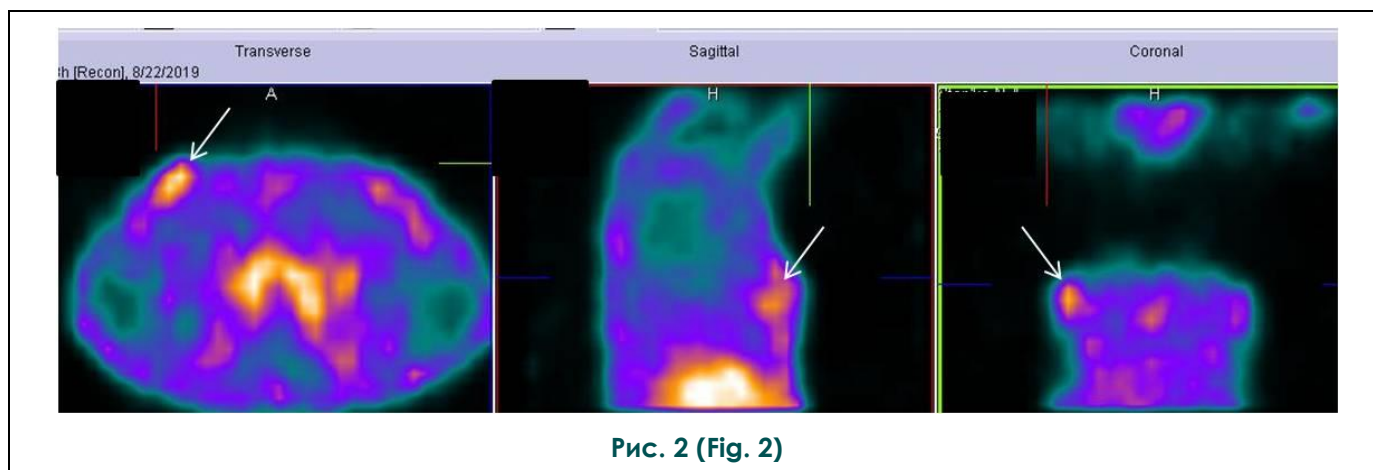


Рис. 2. ОФЭКТ.

Гиперфиксация РФП в проекции правой молочной железы у пациентки с маститом.

Fig. 2. SPECT.

Hyperfixation of the radiopharmaceutical in the right breast in a patient with mastitis.

Таблица №6. Влияние различных факторов на выявляемость опухоли у пациенток без билатерального накопления РФП.

Фактор	p
Возраст (>50 vs <50)	0,639
Размер опухоли	0,115
Размер опухоли (>2 см vs <2 см)	0,074
Ki-67	0,530
Ki-67 (>30 vs <30)	0,522
Менструальный статус (пре vs пост)	0,263
Сторона поражения (dex vs sin)	0,428
Маммографическая плотность (низкая vs высокая)	0,120
Подтип опухоли	0,227
Степень злокачественности	0,441
Гистологический типа опухоли	0,369

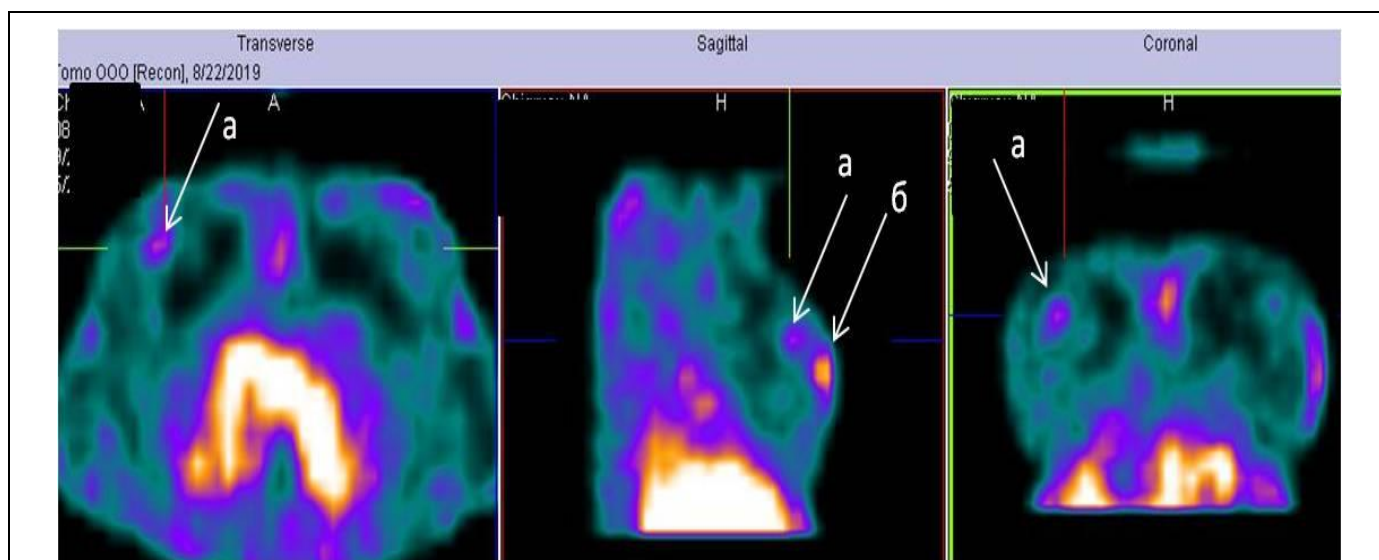


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. ОФЭКТ.

а - участок гиперфиксация РФП невысокой интенсивности в проекции верхних квадрантов левой молочной железы у пациентки с эпителиальной “flat” атипией, б - гиперфиксация РФП в проекции соска.

Fig. 3. SPECT.

a - low-intensity tracer hyperfixation in the projection of the upper quadrants of the left breast in a patient with epithelial flat atypia, b - hyperfixation of the radiopharmaceuticals in the projection of the nipple.

ми (табл. №6, рис. 4, 5).

Средний индекс накопления ^{99m}Tc -ТГ в опухоли составил $1,87 \pm 0,82$. Индекс накопления имел слабую, но значимую положительную корреляционную связь ($0,436$, $p < 0,05$) с показателем Ki-67 и отрицательную связь ($-0,380$, $p < 0,05$) с показателем маммографической плотности. Другие показатели не имели связи с индексом накопления.

При оценке регионарного распространения было выявлено 6 случаев патологического накопления препарата в аксиллярной области. У 20 пациенток с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов патологического включения РФП в зонах лимфооттока не наблюдалось. Таким образом, показатели информативности исследования в диагностике метастатического поражения регионарных лимфатических узлов составила: чувствительность – 23%, специфичность – 100%, точность – 72% (рис. 6, 7). Анализ данных представлен в таблице №7. Выявляемость пораженных лимфоузлов не зависела от клинических факторов и биологических особенностей опухолевого процесса (табл. №8).

Известно, что при выполнении маммоцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ диффузное повышенное накопление РФП в паренхиме молочной железы может встречаться в 7-10% случаев [13]. Было показано, что на повышенный захват радиоиндикатора могут оказывать влияние гормональные факторы. Так, интенсивность накопления РФП может усиливаться у женщин в пременопаузе (до 29%). Также, аккумуляция ^{99m}Tc -МИБИ выше в лютеиновой фазе менструального цикла, по сравнению с фолликулярной [14, 15]. В скрининговых исследованиях было показано, что фоновое интенсивное включение РФП было связано с более высоким риском развития рака молочной железы, ассоциированно также с высокой маммографической плотностью [16].

В нашей работе диффузное билатеральное накопление было выявлено в 36% случаев, что, вероятнее всего, было обусловлено высоким уровнем захвата ^{99m}Tc -ТГ метаболически-активной тканью у молодых женщин, связанным с физиологическими особенностями метаболизма этого РФП. При этом, наиболее часто неспецифическая аккумуляция препарата наблюдалась в проекции сосково-ареолярного комплекса и в коже. Исследование механизма накопления ^{99m}Tc -ТГ в сравнении с 18F-ФДГ в опухоли было проведено на клеточных линиях колоректальной карциномы (HCT-116) и аденокарциномы легких человека (A549) [17]. По уровню накопления в клетках HCT-116 указанные РФП практически не отличались друг от друга, в то время как клеточная линия A549 захватывала 18F-ФДГ почти в два раза активнее

по сравнению с ^{99m}Tc -ТГ. При этом накопление указанных РФП в клетках снижалось по мере конкурентного увеличения концентрации глюкозы и усиливалось в присутствии инсулина. Полученные факты, свидетельствуют о том, что и 18F-ФДГ, и ^{99m}Tc -ТГ проникают в клетку при участии белков-транспортеров глюкозы. В физиологических условиях глюкоза проникает через клеточную мембрану с помощью натрий-независимых (GLUT1-GLUT6 и GLUT8) и натрий-зависимых (SGLT1 и SGLT2) транспортеров. В солидных опухолях, которые в большинстве своем находятся в гипоксической среде, преобладает энергетически эффективный анаэробный гликолиз, что, в свою очередь, вызывает гиперэкспрессию белков-транспортеров (в основном GLUT1 и SGLT1) в злокачественных клетках и усиливает поглощение глюкозы [18]. Учитывая тот факт, что накопление и 18F-ФДГ, и ^{99m}Tc -ТГ снижается в присутствии цитохалазина В, который блокирует канал GLUT1, авторы делают вывод о том, что основным путем поступления указанных РФП в клетку является именно этот белок-транспортер. В пользу этого предположения свидетельствует и весьма выраженная гиперэкспрессия GLUT1 в клеточных линиях HCT-116 и A549 [19 - 22]. Кроме того, в исследовании не было обнаружено значимого влияния блокатора SGLT1 на уровень аккумуляции РФП в клетки, что также подтверждает ведущую роль натрий-независимых транспортеров. Следует отметить, что в отличие от 18F-ФДГ, которая практически полностью локализуется в цитоплазме клетки, ^{99m}Tc -ТГ примерно в равной степени накапливается в цитоплазме и клеточной мембране. Авторы объясняют эту особенность большими размерами молекулы ^{99m}Tc -ТГ, которая частично необратимо связывается с GLUT1 [17]. Химическая структура ^{99m}Tc -ТГ не позволяет этой молекуле взаимодействовать с гексокиназой, поэтому указанный РФП не фосфорилируется (в отличие от 18F-ФДГ) и остается в клетке в неизменном виде.

Невысокие показатели чувствительности ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ не позволяют рекомендовать нам применение указанного метода у молодых пре- и перименопаузальных женщин с небольшими размерами опухоли. Тем не менее, маммоцинтиграфия с указанным РФП может успешно применяться в качестве дополнительного метода исследования для оценки метаболизма новообразования у пациенток в постменопаузе с размерами опухоли более 2-х см (чувствительность – 77%). В свою очередь, полученная с помощью ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ информация, может стать одним из критериев оценки эффекта химиотерапии у больных РМЖ и учитываться при диагностике рецидива заболевания. Однако эта гипотеза требует проведения тщательного клинического исследования. Кроме то

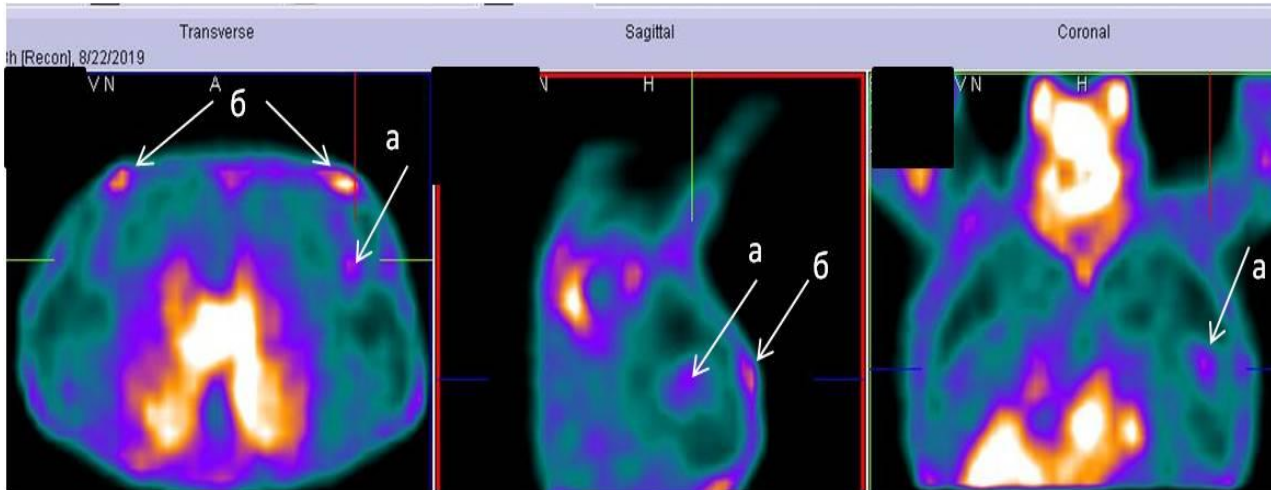


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. ОФЭКТ.

Рак левой молочной железы, T2N0M0. а – Визуализируется гиперфиксация РФП в проекции опухоли левой молочной железы, б – гиперфиксация РФП в проекции ареолярной области с обеих сторон.

Fig. 4. SPECT.

Patient with left-sided breast cancer, T2N0M0. a - hyperfixation of the radiopharmaceutical is visualized in the projection of the tumor of the left breast, b - in the projection of the areolar region on both sides.

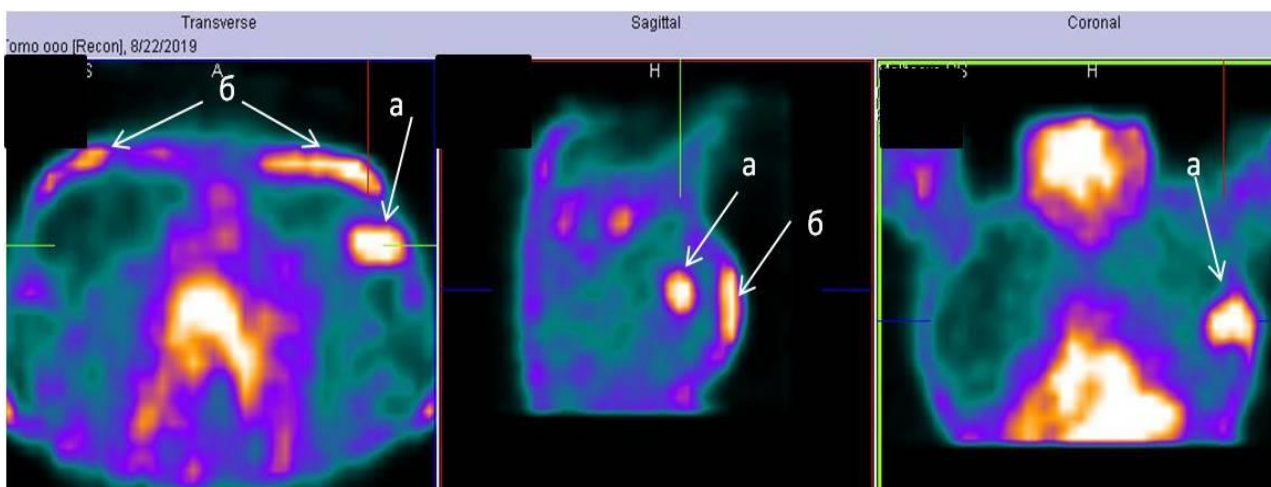


Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. ОФЭКТ.

Рак левой молочной железы, T2N1M0 (размер опухоли 31 мм). а – Визуализируется гиперфиксация РФП в проекции опухоли левой молочной железы, б – гиперфиксация РФП в проекции кожи с обеих сторон.

Fig. 5. SPECT.

Patient with left-sided breast cancer, T2N1M0 (tumor size 31 mm). a - hyperfixation of the radiopharmaceutical is visualized in the projection of a tumor of the left breast, b - in the projection of the skin on both sides.

Таблица №7. Анализ накопления РФП в регионарных лимфатических узлах.

Накопление РФП	N0	N1	N2	N3	Всего
Отсутствует	46	16	0	4	66
Зарегистрировано	0	4	2	0	6
Всего	46	20	2	4	72

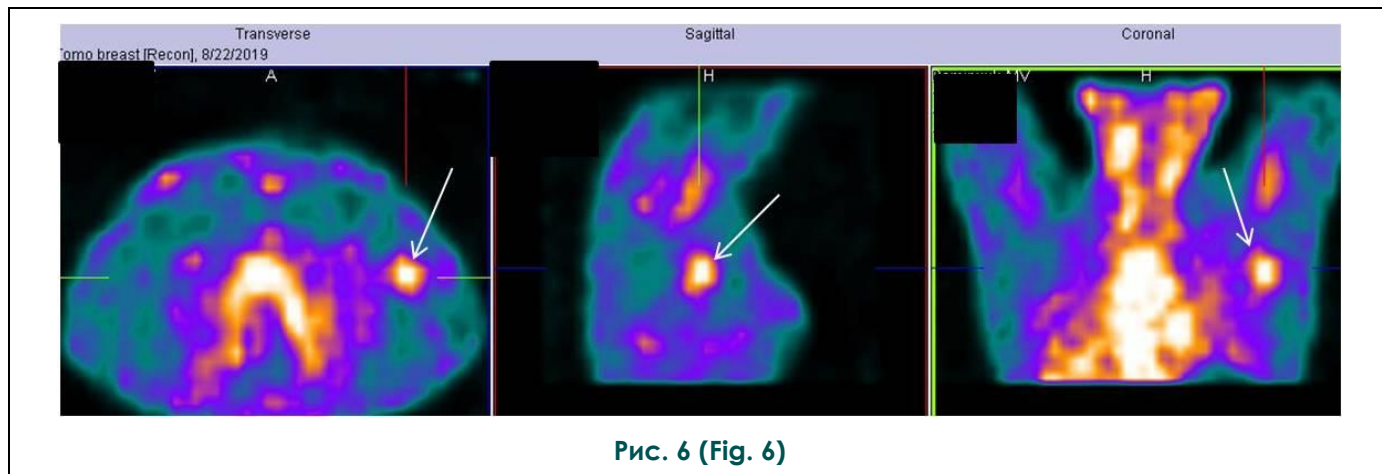


Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 6. ОФЭКТ.

Рак левой молочной железы, T1N1M0. Визуализируется гиперфиксация РФП в проекции аксиллярных лимфатических узлов слева.

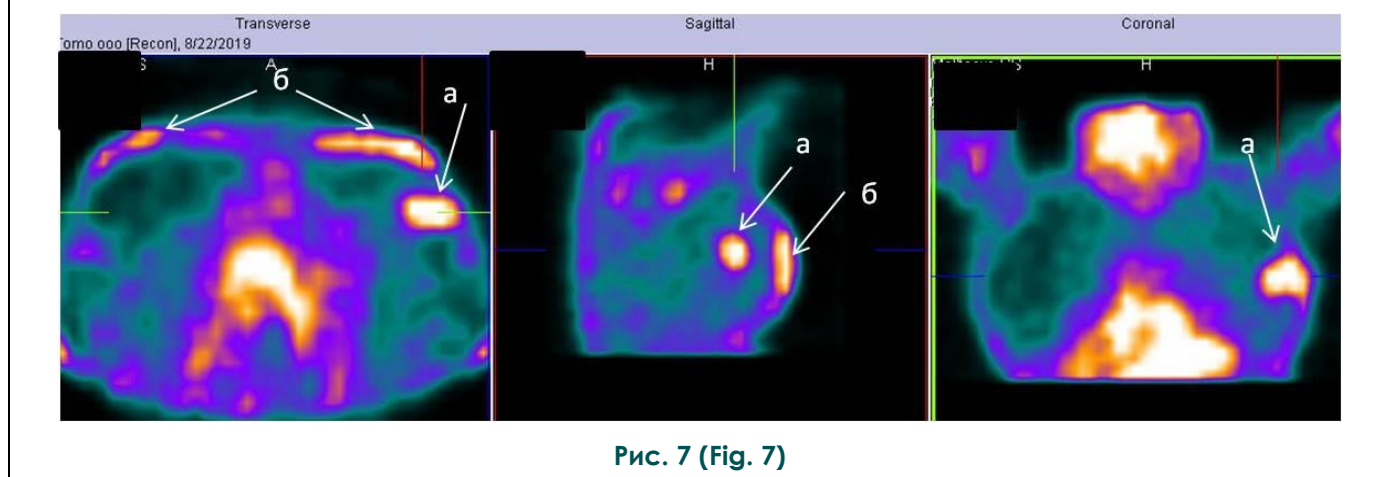


Рис. 7 (Fig. 7)

Рис. 7. ОФЭКТ.

Рак левой молочной железы, T3N2M0. а – Неотчетливое накопление РФП в проекции аксиллярных лимфатических узлов слева, б – гиперфиксация РФП в проекции опухоли молочной железы, в – в проекции ареолярной области.

Fig. 7. SPECT.

Patient with left-sided breast cancer, T3N2M0. a - the accumulation of the radiopharmaceutical in the projection of the axillary lymph nodes on the left, b - hyperfixation of the radiopharmaceutical in the projection of the breast tumor, c - in the projection of the areolar region.

Таблица №8. Клинические факторы и выявление пораженных лимфоузлов.

Фактор	P
Возраст (>50 vs <50)	0,399
Ki-67	0,062
Ki-67 (>30 vs <30)	0,200
Менструальный статус (пре vs пост)	0,525
Сторона поражения (dex vs sin)	0,076
Подтип опухоли	0,002
Степень злокачественности	0,542
Гистологический типа опухоли	0,506

го, целесообразно выполнение дополнительных клинических испытаний ^{99m}Tc-ТГ с использованием современного ОФЭКТ/КТ оборудования с более высоким пространственным разрешением, а также с применением маммологического матраса, позволяющего дифференцировать неспецифическое накопление индикатора в коже и ареолярной области от ткани молочной железы, для решения вопроса о показаниях к маммоцинтиграфии с этим РФП.

Заключение.

Первые клинические исследования ^{99m}Tc-ТГ у пациенток с РМЖ показали, что ОФЭКТ с

указанным РФП может применяться в качестве дополнительного метода исследования для оценки метаболизма новообразований у пациенток в постменопаузе с размерами опухоли более 2-х см. У молодых пременопаузальных женщин с небольшими размерами опухоли метод обладает низкой диагностической эффективностью и не показан к использованию.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians. doi:10.3322/caac.21492
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ММИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. илл. 250 с. ISBN 978-5-85502-243-8
3. Barkan, N. P., Karahisar Turan, S., Yildizhan, H., Özel Demiralp, F. D., Uslu, B., & Ozkan, S. A. (2018). *Conventional and current imaging techniques in cancer research and clinics. Design of Nanostructures for Theranostics Applications*. 493–528. doi:10.1016/b978-0-12-813669-0.00012-9
4. Завадовская В.Д., Куражов А.П., Килина О.Ю., Чойнзонов Е.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Богоутдинова А.В., Анисеня И.И., Родионова О.В., Тицкая А.А., Синилкин И.Г. *Дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата с помощью сцинтиграфии с ^{99m}Tc-хлоридом*. Медицинская визуализация. 2009; 4: 55-65.
5. Medvedeva A., Chernov V., Sinilkin I., Zelchan R., Belevich Y., Chizhevskaya S., Slonimskaya E., Bragina O., Choyzonov E. *^{99m}Tc MIBI SPECT as a tool for effectiveness of neoadjuvant chemotherapy evaluation*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2016; 43 (S1): 278.

6. Genseke P, Wetz C, Wallbaum T, Kreissl MC, Ghazzawi S, Schreiber J, Amthauer H, Grosser OS. *Pre-operative quantification of pulmonary function using hybrid-SPECT/low-dose-CT: A pilot study*. Lung Cancer. 2018; 118: 155-160. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.010.
7. Николаев А. Я. *Биологическая химия*. 3-е изд. Москва, Медицинское информационное агентство. 2004, 566 с.
8. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д. и соавт. *Изучение общей острой токсичности нового радиофармпрепарата ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза в эксперименте*. Молекулярная медицина. 2019; 19 (1): 58-66.
9. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г. и соавт. *Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкоза в эксперименте*. Молекулярная медицина. 2018; 16 (3): 54-57.
10. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Skuridin V. *Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose. Paper presented at the AIP Conference Proceedings*. 2016. 1760 doi:10.1063/1.4960291
11. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Goldberg V.E., Goldberg A.V., Frolova I.G. *The first experience of using ^{99m}Tc-1-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas* Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (4): 81-87.
12. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук

Т.А., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Белевич Ю.В., Королева Е.С. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопрролиферативных заболеваний. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019; 64 (3): 58–63. doi:10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976

13. Khalkhali I, Iraniha S, Diggles LE, Cutrone JA, Mishkin FS. Scintimammography: the new role of technetium-99m Sestamibi imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Q J Nucl Med.* 1997; 41 (3): 231-8. Review. PubMed PMID: 9274131.

14. Hruska CB, Rhodes DJ, Conners AL, Jones KN, Carter RE, Lingineni RK, Vachon CM. Background parenchymal uptake during molecular breast imaging and associated clinical factors. *Am J Roentgenol.* 2015; 204 (3): W363–W370.

15. Hruska CB, Conners AL, Vachon CM, O'Connor MK, Shuster LT, Bartley AC, Rhodes DJ. Effect of menstrual cycle phase on background parenchymal uptake at molecular breast imaging. *Acad Radiol.* 2015; 22 (9): 1147–56.

16. Hruska CB, Scott CG, Conners AL, Whaley DH, Rhodes DJ, Carter RE, O'Connor MK, Hunt KN, Brandt KR, Vachon CM. Background parenchymal uptake on molecular breast imaging as a breast cancer risk factor: a case-control study. *Breast Can-*

cer Res. 2016; 18 (1): 42.

17. Welling M.M., Alberto R. Performance of a 99mTc-labelled 1-thio-beta-D-glucose 2,3,4,6-tetra-acetate analogue in the detection of infections and tumours in mice: a comparison with [18F]FDG. *Nucl Med Commun.* 2010; 31 (3): 239–248.

18. Ganapathy V., Thangaraju M., Prasad P.D. Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther.* 2009; 121 (1): 29–40.

19. Ong L.C., Jin Y., Song I.C. et al. 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in human tumor cells is related to the expression of GLUT-1 and hexokinase II. *Acta Radiol.* 2008; 49 (10): 1145–1153.

20. Yun H., Lee M., Kim S.S., Ha J. et al. Glucose deprivation increases mRNA stability of vascular endothelial growth factor through activation of AMP-activated protein kinase in DU145 prostate carcinoma. *J Biol Chem.* 2005; 280 (11): P. 9963–9972.

21. Guo G.F., Cai Y.C., Zhang B. et al. Overexpression of SGLT1 and EGFR in colorectal cancer showing a correlation with the prognosis. *Med Oncol.* 2011; 28. Suppl 1: S197–203.

22. Huber S.M., Misovic M., Mayer C. et al. EGFR-mediated stimulation of sodium/glucose cotransport promotes survival of irradiated human. *Radiother Oncol.* 2012; 103 (3): 373–379.

References:

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.* CA: A Cancer Journal for Clinicians. doi:10.3322/caac.21492

2. *Malignant Tumors in Russia in 2017 (Incidence and Mortality).* Editors: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova – P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 2018 (in Russian).

3. Barkan, N. P., Karahisar Turan, S., Yildizhan, H., Özel Demiralp, F. D., Uslu, B., & Ozkan, S. A. Conventional and current imaging techniques in cancer research and clinics. *Design of Nanostructures for Theranostics Application.* 2018; 493–528. doi:10.1016/b978-0-12-813669-0.00012-9

4. Zavadovskaya V.D., Kourazhov A.P., Kilina O.Yu., Choyznov E.L., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., Bogoutdinova A.V., Anisenya I.I., Rodionova O.V., Titskay A.A., Sinilkin I.G. Differential Diagnostics Inflammatory and Neoplastic Processes of Locomotor Sistem with 199TL-chloride Scintigraphy. *Medical Visualization* 2009; 4: 55-65.

5. Medvedeva A., Chernov V., Sinilkin I., Zelchan R., Belevich Y., Chizhevskaya S., Slonimskaya E., Bragina O., Choyznov E. 99mTc MIBI SPECT as a tool for effectiveness of neoadjuvant chemotherapy evaluation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2016; 43 (S1): 278.

6. Genseke P, Wetz C, Wallbaum T, Kreissl MC, Ghazzawi S, Schreiber J, Amthauer H, Grosser OS. Pre-operative quantification of pulmonary function using hybrid-SPECT/low-dose-CT: A pilot study. *Lung Cancer.* 2018; 118: 155-160. doi:10.1016/j.lungcan.2018.02.010.

7. Nikolaev A. Ya. *Biological chemistry.* 3rd ed. Moscow, Medical News Agency, 2004 (in Russian).

8. Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D. et al. The study

of the general acute toxicity of a new radiopharmaceutical 99mTc-1-thio-D-glucose in the experiment. *Molecular Medicine.* 2019; 19 (1): 58-66. doi:10.29296/24999490-2019-01-09 (in Russian).

9. Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G. et al. The study of the functional suitability of the tumor medication 99mTc-1-thio-D-glucose in the experiment. *Molecular Medicine.* 2018; 16 (3): 54-57 (in Russian).

10. Zelchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Skuridin V. Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose. Paper presented at the AIP Conference Proceedings. 2016. 1760 doi:10.1063/1.4960291

11. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Goldberg V.E., Goldberg A.V., Frolova I.G. The first experience of using 99mTc-1-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17 (4): 81-87.

12. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Goldberg V.E., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Belevich Yu.V., Koroleva E.S. Single-photon emission computed tomography in the diagnosis and monitoring of lymphoproliferative diseases. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019; 64 (3): 58–63. doi:10.12737/article_5cf3dfefe60b13.90120976

13. Khalkhali I, Iraniha S, Diggles LE, Cutrone JA, Mishkin FS. Scintimammography: the new role of technetium-99m Sestamibi imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Q J Nucl Med.* 1997; 41 (3): 231-8. Review. PubMed PMID: 9274131.

14. Hruska CB, Rhodes DJ, Conners AL, Jones KN, Carter RE, Lingineni RK, Vachon CM. Background parenchymal uptake during molecular breast imaging and associated clinical factors. *Am J Roentgenol.* 2015; 204 (3): W363–W370

15. Hruska CB, Conners AL, Vachon CM, O'Connor MK, Shuster LT, Bartley AC, Rhodes DJ. Effect of menstrual cycle phase on background parenchymal uptake at molecular breast imaging. *Acad Radiol.* 2015; 22 (9): 1147–56.
16. Hruska CB, Scott CG, Conners AL, Whaley DH, Rhodes DJ, Carter RE, O'Connor MK, Hunt KN, Brandt KR, Vachon CM. Background parenchymal uptake on molecular breast imaging as a breast cancer risk factor: a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2016; 18 (1): 42.
17. Welling M.M., Alberto R. Performance of a ^{99m}Tc-labelled 1-thio-beta-D-glucose 2,3,4,6-tetra-acetate analogue in the detection of infections and tumours in mice: a comparison with [¹⁸F]FDG. *Nucl Med Commun.* 2010; 31 (3): 239–248.
18. Ganapathy V., Thangaraju M., Prasad P.D. Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacol Ther.* 2009; 121 (1): 29–40.
19. Ong L.C., Jin Y., Song I.C. et al. 2-[¹⁸F]-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in human tumor cells is related to the expression of GLUT-1 and hexokinase II. *Acta Radiol.* 2008; 49 (10): 1145–1153.
20. Yun H., Lee M., Kim S.S., Ha J. et al. Glucose deprivation increases mRNA stability of vascular endothelial growth factor through activation of AMP-activated protein kinase in DU145 prostate carcinoma. *J Biol Chem.* 2005; 280 (11): P. 9963–9972.
21. Guo G.F., Cai Y.C., Zhang B. et al. Overexpression of SGLT1 and EGFR in colorectal cancer showing a correlation with the prognosis. *Med Oncol.* 2011; 28. Suppl 1: S197–203.
22. Huber S.M., Misovic M., Mayer C. et al. EGFR-mediated stimulation of sodium/glucose cotransport promotes survival of irradiated human. *Radiother Oncol.* 2012; 103 (3): 373–379.