

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Тихонова Н.Ю.¹, Трубникова Л.И.¹, Савинова Н.А.¹, Морозова С.А.², Агарвал Р.К.³, Дрогова Г.М.³, Чибисов С.М.³

¹ Ульяновский государственный университет, кафедра акушерства и гинекологии, Ульяновск, Россия, e-mail: kalcna@mail.ru.

² ЗАО «Энергомонтаж Интернешнл», Научно-Технический Совет, Москва, Россия.

³ РУДН, кафедра общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия.

Проведена сравнительная оценка стандартных методов диагностики патологии молочных желез (рентгеномаммография, УЗИ) и маммасцинтиграфии на основе гамма-излучения ⁵⁹Fe у здоровых женщин и при различной патологии молочных желез, в том числе при раке молочных желез. Исследованы основные диагностические критерии маммасцинтиграфии, а также возможность использования метода в качестве контроля эффективности лечения диффузных форм мастопатии.

Ключевые слова: маммасцинтиграфия на основе гамма-излучения ⁵⁹Fe, диффузная ФКМ, рак молочных желез.

IMPROVING THE DIAGNOSIS OF BREAST PATHOLOGY USING RADIONUCLIDE TECHNOLOGY

Tikhonova N.J.¹, Trubnikova L.I.¹, Savinova N.A.¹, Morozova S.A.², Agarval R.K.³, Drogova G.M.³, Chibisov S.M.³

¹ Ulyanovsk State University, chair of obstetrics and gynecology, post-graduate student of chair, Ulyanovsk, Russia, e-mail: kalcna@mail.ru.

² JSC «Energomontazh International», Science and Technology Council, Moscow, Russia.

³ People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Comparative assessment of standard methods for diagnosis of pathology of the breast (mammography, ultrasonic study) and mammascintigraphy based gamma-ray ⁵⁹Fe in healthy women and in various pathologies of the mammary glands, including those with breast cancer was carried out. Main diagnostic criteria of mammascintigraphy and the possibility of using the method as monitoring the effectiveness of treatment of diffuse mastopathy were investigated.

Key words: mammascintigraphy based on gamma-ray ⁵⁹Fe, diffuse mastopathy, breast cancer.

В настоящее время отмечается рост доброкачественных заболеваний молочных желез (МЖ), в частности, диффузной фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), которая составляет 60–80% в популяции, а среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 36–95% [1; 2]. Доказано, что рак молочных желез (РМЖ) возникает в 3–5 раз чаще на фоне мастопатии и в 25–30 раз чаще при пролиферативных процессах в МЖ и занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости [1].

В связи с этим актуальной является проблема ранней диагностики пролиферативных заболеваний МЖ. Стандартные методы диагностики, УЗИ и рентгеномаммография, дополняя друг друга и обладая достаточно высокой информативностью, все же имеют свои недостатки и ограничения. Для рентгеномаммографии – это дозовая нагрузка, низкая чувствительность метода при рентгенологически плотных МЖ у молодых женщин [3; 4], для УЗИ – невозможность различать микрокальцинаты, являющиеся признаками малигнизации, трудности распознавания опухолей на фоне жировой ткани, низкая информативность при оценке

диффузных изменений [5], для обоих методов – субъективность оценки рентгено- и сонограмм [3; 5].

В последние годы оценивается возможность проведения радионуклидной диагностики патологии МЖ. Таким методом является маммасцинтиграфия (маммаспектрометрия) на основе гамма-излучения ^{59}Fe , разработанная учеными Российского научного центра рентгенорадиологии (РНЦРР) Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ. Методика основана на использовании радиофармпрепарата (РФП) сульфата железа ^{59}Fe , обладающего тропностью к опухолевым клеткам МЖ и избирательно накапливающегося в них в пределах 1% от введенного количества, с последующим измерением накопленной активности радионуклида на специальном двухканальном гамма-сцинтиляторе. Механизм аккумуляции препарата в пролиферирующей ткани определяется повышенной проницаемостью гистогематического барьера в опухоли, как правило, в сочетании с более высокой васкуляризацией, чем в нормальной ткани [6; 7].

Данные доказательной медицины, подтверждающие информативность маммасцинтиграфии, отсутствуют, однако имеющиеся научные публикации свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований радионуклидных методов для дифференциальной диагностики различной патологии МЖ [6; 7].

Целью исследования явилось изучение информативности маммасцинтиграфии в диагностике пролиферативных процессов МЖ, а также в качестве метода контроля эффективности терапии диффузных форм ФКМ.

Материалы и методы. В исследование были включены 268 женщин в возрасте 20–80 лет. Обследованные были разделены на 3 группы: 1-я группа, контрольная, (107 человек) – практически здоровые женщины; 2-я группа (131 человек) – пациентки с различными заболеваниями МЖ, в том числе 16 женщин с РМЖ; 3-я группа (30 человек) – женщины с гиперпластическими процессами матки (миома матки, эндометриоз) без клинических и УЗ-проявлений патологии МЖ.

В комплекс обследования входили: консультация маммолога и гинеколога, УЗИ молочных желез, рентгеномаммография, маммасцинтиграфия. Женщинам репродуктивного возраста с сохраненной менструальной функцией обследование проводилось в первую фазу цикла (на 4–10-й дни). Для верификации диагноза у ряда пациенток с ФКМ и РМЖ использовались цитологическое и гистологическое исследования; маммасцинтиграфия выполнялась накануне операции.

Маммасцинтиграфия проводилась на двухканальной гамма-спектрометрической установке УГС 2-«ЭНИН» (ЗАО «Энергомонтаж Интернешнл», г. Москва) через 24–36 часов после приема таблетки РФП сульфата железа ^{59}Fe , активностью 29 кБк, при первичном обследовании и в динамике лечения. Результаты измерения обрабатывались специальной компьютерной программой, входящей в состав установки, и представлялись в виде спектрограмм с указанием величины накопленной активности РФП в левой и правой МЖ.

Пациенткам с доброкачественными заболеваниями МЖ УЗИ и маммасцинтиграфия выполнялись неоднократно в динамике проводимой терапии индол-3-карбинолом, который был назначен 65 женщинам в суточной дозе 400 мг в течение 3–6 мес. Индол-3-карбинол представляет собой фитонутриент, проявляющий антипролиферативное действие за счет способности блокировать эстрогензависимые, цитокиновые и опосредованные факторами роста сигнальные каскады, запускающие процессы пролиферации, в частности в тканях МЖ, а также индуцировать апоптоз путем регуляции баланса про- и антиапоптотических факторов [7; 8; 9].

Результаты и обсуждение. Средний возраст женщин 1-й группы составил $36,1 \pm 1,9$ лет, 2-й группы – $45,3 \pm 2,6$ лет, 3-й группы – $41,7 \pm 1,5$ лет. У женщин контрольной группы отсутствовали клинические и инструментальные признаки заболеваний МЖ и половых органов. Средние показатели маммасцинтиграфии в 1-й группе составили

430,5±13,7. При этом среднее накопление РФП в левой и правой МЖ было симметричным и составило 425,9±14,9 и 434,9±14,6 соответственно. Полученные параметры маммасцинтиграфии были расценены как нормальная фиксация радионуклида и в дальнейшем принимались в качестве эталонных значений для сравнения с показателями, выявляемыми при различной патологии МЖ. Интервалы нормофиксации РФП рассчитывались в пределах 2-х стандартных отклонений от средней величины ($M \pm 2\sigma$) и составили от 146 до 715.

По данным рентгеномаммографии и/или УЗИ у женщин с заболеваниями МЖ наиболее часто диагностировалась мастопатия с преобладанием кистозного компонента (38,9%), фиброзная и смешанная формы выявлялись с одинаковой частотой – в 16,1% случаев, доля ФКМ с преобладанием железистого компонента составила 9,1%, фиброаденомы обнаружены у 5 пациенток (3,8%). У 16 человек (12,2%) был выявлен РМЖ 1–4 степени. У 5 женщин (3,8%) при наличии клинических симптомов отсутствовали УЗ-признаки патологии МЖ.

У женщин 2-й группы были получены различные параметры накопления РФП в МЖ: нормофиксация (от 146 до 715), выраженная (интенсивная) гиперфиксация радионуклида, превышающая верхнюю границу нормы в 2 раза и более (выше 1430), и умеренное (слабоинтенсивное) накопление РФП (от 715 до 1430).

При различных формах ФКМ интенсивность накопления радионуклида в МЖ была разной. При ФКМ с преобладанием кистозного или фиброзного компонента, а также при фиброаденомах наиболее часто определялась нормальная или слабоинтенсивная фиксация РФП, случаи же интенсивного накопления ^{59}Fe были единичными (рис. 1). Средние величины накопления РФП при указанной патологии составили 811±60 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 691–930) и 660±39 (95%-й ДИ 583–737) в левой и правой МЖ соответственно, превышая показатели нормофиксации в 1,5–2 раза ($p < 0,05$). Следует отметить, что у трети пациенток с кистозной формой ФКМ наблюдалась патологическая асимметрия гиперфиксации РФП, которая в некоторых случаях (17,6%) не совпадала с данными УЗИ о локализации кист. Так, при двусторонней локализации мелких кист наблюдалась умеренная асимметричная гиперфиксация РФП в одной железе (9,8%), либо при наличии кист в одной железе интенсивное накопление ^{59}Fe отмечалось в другой (7,8%). В целом следует отметить, что интенсивность фиксации РФП в молочных железах при кистозной форме мастопатии не зависела от размера и количества кист ($p > 0,05$).



Рис. 1. Структура показателей маммасцинтиграфии при различной патологии МЖ: 1 – кистозная форма ФКМ; 2 – фиброзная форма ФКМ и фиброаденомы; 3 – железистая форма ФКМ; 4 – смешанная форма ФКМ; 5 – МЖ с локализацией рака; 6 – противоположная МЖ

При железистой и смешанной формах ФКМ, напротив, преобладал вариант выраженной гиперфиксации, случаи нормального накопления РФП встречались редко (рис. 1). Средние показатели фиксации радионуклида составили 1528±141 (95%-й ДИ 1241–1815) и 1296±98 (95%-й ДИ 1097–1496) в левой и правой МЖ соответственно, что выше, чем в норме в 3–3,5 раза ($p < 0,0001$).

При РМЖ параметры маммасцинтиграфии варьировались от нормальной до выраженной фиксации ^{59}Fe . У 5 женщин (12,5%) в железе с локализацией рака распределение радиоизотопа было нормальным, в остальных случаях отмечалась гиперфиксация препарата (рис. 1). Заслуживает внимания тот факт, что средние величины фиксации РФП в железе с локализацией рака оказались самыми высокими – 1986 ± 322 (95%-й ДИ 1295–2676), превышая нормальные показатели в 4,5 раза ($p < 0,0001$).

Однако следует отметить, что четкой зависимости интенсивности накопления РФП от размера раковой опухоли и, соответственно, стадии злокачественного процесса, а также патоморфологического варианта РМЖ выявлено не было. У пациенток с негативными показателями маммасцинтиграфии рак развился на фоне выраженных кистозно-фиброзных изменений, отека, воспаления или лимфостаза в тканях МЖ, либо, в частном случае, очаги атипичной пролиферации возникли в кисте, что могло стать причиной ложноотрицательных результатов.

Во второй МЖ фиксация препарата в большинстве случаев (62,5%) была нормальной или слабоинтенсивной (рис. 1). Однако средний уровень накопления радионуклида составил 1509 ± 274 (95%-й ДИ 925–2091), что ниже, чем в железе с локализацией рака, однако достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Указанная величина сопоставима с таковой при железистой и смешанной формах ФКМ, что указывает на наличие гиперпластических процессов во второй железе, которая при РМЖ, как правило, нездорова. Это подтверждается данными обследования: более чем у половины женщин с РМЖ (53,6%) при проведении рентгеномаммографии и УЗИ выявлялись различные структурные изменения противоположной МЖ, трактуемые как мастопатия.

У 5 женщин с клинически выраженной мастопатией при отсутствии УЗ-признаков патологии МЖ, а также у 16,7% пациенток с гиперпластическими процессами матки без клинических и инструментальных проявлений ФКМ наблюдалась гиперфиксация РФП. У остальных 76,7% женщин 3-й группы отмечалось нормальное накопление ^{59}Fe . На ранних стадиях развития патологии МЖ участки гиперплазии эпителия могут не иметь четких рентгенологических и/или сонографических критериев оценки, что вызывает затруднения диагностики. Следовательно, в подобных случаях, в частности у женщин с сопутствующими гинекологическими заболеваниями, позитивная маммасцинтиграфия может указывать на возникновение процессов пролиферации в МЖ.

Согласно полученным результатам общая чувствительность метода маммасцинтиграфии в диагностике патологии МЖ составила 69,05%. При кистозной, фиброзной формах мастопатии и фиброаденомах чувствительность метода низкая – 57,1%, тогда как при железистой, смешанной ФКМ она достигает 87,9%, при РМЖ – 68,8% (табл. 1).

Таблица 1 – Диагностические характеристики метода маммасцинтиграфии на основе гамма-излучения ^{59}Fe

Критерий	Величина, %
Чувствительность: общая;	69,05
при кистозной и фиброзной формах ФКМ, фиброаденомах;	57,1
при железистой и смешанной формах ФКМ;	87,9
при РМЖ	68,8
Специфичность	91,5
Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР)	87,9
Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР)	76,9

ПЦПР маммасцинтиграфии составила 87,9%. Иными словами, вероятность наличия заболевания, а именно пролиферативных процессов в МЖ, при положительной маммасцинтиграфии приближается к 90%.

Учитывая, что при РМЖ и пролиферативных вариантах диффузной ФКМ (железистой и смешанной формах) преобладает интенсивное накопление РФП и средний показатель фиксации значительно превышает таковой при кистозной и фиброзной ФКМ, можно сделать вывод, что радиоизотоп ^{59}Fe проявляет тропность именно к гиперплазированному железистому эпителию МЖ. Чем выше уровень накопленной активности РФП, тем выше гиперпластическая активность железистой ткани в МЖ. В кистах и соединительнотканых структурах стромы МЖ радионуклид, предположительно, не накапливается по причине наличия капсулы и плотности фиброзных образований. Случаи же гиперфиксации, вероятно, вызваны пролиферацией железистого компонента на фоне преобладания кистозной или фиброзной перестройки МЖ при указанных формах ФКМ. Неравномерное накопление РФП может свидетельствовать о том, что в МЖ с более интенсивной фиксацией ^{59}Fe активность пролиферации железистых структур выше, чем во второй железе с меньшим накоплением препарата. С этих позиций можно объяснить и несоответствие гиперфиксации препарата и локализации кист у части пациенток с кистозной формой ФКМ. Кроме того, этот феномен может быть связан с неточной интерпретацией сонограмм и маммограмм вследствие затруднений оценки структуры МЖ при проведении обследования, обусловленных полиморфизмом патологических изменений. Заслуживает внимания тот факт, что на ранних стадиях развития заболеваний МЖ, ввиду невысокой информативности УЗИ и рентгеномаммографии, маммасцинтиграфия может служить реальным подспорьем стандартным методам диагностики в выявлении пролиферативных процессов железистого эпителия.

Необходимо обратить особое внимание на результаты, полученные у больных РМЖ. Показано, что более чем у половины больных РМЖ развился на фоне мастопатии, что совпадает с литературными данными: на основании гистологических исследований операционного материала установлено, что РМЖ сочетается с ФКМ в 46% случаев [10]. Следовательно, высокий уровень накопления радионуклида во второй МЖ свидетельствует о наличии в ней гиперпластических процессов, в частности железистой или смешанной формы мастопатии.

Следует отметить, что относительно невысокая чувствительность маммасцинтиграфии при РМЖ, а также отсутствие достоверной разницы между средними цифрами фиксации РФП при раке и пролиферативных формах мастопатии связаны, вероятно, с тем, что объем непосредственно раковой ткани невелик по сравнению с окружающим гиперплазированным железистым компонентом МЖ, который также накапливает ^{59}Fe . Поэтому величина гиперфиксации РФП не позволяет однозначно подтвердить злокачественный характер процесса в МЖ, однако делает это предположение более вероятным.

Заслуживает внимания тот факт, что специфичность теста маммасцинтиграфии, т.е. способность подтверждать отсутствие болезни в популяции, составила 91,5%. При этом ПЦОР, т.е. вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста, несколько ниже – 76,9%. Эти диагностические критерии маммасцинтиграфии свидетельствуют о том, что нормальное или слабоинтенсивное распределение радионуклида в МЖ указывает на вероятное отсутствие или низкую активность пролиферирующей ткани в них.

Таким образом, сравнительная оценка информативности рентгеномаммографии, УЗИ и маммасцинтиграфии показала, что эти методы не являются конкурирующими, а должны использоваться совместно в комплексной диагностике пролиферативных вариантов патологии МЖ.

Другим важным аспектом следует рассматривать использование маммасцинтиграфии для контроля эффективности терапии диффузных форм мастопатии. Как указывалось, 65 пациенток с доброкачественными заболеваниями МЖ в течение 3–6 мес. получали лечение препаратами индол-3-карбинола. При первичном обследовании эти женщины предъявляли жалобы на постоянные или усиливающиеся в предменструальный период боли (77,1%), наличие болезненных уплотнений в одной или обеих МЖ (20%), выделения из сосков серозного характера или галакторею (14,3%). По данным обследования были выявлены следующие формы диффузной ФКМ: кистозная – у 29 женщин (44,6%), фиброзная – у 12 (18,5%), железистая – у 6 (9,2%), смешанная – у 8 (12,3%). Фибroadеномы были обнаружены в 5 случаях (7,7%). У 5 пациенток при наличии жалоб отсутствовали ультразвуковые признаки патологии МЖ. Длительность приема индол-3-карбинола у 26 женщин (40%) составила 3 мес., у 39 пациенток (60%) – 6 мес.

Более половины женщин с ФКМ (53,8%) отметили уменьшение болевого симптома уже через 1–1,5 мес. приема индол-3-карбинола, полное исчезновение клинических симптомов мастопатии отмечалось у большинства женщин (78,5%) к концу 3-го месяца терапии. Только у 5 пациенток (7,7%) клинический эффект от препарата отсутствовал в течение 3-х месяцев его приема, в связи с чем они прекратили лечение.

Наряду с клиническим улучшением в процессе терапии изменялась и структура молочных желез. Так, при ФКМ с преобладанием кистозного компонента было отмечено уменьшение среднего диаметра и количества кист, по данным УЗИ. Через 3 месяца лечения средний размер кист уменьшился от исходного $9,5 \pm 0,6$ мм до $7,7 \pm 0,8$ мм, через полгода – до $7,2 \pm 1,2$ мм ($t=4,1$, $p=0,002$ и $t=5,9$, $p=0,001$ соответственно). У трети женщин через 3–6 месяцев терапии, по данным сонографии, наблюдалось исчезновение единичных мелких кист размерами 3–9 мм. В целом у женщин с кистозной формой ФКМ в динамике лечения было отмечено уменьшение количества кист по сравнению с исходным уровнем (критерий Вилкоксона $W=2,07$, $p=0,04$). При ФКМ с преобладанием фиброзного компонента, а также при фибroadеномах сонографическая и рентгенологическая структура МЖ до и после лечения осталась практически неизменной. Рентгенологическая картина МЖ пациенток с железистой и смешанной формами ФКМ через 3 мес. терапии в целом мало изменилась. Однако у большинства женщин, принимавших индол-3-карбинол в течение полугодия (69,2%), при контрольной рентгеномаммографии было отмечено уменьшение плотности железистой ткани ($\chi^2=10,91$, $p=0,001$).

Динамика показателей маммасцинтиграфии в процессе лечения соответствовала улучшению клинической картины ФКМ и структурным изменениям МЖ (рис. 2).

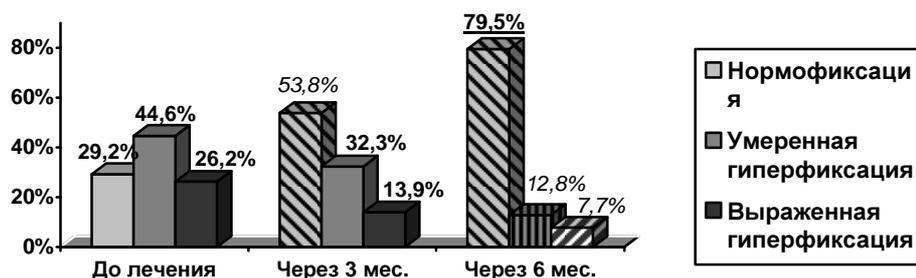


Рис. 2. Структура показателей маммасцинтиграфии у женщин с ФКМ в динамике лечения индол-3-карбинолом: штриховка – при сравнении с исходными величинами различия достоверны: курсив – $p < 0,05$, подчеркивание – $p < 0,001$

Через 3 месяца терапии частота нормофиксации ^{59}Fe увеличилась в 1,8 раза ($p=0,008$), при этом частота гиперфиксации препарата снизилась на треть ($p > 0,05$). Через полгода у большинства женщин отмечалось нормальное распределение РФП ($p=0,0007$), умеренная гиперфиксация наблюдалась у 5 пациенток с железистой или смешанной формами ФКМ ($p=0,002$), интенсивное накопление – у 3 женщин с ФКМ с преобладанием железистого компонента ($p=0,04$).

Таким образом, полученные данные, безусловно, демонстрируют информативность метода маммасцинтиграфии в диагностике пролиферативных процессов МЖ, особенно на ранних стадиях развития заболевания, а также в качестве метода контроля эффективности лечения. Однако интенсивное накопление РФП в МЖ не позволяет полностью подтвердить злокачественный характер образования, хотя и делает это предположение более вероятным, что в дальнейшем требует углубленного комплексного обследования пациенток для установления диагноза с использованием рентгенологического, ультразвукового и патоморфологического методов диагностики. Поэтому маммасцинтиграфию целесообразнее рассматривать в качестве дополнительного метода диагностики патологии МЖ на этапе первичного обследования и в процессе терапии. Это позволит формировать группы риска женщин, нуждающихся в тщательном обследовании, динамическом наблюдении и/или профилактическом лечении.

Список литературы

1. Овсянникова Т.В. Дисгормональные заболевания молочных желез у пациенток репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 6. – С. 10–15.
2. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом // Современные аспекты лечения заболеваний молочных желез : материалы научно-практ. конф. – М., 2004. – С.11–29.
3. Богданова Л.И., Чайников И.Г. Сравнительная оценка ультразвуковой и рентгеновской маммографии в диагностике заболеваний молочных желез // Актуальные вопросы маммологии : материалы научно-практ. конф. 31 марта. – Ижевск, 1998. – С. 89–91.
4. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочных желез / под ред. А.С. Павлова. – М. : Медицина, 1993. – 279 с.
5. Озерова О.Е. Ультразвуковая маммография (дисплазия и возрастные особенности молочной железы в норме) // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 58–62.
6. Харченко В.П., Кешелава В.В., Сафонов А.В. Возможности скрининговой маммоспектрометрии с радиофармпрепаратом на основе ⁵⁹Fe в диагностике опухолевых заболеваний молочных желез // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2007. – № 6. – С. 68–72.
7. Кешелава В.В. Диагностика и лечение мастопатии // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2005. – № 4. – С. 44–49.
8. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индиол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. – М., 2005. – 48 с.
9. Сабиров А.Х., Федоров Н.М., Шайн А.А. и др. Подходы к превентивной маммологии // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т. 8. – № 1. – С. 94–97.
10. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.

Рецензенты:

Шастун С.А., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии медицинского факультета РУДН, г. Москва.

Радыш И.В., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии медицинского факультета РУДН, г. Москва.

Работа получена 05.09.2011