

Клиническая апробация нового нанокolloидного радиофармпрепарата [^{99m}Tc]- Al_2O_3 для диагностики сторожевых лимфатических узлов

А. А. Медведева¹✉, В. И. Чернов^{1,2}, Р. В. Зельчан^{1,2}, О. Д. Брагина^{1,2},
А. Н. Рыбина¹, В. С. Скуридин², Е. С. Стасюк², С. Ю. Чижевская¹,
А. В. Гольдберг¹, Е. Ю. Гарбуков¹

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ РАН), 634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5

² Научно-исследовательский центр «Онкотерапевтика». Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 30

✉ Контактное лицо: Медведева Анна Александровна. E-mail: medvedeva@tnimc.ru

ORCID: А. А. Медведева – <https://orcid.org/0000-0003-2113-6436>; В. И. Чернов – <https://orcid.org/0000-0001-8753-7916>; Р. В. Зельчан – <https://orcid.org/0000-0002-4568-1781>;
О. Д. Брагина – <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>; А. Н. Рыбина – <https://orcid.org/0000-0002-6488-0647>; В. С. Скуридин – <https://orcid.org/0000-0002-1300-1980>;
Е. С. Стасюк – <https://orcid.org/0000-0003-4875-6555>; С. Ю. Чижевская – <https://orcid.org/0000-0003-2974-4778>; А. В. Гольдберг – <https://orcid.org/0000-0001-7829-2515>;
Е. Ю. Гарбуков – <https://orcid.org/0000-0002-6016-7078>.

Статья поступила: 06.09.2022

Статья принята в печать: 24.10.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

Резюме

Введение. В современной онкологической практике все больший интерес вызывает выявление сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) – первых узлов, стоящих на пути метастазирования злокачественных новообразований. Выявление СЛУ с последующим морфологическим исследованием позволяет персонализировать объем хирургического вмешательства при раннем раке молочной железы, меланоме, опухолях головы и шеи, новообразованиях шейки матки и эндометрия. В настоящее время идет активный поиск специфичных радиофармпрепаратов (РФП) для визуализации СЛУ. В рамках гранта федеральной целевой программы «Фарма-2020» был разработан оригинальный РФП на основе гамма оксида алюминия – [^{99m}Tc]- Al_2O_3 . Были проведены доклинические исследования, которые продемонстрировали его эффективность и безопасность. Исследования фармакокинетики [^{99m}Tc]- Al_2O_3 показали, что через 24 часа после его подкожного введения около 12 % от введенной дозы аккумулируется в СЛУ, что позволяет адекватно производить их детекцию.

Цель. Изучить возможность применения [^{99m}Tc]- Al_2O_3 для визуализации СЛУ при раке молочной железы, гортани и гортаноглотки.

Материалы и методы. Определение СЛУ было проведено у 55 больных раком молочной железы и 30 пациентов со злокачественными опухолями гортани и гортаноглотки. Выполнение исследования включало в себя проведение паратуморальной инъекции РФП, однократной эмиссионной компьютерной томографии с последующим качественным и количественным анализом полученных изображений и интраоперационной детекции лимфатических узлов с их последующим морфологическим исследованием.

Результаты и обсуждение. Клинические исследования показали, что радионуклидная визуализация СЛУ с использованием [^{99m}Tc]- Al_2O_3 характеризуется высокой чувствительностью как при раке молочной железы, так и при раке гортани и гортаноглотки (94,5 и 90 % соответственно), за счет высокоинтенсивного накопления этого РФП в лимфатических узлах. Оптимальной временной точкой для проведения скинтиграфического исследования после инъекции [^{99m}Tc]- Al_2O_3 является интервал 18–20 часов, что позволяет визуализировать максимально возможное количество лимфатических узлов с наиболее оптимальным уровнем радиоактивности для их детекции, как на томосканиграммах, так и интраоперационно.

Заключение. При планировании оперативного этапа лечения для определения объема хирургического вмешательства в алгоритм обследования пациентов с опухолями молочной железы, гортани и гортаноглотки целесообразно включать радионуклидную диагностику СЛУ с применением в качестве радиофармпрепарата [^{99m}Tc]- Al_2O_3 .

Ключевые слова: сторожевой лимфатический узел, рак, молочная железа, гортань, гортаноглотка, радионуклидная диагностика

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. А. Медведева провела исследования, анализ и интерпретацию данных. В. И. Чернов, В. С. Скуридин разработали концепцию и дизайн. Р. В. Зельчан провел исследования, анализ материала. О. Д. Брагина, А. Н. Рыбина участвовали в написании текста статьи. Е. С. Стасюк провела синтез соединения, обработку данных, проведение исследований. С. Ю. Чижевская, Е. Ю. Гарбуков провели подбор клинического материала. А. В. Гольдберг провел исследования. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось с одобрения локального комитета по биомедицинской этике НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 2 от 18.02.2019), все пациенты были включены в исследование на основании информированного добровольного согласия.

Для цитирования: Медведева А. А., Чернов В. И., Зельчан Р. В., Брагина О. Д., Рыбина А. Н., Скуридин В. С., Стасюк Е. С., Чижевская С. Ю., Гольдберг А. В., Гарбуков Е. Ю. Клиническая апробация нового нанокolloидного радиофармпрепарата [^{99m}Tc]- Al_2O_3 для диагностики сторожевых лимфатических узлов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):246–252. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-246-252>

© Медведева А. А., Чернов В. И., Зельчан Р. В., Брагина О. Д., Рыбина А. Н., Скуридин В. С., Стасюк Е. С., Чижевская С. Ю., Гольдберг А. В., Гарбуков Е. Ю., 2022

© Medvedeva A. A., Chernov V. I., Zelchan R. V., Bragina O. D., Rybina A. A., Skuridin V. S., Stasyuk E. S., Chizhevskaya S. Yu., Goldberg A. V., Garbukov E. Yu., 2022

Clinical Testing of a New Radiopharmaceutical [^{99m}Tc]- Al_2O_3 for the Diagnosis of Sentinel Lymph Nodes

Anna A. Medvedeva¹✉, Vladimir I. Chernov^{1,2}, Roman V. Zelchan^{1,2}, Ol'ga D. Bragina^{1,2}, Anastasiya A. Rybina¹, Victor S. Skuridin², Elena S. Stasyuk², Svetlana Yu. Chizhevskaya¹, Aleksey V. Goldberg¹, Evgeniy Yu. Garbukov¹

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «Tomsk National Research Center for Medicine by the Russian Academy of Sciences», 5, Kooperativny lane, Tomsk, 634009, Russia

² Research Center "Oncotheranostics". National Research Tomsk Polytechnic University, 30, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russia

✉ Corresponding author: Anna A. Medvedeva. E-mail: medvedeva@tnimc.ru

ORCID: Anna A. Medvedeva – <https://orcid.org/0000-0003-2113-6436>; Vladimir I. Chernov – <https://orcid.org/0000-0001-8753-7916>; Roman V. Zelchan – <https://orcid.org/0000-0002-4568-1781>; Ol'ga D. Bragina – <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>; Anastasiya A. Rybina – <https://orcid.org/0000-0002-6488-0647>; Victor S. Skuridin – <https://orcid.org/0000-0002-1300-1980>; Elena S. Stasyuk – <https://orcid.org/0000-0003-4875-6555>; Svetlana Yu. Chizhevskaya – <https://orcid.org/0000-0003-2974-4778>; Aleksey V. Goldberg – <https://orcid.org/0000-0001-7829-2515>; Evgeniy Yu. Garbukov – <https://orcid.org/0000-0002-6016-7078>.

Received: 06.09.2022

Revised: 24.10.2022

Published: 25.11.2022

Abstract

Introduction. In modern oncology, the identification of sentinel lymph nodes (SLN), the first nodes that stand on the way of malignant tumor metastasis, is of increasing interest. Detection of SLN followed by morphological examination allows personalizing the surgical intervention for early breast cancer, melanoma, head and neck tumors, neoplasms of the cervix and endometrium. Currently, there is an active development of specific radiopharmaceuticals for SLN imaging. Within the framework of the grant from the Federal Target Program "Pharma-2020", an original radiopharmaceutical using gamma aluminum oxide – [^{99m}Tc]- Al_2O_3 was developed. Preclinical studies have been demonstrated its effectiveness and safety. Pharmacokinetic studies of [^{99m}Tc]- Al_2O_3 showed that 24 hours after its subcutaneous administration, about 12 % of the administered dose is accumulated in the SLN, which gives possibility for its detection.

Aim. To study the possibility of clinical [^{99m}Tc]- Al_2O_3 using for visualization of SLN in breast, larynx and laryngopharyngeal cancer.

Materials and methods. The definition of SLN was carried out in 55 patients with breast cancer and 30 patients with malignant tumors of the larynx and laryngopharynx. The study included peritumoral radiopharmaceutical injection, single-photon emission computed tomography with qualitative and quantitative analysis of the images and radioguided surgery detection of lymph nodes with their subsequent morphological examination.

Results and discussion. Clinical studies have shown that radionuclide imaging of SLN using [^{99m}Tc]- Al_2O_3 is characterized by high sensitivity in breast cancer, larynx and laryngopharyngeal cancer patients (94.5 and 90 %, respectively), due to the high-intensity accumulation of this radiopharmaceutical in the lymph nodes. The optimal time point for SPECT and radioguided examination is an interval of 18–20 hours after injection of [^{99m}Tc]- Al_2O_3 , which allows visualizing the maximum possible number of lymph nodes with the most optimal level of radioactivity for their detection.

Conclusion. Application of radionuclide imaging of SLN with the use of [^{99m}Tc]- Al_2O_3 as a radiopharmaceutical is useful in planning surgical treatment of patients with tumors of the breast, larynx and laryngopharynx to determine the extent of surgery.

Keywords: sentinel lymph node, cancer, mammary gland, larynx, laryngopharynx, nuclear medicine

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Anna. A. Medvedeva conducted research, analysis and interpretation of the data. Vladimir I. Chernov, Victor S. Skuridin developed the concept and design. Roman V. Zelchan conducted research and analysis of the material. Ol'ga D. Bragina, Anastasiya N. Rybina participated in writing the text of the article. Elena S. Stasyuk performed the synthesis of the compound, data processing, research. Svetlana Yu. Chizhevskaya, Evgeniy Yu. Garbukov conducted the selection of clinical material. Aleksey V. Goldberg conducted research. All authors participated in the discussion of the results.

Compliance with the principles of ethics. The study was conducted with the approval of the local committee on biomedical ethics of the Oncology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 2 dated February 18, 2019), all patients were included in the study on the basis of informed voluntary consent.

For citation: Medvedeva A. A., Chernov V. I., Zelchan R. V., Bragina O. D., Rybina A. A., Skuridin V. S., Stasyuk E. S., Chizhevskaya S. Yu., Goldberg A. V., Garbukov E. Yu. Clinical testing of a new radiopharmaceutical [^{99m}Tc]- Al_2O_3 for the diagnosis of sentinel lymph nodes. *Drug development & registration*. 2022;11(4):246–252. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-246-252>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время статус сторожевого (сигнального) лимфатического узла (СЛУ) является одним из важных прогностических факторов метастазирования опухоли [1–3]. Сигнальным лимфатическим узлом считается лимфоузел, находящийся на пути прямого лимфатического оттока от первичного опухолевого узла. Данная концепция основана на том, что лимфа-

тический отток от первичной опухоли распространяется сначала к сигнальному лимфатическому узлу, а затем к другим регионарным лимфоузлам [4]. Радионуклидный метод диагностики СЛУ позволяет точно определять его локализацию и в настоящее время рассматривается в качестве одного из наиболее динамично развивающихся методов ядерной медицины. Базовым радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) является меченный ^{99m}Tc радио-

активный коллоид и основным критерием его оценки считается размер частиц – оптимальный размер может обеспечить быструю скорость выведения РФЛП из места инъекции и высокую ретенцию в СЛУ [5, 6]. Наиболее оптимальным для диагностики СЛУ был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм.

На сегодняшний день в России для визуализации СЛУ в практической онкологии используют фитатный коллоид «^{99m}Tc-Технефит» (ООО «Диамед», Россия) и коллоидный альбумин «^{99m}Tc-Нанотоп» (ROTOP Pharmaka GmbH, Германия). При этом «^{99m}Tc-Технефит» не зарегистрирован в качестве РФЛП для диагностики СЛУ, характеризуется чрезвычайно большим разбросом размера коллоидных частиц, с этим связан низкий уровень нодальной аккумуляции этого препарата (1–2 % от введенной дозы) и его способность перераспределяться в лимфатические узлы 2 и 3 порядка, что снижает диагностическую эффективность методики [7, 8]. Единственным РФЛП, зарегистрированным в РФ, для обнаружения сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы (РМЖ) и меланоме является «^{99m}Tc-Нанотоп». Около 95 % частиц коллоидного альбумина, входящего в его состав имеют размер менее 80 нм, поэтому указанный РФЛП считается оптимальным для визуализации СЛУ. В то же время широкому применению «^{99m}Tc-Нанотоп» в отечественной онкологии препятствует его высокая стоимость.

В Томском политехническом университете, совместно с НИИ онкологии Томского НИМЦ был разработан лиофилизат на основе гамма-оксида алюминия (Al₂O₃) для приготовления РФЛП – [^{99m}Tc]-Al₂O₃, который характеризуется оптимальным для проведения диагностики СЛУ размером наночастиц от 50 до 100 нм [9, 10]. В полном объеме были выполнены доклинические исследования этого РФЛП, которые продемонстрировали безопасность применения [11–13] и функциональную пригодность [14, 15]. Эксперименты показали, что уровень его аккумуляции в СЛУ превосходит аналоги в несколько раз (7–11 % от активности в точке введения).

Целью данной работы было изучение возможности применения [^{99m}Tc]-Al₂O₃ в клинической практике для визуализации СЛУ при раке молочной железы, гортани и гортаноглотки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач в исследование было включено 85 пациентов, из них 55 больных раком молочной железы (РМЖ) и 30 больных раком гортани и гортаноглотки (РГГ). Критерием отбора для данного вида исследования у больных РМЖ являлся протоковый рак *in situ* и инвазивный рак в случае N₀ стадии, у больных РГГ стадия заболевания – T₂₋₄N₀M₀. Алгоритм исследования включал в себя несколько этапов – инъекцию РФЛП, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) и интрао-

перационную детекцию регионарных лимфатических узлов с их удалением и последующим морфологическим исследованием.

Приготовление [^{99m}Tc]-Al₂O₃ проводилось в радионуклидной лаборатории согласно инструкции, утвержденной в НИИ онкологии Томского НИМЦ (от 26.04.16). Радиофармпрепарат вводился за день до операции паратуморально 20–30 МБк на каждую точку инъекции. Затем выполнялась ОФЭКТ на гамма-камере E.CAM 180 или ОФЭКТ/КТ на гамма-камере Symbia Intevo Bold™ (Siemens Healthineers, Германия) с последующим качественным и количественным анализом полученных изображений. Для интраоперационной детекции использовался коллимированный гамма-зонд Gamma Finder® II (США). Зарегистрированный уровень гамма-излучения отображается в числовых значениях (импульсы в секунду). Лимфатический узел с наибольшей активностью, по сравнению с остальными обнаруженными с помощью гамма-зонда лимфоузлами, либо единственный выявленный лимфоузел маркировался как сторожевой. После удаления СЛУ область регионарного лимфатического коллектора повторно исследовалась с помощью гамма-зонда. Таким образом, удалению подвергались непосредственно отмаркированные СЛУ, а также остальные выявленные гамма-зондом лимфатические узлы в проекции регионарного лимфатического коллектора. По данным интраоперационной радиометрии рассчитывался уровень аккумуляции радиоколлоида в проекции СЛУ (по отношению к месту инъекции, %). Полученный материал отправлялся на гистологическое исследование и лимфодиссекция выполнялась только в ситуациях, когда по его результатам было выявлено метастатическое поражение удаленных лимфатических узлов.

Для характеристики центральной тенденции в выборке рассчитывалась медиана Ме [Q1 – Q3]. Анализировалась чувствительность метода, во внимание принималось количество пациентов, у которых отмечалось включение РФЛП в проекции лимфоузлов, референтным методом для анализа являлся результат гистологического исследования послеоперационного материала. Показатель чувствительности рассчитывался по формуле:

$$\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100 \%,$$

где ИП (истинно положительный результат) – выявленный лимфатический узел с зафиксированной радиоактивностью; ЛО (ложноотрицательный результат) – отсутствие радиоактивности в регионарных лимфатических узлах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определяя временные промежутки для выполнения ОФЭКТ после инъекции [^{99m}Tc]-Al₂O₃, мы ориентировались на результаты доклинических исследований [14, 15]. Тем не менее, для оптимизации алгоритма проведения методики определения СЛУ 15 боль-

ным раком молочной железы ОФЭКТ была выполнена через 15 минут, 2 часа и 18–20 часов после введения РФЛП. Анализ полученных результатов показал, что наименьшее количество визуализируемых лимфатических узлов и наиболее низкая интенсивность аккумуляции $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ наблюдалась на томосцинтиграммах, выполненных через 15 минут после подкожного введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$. Через 18–20 часов отмечались максимальные показатели интенсивности накопления РЛП (рисунок 1).

Полученные данные позволили нам сделать вывод о том, что оптимальной временной точкой для проведения ОФЭКТ является интервал 18–20 часов после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ – это позволяет визуализировать максимально возможное количество лимфатических узлов с наиболее оптимальным уровнем радиоактивности для их детекции, как на томосцинтиграммах, так и интраоперационно.

Сторожевые лимфатические узлы были выявлены у 52 (94,5 %) из 55 вошедших в исследование пациенток, интраоперационно у всех этих больных также было зафиксировано включение $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ в ак-

силлярной области. Выявленные СЛУ локализовались в аксиллярной области (рисунок 2), как правило, уровень I–II ($n = 48,0$, 93,0 %), реже уровень III ($n = 3,0$, 5,8 %), у 6 пациенток (11,5 %) СЛУ относились к интрапекторальной группе, у 2 пациенток – парастернально.

У 3 больных накопления РЛП в проекции регионарных лимфоузлов отмечено не было – ни по данным ОФЭКТ, ни интраоперационно гамма-зондом и им была выполнена аксиллярная лимфаденэктомия, результаты гистологического исследования показали, что в двух случаях СЛУ был totally замещен опухолевыми клетками. У одной пациентки СЛУ были интактны, однако молочные железы характеризовались наличием избыточной жировой ткани, что может быть причиной нарушения нормального лимфооттока от железы в целом, и от опухоли в частности, возможно, в виде выраженного его замедления, и как следствие, приводить к низкой чувствительности методики.

Всего было выявлено 111 лимфатических узлов, среднее количество выявленных лимфатических узлов у одной пациентки составило **2 [0–6]**, интенсив-

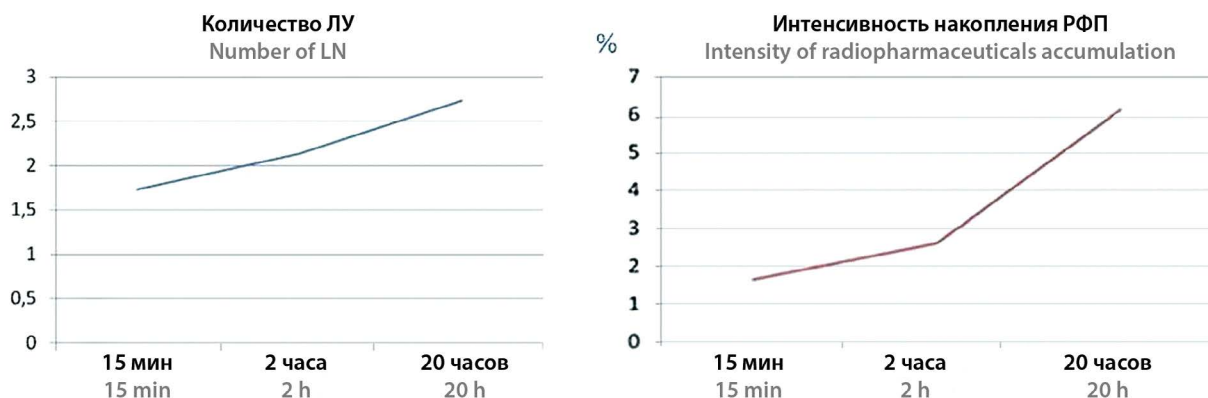


Рисунок 1. Динамика изменения накопления $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ в лимфатических узлах в разные временные интервалы

Figure 1. Dynamics of changes in the accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ in the lymph nodes at different time intervals

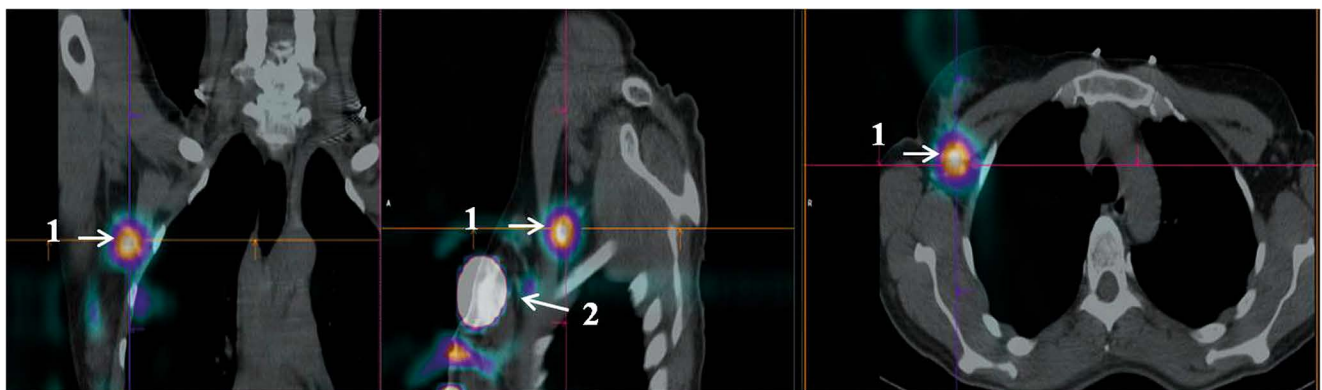


Рисунок 2. Совмещенное ОФЭКТ/КТ исследование больной раком правой молочной железы:

1 – накопление радиофармпрепарата в проекции аксиллярного лимфатического узла; 2 – место инъекции

Figure 2. SPECT/CT examination of the patient with breast cancer:

1 – accumulation of the radiopharmaceutical in the axillary lymph node; 2 – injection site

ность накопления ^{99m}Tc - Al_2O_3 по данным ОФЭКТ – **6,1 [0,5–18,4]**, интраоперационно – **7,2 [1,3–22,1]**. После планового гистологического исследования удаленных лимфатических узлов метастатическое поражение было выявлено у 15 (27,3 %) пациенток, у остальных больных СЛУ были интактны. Чувствительность радионуклидной диагностики СЛУ у больных раком молочной железы с применением ^{99m}Tc - Al_2O_3 составила 94,5 %.

При опухолях гортани и гортаноглотки в 86,7 % случаях визуализировалась односторонняя локализация СЛУ, двухсторонняя локализация была выявлена у 13,3 % больных. В целом аккумуляция РФЛП в лимфатических узлах шеи определялась у 27 пациентов (90 %), в 10 % случаев (3 пациента) СЛУ не визуализировались, идентичные результаты были получены и во время интраоперационной детекции. Всего было выявлено 57 лимфоузлов, медиана количества визуализируемых СЛУ составила **1,5 [0–5]**, интенсивность накопления ^{99m}Tc - Al_2O_3 по данным ОФЭКТ и интраоперационной детекции составило **4,8 [0,7–19,4]** и **6 [1,1–22]** соответственно. После планового гистологического исследования удаленных лимфатических узлов метастатическое поражение было выявлено у 3 пациентов, все пораженные лимфоузлы соответствовали стороне локализации первичной опухоли, этим пациентам впоследствии выполнялась лимфодиссекция, у 48 больных метастатическое поражение СЛУ отсутствовало. Чувствительность метода при использовании в качестве радиофармпрепарата ^{99m}Tc - Al_2O_3 при раке гортани и гортаноглотки составила 90 %.

Несмотря на то, что метод радионуклидной визуализации СЛУ используется уже давно, тем не менее, до сих пор некоторые вопросы остаются спорными. В частности, какой же все-таки лимфатический узел считать сторожевым? Некоторые исследователи определяют СЛУ как первый лимфоузел, который визуализируется на скинтиграммах. Однако доказано, что нередко два лимфатических сосуда берут начало в области первичной опухоли и лимфоотток идет, в итоге, в два разных лимфатических узла. При этом один из двух может определяться на скинтиграммах раньше, чем другой, но это, естественно, не подразумевает, что второй лимфоузел не является сторожевым. Существует также мнение, что сторожевыми лимфатическими узлами следует считать все лимфатические узлы, накапливающие радиоколлоиды, вне зависимости от их удаленности от первичной опухоли [16]. В связи с этим открытым остается вопрос – сколько лимфоузлов следует брать для проведения биопсии при обнаружении нескольких узлов. Считается, что выполнение диагностики СЛУ подразумевает под собой удаление всех лимфатических узлов, получающих прямой дренаж из первичной опухоли, однако на практике это удается не всегда. У пациентов с множественными радиоактивно мечеными узлами часто трудно отличить СЛУ от узлов второго

уровня. При этом считается, что удаление более пяти узлов из аксиллярной области при РМЖ не приводит к заметному улучшению чувствительности метода [17–19]. Поэтому при изучении возможностей коллоидных РФЛП, конечно, необходимо учитывать не только интенсивность их накопления в лимфатических узлах и в целом чувствительность метода, но также и количество визуализируемых лимфоузлов. Возможно, что использование РФЛП, которые накапливаются только в одном лимфоузле, приведет к снижению эффективности оценки состояния регионарного лимфатического коллектора. А перераспределение РФЛП в дистальные лимфатические узлы может приводить к неоправданно большим объемам хирургического вмешательства, и тогда выполнение диагностики СЛУ с целью уменьшения объема операции становится нецелесообразным.

Применение ^{99m}Tc - Al_2O_3 в качестве РФЛП для радионуклидной диагностики СЛУ, на наш взгляд, дает хирургам возможность использовать оптимальное количество лимфатических узлов для адекватной оценки состояния регионарного лимфатического коллектора.

Считается, что примерно у 1–2 % больных РМЖ сигнальный лимфоузел не будет визуализироваться до или во время операции. Причинами могут быть возраст пациента, наличие ожирения или неудачная локализация СЛУ, а также высокий риск метастатического поражения этих лимфоузлов [20, 21]. Можно полагать, что при отсутствии накопления коллоидного РФЛП в изучаемых лимфатических узлах и при обычном строении молочной железы можно ожидать тотальное метастатическое поражение СЛУ. А при проведении диагностики СЛУ у женщин с избыточной жировой тканью в области молочных желез необходимо учитывать возможность получения результатов с низкой чувствительностью. Тем не менее, эти особенности строения молочной железы не считаются ограничением к проведению диагностики СЛУ. В нашем исследовании у 5 женщин с подобным строением молочной железы проблем в визуализации и интраоперационной детекции СЛУ не наблюдалось. Максимальное количество лимфоузлов, которые мы смогли визуализировать у данной когорты пациенток – 4 лимфатических узла у одной больной.

Что касается опухолей гортани и гортаноглотки, мы считаем, что дальнейший набор материала с анализом безрецидивной выживаемости при использовании методики визуализации СЛУ является довольно перспективным направлением. Радионуклидная диагностика СЛУ при злокачественных опухолях головы и шеи в большей степени касается рака полости рта и основная масса исследований посвящена именно этой локализации. Это связано с более агрессивным течением данной патологии, особенностями лимфодренажа и сложностями выявления метастатического поражения регионарных лимфоузлов, особенно на ранних стадиях заболевания. Рак гортани и

гортаноглотки характеризуется меньшим риском метастазирования в лимфатические узлы, однако проблема органосохранных операций при данной локализации стоит довольно остро, в связи с чем достаточно актуальным является развитие направления адекватной оценки распространенности заболевания на дооперационном этапе у таких пациентов [22–24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты демонстрируют, что радионуклидная диагностика СЛУ с применением в качестве радиофармпрепарата ^{99m}Tc - Al_2O_3 характеризуется оптимальным уровнем радиоактивности для детекции лимфатических узлов, как на томосцинтиграммах, так и интраоперационно. Кроме того, использование этого РФЛП позволяет визуализировать максимально возможное количество лимфатических узлов для оценки адекватного объема оперативного вмешательства у больных раком молочной железы, гортани и гортаноглотки. Данный метод целесообразно включать в алгоритм обследования онкологических пациентов при планировании оперативного этапа лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Boada A., Tejera-Vaquero A., Ribero S., Puig S., Moreno-Ramírez D., Quaglini P., Osella-Abate S., Cassoni P., Malvey J., Carreira C., Pigem R., Barreiro-Capurro A., Requena C., Traves V., Manrique-Silva E., Fernández-Orland A., Ferrandiz L., García-Senoia O., Fernández-Figueras M. T., Ferrándiz C., Nagore E. SENTIMEL study group. Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46(2):263–271. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.09.189.
- Ni J. S., Janz T. A., Nguyen S. A., Lentsch E. J. Predictors of occult lymph node metastasis in cutaneous head and neck melanoma. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2019;5(4):200–206. DOI: 10.1016/j.wjorl.2019.02.003.
- Tortorella L., Casarin J., Multinu F., Cappuccio S., McGree M. E., Weaver A. L., Langstraat C. L., Keeney G. L., Kumar A., Melis G. B., Angioni S., Scambia G., Mariani A., Glaser G. E. Sentinel lymph node biopsy with cervical injection of indocyanine green in apparent early-stage endometrial cancer: predictors of unsuccessful mapping. *Gynecologic Oncology*. 2019;155(1):34–38. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.08.008.
- Cabañas R. M. An approach for the treatment of penile cancer. *Cancer*. 1977;39:456–466.
- Krzhevitskii P. I., Novikov S. N., Kanaev S. V., Krivorotko P. V., Popova N. S., Chernaya A. V., Klitcenko O. A. The use of single-photon emission computed tomography-computed tomography in detecting multiple metastatic lymph nodes in patients with breast cancer. *Nuclear Medicine Communications*. 2019;40(2):169–174. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000954.
- Persico M. G., Marengo M., De Matteis G., Manfrinato G., Cavenaghi G., Sgarella A., Aprile C., Lodola L. ^{99m}Tc - ^{68}Ga -ICG-Labelled Macroaggregates and Nanocolloids of Human Serum Albumin: Synthesis Procedures of a Trimodal Imaging Agent Using Commercial Kits. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2020;2020:1–11. DOI: 10.1155/2020/3629705.
- Чернов В. И., Афанасьев С. Г., Синилкин А. А., Тицкая А. А., Августиневич А. В. Радионуклидные методы исследования в выявлении «Сторожевых» лимфатических узлов. *Сибирский онкологический журнал*. 2008;28(4):5–10.
- Чернов В. И., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В., Тицкая А. А., Коди-на Г. Е., Малышева А. О., Клементьева О. Е., Таратоненкова Н. А., Лишманов Ю. Б. Экспериментальное изучение возможности использования ^{99m}Tc -нанотеха для визуализации лимфатических узлов. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2011;56(1):36–42.
- Sadkin V., Skuridin V., Nesterov E., Stasyuk E., Rogov A., Varlamova N., Zelchan R. ^{99m}Tc -labeled nanocolloid drugs: development methods. *Scientific Reports*. 2020;10(1):14013. DOI: 10.1038/s41598-020-70991-2.
- Скуридин В. С., Стасюк Е. С., Варламова В. Н., Рогов А. С., Садкин В. Л., Нестеров Е. А. Получение нового нанокolloидного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия. *Известия Томского политехнического университета*. 2013;323(3):33–37.
- Варламова Н. В., Скуридин В. С., Нестеров Е. А., Ларионова Л. А., Чернов В. И. Исследование кумулятивных свойств радиофармпрепарата «Нанокolloид, ^{99m}Tc - Al_2O_3 » на крысах. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2015;13(2):40–44.
- Варламова Н. В., Стасюк Е. С., Тицкая А. А., Синилкин И. Г., Ларионова Л. А., Шерстобоев Е. Ю., Трофимова Е. С., Лигачева А. А., Скуридин В. С. Изучение аллергизирующих свойств радиофармпрепарата «Нанокolloид, ^{99m}Tc - Al_2O_3 » в эксперименте. *Современные технологии в медицине*. 2015;4:72–77. DOI: 10.17691/stm2015.7.4.09.
- Варламова Н. В., Скуридин В. С., Нестеров Е. А., Чернов В. И., Тицкая А. А. Исследование острой токсичности нового радиофармацевтического препарата «Нанокolloид, ^{99m}Tc - Al_2O_3 » для диагностики в онкологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(6):26–29. DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-6-26-29.
- Скуридин В. С., Чернов В. И., Варламова Н. В., Нестеров Е. А., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В. Исследование функциональной пригодности радиофармпрепарата «Нанокolloид, ^{99m}Tc - Al_2O_3 » для скинтиграфического и интраоперационного выявления «сторожевых» лимфатических узлов. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2015;3:76–80.
- Chernov V., Titskaya A., Sinilkin I., Zelchan R., Varlamova N. Possibility to Use the Radiopharmaceutical Based on the Gamma-Aluminum Oxide Labeled with ^{99m}Tc to Identify Sentinel Lymph Nodes in the Experiment. *Advanced Materials Research*. 2015;1084:443–446. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1084.443.
- Uren R. F., Howman-Giles R. B., Chung D., Thompson J. F. Role of lymphoscintigraphy for selective sentinel lymphadenectomy. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2005;127:15–38. DOI: 10.1007/0-387-23604-x_2.
- Ban E. J., Lee J. S., Koo J. S., Park S., Kim S. I., Park B. W. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in T1-2 breast cancer? *Journal of Breast Cancer*. 2011;14:296–300. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.4.296.
- Schuman S., Walker G., Avisar E. Processing sentinel nodes in breast cancer: when and how many? *The Archives of Surgery*. 2011;146:389–393. DOI: 10.1001/archsurg.2011.29.
- Uren R. F., Howman-Giles R., Chung D. K. V., Spillane A. J., Noushi F., Gillett D., Gluch L., Mak C., West R., Briody J., Carmalt H. SPECT/CT scans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast*. 2012;21:480–486. DOI: 10.1016/j.breast.2011.11.007.
- Brenot-Rossi I., Houvenaeghel G., Jacquemier J., Bardou V. J., Martino M., Hassan-Sebbag N., Pasquier J. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44:1232–1237.
- Cheng G., Kurita G., Kurita S., Torigian D. A., Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011;38:562–575. DOI: 10.1007/s00259-010-1577-z.
- Lawson G., Matar N., Nollevaux M. C., Jamart J., Krug B., Delos M., Remacle M., Borghet T. V. Reliability of sentinel node technique in

the treatment of N0 supraglottic laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2010;120:2213–2217. DOI: 10.1002/lary.21131.

23. De Veij Mestdag P.D., Schreuder W.H., Vogel W.V., Donswijk M.L., van Werkhoven E., van der Wal J.E., Dirven R., Karakulukcu B., Sonke J.J., van den Brekel M.W.M., Marijnen C.A.M., Al-Mamgani A. Mapping of sentinel lymph node drainage using SPECT/CT to tailor elective nodal irradiation in head and neck cancer patients (SUSPECT-2): a single-center prospective trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1110. DOI: 10.1186/s12885-019-6331-8.
24. Yoshimoto S., Hasegawa Y., Matsuzuka T., Shiotani A., Takahashi K., Kohno N., Yoshida T., Kitano H. Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study of 177 patients in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(1):65–70. DOI: 10.1016/j.anl.2011.03.002.

REFERENCES

1. Boada A., Tejera-Vaquero A., Ribero S., Puig S., Moreno-Ramírez D., Quagliano P., Osella-Abate S., Cassoni P., Malvey J., Carreira C., Pigem R., Barreiro-Capurro A., Requena C., Traves V., Manrique-Silva E., Fernández-Orland A., Ferrandiz L., García-Senoisai O., Fernández-Figueras M. T., Ferrándiz C., Nagore E. SENTIMEL study group. Factors associated with sentinel lymph node status and prognostic role of completion lymph node dissection for thick melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46(2):263–271. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.09.189.
2. Ni J. S., Janz T. A., Nguyen S. A., Lentsch E. J. Predictors of occult lymph node metastasis in cutaneous head and neck melanoma. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2019;5(4):200–206. DOI: 10.1016/j.wjorl.2019.02.003.
3. Tortorella L., Casarin J., Multinu F., Cappuccio S., McGree M.E., Weaver A. L., Langstraat C. L., Keeney G. L., Kumar A., Melis G. B., Angioni S., Scambia G., Mariani A., Glaser G. E. Sentinel lymph node biopsy with cervical injection of indocyanine green in apparent early-stage endometrial cancer: predictors of unsuccessful mapping. *Gynecologic Oncology*. 2019;155(1):34–38. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.08.008.
4. Cabañas R. M. An approach for the treatment of penile cancer. *Cancer*. 1977;39:456–466.
5. Krzhivitskii P. I., Novikov S. N., Kanaev S. V., Krivorotko P. V., Popova N. S., Chernaya A. V., Klitchenko O. A. The use of single-photon emission computed tomography-computed tomography in detecting multiple metastatic lymph nodes in patients with breast cancer. *Nuclear Medicine Communications*. 2019;40(2):169–174. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000954.
6. Persico M. G., Marengo M., De Matteis G., Manfrinato G., Cavenaghi G., Sgarella A., Aprile C., Lodola L. ^{99m}Tc - ^{68}Ga -ICG-Labelled Macroaggregates and Nanocolloids of Human Serum Albumin: Synthesis Procedures of a Trimodal Imaging Agent Using Commercial Kits. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2020;2020:1–11. DOI: 10.1155/2020/3629705.
7. Chernov V. I., Afanas'ev S. G., Sinilkin A. A., Tickaya A. A., Avgustinovich A. V. Radionuclide research methods in identifying "sentinel" lymph nodes. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008;28(4):5–10. (In Russ.)
8. Chernov V. I., Sinilkin I. G., Zel'chan R. V., Tickaya A. A., Kodina G. E., Malysheva A. O., Klement'eva O. E., Taratonenkova N. A., Lishmanov Yu. B. Experimental study of the possibility of using ^{99m}Tc -nanotech for visualization of lymph nodes. *Meditsinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'*. 2011;56(1):36–42. (In Russ.)
9. Sadkin V., Skuridin V., Nesterov E., Stasyuk E., Rogov A., Varlamova N., Zelchan R. ^{99m}Tc -labeled nanocolloid drugs: development methods. *Scientific Reports*. 2020;10(1):14013. DOI: 10.1038/s41598-020-70991-2.
10. Skuridin V. S., Stasyuk E. S., Varlamova V. N., Rogov A. S., Sadkin V. L., Nesterov E. A. Obtaining a new nanocolloidal radiopharmaceutical based on aluminum oxide. *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta*. 2013;323(3):33–37. (In Russ.)
11. Varlamova N. V., Skuridin V. S., Nesterov E. A., Larionova L. A., Chernov V. I. Study of the cumulative properties of the radiopharmaceutical "Nanocolloid, $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ " on rats. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina*. 2015;13(2):40–44. (In Russ.)
12. Varlamova N. V., Stasyuk E. S., Tickaya A. A., Sinilkin I. G., Larionova L. A., Sherstoboev E. Yu., Trofimova E. S., Ligacheva A. A., Skuridin V. S. Study of the allergenic properties of the radiopharmaceutical "Nanocolloid, $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ " in the experiment. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2015;4:72–77. (In Russ.) DOI: 10.17691/stm2015.7.4.09.
13. Varlamova N. V., Skuridin V. S., Nesterov E. A., Chernov V. I., Tickaya A. A. Acute toxicity study of a new radiopharmaceutical "Nanocolloid, $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ " for diagnostics in oncology. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015;78(6):26–29. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2015-78-6-26-29.
14. Skuridin V. S., Chernov V. I., Varlamova N. V., Nesterov E. A., Sinilkin I. G., Zel'chan R. V. Study of the functional suitability of the "Nanocolloid, $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ " radiopharmaceutical for scintigraphic and intraoperative detection of sentinel lymph nodes. *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya*. 2015;3:76–80. (In Russ.)
15. Chernov V., Titskaya A., Sinilkin I., Zelchan R., Varlamova N. Possibility to Use the Radiopharmaceutical Based on the Gamma-Aluminum Oxide Labeled with ^{99m}Tc to Identify Sentinel Lymph Nodes in the Experiment. *Advanced Materials Research*. 2015;1084:443–446. DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.1084.443.
16. Uren R. F., Howman-Giles R. B., Chung D., Thompson J. F. Role of lymphoscintigraphy for selective sentinel lymphadenectomy. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2005;127:15–38. DOI: 10.1007/0-387-23604-x_2.
17. Ban E. J., Lee J. S., Koo J. S., Park S., Kim S. I., Park B. W. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in T1-2 breast cancer? *Journal of Breast Cancer*. 2011;14:296–300. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.4.296.
18. Schuman S., Walker G., Avisar E. Processing sentinel nodes in breast cancer: when and how many? *The Archives of Surgery*. 2011;146:389–393. DOI: 10.1001/archsurg.2011.29.
19. Uren R. F., Howman-Giles R., Chung D. K. V., Spillane A. J., Noushi F., Gillett D., Gluch L., Mak C., West R., Briody J., Carmalt H. SPECT/CT scans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast*. 2012;21:480–486. DOI: 10.1016/j.breast.2011.11.007.
20. Brenot-Rossi I., Houvenaeghel G., Jacquemier J., Bardou V. J., Martino M., Hassan-Sebbag N., Pasquier J. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44:1232–1237.
21. Cheng G., Kurita G., Kurita S., Torigian D. A., Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011;38:562–575. DOI: 10.1007/s00259-010-1577-z.
22. Lawson G., Matar N., Nollevaux M. C., Jamart J., Krug B., Delos M., Remacle M., Borghet T. V. Reliability of sentinel node technique in the treatment of N0 supraglottic laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2010;120:2213–2217. DOI: 10.1002/lary.21131.
23. De Veij Mestdag P.D., Schreuder W.H., Vogel W.V., Donswijk M. L., van Werkhoven E., van der Wal J. E., Dirven R., Karakulukcu B., Sonke J. J., van den Brekel M. W. M., Marijnen C. A. M., Al-Mamgani A. Mapping of sentinel lymph node drainage using SPECT/CT to tailor elective nodal irradiation in head and neck cancer patients (SUSPECT-2): a single-center prospective trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1110. DOI: 10.1186/s12885-019-6331-8.
24. Yoshimoto S., Hasegawa Y., Matsuzuka T., Shiotani A., Takahashi K., Kohno N., Yoshida T., Kitano H. Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study of 177 patients in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(1):65–70. DOI: 10.1016/j.anl.2011.03.002.