

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი



დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა
კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

მარიამ თევზაძე

**„ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანების რადიონუკლიდური
დიაგნოსტიკა ძუძუს კიბოს მქონე ქალებში“**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარდგენილი
სადისერტაციო ნაშრომი

სამეცნიერო ხალმმდვანელი პროფ. **სოფიო კახაძე**
ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის
ფაკულტეტის პროფესორი, მედიცინის
მეცნიერებათა დოქტორი.

თბილისი

2023

1.2 აბსტრაქტი

შესავალი

მთელ მსოფლიოში ძუძუს კიბო, ქალთა პოპულაციაში ონკოლოგიურ დაავადებს შორის პირველ ადგილზეა (30%), ძუძუს კიბო ახასიათებს სწრაფი პროგრესირება და მეტასტაზების გავრცელება სხვადასხვა ორგანოში, კერძოდ: თავის ტვინიში, ღვიძლში, ყველაზე ხშირად ზიანდება ძვლოვანი სისტემა (75%). ძვლის მეტასტაზები მათი ანატომიური სტრუქტურის და მეტაბოლური ხასიათის მიხედვით განსხვავებულია, გვხვდება როგორც ოსტეობლასტური, ოსტეოლიტიური ან შერეული ხასიათის. მათი რადიოლოგიური ვიზუალიზაცია განსხვავებულია, რაც ადრეული დიაგნოსტიკის სირთულეს წარმოადგენს. ადრეული დიაგნოსტიკა კი მნიშვნელოვანია დაავადების სტადირების, მისი პროგნოზის და მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრისათვის. სადღეისოდ მნიშვნელოვანი საკითხია რადიონუკლიდური კვლევის სადიაგნოსტიკო უპირატესობების განსაზღვრა ძუძუ კიბოს მქონე პაციენტებში ძვლის მეტასტაზურ დაზიანებათა დიაგნოსტიკის კუთხით.

მასალა და მეთოდები

ნაშრომს საფუძვლად უდევს თოდუას კლინიკის რადიონუკლიდური განყოფილების, ბირთვული მედიცინის დეპარტამენტის 2017 -2023 წლებში გამოკვლეული ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების კვლევის შედეგები.

კვლევაში ჩართული იყო 149 პაციენტი, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ ძვლის სცინტიგრაფიული კვლევა Tc99 MDP (ტეჰნეციუმ 99 მეთილ-დიფოსფონატი). ჩვენს მიერ, შერჩეული იქნა 106 პაციენტი, რომელთაც ძვლის სკანირებით დიაგნოსტირებული ჰქონდათ ძვლოვანი სისტემის საეჭვო ან უკვე დადასტურებული მეტასტაზური

დაზიანება. დიაგნოსტიკის სრულყოფის (რისკ-ორგანოთა შეფასების ან და ძვლის დიაგნოსტიკის) მიზნით ენიშნებოდათ დამატებითი რადიოლოგიური (კტ, მრტ) და რადიონუკლიდური კვლევები, პოზიტრონულ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (პეტ/კტ) (FDG PET/CT). შედარებისთვის კვლევები ტარდებოდა ყველაზე მცირე ერთი კვირის და ყველაზე დიდი ერთი თვის ინტერვალით.

კვლევის შედეგები

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევით შერჩეული იქნა 149 პაციენტი, რომელთაც 2017-2023 წლებში დაუდგინდათ ძუძუს კიბოს დიაგნოზი. აღნიშნულ პაციენტებში განხილული იქნა ჩონჩხის სცინტიგრაფიული კვლევის შედეგები.

ჩატარებული კვლევის შედეგად, ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანება აღმოჩნდა 149 პაციენტიდან 106 შემთხვევაში (71%), ხოლო ნორმალური ძვლის გამოსახულება დანარჩენ 43 (29%) პაციენტთან იქნა გამოვლენილი. მოლეკულური ფორმა ლუმინალ -A 149 პაციენტიდან -104 (70%) შემთხვევაში გამოვლინდა, მათგან ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანება აღმოჩნდა 75 (72%) პაციენტთან. ლუმინალ- B 149 პაციენტიდან 45 (30%) შემთხვევაში გამოვლინდა, მათგან ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანება 12 (26%) შემთხვევაში იქნა ნანახი.

ჩონჩხის სკანირება თავის მაღალი მგრძნობელობიდან (სენსიტიურობა 92%-სპეციფიურობა 88%) გამომდინარე რჩება პირველი რიგის შერჩევის კვლევის მეთოდად ონკოლოგიური პაციენტებში. ძვლის სკანირება მაღალინფორმატიულია ძვლის მეტაბოლურ ცვლილებასთან მიმართებაში (მათ შორის არაონკოლოგიური ხასიათის).

კტ და მეტ კვლევები ძვლოვანი სისტემის ინტერპრეტაციის კუთხით წარმოადგენს დამატებით სადიაგნოსტიკო კვლევის მეთოდებს. პეტ/კტ კვლევა მეტად სპეციფიურია მეტასტაზური პროცესის სადიაგნოსტიკოდ ვიდრე ძვლის სკანირება. პეტ/კტ კვლევის უპირატესობა მდგომარეობს მის ონკოსპეციფიურობაში.

1.2 Abstract

Introduction

All over the world, breast cancer ranks first among oncological diseases in the female population (30%). Breast cancer is characterized progression and the spread of metastases in various organs: brain, liver, bone system is most often affected (75%). Bone metastases are different according to their anatomical structure and metabolic nature. Occurs as osteoblastic, osteolytic or mixed.

Their radiological imaging is different, which makes early diagnosis difficult. Early diagnosis is important for determining the stage of the disease, its prognosis and treatment tactics.

Material and methods

The study is based of Radionuclide Department of Todua Clinic breast cancer patients examined in the years 2017-2023. The study included 149 patients who underwent Tc99 MDP (technetium 99 methyl-diphosphonate) bone scintigraphy, 106 patients were selected, who were diagnosed with suspected or already confirmed metastatic lesions of the bone system by bone scan. Additional radiological (CT, MRI) and radionuclide studies, positron-emission computed tomography (PET/CT) (FDG PET/CT) were indicated to complete the diagnosis (risk-organ assessment or bone diagnosis). For comparison, studies were conducted at intervals of as little as one week and as long as one month.

Results

149 patients who were diagnosed with breast cancer in 2017-2023 were selected according to our study. The results of scintigraphic examination of the skeleton were discussed in the mentioned patients.

As a result of the study, the metastatic lesion of the bone system was found in 106 cases out of 149 patients (71%), and the normal bone image was detected in the remaining 43 (29%) patients. In our study, Luminal-A was detected in 104 cases (70%) out of 149 patients, of which the bone system Metastatic lesions were found in 75 (72%) patients.

Luminal-B was detected in 45 (30%) of 149 patients, of which metastatic lesions of the bone system were seen in 12 (26%) cases.

Skeletal scanning remains the first-line screening method in oncology patients. Due to its high sensitivity (sensitivity 92%-specificity 88%), Bone scan is highly informative regarding metabolic bone changes (including non-oncological ones). CT and more studies in terms of interpretation of the skeletal system are additional diagnostic research methods. PET/CT scan is more specific for diagnosing metastatic process than bone scan. The advantage of PET/CT research lies in its more oncospecificity.

1.3 სარჩევი

1. საწყისი ნაწილი.....	1-5
2. ძირითადი ნაწილი.....	7-106
2.1 შესავალი.....	7-10
2.2 ლიტერატურული მიმოხილვა.....	12-58
2.3 კვლევის მეთოდოლოგია.....	59-73
2.4 საკუთარი კვლევის შედეგები.....	74-101
2.5 შედეგების განხილვა.....	102-106
3. დასკვნითი ნაწილი.....	107-125
3.1 ბიბლიოგრაფია.....	109-125

1.5 აბრევიატურების ჩამონათვალი

SPECT/CT -ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია-

CT -კომპიუტერული ტომოგრაფია

MRI -მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფია

Tc99- ტეჰნეციუმ 99

FDG- ფლუოროდეზოქსიგლუკოზა

PET/CT- პოზიტრონულ- ემისიული ტომოგრაფია

Grade- G გრეიდი

BS- ძვლის სკანირება

2.1 შესავალი

მთელ მსოფლიოში ძუძუს კიბო, ქალთა პოპულაციაში ონკოლოგიურ დაავადებებს შორის პირველ ადგილზეა (30%), ყოველწლიურად შემთხვევათა რაოდენობა მზარდია. ძუძუს კიბოს ახასიათებს სწრაფი პროგრესირება და მეტასტაზების გავრცელება სხვადასხვა ორგანოში, კერძოდ: ფილტვში, თავის ტვინში, ღვიძლში, ყველაზე ხშირად ზიანდება ძვლოვანი სისტემა (75%). ძუძუს კიბოს სხვადასხვა მორფოლოგიური ფორმებისას ძვლის დაზიანების სიხშირე განსხვავებულია. ძუძუს კიბოს ჰორმონოპოზიტიური მორფოლოგიური ფორმა საკმაოდ ხშირად გვხვდება (90%) (ლუმინალA ლუმინალB). იგი ყველაზე ხშირად აზიანებს ძვლოვან სისტემას. განასხვავებენ ასევე ჰორმონონეგატიური ე.წ ტრიპლ-ნეგატიური ფორმებში სადაც ძვლის მეტასტაზური დაზიანება შედარებით იშვიათად (4,9%) გვხვდება [1,2].

ძვლის მეტასტაზები მათი ანატომიური სტრუქტურის და მეტაბოლური ხასიათის მიხედვით განსხვავებულია. გვხვდება როგორც ოსტეობლასტური, ოსტეოლიტიური ისე შერეული ხასიათის. მათი რადიოლოგიური ვიზუალიზაცია განსხვავებულია, რაც ადრეული დიაგნოსტიკის სირთულეს წარმოადგენს. ძვლის მეტასტაზური დაზიანების ადრეული დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვანია დაავადების სტადირების, მისი პროგნოზის და მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრისათვის [3].

სარძევე ჯირკვლის კიბოს სადიაგნოსტიკოდ მნიშვნელოვანია ჩატარდეს მთელი რიგი რადიოლოგიური და რადიონუკლიდური კვლევები, (ულტრაბგერითი კვლევა, რენტგენოგრაფია, კომპიუტერული ტომოგრაფია, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, რადიონუკლიდური კვლევის მეთოდები ოსტეოსცინტიგრაფია, პოზიტრონ-ემისიული ტომოგრაფია), რომელიც მნიშვნელოვანია დაავადების მკურნალობის ტაქტიკის განსაზღვრისათვის [4,5].

ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზურ დაზიანებათა ადრეულ დიაგნოსტიკაში მნიშვნელოვანია ბირთვული მედიცინის როლი. ძვლის სკანირება ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (SPECT/CT) და პოზიტრონ-ემისიული ტომოგრაფია (PET/CT). მათი დიაგნოსტიკური უპირატესობის განსაზღვრა ძალზე მნიშვნელოვანია სხვადასხვა ტიპის (ოსტეობლასტური, ოსტეოლიტიური, შერეული) მეტასტაზური დაზიანების გამოვლენის კუთხით და ბოლო ათწლეულების გამოწვევას წარმოადგენს [6].

ოსტეოსცინტიგრაფია წარმოადგენს ძვლოვანი სისტემის დიაგნოსტიკის რადიონუკლიდური კვლევის მეთოდს, რომელიც დაფუძნებულია რადიოფარმპრეპარატის Technetium-99 methil-diphosphonate (Tc99 MDP) ინტრავენური ინექციის შემდგომ ძვლოვანი ქსოვილის ნივთიერებათა ცვლის აქტივობის შეფასებაზე, გამა-კამერის საშუალებით. მისი უპირატესობაა გამოავლინოს ძვლის პათოლოგია, ანატომიურად თვალხილულ სტრუქტურულ დაზიანებამდე. სცინტიგრაფიული კვლევის გაფართოვებულ შესაძლებლობას წარმოადგენს ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (SPECT 3D) რეჟიმი, რომელიც უფრო დეტალურ ინფორმაციას გვაწვდის (სამ განზომილებიანი რეჟიმში), პათოლოგიური კერის ზუსტი ლოკალიზაციის და აქედან გამომდინარე ხასიათის და შესახებ [7].

პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია (პეტ) კვლევის მეთოდია, რომელიც დაფუძნებულია -რადიოაქტიული ფტორით მონიშნული გლუკოზის (Fluorodeoxyglucose -F-18) ინტრავენური ინექციის შემდგომ ძვლოვანი ქსოვილის მეტაბოლური აქტივობის განსაზღვრაზე. აღნიშნული კვლევა იძლევა საშუალებას შევაფასოდ არა მარტო ძვლოვანი სისტემა არამედ სხვა ორგანოები, მათში პათოლოგიური პროცესის გავრცელება [8].

ბოლო წლებში პეტ/კტ კვლევის აქტიურმა დანერგვამ სადიაგნოსტიკო სივრცეში, მისი პრაქტიკული ღირებულება მეტად გამოავლინა ძვლოვანი სისტემის დიაგნოსტიკის კუთხით, რაც მეცნიერულად ჯერ კიდევ დავის საგანია. მსოფლიოში ჩატარებულია რიგი კვლევები, რომელიც ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგს გვაძლევს პეტ/კტ და ძვლოვანი

სისტემის სცინტიგრაფიული კვლევის დიაგნოსტიკის უპირატესობის კუთხით [9,10].

კვლევის მიზანი და ამოცანები

ჩვენ მიზნად დავისახეთ, ძვლის მეტასტაზური დაზიანების დიაგნოსტიკის სრულყოფა, ამისათვის შევაფასეთ ძვლის სკანირების (Bone scan- Tc99MDP) შესაძლებლობები სხვა რადიოლოგიურ (კტ, მრტ და რენტგენოლოგიური) და რადიონუკლიდურ (პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიის (PET/CT 18F-FDG)) კვლევებთან მიმართებაში.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახულია შემდეგი ამოცანები:

- ძვლის სკანირების შესაძლებლობების შესწავლა ჩონჩხის მეტასტაზური დაზიანებისას მგრძნობელობა და სპეციფიურობის გამოვლენა
- ძვლის სკანირების და რადიოლოგიური კვლევების შედარებითი დახასიათება, ძვლის მეტასტაზური დაზიანების დიაგნოსტიკაში
- ჰორმონოპოზიტიური ძუძუს კიბოს მოლეკულური ქვეტიპებში ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანების სიხშირის გამოვლენა
- უჯრედთა სხვადასხვა მორფოლოგიური (G1, G2, G3) ფორმებში ძვლის მეტასტაზური დაზიანების სიხშირის გამოვლენა და პროგნოზის განსაზღვრა
- პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიის შესაძლებლობების განსაზღვრა ძვლოვანი სისტემის დიაგნოსტიკის კუთხით

მეცნიერული სიახლე

რადიონუკლიდური ძვლის სცინტიგრაფიული (Bone scan Tc99MDP) ფოტონ -ემისიული კომპიუტერულ ტომოგრაფიის (SPECT/CT) და პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიის (18F-FDG PET/CT) შესაძლებლობების გამოვლენა ძვლის მეტასტაზურ დაზიანებათა დიაგნოსტიკაში და ასევე რადიოლოგიური კვლევების როლის შესწავლა მეტასტაზურ დაზიანებათა დიაგნოსტიკაში. ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანების სიხშირის გამოვლენა მოლეკულურ ქვეტიპებში. ძუძუს კიბოს მორფოლოგიურ ფორმებში (გრეიდის მიხედვით) ძვლის დაზიანების სიხშირის გამოვლენა.

ამის საფუძველზე ჩამოყალიბდება და შემუშავებული იქნება მეტასტაზური დაზიანების რისკის მქონე პაციენტთა კვლევის ალგორითმი, ჩამოყალიბებული იქნება ძვლებში მეტასტაზურ დაზიანებათა დინამიკაში მკურნალობის შემდგომ შეფასების კრიტერიუმები. ჩამოყალიბდება მეტასტაზური დაზიანების მკურნალობის ეფექტურობის შეფასების კრიტერიუმები.

კომპლექსური კლინიკო-რადიოლოგიური და მორფოლოგიური კვლევის მონაცემების ღრმა ანალიზის საფუძველზე შემუშავებული იქნება ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანების ადრეული დიაგნოსტიკა.

დისერტაციის დაცვაზე გასატანი ძირითადი დებულებები

1. ძვლის სკანირების შესაძლებლობების შეფასება დამატებითი რეჟიმის, ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფიის (SPECT/CT) გამოყენებით.
2. პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია- პერსპექტიული დიაგნოსტიკური მიმართულება ონკოდიაგნოსტიკაში, მისი მაღალი სენსიტიურობა სტანდარტული სცინტიგრაფიულ კვლევასთან მიმართებაში, პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიის-უპირატესობა ძვლოვანი სისტემის დაზიანების დიაგნოსტიკაში, ძვლის სკანირებასთან შედარებით;

3. პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიის-უპირატესობა ძვლოვანი სისტემის დიაგნოსტიკისას რადიოლოგიური (მრტ, კტ, რენტგენოლოგიური) კვლევებთან მიმართებაში.

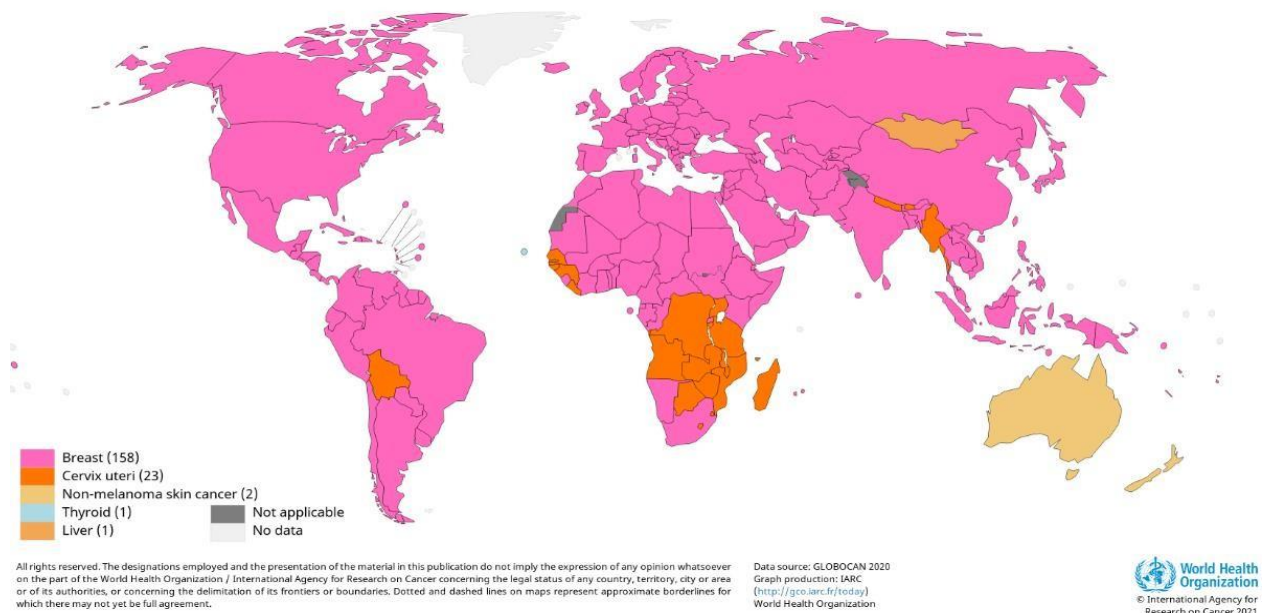
კვლევის პრაქტიკული მნიშვნელობა

ონკოლოგიური დაავადებების აღმოჩენა და მისი სტადირება ძალიან მნიშვნელოვანია. სწორედ იმ სადიაგნოსტიკო კვლევების დანიშვნა, რომლიც ყველაზე ადრეულად ასახავს ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზურ დაზიანებას და შემდგომი ხასიათის ცვლილებებს ძალზე პრიორიტეტულ საკითხს წარმოადგენს. შესაბამისი სადიაგნოსტიკო კვლევის დანიშვნა მნიშვნელოვანი ნაბიჯია არა მხოლოდ ძვლის დაზიანების ადრეულ გამოვლინებაში, არამედ შემდგომ მკურნალობის ფონზე დინამიურ დაკვირვებაში. რაც საფუძველს ჩაუყრის ინფორმაციას, ონკოლოგიურ დაავადებათა დიაგნოსტიკის შესახებ და იქნება მეცნიერულად დასაბუთებული და დამუშავებული.

2.2 ლიტერატურის მიმოხილვა

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული მონაცემებით, ავთვისებიან სიმსივნეებს სიკვდილიანობის მიზეზთა შორის მეორე ადგილი უკავია. ქალთა პოპულაციაში ონკოლოგიურ დაავადებებში სარძევე ჯირკვლის კიბო პირველ ადგილზეა (30%). 2020 წლის მონაცემებით მსოფლიოში კიბოს 2.3 მილიონი ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა, ძუძუს კიბო ყველა ქვეყნის პრობლემას წარმოადგენს პროცენტული მაჩვენებლის მიხედვით ევროპა-23.4%, ამერიკა 21.0%, აზია- 48.4%, აფრიკის კონტინენტი 5.8%; ოკეანეთი 1.4%. იგი ყველა ასაკობრივ კატეგორიაში გვხვდება, პუბერტული ასაკის შემდგომ პერიოდში და ასაკთან ერთად მისი განვითარების რისკი მატულობს [10]

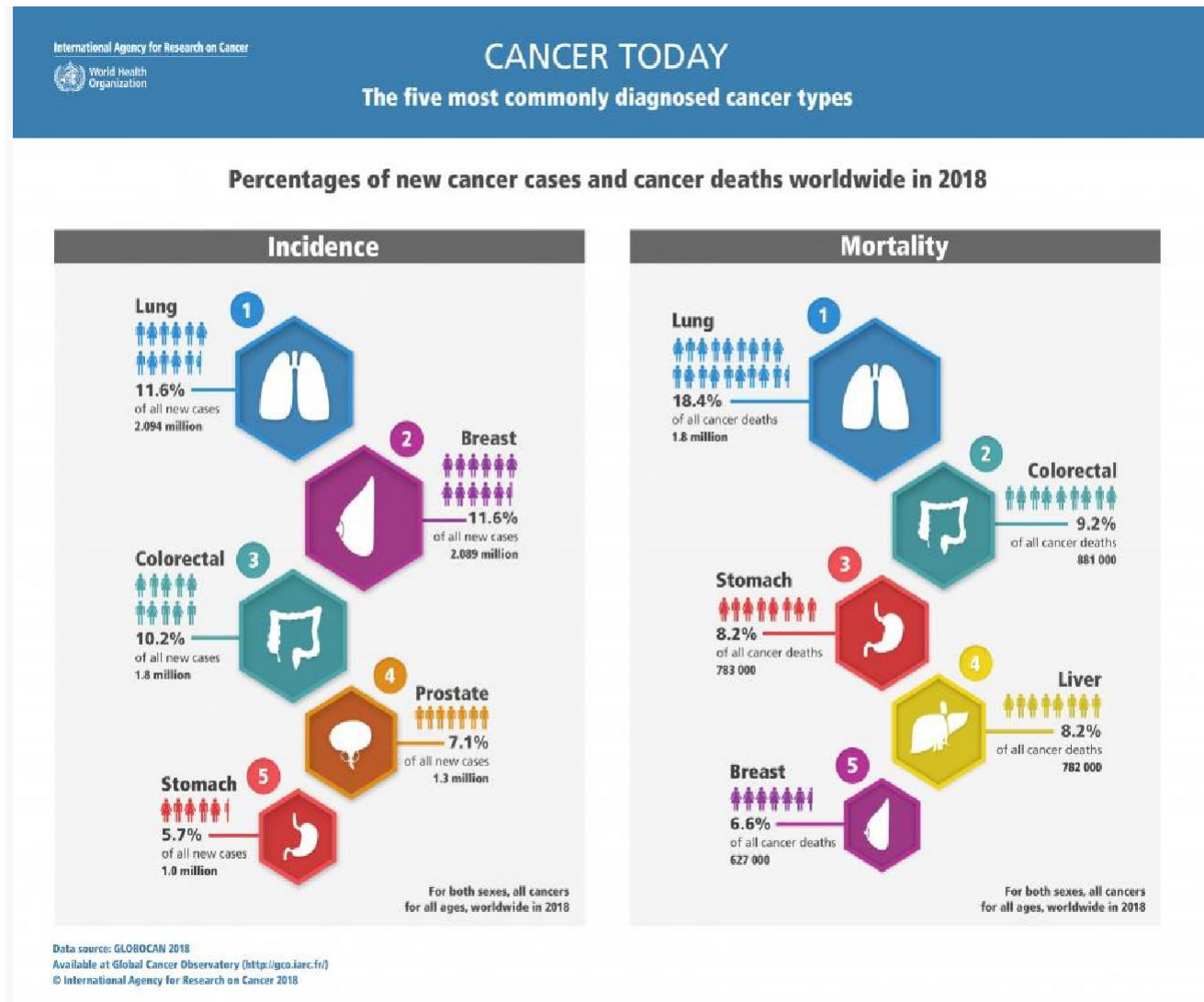
Top cancer per country, estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, females, all ages



სურ 1. მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის (ჯანმო) მიერ 2020 წელს მოწოდებული კიბოს სტატისტიკური მაჩვენებელი ქალთა პოპულაციაში, ქვეყნების მიხედვით

ძუძუს კიბოთი გარდაცვლილთა რაოდენობა გლობალურად 685,000 აღწევს. მსოფლიოში კი 7.8 მილიონი ქალი ცხოვრობს ამ დაავადებასთან ერთად. მიუხედავად

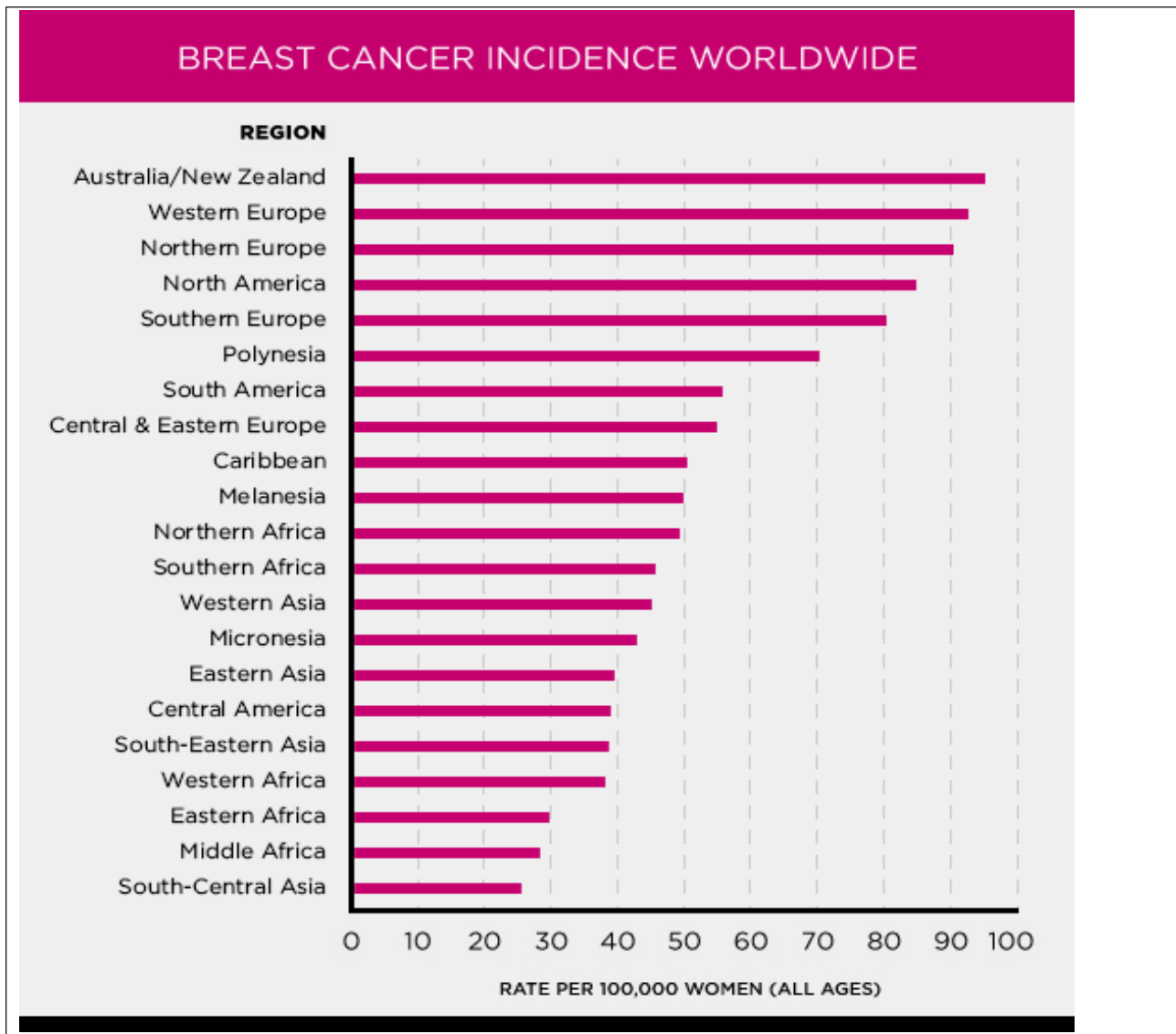
იმისა, რომ ძუძუს კიბოს მაჩვენებლები უფრო მაღალია განვითარებულ ქვეყნებში, გლობალური მაჩვენებლები იზრდება თითქმის ყველა რეგიონში. ძუძუს კიბოთი გარდაცვალების დაახლოებით 90% დაკავშირებულია დაავადების რეციდივთან ან მეტასტაზური დაზიანებით გამოწვეულ დაავადების გართულებებთან [11].



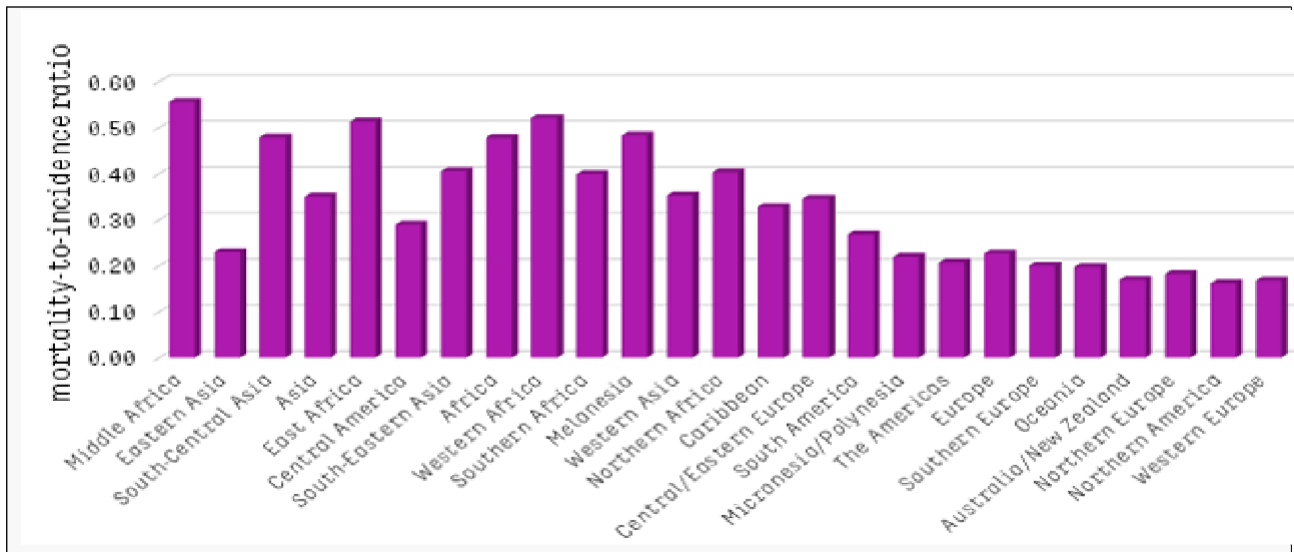
სურ 2. ხუთი ყველაზე ხშირად დიაგნოსტირებული კიბო, შემთხვევების რაოდენობა დასიკვდილიანობა მსოფლიოში

საქართველოს ჯანდაცვის სამინისტროს ოფიციალური მონაცემებით (2018წ), საქართველოში 1.600 ახალი შემთხვევა დაფიქსირდა. მათ შორის ყველაზე ხშირად დაავადების II,III,IV სტადიაზე. ძუძუს კიბოს სიცოცხლის ხანგრძლივობით

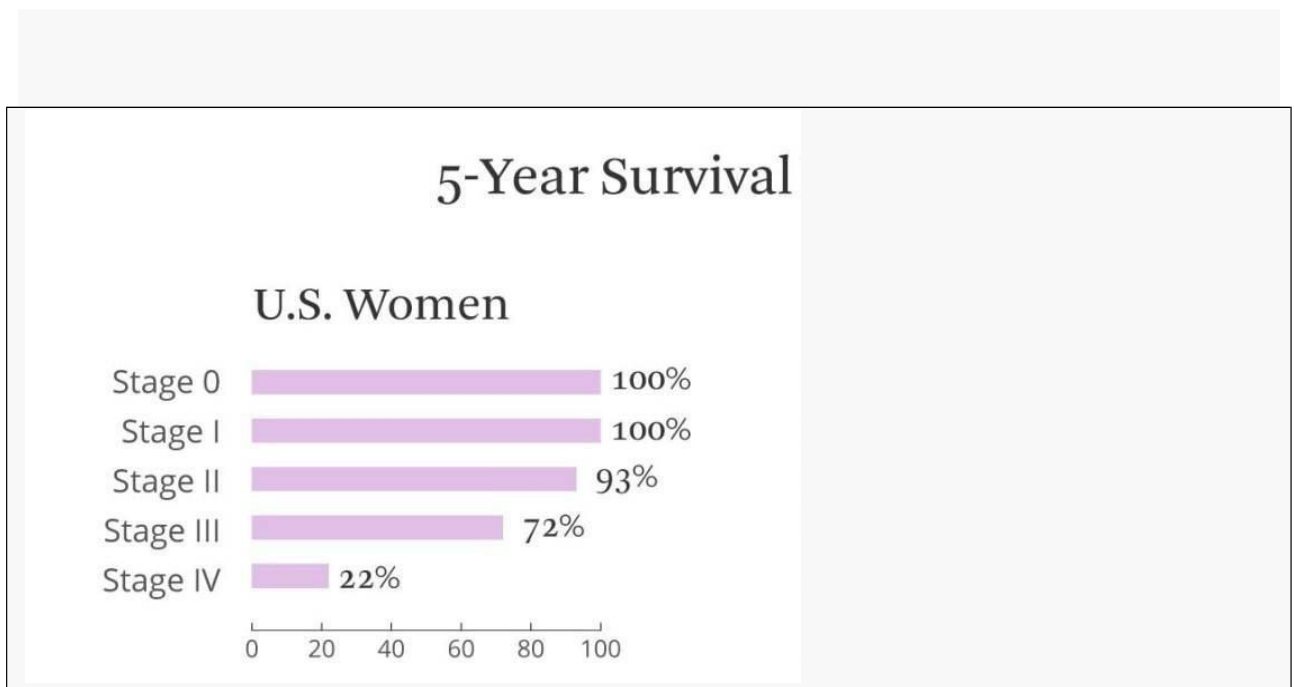
და გადარჩენადობის გასაუმჯობესებლად, დაავადების ადრეული გამოვლენა გადამწყვეტ როლს ასრულებს. ადრეული გამოვლენა კი შესაძლებელია მხოლოდ ძუძუს კიბოს სკრინინგის საშუალებით. ამიტომ დიაგნოსტიკური ტაქტიკის შემუშავება და შესრულება ფუნდამენტურად მნიშვნელოვანი საკითხია [12,13].



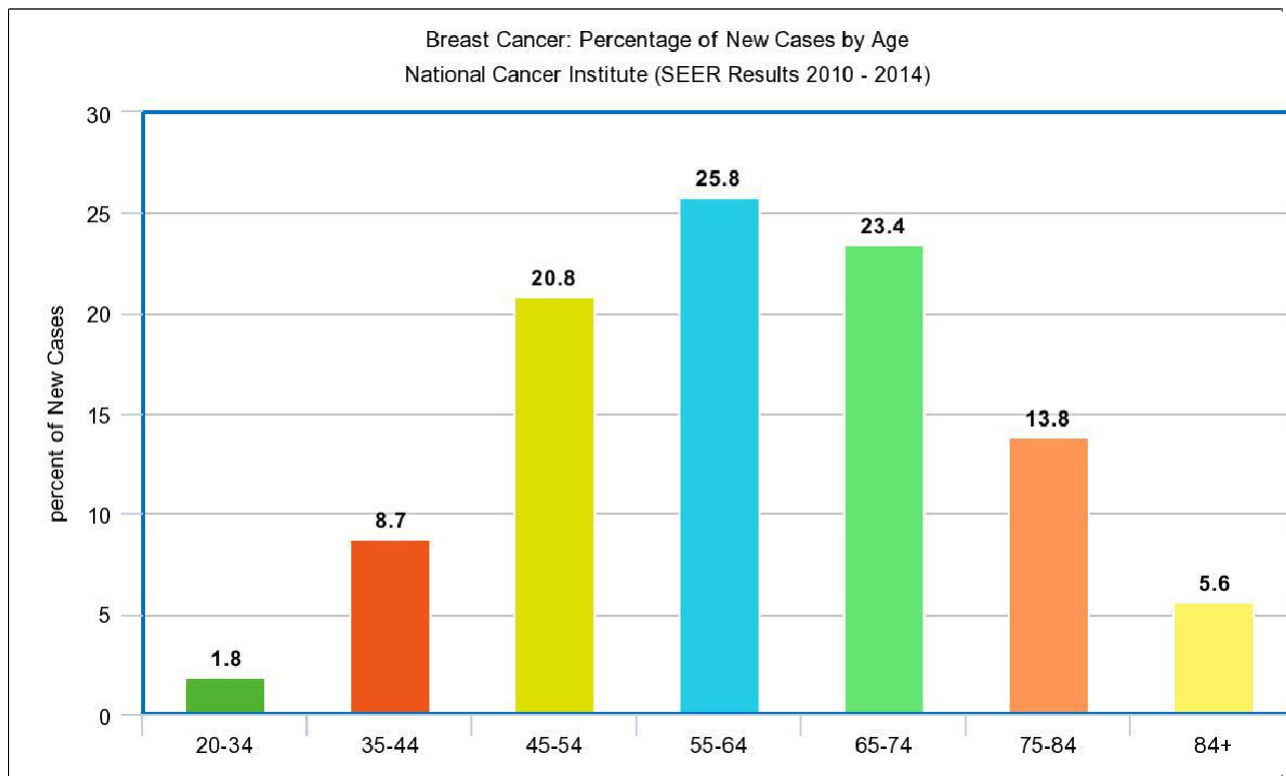
დიაგრამა 3. ძუძუს კიბოს შემტხვევების რაოდენობა, მსოფლიო სტატისტიკა ქვეყნების მიხედვით



დიაგრამა 4. მუცუს კიბოთი სიკვდილიანობის სტატისტიკური მაჩვენებელი მთელ მსოფლიოში



დიაგრამა 5. მუცუს კიბოს ხუთ წლიანი გადარჩენადობის სტატისტიკური მაჩვენებელი სტადიების გათვალისწინებით



დიაგრამა 6. ძუძუს კიბოს ახალი შემთხვევები ასაკის გათვალისწინებით

დაავადების სტატისტიკური პროგნოზი არც თუ ისე დამაიმედებელია, ექსპერტთა შეფასებით, 2030 წლისთვის კიბოს ახალი შემთხვევები 21.7 მილიონს მიაღწევს და გარდაცვალების კი 13 მლნ-ს;

არსებობს გარკვეული რისკ-ფაქტორები, რომელიც ხელს უწყობს დაავადების განვითარებას. თავის მხრივ რისკ-ფაქტორები შესაძლოა დავყოთ პირობითად მართვად და უმართავად, თუმცა დაავადებულ პაციენტთა 16% -ს შესაძლოა რისკ-ფაქტორების გარეშე განუვითარდეს ძუძუს კიბო.

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) მიერ მოწოდებული კლასიფიკაციის მიხედვით განარჩევენ შემდეგი სახის რისკ-ფაქტორებს:

- ასაკი. ასაკთან ერთად იზრდება ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი; ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა უმეტესობა დიაგნოზირებულია 50 წლის ასაკის ზემოთ.
- მემკვიდრეობითი განწყობა. ძუძუს კიბოს ოჯახური ანამნეზი (დაავადების რისკი უფრო მაღალია, თუ მას ჰყავს დაავადებული პირველი რიგის ნათესავი, დედა და/ან და) 10%-ით ზრდის კიბოს განვითარების რისკს, მამრობით სქესზე რისკი არ ვრცელდება. დაახლოებით 30 გენია, რომელიც განაპირობებს ძუძუს კიბოს განვითარების რისკის ზრდას, გენეტიკური მუტაციები გარკვეულ გენებში, მაგალითად, მაღალპენეტრირებადი გენები-BRCA1, BRCA2 და PALB-ოჯახურ რისკის 16- 20% ატარებს. ამიტომ ამ გენის მატარებელმა უნდა შეამციროს რისკი, ორივე სარძევე ჯირკვლის ამოკვეთით.
- რეპროდუქციული და მენსტრუალური ფაქტორები. ადრეული მენარხე (12 წლამდე), გვიანი მენოპაუზა (55 წლის შემდეგ), დაგვიანებული პირველი ორსულობა ან უშვილობა.
- ძუძუს პათოლოგიები. ჯირკვლოვანი ქსოვილის სიჭარბე. მეტად აქვთ გამოხატული ჯირკვლოვანი ქსოვილი, რამაც ზოგჯერ შეიძლება გაართულოს მამოგრაფიაზე სიმსივნის დიაგნოსტიკა.
ძუძუს პროლიფერაცია ატიპიით ან ატიპიის გარეშე, ლობულარული კარცინომა, სადინროვანი კარცინომა ინვაზიამდე დაკავშირებულია ძუძუს კიბოს განვითარების მეტ რისკთან. ასევე ქალები, რომლებსაც ჰქონდათ ძუძუს კიბო, უფრო ხშირად განიცდიან ძუძუს კიბოს რეციდივს.
- უფრო მაღალი რისკი აქვთ ქალებს, რომლებმაც მიიღეს პრეპარატი დიეთილსტილასტეროლი (DES ესტროგენის სინთეზირებული ფორმა), რომელიც მიეცა ზოგიერთ ორსულ ქალს შეერთებულ შტატებში 1940 - 1971 წლებში ორსულობის შენარჩუნების და ნაადრევი მშობიარობის თავიდან აცილების მიზნით. არა მარტო ის ქალები, არამედ მათი მდედრობითი სქესის

შვილებიც გახდნენ ძუძუს და საშვილოსნოს კიბოს რისკ-ფაქტორის მატარებლები.

- რასა. ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი უფრო მაღალია თეთრკანიან ქალბატონებში ვიდრე აფრო-ამერიკელებში 15.1%-13.2%, თუმცა სიკვდილიანობა მეტად არის შავკანიანებში ვიდრე თეთრკანიანებში 3,3%-2,7%.

მართვადი რისკ -ფაქტორები:

- ჰიპოდინამია -ქალები რომლების არ არიან ფიზიკურად აქტიურები აქვთ ძუძუს კიბოს განვითარების შედარებით მაღალი რისკი.
- მენოპაუზის შემდგომი სიმსუქნე- ჭარბი წონის მქონე ქალებს მენოპაუზის შემდგომ აქვთ ძუძუს კიბოს განვითარების უფრო მაღალი რისკი, ვიდრე საშუალო ან მცირე წონის ქალებს.
- ჰორმონების მიღება -ჩამანცვლებელი ჰორმონოთერეპია (ესტროგენი, პროგესტერონი 5წელზე მეტი ხნის მანძილზე) მენოპაუზის პერიოდში, ზრდის ძუძუს კიბოს განვითარების რისკის.
- რეპროდუქციული ისტორია- ძუძუთი კვების არ არსებობამ, აბორტმა ასევე შესაძლოა გამოიწვიოს რისკის მატება.
- ალკოჰოლის ბოროტად გამოყენება- კვლევებმა აჩვენა რომ ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი მატულობს, ქალებში რომლებიც იღებენ დიდი რაოდენობით ალკოჰოლს.

ფაქტორები, რომელიც ამცირებს ძუძუს კიბოს განვითარების რისკს:

- გახანგრძლივებული ძუძუთი კვება
- ოოფორექტომია
- რეგულარული ფიზიკური აქტივობა
- წონის კონტროლი

- ალკოჰოლის მიღების კონტროლი
- ზედმეტი რადიაციული დატვირთვისგან თავის არიდება

ზემო აღნიშნული რისკ-ფაქტორების გათვალისწინებით, ძუძუს კიბოს განვითარების რისკი მცირდება 30%-ით.

ზოგადად, ძუძუს კიბო კლასიფიცირდება როგორც in situ კარცინომა და ინვაზიური სადინროვანი კარცინომა, ძუძუს კიბოს უმეტესობა ინვაზიურია (80%), კლასიფიცირდება მეტი ორი სხვადასხვა ქვეჯგუფით, ინვაზიური სადინარი კარცინომა (IDC) და ინვაზიური ლობულარულიკარცინომა (ILC) [13,14,15].

NCCN მიერ 2022 წელს გაიდლაინში შესული და მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) მიერ მოწოდებული ძუძუს კიბოს ჰისტოპათოლოგიური კლასიფიკაცია

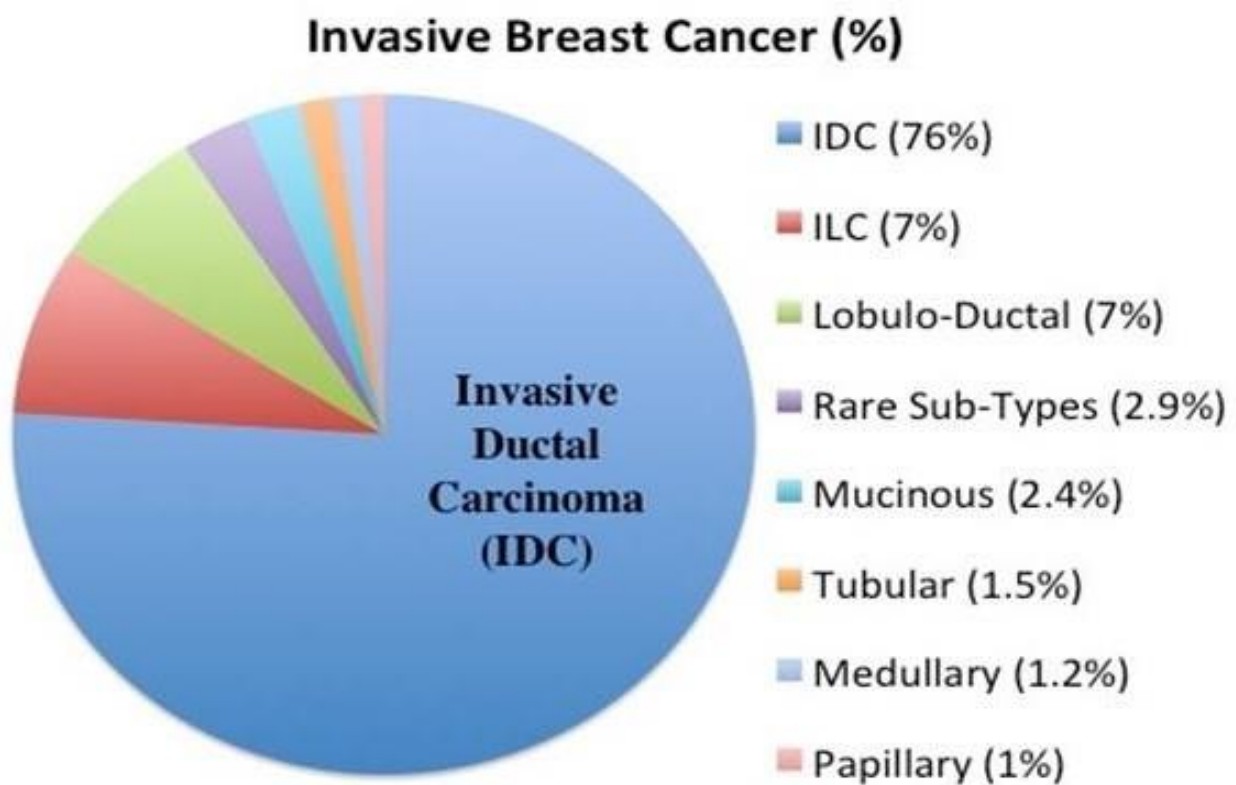
ინ სიტუ (in situ) კარცინომა

- სადინროვანი კარცინომა ინსიტუ (DCIS) (დაბალი, საშუალო და მაღალი გრეიდი)
- ინსიტუ პაპილარული ნეოპლაზია (პაპილარული სადინროვანი კარცინომა ინსიტუ, ენკაფსულური პაპილარული კარცინომა, სოლიდულ პაპილარული კარცინომა)

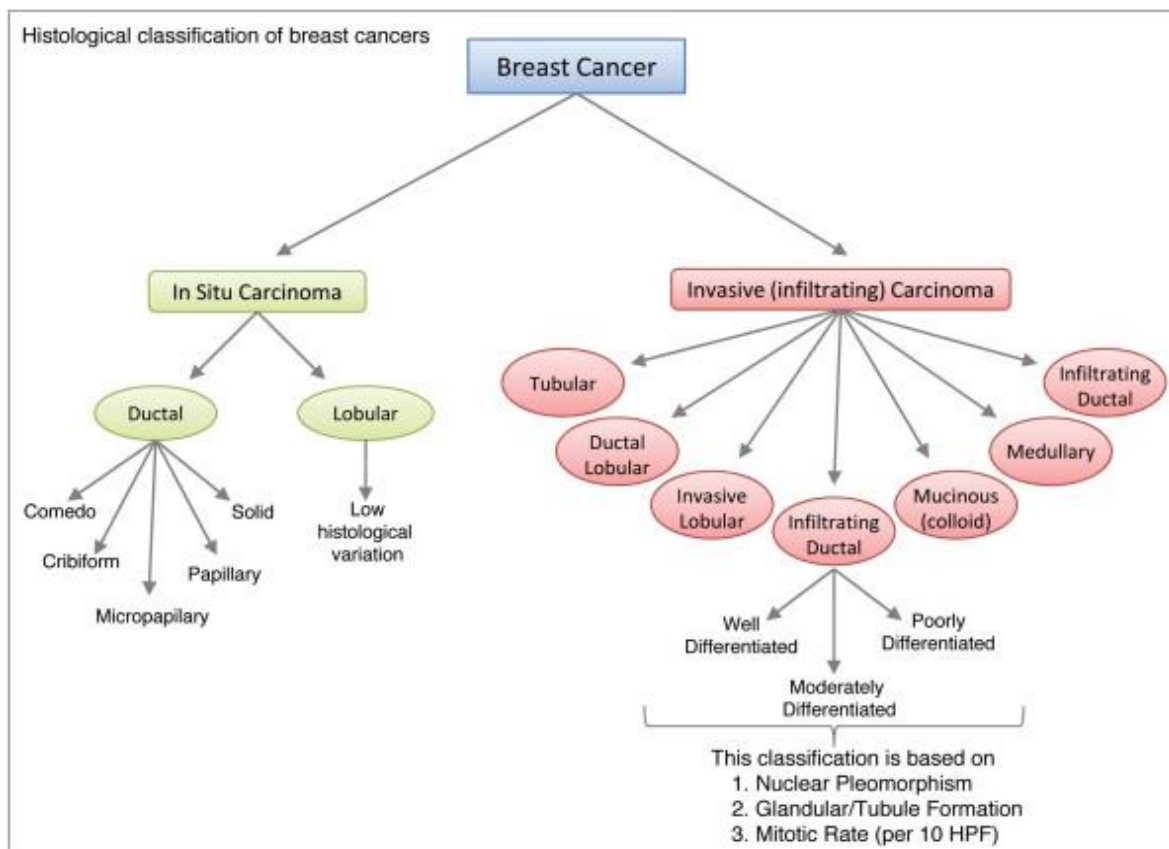
ინვაზიური კარცინომა {იხ. სქემა 7.8}

- ინფილტრაციული სადინროვანი კარცინომა
- ონკოციტური კარცინომა
- ცხიმოვანი უჯრედებით მდიდარი კარცინომა
- გლიკოგენური უჯრედებით მდიდარი კარცინომა
- ცხიმოვანი კარცინომა
- ლობულარული კარცინომა
- ტუბულარული კარცინომა

- კრიბორფული კარცინომა
- მუცინოზური ადენოკარცინომა
- მუცინოზური ცისტადენოკარცინომა
- ინვაზიური მიკროპაპილარული კარცინომა
- აპოკრინული ადენოკარცინომა
- მეტაპლასტური კარცინომა



სქემა 7. ძუძუს კიბოს მორფოლოგიური ტიპები

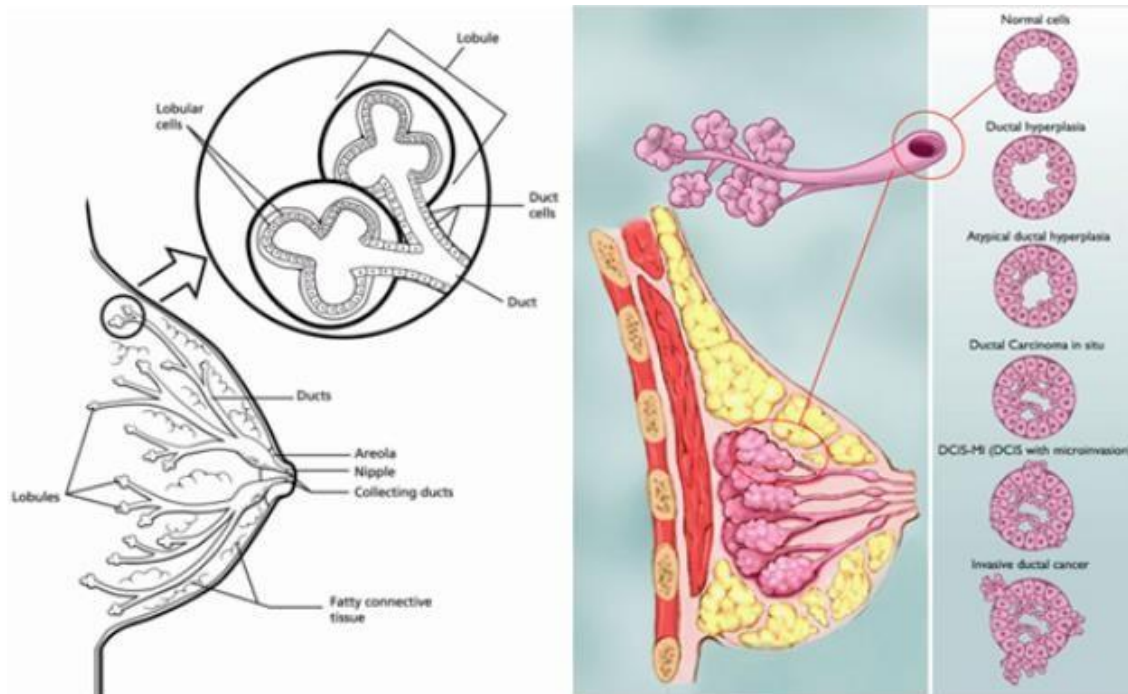


სქემა 8. ძუძუს კიბოს მორფოლოგიური ტიპები

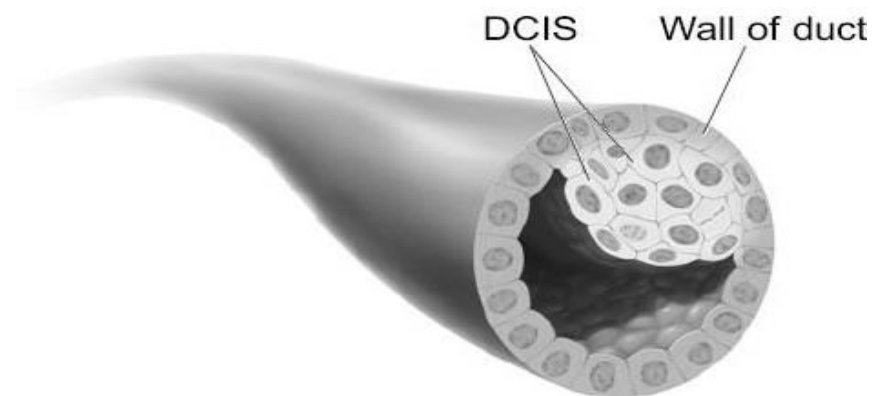
ორგანოს დაზიანების განსხვავებული უპირატესობით, ინვაზიური სადინარი კარცინომა მეტასტაზირებს ფილტვებში, შორეულ ლიმფურ ჯირკვლებში და ცენტრალური ნერვული სისტემაში [17,18];

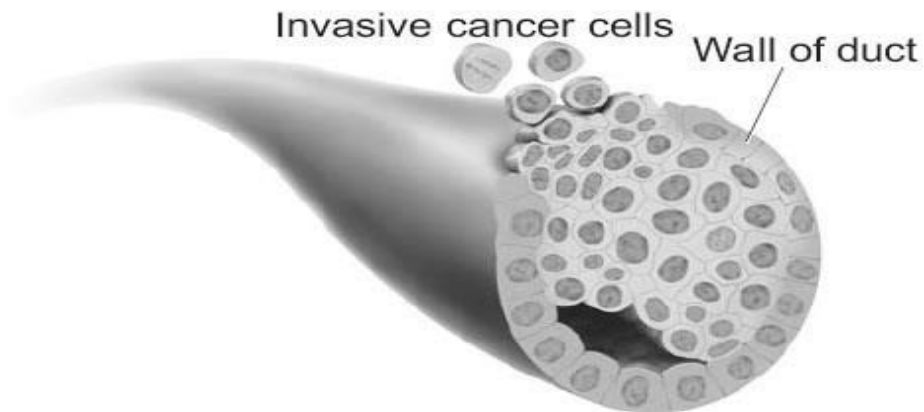
კეთილსაიმედო მორფოლოგიური ტიპებია

- ტუბულარული კარცინომა
- კრიბრიფორმული კარცინომა
- მუცინოზური კარცინომა

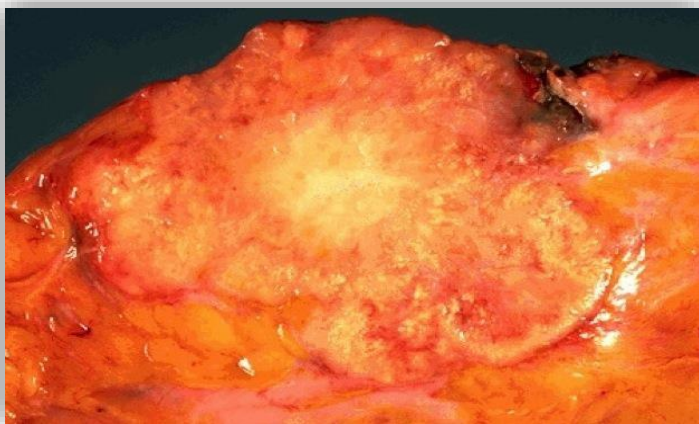


სურ 9. ძუძუს ინვაზია, ხარისხები.





სურ 10. კიბოს უჯრედების ინვაზია სადინრის კედელში



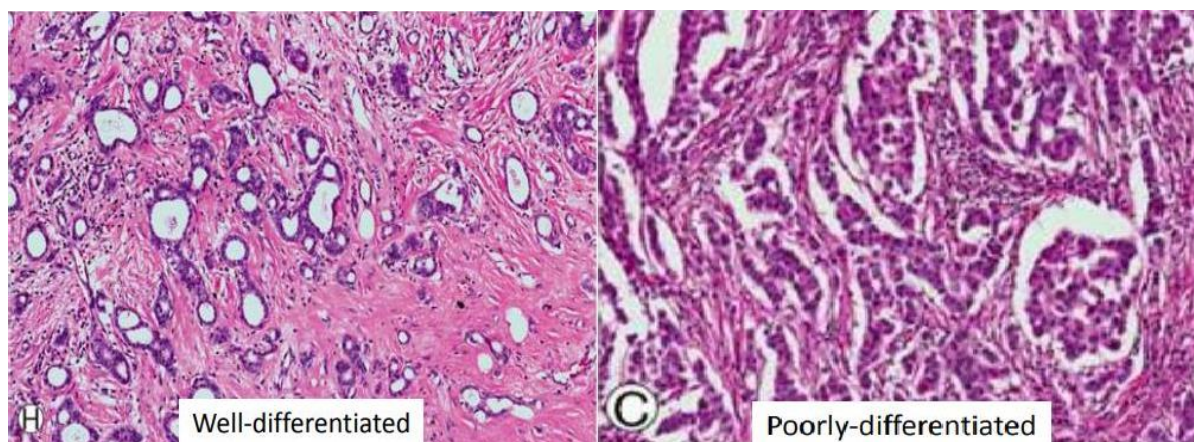
სურ 11. ინვაზიური სადინროვანი კარცინომის მაკროსკოპული სურათი

1957 წელს, ბლუმ და რიჩარდსონმა პირველად შექმნეს ძუძუს ინვაზიური სადინროვანი კარცინომისთვის ჰისტოლოგიური გრეიდინგის (histology grading) სისტემა, რომლის საფუძველს წარმოადგენდა ტუბულარული ცვლილებები და იგი დაკავშირებული იყო, უჯრედის ბირთვის პლეომორფიზმთან და მიტოზების რაოდენობასთან. 1991 წელს ეს სისტემა მოდიფიცირებული იქნა ნოთინგრამ გრეიდინგის სისტემით, რომელიც დღეისდღეობით დაფუძნებულია -„ქულების შეფასების სისტემაზე“ და კიბოს ჰისტოლოგიური ხარისხის შეფასებაზე;

მცირე, საშუალო ან მაღალი ხარისხით

- გრეიდი (Grade) 1, 2 or 3 (Elston & Ellis, 1991).

- გრეიდი უცნობია GX;
- გრეიდი 1 -მაღალ დიფერენცირებული G1 (3-5);
- გრეიდი 2 -ზომიერად დიფერენცირებული G2 (6-7);
- გრეიდი 3 -დაბალ დიფერენცირებული G3 (8-9);



სურ. 11. მარჯვენა სურათზე წარმოდგენილია მაღალდიფერენცირებული ადენომაკრცინომის მიკროსკოპული გამოსახულება, ხოლო მარცხენა სურათზე წარმოდგენილია მცირედ დიფერენცირებული ადენოკარცინომა

ძუძუს კიბოს მოლეკულური ქვეტიპები

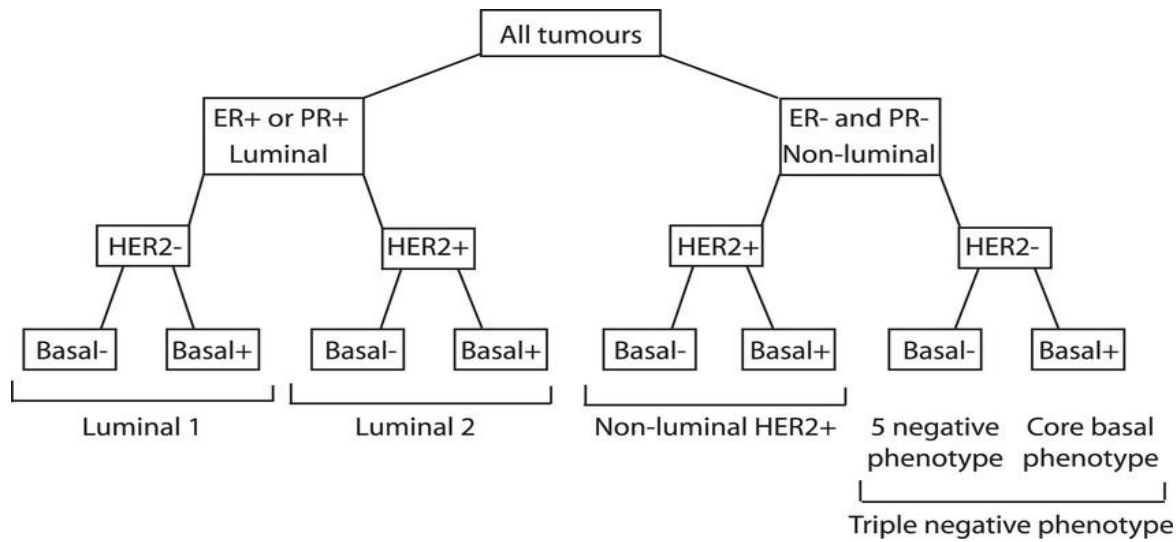
ძუძუს კიბოს სხვადასხვა უჯრედული მოლეკულურ ქვეტიპებში მეტასტაზირების პროცესი განსხვავებულია და ასევე განსხვავებულია მათი სამიზნე ორგანოები ("ორგანოტროპული მეტასტაზები"), თუმცა ძუძუს კიბოს ყველა ქვეტიპს შეუძლია გამოიწვიოს ძვლის მეტასტაზური დაზიანება. აღსანიშნავია, რომ ლუმინალური ქვეტიპის სიმსივნეების დროს ხშირად ვითარდება ძვლის მეტასტაზური დაზიანება (80.5%), ვიდრე სხვა ფორმების დროს.

ჰორმონოდადებით სიმსივნეებში გვხვდება ორი მოლეკულური ქვეტიპი: ლუმინალ A, ლუმინალ B. რომელთაგანაც ლუმინალ A შემთხვევაში, უფრო ხშირად გვხვდება ძვლის მეტასტაზური დაზიანება და უფრო კეთილსაიმედო მიმდინარეობით ხასიათდება ლუმინალ B ტიპთან შედარებით . Luminal B, HER2 + / ER / PR + და HER2 + / ER / PR-, სიმსივნეები მეტასტაზირებენ უფრო ხშირად ტვინის, ღვიძლის, ფილტვისა და შემდგომ უკვე ძვალში. მიუხედავად სადღეისოდ პაციენტების თერაპიული მკურნალობის მნიშვნელოვნად გაუმჯობესებისა, პაციენტთა 30–40%-ში გვხვდება დაავადების რეციდივი. პაციენტთა 90% ილუპება დაავადების მეტასტაზური დაზიანების გამო.

ძუძუს კიბო ძირითადად ჰორმონდამოკიდებული დაავადებაა, ცნობილია სასქესო ჰორმონების, უპირატესად ესტროგენების როლი ძუძუს კიბოს განვითარებაში, ჰორმონომგრძნობიარე კიბო ძირითადად ვითარდება სარძევე ჯირკვლის სადინროვანი ეპითელიუმიდან ონკო-უჯრედები შეიცავს ცილებს (რეცეპტორებს), რომელსაც უკავშირდება ჰორმონი (ესტროგენი/ პროგესტერონი) და იწვევს უჯრედების ზრდის სტიმულაციას. ეს ტიპი შედარებით სუსტად არის ასოცირებული ქცევით რისკ-ფაქტორებთან (თამბაქო, დაბალი ფიზიკური აქტივობა, არაჯანსაღი კვება) [17,18,19].

ჰორმონოდამოკიდებული (ტრიპლ-ნეგატიური TNBC) ძუძუს კიბო სტატისტიკურად შედარებით იშვიათად გვხვდება, ხშირია ახალგაზრდა (30 წლამდე) ასაკში და უფრო მეტად აგრესიული მიმდინარეობით ხასიათდება, ვიდრე ძუძუს ჰორმონოდამოკიდებული სიმსივნე. სარძევე ჯირკვლის ტრიპლ-ნეგატიური (TNBC) სიმსივნეების მეტასტაზური დაზიანების თანაფარდობა მსგავსია, რაც არაბაზალური უჯრედოვანი სიმსივნეების შემთხვევაში.

ბაზალური უჯრედოვანი ტიპის სიმსივნეების დროს მეტასტაზურად ზიანდება ძირითადად ტვინი, ღვიძლი, ფილტვების ძვლის დაზიანება იშვიათია.



სქემა 12. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის (WHO) მიერ მოწოდებული ძუძუს კიბოს ჰორმონოდამოკიდებული მორფოლოგიური ტიპები

ძუძუს კიბოს უჯრედების პროლიფერაციულ პროცესში, მრავალი გენია მონაწილე. ამიტომაც გენეტიკური განწყობა მნიშვნელოვანია დაავადების მიმდინარეობის, მკურნალობის და პროგნოზის განსაზღვრისათვის. მეტასტაზების ფორმირებისას მიმდინარეობს ემბრიოგენული მორფოგენების აქტივაცია, რომელსაც -ეპითელურ-მეზენქიმური გარდაქმნის პროცესი ეწოდება. აღნიშნული პროცესი განაპირობებს იმ გენების აქტივაციას რომელიც მონაწილეობს ემბრიოგენეზში როგორც არის: Snail, Slug, Twist და Zeb1/2. ეს გენები რეგულირდება უჯრედშიდა ონკოგენური პროცესებით, მარგამ მათ შეუძლიათ ასევე ხელსაყრელი მიკროგარემოს სტიმულაციაც. ონკოუჯრედების ინვაზირების და მეტასტაზური გავრცელების უნარი მკვეთრად დაკავშირებულია აღნიშნული გენების აქტივაციასთან. E-caderin არის ერთერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ადჰეზიის მქონე მოლეკულა, რომელსაც შეიცავს უჯრედები, იგი განაპირობებს უჯრედების ინტეგრირებას. ასევე N-caderin განაპირობებს უჯრედთა მიგრაციის პროცესს. ზოგიერთი გენი ასოცირებულია მოლეკულურ ქვეტიპთან, როგორც არის ჰორმონორეცეპტორ ან HER2 დადებითი კიბოს ტიპი. BRCA1/2, BRCA1 კიბოს ტიპები ხშირად ER/PR (პროგესტერონრეცეპტორ) ნეგატიურია ბაზალური ფენოტიპით, BRCA/2-არის უფრო

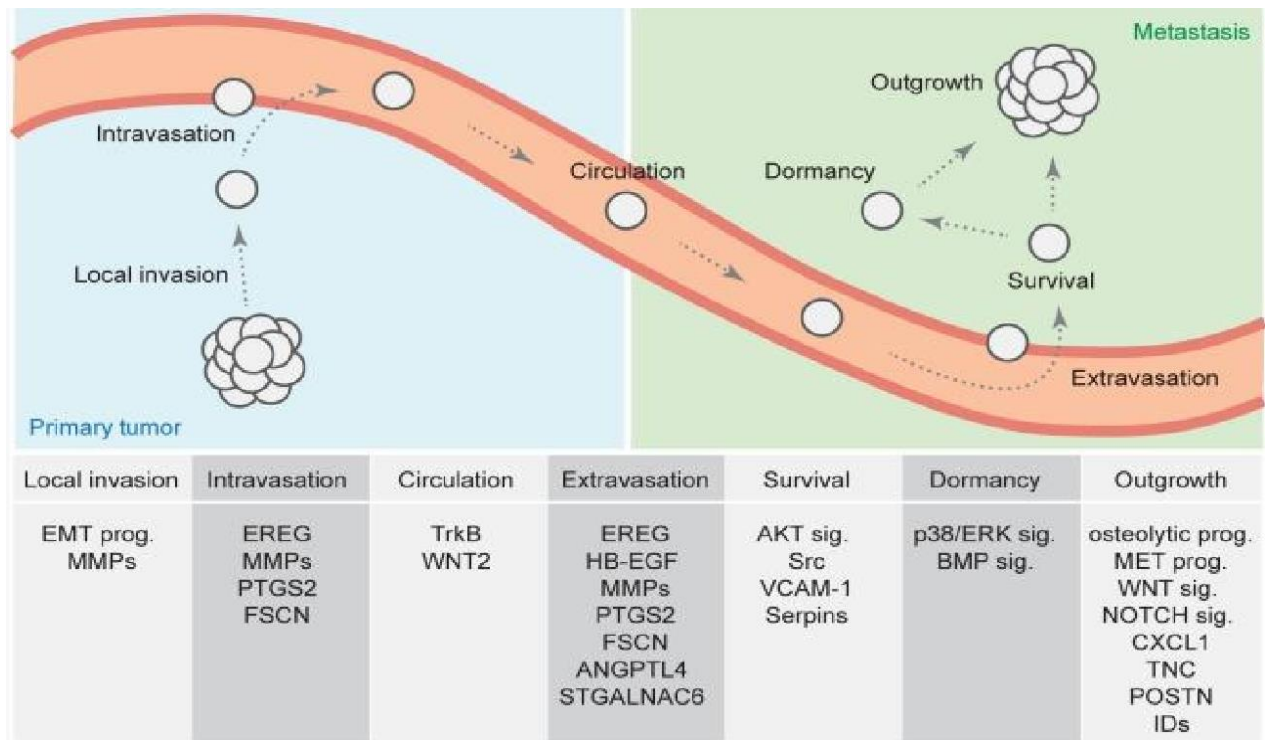
ხშირად ER/PR პოზიტიური ლუმინალ ფენოტიპით.

ჩანასახოვანი მუტაციები ნანახი იქნა ძუძუს კიბოს დაწყებით ეტაპზე, ისინი აუტოსომურ დომინანტური ტიპისაა. BRCA1 არის ლოკალიზებული 17q21 ქრომოსომაზე და BRCA/2 13q12-13-ზე. ეს ორივე მუტაცია ასოცირებულია როგორც ძუძუს ასევე საკვერცხის, პანკრეასის და პროსტატის კიბოს რისკ-ფაქტორთან. ეს ან სხვა გენები პოპულაციაში გვხვდება 0,2-0,3%-ში (300-500 ქალში) [20,21,22].

სარძევე ჯირკვლის კიბოს უჯრედების მიერ გამოვლენილია ქემოკინის რეცეპტორების მიმართ მაღალ ექსპრესია CXCR4 და CCR7 გენებში, ქემოკინის კვლევა ეძღვნებოდა ორგანულ სპეციფიკურ მეტასტაზირებას.

ქემოკინის რეცეპტორის სპეციფიკური ლიგანდების CXCL12 და CCL21 მაღალი ექსპრესია გამოვლინდა, ლიმფური კვანძებში, ფილტვები, ღვიძლი და ძვალის ტვინში ორგანოთა მეტასტაზირებისას.

RAS / მიტოგენის გააქტიურებული ცილა კინაზა (MAPK) იწვევს პირველადი კიბოს უჯრედებში ცვლილებებს, როგორიცაა უჯრედშიდა ცვლილებები აქტინის მოლეკულის პოლიმერიზაცია, ფსევდოპოდის განვითარება, მიგრაცია და ქსოვილებში შეჭრა. აღნიშნული განაპირობებს ორგანოსპეციფიკური მეტასტაზების განვითარებას, მეტასტაზირების და კიბოს უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას.



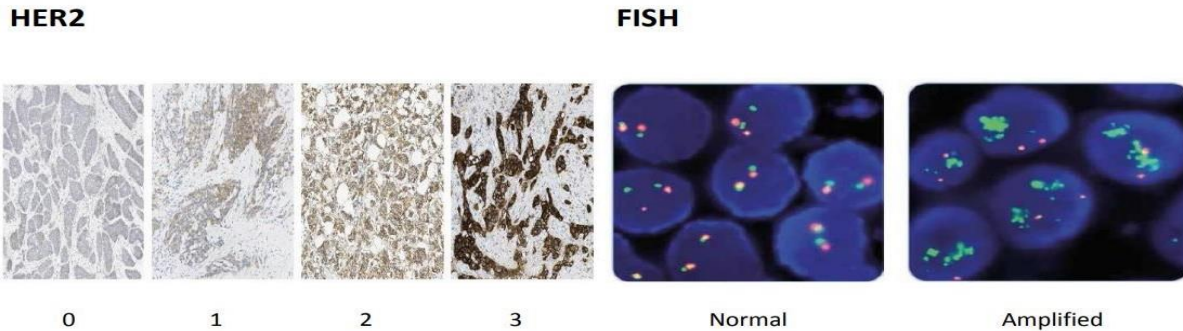
სურ 13. სქემა გვიჩვენებს მეტასტაზების პროცესს.

მოლეკულების და მეტასტაზთან დაკავშირებული გენების იდენტიფიცირება მნიშვნელოვანია და ამ მოლეკულების წვლილი სიმსივნის მიმდინარეობის მეტასტაზირების პროცესში, ასევე მკურნალობის პროცესში.

სხვადასხვა გენების ანომალიები, როგორც BRCA1, BRCA2, MYC, TP53, RB1, JUN და CDK2A, გამოვლენილია, პუბუს კიბოს შემთხვევებისას მნიშვნელოვანია პაციენტების გენეტიკური და მოლეკულური სკრინინგის ჩატარება დაავადების

მენეჯმენტისათვის. ასევე გენეტიკური ანალიზის ჩატარება მოგვცემს ინფორმაციას დაავადების მკურნალობის მიმართულების შესახებ.

HER2



სურ 14. HER2 ტიპის მიკროსკოპული გამოსახულება

ძვალი ადმიანის ორგანიზმში რთული აგებულების, მნიშვნელოვანი ფუნქციური დატვირთვის ორგანოა, რომელიც მრავალ სასიცოცხლო ფუნქციას ასრულებს. მისი ფუნქცია არა მარტო საყრდენ-მამოძრავებელი ფუნქციით, ის წარმოადგენს მინერალური მარილების დეპოს, იგი აქტიურ მონაწილეობას ღებულობს ნივთიერებათა ცვლაში და მარილოვან ცვლაში. ძვლოვანი სისტემა რეტიკულურ-ენდოთელური და მიეღგენური სისხლმზადი ორგანოა. ძვალი ძლიერ ვასკულარიზირებული და საკმაოდ მდიდარი ინერვაციის ორგანოა. იგი წარმოადგენს ძლიერ მყარ სტრუქტურას, ამავე დროს ბიოლოგიურად მეტად პლასტიურია. ძვლის ტვინი და განსაკუთრებით ძვლისაზრდელა შეიცავს მძლავრ რეცეპტორულ სისტემას. ძვალი მჭიდროდაა დაკავშირებული ენდოკრინულ სისტემასთან და ცენტრალური ნერვული სისტემის უშუალო კონტროლს ექვემდებარება, რომელიც თავის მხრივ რეფრექტორული გზით უზრუნველყოფს ძვლოვანი სისტემის სრულ შეგუებას სხვადასხვა გარეგანი და შინაგანი ზემოქმედების მიმართ. ძვლის როგორც ორგანოს შემადგენლობაში შედის მრავალრიცხოვანი ქსოვილოვანი სტრუქტურები [23,24].

ადამიანის ჩონჩხი ვითარდება ორი გზით: უშუალოდ მეზენქიმიდან ან ადრე განვითარებული ხრტილის ადგილას.

ემბრიოგენული ოსტეოგენეზის პერიოდში მეზენქიმის ცალკეულ უბნებში იმ ადგილებში სადაც უნდა განვითარდეს ძვლოვანი ქსოვილი ვითარდება უჯრედთა გროვები ე.წ. კუნძულაკები და ჭიმები, რომელსაც ძვლოვანი ქსოვილის თვისებები აქვს (ე.წ. ოსტეოგენური კუნძულაკები). სისხლმომარაგების და ადგილობრივ უჯრედული ცვლის შესაბამისად თანდათანობით დიფერენცირდება ოსტეობლასტული ელემენტები, ხოლო შემდგომში ძვალი ან ქონდრობლასტური ელემენტები, რომლებისგანაც შემდგომში თავის მხრივ ფორმირდება ქონდრალური ქსოვილი. სიმსივნური ზრდა შესაძლოა წარმოიშვას უჯრედული დიფერენციაციის ნებისმიერ ეტაპზე.

მეტასტაზების გავრცელება ძვლოვან სისტემაში უმეტესად იწვევს ხერხემლის დაზიანებას (80%), ასევე ხშირია პროცესის გავრცელება მკერდის ძვლის, ნეკნების, მენჯის ძვლებზე. შედარებით იშვიათად ზიანდება თავის ქალას ძვლები და სხვა მიდამოები [25,26].

მეტასტაზების გავრცელება

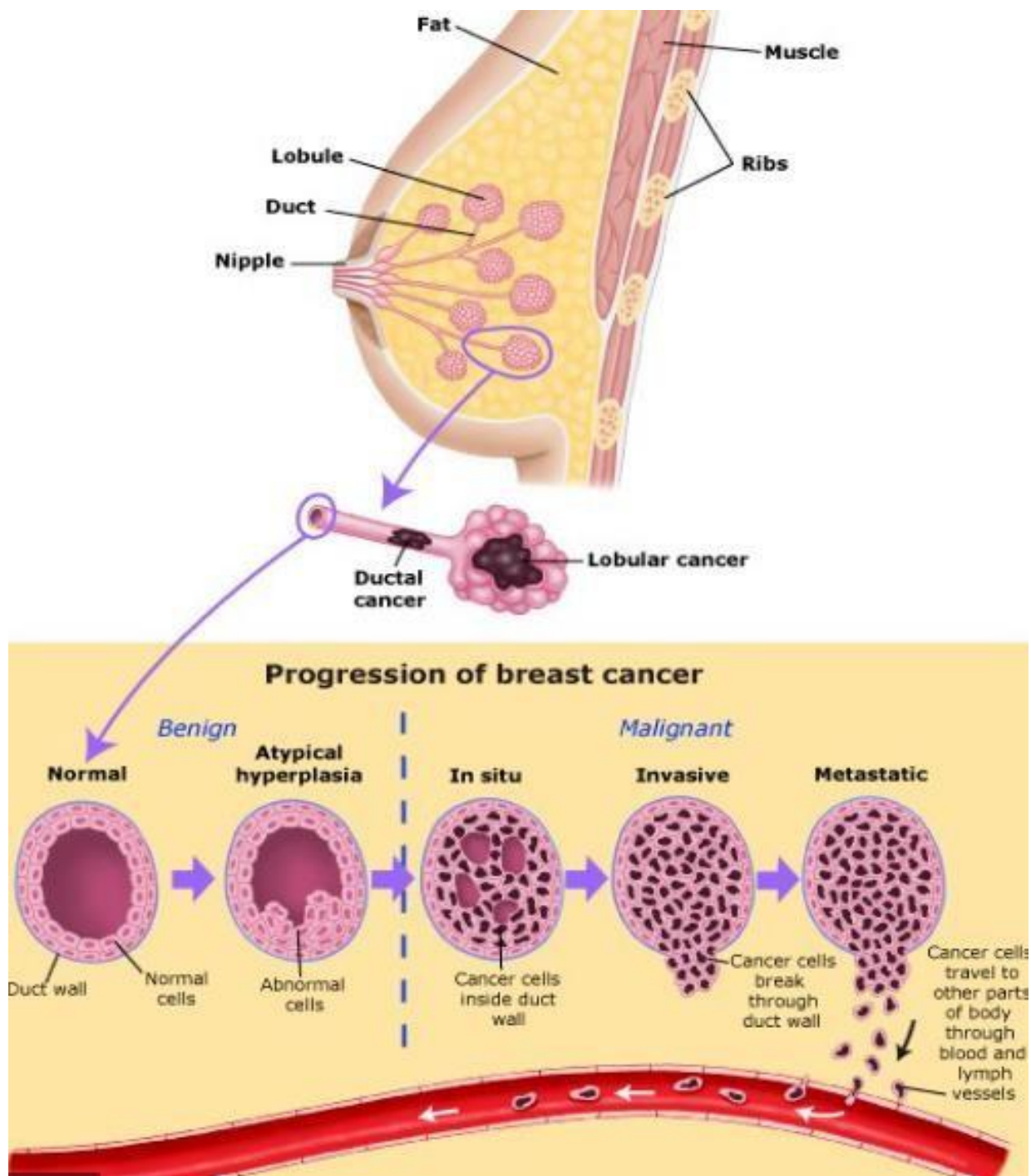
როგორც წესი, ორგანიზმში გავრცელებისას სიმსივნური უჯრედები თავს „იმკვიდრებენ“ უახლოეს ორგანოში და ქსოვილებში, საკუთარი სისხლძარღვოვანი ქსელის განვითარებით.

„რაც უფრო დიდია პირველადი სიმსივნური კერა მით უფრო მაღალია მეტასტაზური დაზიანების ალბათობა, რეგიონულ ლიმფურ კვანძებში და შორეულ ორგანოებში“. ამ მოსაზრების შესაბამისად არსებობს ჰიპოთეზა რომლის თანახმად, ძუძუს კიბო ვრცელდება პრეკლინიკურ პერიოდში ლიმფური სისტემით. შედეგად ძუძუს მოკვეთა (კანით, ლიმფური სისტემით და ფასციით) ურგენტული ჩვენებას წარმოადგენდა.

ასეთი რადიკალური ჩარევების გაუმართლებლობამ წარმოშვა „ალტერნატიული ჰიპოთეზა“, რის თანახმადაც პირველადი კერის იდენტიფიცირებამდე კიბო შესაძლოა იყოს გავრცელებული შორეულ ორგანოში ლიმფური და ჰემატოგენური გზით (ბერნარდ ფიშერი), ორივე ჰიპოთეზა ვალიდურია [27,28,29].

მიუხედავად გავრცელების „მექანიკური“ თეორიის არსებობისა დადგინდა რომ სიმსივნური პროცესის გავრცელებას ყოველთვის არ მოჰყვება მეტასტაზური კერების ჩამოყალიბება. ძირითადად სიმსივნური უჯრედები კვდებიან ან ინარჩუნებენ ცხოველმყოფელობას და გარკვეული პერიოდის შემდგომ იწყებენ გამრავლებას. ძალიან მნიშვნელოვანია დროის შუალედი რომლის განმავლობაშიც ეს ხდება. მეტასტაზების შორეული გავრცელების პროცესი (ორგანოსპეციფიურობის გათვალისწინებით), შესაძლოა მიმდინარეობდეს წლების განმავლობაში წარმატებულად ჩატარებული მკურნალობის მერე.

1989წ. ინგლისელმა ქირურგმა Stephan Paget-მა გამოთქვა ჰიპოთეზა „მეტასტაზური ნიადაგის“ არსებობაზე, მხოლოდ უკანასკნელ წლებში ამ ჰიპოთეზამ მოიპოვა ექსპერიმენტული მტკიცებულება. მეცნიერული კვლევებით დადგინდა რომ სიმსივნური უჯრედი უნდა ფლობდეს თვითგადარჩენის და გამრავლების სპეციფიკურ გენეტიკურ თვისებას, ძვლოვან სტრუქტურაში. დამტკიცდა უჯრედის ეგზოსომების როლი მეტასტაზირების პროცესში. ეგზოსომა მცირე (30–100 ნმ) ზომის ცილაა, რომელიც ლიპიდური მემბრანით არის შემოფარგლული, იგი გამოიყოფება უჯრედ შორის სივრცეში და ვრცელდება ბიოლოგიური სითხის (ლიმფა, სისხლი) მეშვეობით მთელს ორგანიზმში და მონაწილეობს კონკრეტულ უჯრედებთან კომუნიკაციაში, რაც მეტასტაზური კერების წარმოქმნის საფუძველია. ამით აიხსნება ერთი ტიპის სიმსივნეების მიერ კონკრეტული ორგანოების დაზიანება. (მაგალითად: ფილტვის კიბოს დროს ფილტვის მეორადი დაზიანება, პროსტატის კიბოს დროს ძვლის მეორადი დაზიანება და ა.შ.) [30,31,32,33]



სურ 15. ადენოკარცინომის ინვაზიის ხარისხები და ჰემატოგენური გავრცელება.

მეტასტაზებს ახასიათებს ორგანოსპეციფიკური გავრცელება, რომლებიც მოიცავს სხვადასხვა ეტაპებს: ანგიოგენეზი, შეჭრა, მიგრაცია, ექსტრავაზია და პროლიფერაცია. სიმსივნური უჯრედების გავრცელება ხდება ძვლის მკვებავი არტერიის პერიფერიული ტოტებით და კაპილარებით, რომელიც გადის ენდოსტეუმის სიგრძეზე, ღრუბლისებურ ნივთიერებაში [33,34,35,36].

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს რამოდენიმე თეორია ძვლის მეტასტაზური დაზიანების მექანიზმის შესახებ, ჯერ კიდევ კვლევის საგანია ზუსტი მიზეზი რომელიც განაპირობებს უშუალოდ ძვლის სელექციურად დაზიანებას. ერთ-ერთი თეორიის თანახმად ძვალი არის მთავარი სამიზნე ადგილი ER + ძუძუს კიბოს მეტასტაზებისთვის. ასევე, აღსანიშნავია, რომ ძვალი მდიდარია ესტროგენებით, რაც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ძვლების ჰომეოსტაზის შენარჩუნებასა და რეგენერაციაში. მიტომ, ER + პოზიტიური სიმსივნურ უჯრედებს, განსაკუთრებული ტროპიზმი აქვთ ძვლის ქსოვილისმიმართ. HER2 + სიმსივნეებს ამოძრავებს ERBB2 / ERBB3 ჰეტეროდიმერი ლიგანდი, დამოუკიდებელი ფორმით, ამათ შესაძლოა განაპირობოს მათი განსაკუთრებული უპირატესობა თავის ტვინის მეტასტაზების განვითარებისთვის, რადგან ტვინს ნაკლები იმუნური უჯრედები გააჩნია სხვა ორგანოებთან შედარებით, რაც ხელშემწყობი ფაქტორია ონკო უჯრედების პროლიფერაციისათვის [37,38,39].

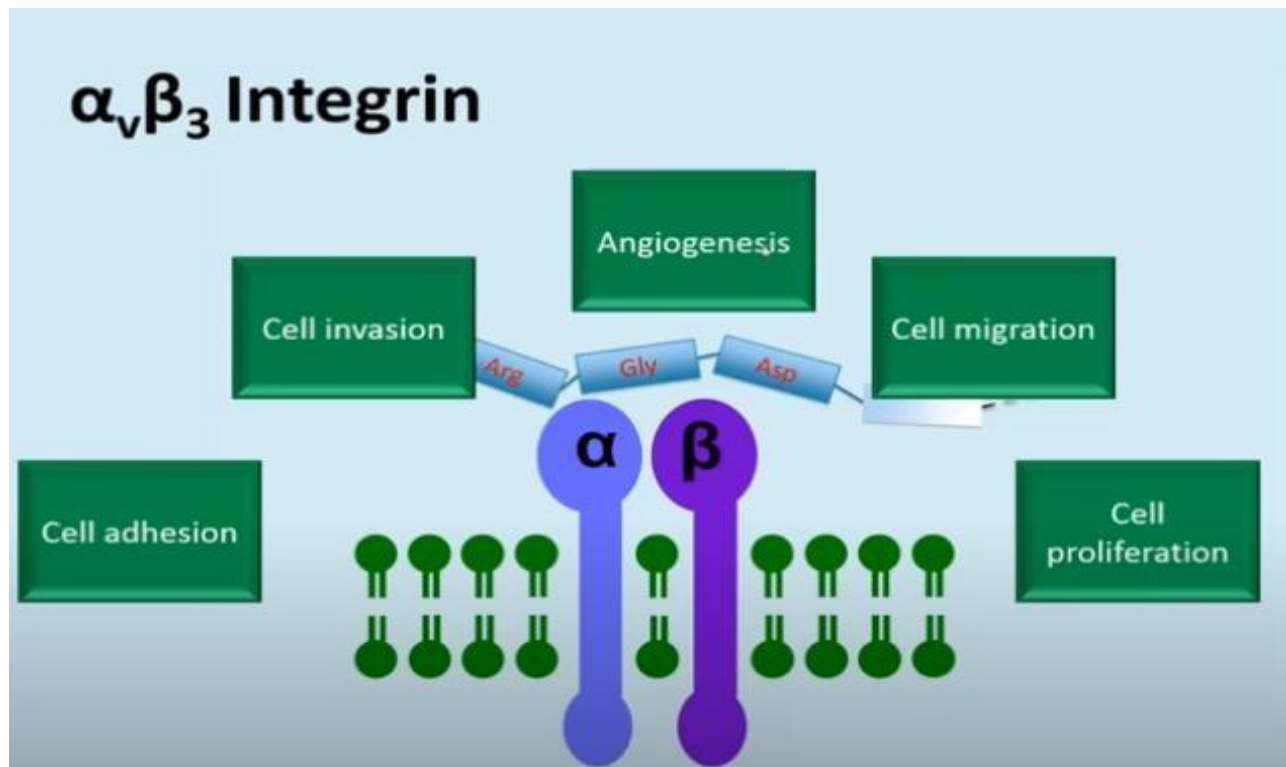
მეტასტაზურმა კიბოს უჯრედებმა უნდა გაიარონ მთელი რიგი გზა, რათა მიაღწიონ პირველადი კერიდან სხვადასხვა ორგანოებზე. გზა რამოდენიმე ეტაპს მოიცავს:

- უჯრედი, ადგილობრივად ინვაზირებს და მიგრაციას განიცდის
- იწვევს სისხლძარღვში ინტრავაციას და მიმოქცევაში გადადის
- მიმოქცევაში სისხლის დინებას გაყვება
- აღწევს შორეული ორგანოს
- თავდაპირველ სტრესს გადარჩება
- თავის იმპედიტებს და იწყებს გამრავლებას

თითოეული ამ ნაბიჯის გასასვლელად, კიბოს უჯრედებს ხვდებათ ბუნებრივი ბარიერების მრავალ საფეხური, რათა გამოიწვიონ განსაზღვრული ორგანოს ან ორგანოების დაზიანება და ჰომეოსტაზის დარღვევა. დადგენილია, რომ კიბოს უჯრედების მეტასტაზური გავრცელებისას 99.98% -ზე მეტი ილუპება. სიმსივნური პროცესის ადრეულ ეტაპზე შესაძლოა ცირკულაციაში აღმოჩნდეს კიბოს უჯრედები, რომელთაც სხვა ორგანოები მეტასტაზური დაზიანება არ შესწევთ. რადგან 3% -ზე ნაკლებს შეუძლია გადარჩეს მიკრომეტასტაზების ფორმირების გზით და კიდევ უფრო დაბალი პროცენტი ახდენს ორგანოს მაკროსკოპულ დაზიანებას. ამრიგად, ონკოუჯრედების უცხო ქსოვილში გადარჩენა, ზრდა, მეტასტაზების ფორმირება და კოლონიზაცია, წარმოადგენს არც თუ ისე ადვილ და მთლიანობაში გახანგრძლივებულ პროცესს, რაც ონკოუჯრედების „აგრესიული“ ბუნებაზეა დამოკიდებული [40,41,42].

ადგილობრივი ინვაზია- მრავალი ორგანიზმის ბარიერის გადალახვის შემდეგ სიმსივნური უჯრედების შესაძლებლობები იზრდება, შეზღუდვის გარეშე, ხდება მათი ეპითელიური უჯრედებიდან მეზენქიმიურ უჯრედებად გარდაქმნა (EMT), რაც განაპირობებს მათ სხვა ორგანოში გავრცელებას. ონკოუჯრედების მიგრაციული თვისება დაკავშირებულია ექსტრაცელულარულ მატრიქსთან (ECM) ძუძუს კიბოს უჯრედები ძვლის ტვინში მოთავსებისას, უპირატესად იყენებენ CXCL12 და IGF1 ცილას, რომელიც იწვევს PI3K-Akt გადარჩენის სიგნალის აქტივაციას. Src აძლიერებს ამ სიგნალს და ხელს უწყობს კიბოს უჯრედების გადარჩენას ძვლის ქსოვილში [43].

იმისათვის რომ გადარჩენილი კიბოს უჯრედები სხვა ორგანოში გავრცელდეს საჭიროა დამატებითი გენების აქტივირება, რათა მოხდეს შორეული სტრომის პროლიფერაცია. ძვლის მეტასტაზური კიბოს უჯრედები პროტეოლიზური გენის ექსპრესიას იწყებენ, რომელიც არღვევს ოსტეობლასტურ და ოსტეოკლასტურ პროცესს. ეს გენები მუშაობს ოსტეობლასტებით (პარათირეოიდული ჰორმონთან დაკავშირებული პროტეინი (PTHrP), jagged1 (JAG1) ან ოსტეოკლასტებით (ინტერლეიკინი -8 (IL-8), ინტერლეიკინ-11 (IL-11), ოსტეოპტინი (OPN), ინტეგრინი და მეტალოპროტეინეზა (ADAMTS1), MMP-1) იწვევს



სქემა 16. ინტეგრინების ჩართულობა დაავადების პროგრესირების პროცესში

$\alpha_v \beta_3$ - ინტეგრინები ჩართულია პათოგენეზში ძვლის დაზიანების კეთილთვისებიან და ავთვისებიან დაავადებების მიმდინარეობაში, ის განაპირობებს ძვლის რეზორბციას ოსტეოკლასტების გააქტიურებით, ოსტეოკლასტები გამოხატავს ორგანიზმის ნებისმიერ უჯრედში **$\alpha_v \beta_3$** -ს მაღალ დონეს, **$\alpha_v \beta_3$** შუამავალია ოსტეოკლასტა და ძვლოვანი ქსოვილს შორის, ეხმარება მის ამოცნობაში და ინტეგრაციაში (იხ. სქემა 16) [44,45,46].

გააქტიურებული ოსტეოკლასტები შლის ძვლის ქსოვილს და გამოდევნის დეპონირებული ზრდის ფაქტორებს შიგნიდან. ეს გარემოება ხელს უწყობს კიბოს უჯრედების ზრდას და კიბოს უჯრედებს შორის ურთიერთკავშირის დამყარებას. ზიანდება ძვლის სტრუქტურული უჯრედები, რის შედეგადაც ჩნდება მანკიერი ციკლი და ვლინდება სიმპტომები, მათ შორის ძვლის ტკივილი და მოტეხილობა [47,48].

მთლიანობაში, მეტასტაზური უჯრედების კოლონიზაცია მოითხოვს სხვადასხვა გენის პროგრამების კოორდინირებულ აქტივაციას, სელექციური ქსოვილში არსებულ ხელსაყრელ გარემოს.

ავადობისა და სიკვდილობის საერთო მიზეზებს შორის მოწინავეა ოსტეოლიზური ძვლის მეტასტაზური დაზიანება. ძუძუს კიბოს მეტასტაზების უმეტესობა ძვალში არის სწორედ ოსტეოლიზური ტიპის, ოსტეოკლასტის საშუალებით ხდება ძვლის რეზორბცია [49,50].

ლაბორატორიულად– ჰიპერკალცემია არის ყველაზე ხშირი მეტაბოლური დარღვევა (პაციენტთა 10-40%-ში) მისი განვითარება განპირობებულია შემდგომი მექანიზმით:

- ადგილობრივი ოსტეოლიზი ძვლის მტს დაზიანებისას
- გადაჭარბებული გამონთავისუფლება პარათჰორმონის (PTHrP)
- D ვიტამინის ჭარბი გამონთავისუფლება
- ექტოპიური სეკრეცია (PTH)

აღნიშნული პროცესი ასოცირებულია მეტასტაზური პროცესის ჰუმორალური აქტივაციით, რომლის ძირითადი მედიატორი PTHrP. შრატში კალციუმის მაღალი შემცველობით. აღნიშნული იწვევს შემდეგი სახის სიმპტომებს სისუსტეს, გულისრევა, ღებინება, დეჰიდრატაცია, პოლიურია, გულის რიტმის დარღვევა (QT პროლონგირება), თირკმლის უკმარისობა, ანორექსია, კომა. მზარდი ჰიპერკალცემია გვამცნობს კიბოს პროგრესზე რაც ცუდის მომასწავლებელია [53,54,55].

ძვლოვანი სისტემის დაზიანების არაპირდაპირი ნიშანია სისხლში ფერმენტ ტუტე ფოსფატაზის მატება, რომელიც ორგანიზმში ოსტეობლასტების და კალციუმის აქტივობის მატების შედეგია. თუმცა მისი მატება ან ნორმის მაჩვენებელი ყოველთვის არ განსაზღვრავს ძვლის დაზიანებას. ძუძუს ონკოლოგიური დაავადებისას ასევე აღინიშნება სხვადასხვა მარკერების მატებაც, როგორიცაა: CA-153, CA-199.

ძუძუს კიბოს ადგილობრივი და გავრცელების ნიშნები და სიმპტომები

ძუძუს კიბოს ადგილობრივი ძირითადი სიმპტომებია:

- ✓ ძუძუში კერის აღმოჩენა, კანის გათხელება აღნიშნულ მიდამოში
- ✓ ძუძუს ზომის ცვლილება, მატება კონტურის ცვლილება
- ✓ დეფორმაცია ჩაღრმავება, სიწითლე ან სხვა ცვლილებები
- ✓ ძუძუს თავის ჩაბრუნება, ირგვლივ კანის ცვლილებები ან/და თავის ცვლილება

ძუძუს კიბო გავრცელებისას პირველ რიგში აზიანებს ლიმფურ სისტემას, მეორე რიგში სხვა დანარჩენ ორგანოებს შესაბამის სიმპტომატიკას იწვევს (ფილტვი, ღვიძლი, თავის ტვინი და ყველაზე ხშირად ძვალი)

ძვლის დაზიანებისას წამყვანი ძირითადი სიმპტომი არის ტკივილი, თუ ტკივილი ლულოვან ძვალშია ლოკალიზებული, ამ შემთხვევაში ზიანდება ძირითადად ძვლის პროქსიმალური ნაწილი. ტკივილი ძლიერდება მეტად ღამის პერიოდში, (განსხვავებით ოსტეოართრიტისგან რა დროსაც ტკივილი ძლიერდება დღის მანძილზე). როდესაც ტკივილის ლოკალიზაცია მეჯის მიდამო ან წელის სეგმენტია სიმპტომი არასპეციფიური ხასიათისაა და რთული სადიფერენციაციოა სხვა გენეზის ტკივილისგან [56,57,58,59].

პაციენტებს რომელთაც აქვთ ძუძუს ავთვისებიანი დაავადება და ასევე აღნიშნებათ ძვალში ტკივილი ძირითადად (70%-ში) უდასტურდებათ ძვლის მეტასტაზური დაზიანება. მეტასტაზურ დაზიანებას ძვლოვან სისტემაში თან ახლავს მზარდი ტკივილი, ტკივილის მექანიზმი მდგომარეობს ძვალშიდა წნევის მატებით, რაც განპირობებულია სიმსივნური ქსოვილის ზრდით. სიმსივნური პროცესის გავრცელებით ირგვლივ მდებარე ქსოვილებზე და ზეწოლით სხვა ორგანოებზე, რიგ

შემთხვევებში მათი დისლოკაციით.

პალპაციისას დაზიანებული მიდამო შესიებული და მტკივნეულია. უნდა აღინიშნოს რომ დაზიანებული მიდამოს ტკივილი და შებერილობა ვლინდება საკმაოდ გვიან და მეტყველებს შორს წასული დესტრუქციული პროცესის არსებობაზე. იშვიათად, თუმცა მეტასტაზური დაზიანება შეიძლება წარმოადგენდეს პირველ ნიშანს ორგანიზმში სიმსივნური პროცესის არსებობისა და გამოვლინდეს პათოლოგიური მოტეხილობით (10%-ში) [60,61,62,63,64].

ძვალი მეტასტაზური დაზიანებისგან განიცდის რემოდელირებას, პროცესი დროში ხანგრძლივად მიმდინარეობს ოსტეოკლასტური და ბლასტური უჯრედების ბალანსის დარღვევით. ჰემატოგენური გზით ძვლოვან ქსოვილში მოხვედრილი მეტასტაზურ უჯრედს აქტივაციაში მოყავს მრავალი ზრდის ფაქტორი- ციტოკინები, იმუნური უჯრედები, რომელიც ჩართულია ძვლის რემოდელირების პროცესში [65].

ძვლის მეტასტაზური დაზიანება ძირითად მრავლობითი ხასიათისაა, პაციენტთა მხოლოდ 15-20% -ში შესაძლოა აღმოვაჩინოთ ერთეული დაზიანების კერები. ასეთი დაყოფა კლინიკურად გამართლებულია, რადგან „ერთეული“ და „მრავლობითი“ კერები წარმოადგენს ერთ პროცესს სხვადასხვა ფაზაში. ერთეული კერები ხშირ შემთხვევაში დიფერენციალურ-დიაგნოსტიკურ სიმძნელეს ქმნის, ამიტომ საჭიროებს კორელაციას სხვადასხვა გენეზის ან/და ძვლის პირველადი სიმსივნური წარმონეშებთან [66].

რადიოფარმპრეპარატის ერთეული ჩართვის კერები ნეკნებში შემთხვევათა მხოლოდ 10%-ში შესაძლოა აღმოჩნდეს მეტასტაზური ხასიათის. თუმცა ლოკალიზაციის მიხედვით, თუ სად არის ლოკალიზებული ჩართვის კერა შეგვიძლია განვსაზღვროთ მეტასტაზური დაზიანების ალბათობა. მაგალითად თუ გვაქვს ერთი კერა მკერდის ძვალში 80%-ში შესაძლოა იყოს მეტასტაზური ხასიათის. თუ გვაქვს ერთი ჩართვის კერა მხრის ძვალში საფიქრებელია პოსტტრავმული ან დეგენერაციული ხასიათის.

მულტიფოკალური მეტასტაზური დაზიანებისას განაწილების პროცენტული მაჩვენებელი ასეთია: გულმკერდი და ნეკნები 37%; წელისსეგმენტი 26%, მენჯი 16%, კიდურები 15%, თავის ქალა 6%. (ყველაზე ხშირად ხერხემალში: გულმკერდის -45%, წელის -30%, კისრის-15, გავის-10% მიდამოები). ასეთი გადანაწილების მიზეზი პროცესის ჰემატოგენურად გავრცელების შედეგია, სისხლის მეშვეობით ონკო უჯრედები ხვდება ჯერ ძვლის წითელ ტვინში, შემდგომში ძვლის ირგვლივ და ქმნის ეროზიულ დაზიანებას. სტრუქტურულად, ძვლოვან ქსოვილში ყველაზე მეტად ზიანდება ძვლის ღრუბლისებრი ნივთიერება შედარებით ნაკლებად ძვლის ქერქოვანი შრე და ძვლისსაზრდელა. ლულოვან ძვლებში ძირითადად ზიანდება ძვლის პროქსიმალური ნაწილი, მეტაეპიფიზი, იშვიათად დიაფიზი [67,68,69].

ძუძუს კიბოს შორეული გავრცელების სადიაგნოსტიკოდ გამოიყენება მთელი რიგი რადიოლოგიური (რენტგენოგრაფია, კომპიუტერული-ტომოგრაფია, მაგნიტურ რეზონანსული ტომოგრაფია) და რადიონუკლიდური (სცინტიგრაფიული კვლევა, პიზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია) კვლევის მეთოდები, იმისათვის რომ განისაზღვროს დაავადების გავრცელების ხარისხი და მოხდეს სტადირება. სადიაგნოსტიკო კვლევების ამგვარი დაყოფა მართებულია, რადგან მათ კვლევის სხვადასხვა მექანიზმი უდევს საფუძვლად. ერთიმხრივ რენტგენის სხივი და მაგნოტური ველი, ხოლო მეორეს მხრივ რადიოიზოტოპური ნივთიერება.

ძვლოვანი სისტემის დაზიანების მაღალი მაჩვენებელი (75%) ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, მნიშვნელოვანს ხდის აღნიშნული სადიაგნოსტიკო კვლევების აქტულობას და მათ პრიორიტეტულ გამოყენებას სტადირებისათვის. მეტასტაზური დაზიანების დიაგნოსტიკას რიგ შემთხვევებში ართულებს მორფოლოგიური ტიპი, რომელიც ზრდის მიხედვით შეიძლება იყოს ოსტეობლასტური, ოსტეოკლასტური ან შერეული ფორმის. თუმცა ამგვარი დაყოფა პირობითია, რადგან სიმსივნური პროცესისას ყოველთვის ადგილი აქვს როგორც

ძვლის ქსოვილის დაშლას, ასევე აღდგენას, სწორედ ეს არის ხშირი მიზეზი დიაგნოსტიკური სირთულისა [70,71,72].

ორგანოს ანატომიური შეფასებისათვის მოცემულია კვლევის მეთოდები, როგორც არის კომპიუტერული ტომოგრაფია (კტ) და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (მრტ). რადიონუკლიდური კვლევის მეთოდი გვამღებს საშუალებას შევისწავლოთ ორგანოს ფუნქციური მდგომარეობა ნივთიერებათა ცვლის აქტივობის განსაზღვრით (ანატომიურად გამოვლენილ ცვლილებებამდე), შესაბამისად რადიონუკლიდური კვლევის როლი პრიორიტეტულია ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანების სადიაგნოსტიკოდ.

რადიონუკლიდურ მეთოდებს შორის სადღეისოდ ყველაზე დიდი ხნის და ფართედ გამოიყენებადი მეთოდია ოსტეოსცინტიგრაფია (bone scan), ხოლო შედარებით ახალი, თუმცა სადიაგნოსტიკოდ მნიშვნელოვანი კვლევის მეთოდია პოზიტრონულ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (PET/CT). ლიტრატურულად ბევრი ნაშრომია გამოქვეყნებული, სადაც მათ შორის უპირატესობა სადაოა ძვლოვან სისტემის დიაგნოსტიკის კუთხით [76].

რადიონუკლიდური კვლევების საფუძველს წარმოადგენს რადიოფარმპრეპარატის აკუმულაცია ძვლოვან სისტემაში, რომელიც დამოკიდებულია რამოდენიმე ფაქტორზე: სისხლის ნაკადი, კაპილარების გამავლობა, ადგილობრივად მჟავიანობის ბაზა, წყლის წნევა ძვალში, ჰორმონები, ვიტამინები, ძვლის მინერალიზაციის ხარისხი, ძვლის დრეკადობა. ძვალში მომატებული რადიონუკლიდური პრეპარატის ჩართვის აქტივობა შესაძლოა იყოს განპირობებული ამ ზემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორების ცვლილებით. სისხლის ნაკადის დაქვეითება ძირითადად გულის უკმარისობით შესაძლოა იყოს გამოწვეული [77].

რადიონუკლიდური კვლევების შეფასებისას მეტასტაზური დაზიანების ძიებისას, ფოტოპენიური „ცივი“ უბნები სიფრთხილეს საჭიროებს, რადგან ამგვარი უბნების არსებობისას (80%) შესაძლოა იყოს ლიტიური სახის მეტასტაზური დაზიანება. ასევე ფოტოპენიური უბნები შესაძლოა ვნახოთ მაშინ როდესაც ძვალი ინტენსიურად

იშლება, ანთებითი თუ სხვა პროცესების შემთხვევაში, როდესაც ადგილი აქვს ძვლის ქსოვილის დესტრუქციას [73,74,75].

პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია (PET/პეტ 3D) და ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (SPECT/სპექტ 3D) ჰიბრიდული ტექნოლოგიების მიეკუთვნება და მათი დანერგვა ბოლო ათწლეულების სიახლეს წარმოადგენს (2000 წლიდან). კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული მეთოდის ინტეგრაცია რადიოიზოტიპური კვლევასთან გვაძლევს საშუალებას ფუნქციური და ანატომიური დეტალების შესწავლის ერთდროულ შესაძლებლობას. მას აქვს ორი უპირატესობა, კომპიუტერულ-ტომოგრაფიულ პროგრამასთან ფოტონ-ემისიული კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული (სპექტ) და პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიის კტ გამოსახულების ზედდებით მოახდინოს ჩართვის მაჩვენებლის კორეგირება, ხოლო მეორეს მხრივ, მიღებული პათოლოგიური ჩართვის ლოკალიზაციის განსაზღვრა, მიღებული გამოსახულებების ზედდების რეჟიმის გამოყენებით [78].

ბოლო ათწლეულში აქტუალური გახდა რადიოლოგიური და რადიონუკლიდური კვლევით დიაგნოტიკური უპირატესობების განსაკუთრებით ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში სადაც საკმაოდ მაღალია ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანების ალბათობა (75%). შესაბამისად მრავალი კვლევა ჩატარდა ამ მიმართულებით, თუ რომელი სადიაგნოსტიკო კვლევა წარმოადგენდა უპირატესს და რომელი უნდა ყოფილიყო პრიორიტეტული მეტასტაზურ დაზიანებათა დიაგნოსტიკაში [79,80].

გამოქვეყნებული სტატია ამერიკის ასოციაციის „Journal Clinical Oncology” ჟურნალში 2004 წელს: „ძვლის მეტასტაზური დაზიანების დიაგნოსტიკა“, სადაც მიმოხილვითი სტატია გამოქვეყნდა. წამოჭრილი იყო პრობლემური საკითხი ძვლოვანი სისტემის დიაგნოსტიკის კუთხით, განხილული იყო ოსტეობლასტური, ოსტეოკლასტური და შერეული ტიპის დაზიანების კერები და სირთულებები. მკურნალობის შემდგომ ძვლის დიაგნოსტიკის შეფასების კუთხით, რომელიც აღნიშნულ სტატიაში ჯერ კიდევ კვლევის საგნად იყო განხილული.

შედარებითი კვლევა იქნა ჩატარებული იქნა იაპონიაში „შიზუოკა სამედიცინო ჰოსპიტალში“, სტატია გამოქვეყნებული იქნა „American Journal of Roentgenology“. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პეტ/კტ (FDG PET/CT) და სცინტიგრაფიული კვლევის (bone scan Tc99 MDP) დიაგნოსტიკური უპირატესობის გამოვლენა. შედარებისათვის გამოიყენებოდა კომპიუტერულ -ტომოგრაფიული და მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევები. აღნიშნულ კვლევაში სცინტიგრაფიული კვლევის უპირატესობა მეტად გამოვლინდა პეტ/კტ კვლევასთან მიმართებაში, რადგან პეტ/კტ კვლევაზე (რომელიც ფტორით მონიშნული გლუკოზით ტარდებოდა) საკმარისად მაღალი მგრძნობელობა ოსტეობლასტური პროცესის მიმართ არ გამოვლინდა, რაც წარმოადგენდა სცინტიგრაფიული კვლევის უპირატესობას. კვლევის შედეგად მხოლოდ პეტ/კტ კვლევის ჩატარება სადიაგნოსტიკოდ საკმარისი არ არის იმისათვის რომ განისაზღვროს ძვლის დაზიანების საკითხი, ძვლის სცინტიგრაფიული კვლევის გარეშე.

ჟურნალ „Hematology and Oncology“-ში 2008 წელს იქნა გამოქვეყნებული ნაშრომი „ძვლის სკანირების და პეტ/კტ კვლევის შედარებითი დახასიათება ძვლის მეტასტაზურ დაზიანების პროგნოზის შესაფასებლად“ და სადაც შედარებული იქნა აღნიშნული კვლევის მეთოდები, პირველად დიაგნოსტიკაში ორივე ვალიდურად იქნა შეფასებული, რადგან ერთის მხრივ ძვლის სკანირების მეტი მგრძნობელობიდან გამომდინარე ოსტეობლასტური დაზიანებების მიმართ, ხოლო პეტ/კტ (F18 FDG) მეტად სპეციფიური ოსტეოკლასტური დაზიანების მიმართ, თუმცა დინამიური დაკვირვებისთვის პრიორიტეტულად პეტ/კტ კვლევა იქნა მიჩნეული.

„Journal Clinical Oncology“ ჟურნალში 2010 წელს გამოქვეყნდა სტატია „პეტ/კტ კვლევის მნიშვნელობა ძუძუს კიბოს მეტასტაზური დაზიანებისას“. აღნიშნულ კვლევაში (რომელიც ჩატარებული იქნა სლოვაკეთში, ონკოლოგიის ცენტრში) საუბარი იყო ჩონჩხის სცინტიგრაფიული კვლევის და კომპიუტერული ტომოგრაფიული კვლევის ჩანაცვლებაზე. პეტ/კტ კვლევით, რომლის მიზანს წარმოადგენდა პეტ/კტ კვლევის შესაძლებლობების შეფასება ძვლის სკანირებასა და კტ კვლევასთან მიმართებაში.

აღნიშნულ კითხვაზე საპასუხოდ შერჩეული იქნა 163 პაციენტი, რომელსაც ძვლის სკანირება და პეტ/კტ კვლევა დროის მოკლე ინტერვალში ჰქონდათ ჩატარებული. შედეგების მიღებისას მონაცემთა დიდი ნაწილი თანხვედრაში მოდიოდა პეტ/კტ კვლევას და ძვლის სკანირებას შორის. მხოლოდ 31 (19%) პაციენტთან მიღებული იქნა განსხვავებული შედეგები და აქედან მხოლოდ 2 შემთხვევაში ძვლის სკანირების შედეგი იყო დადებითი და პეტ/კტ კვლევის უარყოფითი, მაშინ როდესაც აღნიშნულ პაციენტებთან შემდგომ მეტასტაზური დაზიანება არ იქნა დადასტურებული. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე ვალიდურობა არ გამოვლინდა პეტ/კტ კვლევის უპირატესობა.

ონლაინ ამერიკულ ჟურნალში იქნა 2011წ გამოქვეყნებული სტატია ასევე “პეტ/კტ კვლევის (FDG –PET/CT) და ძვლის სცინტიგრაფიული კვლევის შედარებითი დახასიათება ძუძუს კიბოს მეტასტაზური დაზიანებისას”. კვლევაში ჩართული იყო 29 ქალბატონი ჰისტოლოგიურად დადასტურებული ძუძუს კიბოს დიაგნოზით. შედეგები დარდებოდა მრტ კვლევას. ორივე კვლევის შედეგის მიღებისას დათვლილი იქნა კერების რაოდენობა ძვლის სკანირებისას გამოვლენილი კერების რაოდენობასთან (70 კერა) აღემატებოდა პეტ/კტ (59კერა) კვლევისას მიღებულ რაოდენობას. თუმცა მრტ კვლევასთან ჩატარებული კორელაციით მეტასტაზური დაზიანებები მეტი სპეციფიურობით გამოვლინდა პეტ/კტ კვლევაზე.

2012 წელს ევროპის ონკოლოგთა ასოციაციის (ESMO) მიერ გამოქვეყნებული იქნა პუბლიკაცია- „ძვლის მეტასტაზური დაზიანების გამოსახულებათა შედარებითი ანალიზი“ სადაც პეტ/კტ და მრტ კვლევა შედარებული იქნა ძვლის სცინტიგრაფიულ კვლევასთან, მეტასტაზური დაზიანებათა დიაგნოსტიკური სიზუსტის კუთხით. აღნიშნული კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე სინტიგრაფიული კვლევა ჩაითვალა პირველი რიგის კვლევის მეთოდად, ხოლო შემდგომი დაკვირვების კუთხით პეტ/კტ კვლევა იქნა რეკომენდირებული.

“The Jurnal of Nuclear Medicine”-ში 2016 წელის იქნა გამოქვეყნებული სტატია „ ძვლის მეტასტაზური დაზიანების ვიზუალიზაცია, სტადირებისას და დინამიური დაკვირვებისას“, სადაც განხილული იყო რადიონულიდური და რადიოლოგიური კვლევების პერპექტივები მომავლის ტექნოლოგიების პეტ/მრტ კვლევების დანერგვით. რომელიც კიდევ უფრო მეტად სრულყოფს სადიაგნოსტიკო სივრცეს, არა მარტო ძვლის არამედ სხვა ორგანოთა ვიზუალიზაციის კუთხით.

2019 წელს გამოქვეყნდა ონლაინ პუბლიცაცია „OPEN MEDICINE“ სადაც გამოქვეყნებული იყო იაპონელი მეცნიერების კვლევის შედეგები. 2000-2018 წლებში გამოქვეყნებული სტატიების მეტა -ანალიზი. ძვლის სცინტიგრაფიასა და მრტ კვლევის შედარება, სადაც მრტ კვლევის უპირატესობები მეტად იყო გამოვლენილი ძვლის სკანირებასთან მიმართებაში. 2020 წელს გამოქვეყნდა სტატია იტალიელი მკვლევარების მიერ ონლაინ ჟურნალში „Insights into imaging“ სტატია- „ძვლის მეტასტაზური დაზიანების გამოსახულებითი დიაგნოსტიკა“, სადაც ძვლის სკანირების კტ და მრტ კვლევების მნიშვნელობა მეტად იქნა გამოკვეთილი, როგორც პირველი ეტაპის სადიაგნოსტიკო კვლევები. შემდგომში პეტ/კტ და პეტ/მრტ კვლევების ინტეგრაციით და პაციენტებთან დინამიური დაკვირვებისას, მეტი სიზუსტის განსაზღვრის ჭრილში.

2022 წელს ონლაინ ამერიკულ ჟურნალში უკვე გამოჩნდა სტატია ძუძუს მეტასტაზური დაზიანების დიაგნოსტიკური უპირატესობა“ პეტ/კტ კვლევის ჩატარება ფოსფორით, ფტორით მონიშნული გლუკოზით თუ ძვლის სკანირება-მდკ“ შედარებითი ანალიზი. სადაც პეტ/კტ ფოსფორით ჩატარებულმა კვლევებმა მეტი სიზუსტე გამოავლინდა მეტასტაზური დაზიანებათა ვიზუალიზაციაში, ვიდრე სცინტიგრაფიული კვლევისას და ფტორით მონიშნული გლუკოზით ჩატარებული კვლევისას.

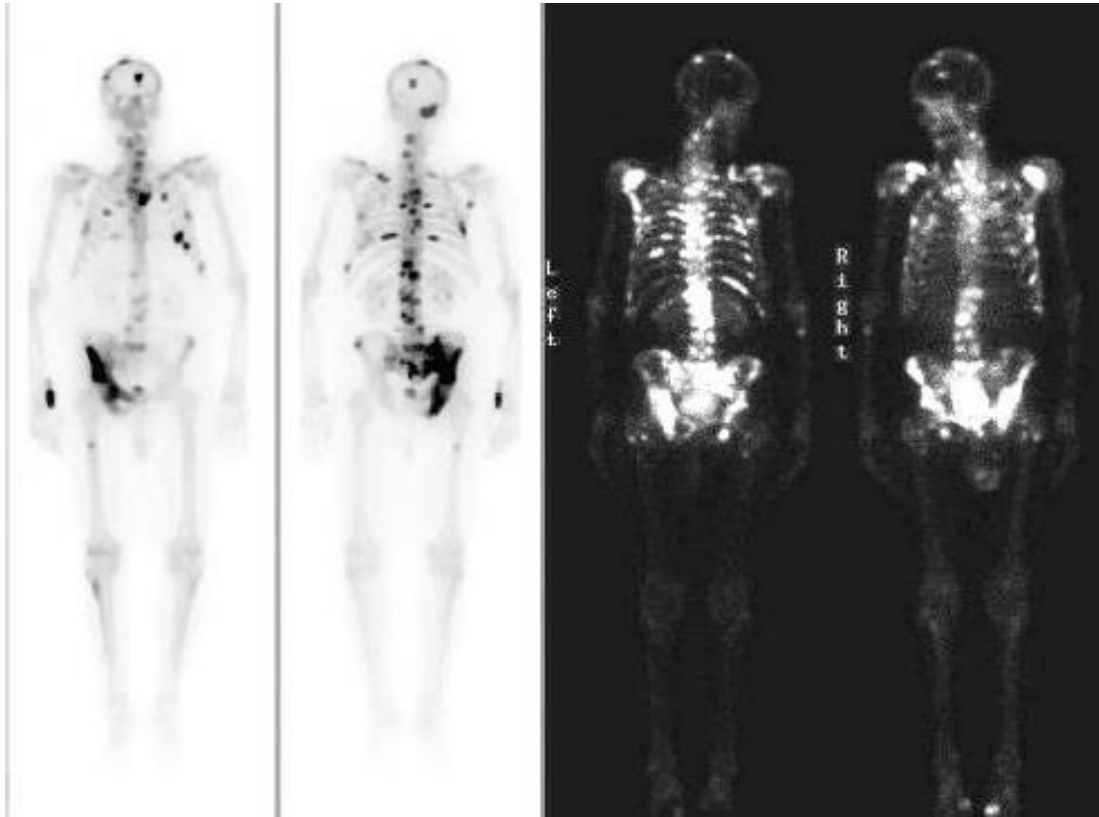
ოსტეოსცინტიგრაფია

ძვლის სცინტიგრაფიულ კვლევის (Tc^{99} MDP) მეთოდის უპირატესობაა, ძვლის სტრუქტურის შესწავლა მოლეკულურ და ფიზიოლოგიურ დონეზე. აღნიშნული მეთოდს გაცილებით ხანგრძლივი ისტორია აქვს პოზიტრონულ-ემისიულ ტომოგრაფიასთან (PET/CT) შედარებით. Tc^{99} MDP -ინფორმატიული, ხელმისაწვდომი (დაბალი ფასის მქონე), დოზიმეტრიულად დაბალი სიმძლავრის რადიოფარმპრეპარატია, იგი ხასიათდება მაღალი რბილქსოვილოვანი კლირენსით და იძლევა საშუალებას მოვახდინოთ ძვლის სტრუქტურის შეფასება მაღალი მგრძნობელობით. ყველაზე ფართოდ გავრცელებული რადიოფარმპრეპარატის ტეხნეციუმ 99m -მეთილენ-დიფოსფონატის გამოყენებით (Tc^{99} MDP). ძვლის სცინტიგრაფია ხშირად უზრუნველყოფს ადრეულ დიაგნოსტიკას და გვიჩვენებს მეტ დაზიანებას ვიდრე ეს ჩანს სხვა რადიოლოგიური კვლევებისას, გარდა ამისა 18 თვით ადრე ავლენს ოსტეოსკლეროზული ტიპის ძვლის დაზიანებას, რადიოლოგიურ (რენტგენოლოგიურ) კვლევასთან შედარებით, თუმცა ძვალში დაზიანების კერები შეიძლება იყოს არასპეციფიური, მონოსტატიკური ან პოლისტატიკური და ხშირად დიფდიაგნოსტიკურ სიმძლევს წარმოადგენდეს. ძვლის სცინტიგრაფია არასპეციფიურია მტს დაზიანებათა დიაგნოსტიკაში რადგან ძვლის კეთილთვისებიანი წარმონაქმნებიც ირთავენ რადიოიზოტოპურ ნივთიერებას, მაგალითად როგორც არის ეოზინული გრანულომა, ფიბროზული დისპლაზია და ენქონდრომა აღნიშნულმა წარმონაქმნებმა შესაძლოა მოგვცეს მტს დაზიანების ცრუ დადებითი სურათი. ხერხემალში დეგენერაციული ხასიათის ფოკალური რეპაკუმულაცია შესაძლოა რთული სადიფერენციაციო იყოს მტს დაზიანებისგან. რისთვისაც მოწოდებულია რადიოგრაფიული, კტ და მრტ კორელაცია.

რადიოფარმპრეპარატი თავისი ჩართვის პრინციპიდან გამომდინარე შესაძლოა იყოს ოსტეოტროპული ან ონკოტროპული. ძვლისადმი ტროპული (ოსტეოტროპული) რადიოფარმპრეპარატები კალციუმის, ჰიდროქსიჯგუფის, ან ფოსფატაზას

ანალოგებია. დიდი ხანია ყველაზე ხშირად გამოყენებადი რფპ ძვლის სადიაგნოსტიკოდ არის ტექნეციუმი-დიფოსფონატი- ყველაზე ხშირად მეთილდიფოსფონატი. დიფოსფონატები შეიცავს ორგანულ P-C-P ნაერთს, რომელიც უფრო მეტად სტაბილურია in vivo ვიდრე არაორგანული P-O-P ნაერთი (პიროფოსფატი), (სურ N28. გვ 69) ძირითადად ენზიმური ჰიდროლიზის მიმართ მათი რეზისტენტობიდან გამომდინარე. რადგან დიფოსფონატებს აქვს სწრაფი თირკმლის ექსკრეცია, აქვს ტარგეტული თვისება, ინექციიდან 2-3 სთ-ში ხდება რფპ მაღალი აკუმულაცია. 50-60% რფპ აქტივობა ინტეგრირდება ძვლის ქსოვილში დარჩენილი ელიმინირდება თირკმლის საშუალებით. ფაქტორები რომელიც განაპირობებს თირკმლის ფუნქციის ცვლილებას განაპირობებს მაღალ რბილქსოვილოვან აქტივობას, რაც ძვლის გამოსახულებების ხარისხზე მოქმედებს. რადიოფარმპრეპარატის ნახევრად დაშლის პერიოდი 6 საათია, ორგანიზმიდან სრული ელიმინაცია კი 24-სთ-ში ხდება. იმ შემთხვევაში როდესაც თირკმლის უკმარისობასთან გვაქვს საქმე შესაძლოა ინექციიდან 24 სთ-ში დამატებით იქნას სკანირება ჩატარებული.

პროცედურა იწყება ინტრავენურად შეყვანილი რფპ -ს Tc99 MDP 10-20 mCi (370- 740 mbq) შეყვანილი დოზა პაციენტის წონაზეა დამოკიდებული (წინააღ=დოზა). ინექცირებული რადიოფარმპრეპარატის 50% -ის აკუმულირდება ძვლოვან სისტემაში. ტექნეციუმ დიფოსფონატი ინექციიდან 2-4 სთ-ში აკუმულირდება ცოცხალ უჯრედში მის მემბრანში ახდენს დიფუზიას და გროვდება მიტოქონდრიებში. უჯრედების მეტაბოლური აქტივობა სისხლის მიწოდებასთან პირდაპირ კავშირშია ეს ყოველივე განსაზღვრავს რფპ ჩართვის ხარისხს. მეტაბოლურად აქტიური უბნები ისახება ოსტეობლასტურად აქტიურ უბნების სახით.



სურ 17. ჩინჩხის მრავლობითი მეტასტაზური დაზიანება

სკანირებამდე აუცილებელია შარდის ბუშტის განთავისუფლება რადგან მეთილდიფოსფონატის (MDP) სწრაფი ელიმინაცია განაპირობებს მაღალ აქტივობას შარდის ბუშტში, გამოსახულების კარგი ხარისხის მისაღებად, პაციენტი უნდა იყოს ჰიდრატირებული. დიდი ხნის განმავლობაში რადიოიზოტოპური კვლევები ტარდებოდა სტანდარტული (წინა, უკანა) პროექციებში, თუმცა ბოლო პერიოდში ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფიის დანერგვამ (სპექტ SPECT 3D) -კომპიუტერულ ტომოგრაფიასთან კვლევასთან ინტეგრირებით მნიშვნელოვნად გააუმჯობესდა ძვლოვანი სისტემის ვიზუალიზაცია და ადვილი გახდა დაზიანების კერების ინტერპრეტაცია.

(სპექტ-SPECT რეჟიმი- გამა-კამერის 3D ფუნქცია) სპექტ რეჟიმის მაღალი კონტრასტულობა (რაც ჩვეულებრივ სტანდარტული წინა და უკანა პროექციული სკანირების დროს ნაკლებია) და კტ კვლევს მეთოდის ვიზუალიზაციის სიზუსტემ გააუმჯობესა და მეტად მოთხოვნადი გახადა აღნიშნული კვლევის მეთოდი. სტაბილური ტეჰნეციუმის (Tc^{99} MDP) შესაძლებლობები კარგი რბილქსოვილოვანი კლირენსი, აღნიშნული კვლევის მეთოდის მაღალი სენსიტიურობას განაპირობებს.

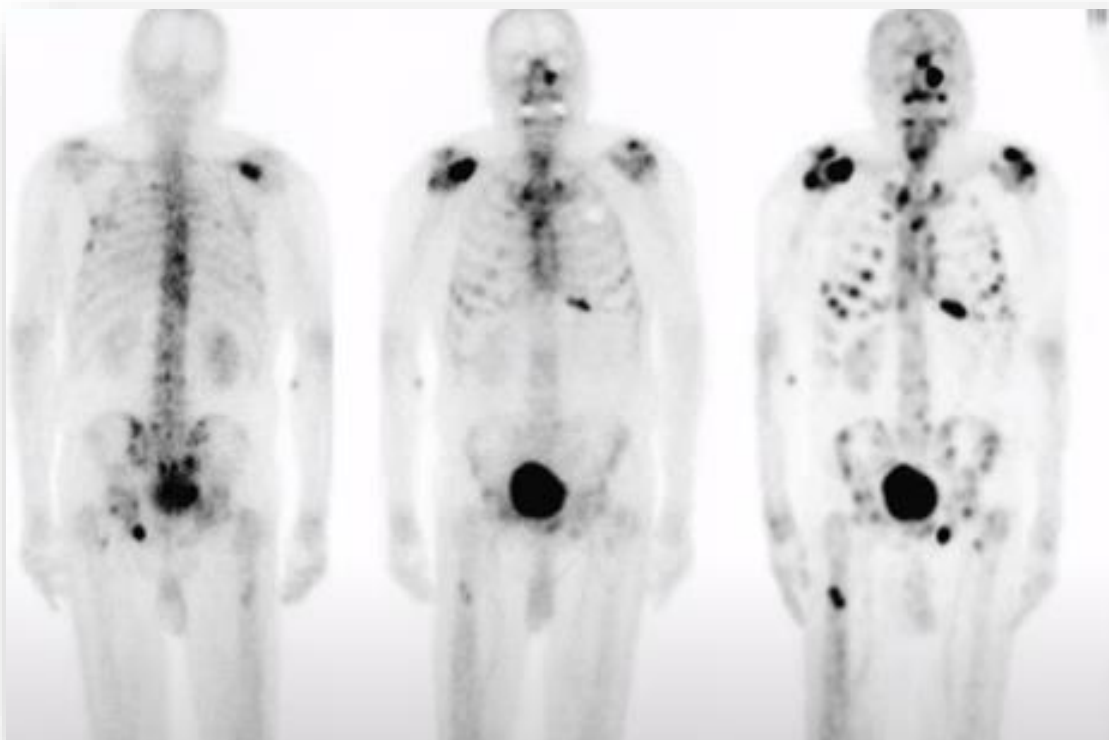
სკანირების კლინიკური დანიშნულება

- მტს დაზიანების დადგენა და დინამიკაში კონტროლი
- ოსტეომიელიტსა და ცელულიტს შორის დიფერენციალური დიაგნოსტიკა
- ძვლის სიცოცხლისუნარიანობის შეფასება: ინფარქტი ან ავასკულური ნეკროზი
- მოტეხილობების დიაგნოსტიკა რომელიც ხილული არ არის რადიოგრაფიულ გამოსახულებებზე (სტრესული მოტეხილობა, კომპლექსური რთული მოტეხილობები, ასევე ბავშვებშიც)
- პროტეზირებული სახსრების შეფასება, მორყევის, ინფექციის არსებობისას.
- ბიოფსიის მიდამოს ლოკალიზაციის განსაზღვრა
- ტკივილის მიზეზის განსაზღვრა პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ ძვლის ტკივილი
- რადიოგრაფიულად ნანახი ინციდენტური წარმონაქმნების რადიონუკლიდური შეფასება

ოსტეოსცინტიგრაფია საკმაოდ ეფექტური მეთოდია, როგორც ძვლოვანი სისტემის პირველადი დიაგნოსტიკისას ასევე მეორადი დაზიანების მკურნალობის დინამიკაში შეფასებისათვის. დაავადების პროგრესირებისას აღინიშნება მეტაბოლურად აქტიური კერების რაოდენობის მატება და ჩართვის ინტენსივობის ზრდა (სურ 17 გვ 47), ხოლო დაავადების რეგრესიისას ან სტაბილიზაციისას კერებში მეტაბოლური აქტივობის

შემცირება, მათი რაოდენობრივი კლება.

მკურნალობის პერიოდში საკონტროლო სცინტიფრაფიული კვლევის ჩატარებას (პირველი follow -up) გარკვეული დროის ინტერვალი აქვს, მისი ჩატარება ქიმიოთერაპიის მსვლელობისას არასწორია, რადგან შეიძლება მივიღოთ ჩართვის ინტენსივობის მატება (პირველი 3 თვეში), რაც აიხსნება ძვლის აქტიური რეპარაციული აქტივობით (ნიშანი რომელიც დადებითი პროგნოზის მომასწავლებელია). „ცრუ ნათების ფენომენი“, სწორედ ამიტომ კვლევა უნდა ჩატარდეს მკურნალობის დაწყებიდან 6 თვეში. რიგ შემთხვევებში, შეიძლება მივიღოთ „ცრუ უარყოფითი“ შედეგი, რაც ძირითადად შეიძლება გამოვლინდეს მნიშვნელოვნად გამოხატული ოსტეოლიტიური მეორადი დაზიანებისას, ძვლის დაბალი ოსტეობლასტური აქტივობის გამო. შესაძლოა ერთი და იგივე პაციენტში დავინახოთ სხვადასხვა სახის კერები, განსაკუთრებით მკურნალობის ჩატარების შემდეგ. ოსტეობლასტების მომატებული აქტივობა შეიძლება იყოს არა მხოლოდ სიმსივნური, არამედ ანთებითი პროცესის ან ტრავმის შედეგი ასევე ოსტეოდისპლაზიებისას. სწორედ ამიტომ, მოცემული შედეგების კორელაცია სასურველია ჩატარდეს სხვა კვლევის შედეგებთან.



სურ 18. ძვლის სკანირება (წინა და უკანა პროექცია), მრავლობითი მეტასტაზური დაზიანების სურათი რაც კიდე უფრო მკაფიოდ ისახება და კონტრასტულია ფოტონ-ემისიულ-კომპიუტერულ ტომოგრაფიულ გამოსახულებებზე (SPECT- 3D)

პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია (PET/CT).

პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია სულ სამი ათწლეულია რაც წარმოდგენილია დიაგნოსტიკურ კვლევებს შორის, (ფუძემდებლები Phelps და Hoffman) როგორც მნიშვნელოვანი და ინოვაციური სადიაგნოსტიკო კვლევის მეთოდი. აღნიშნული მეთოდის დიაგნოსტიკური და პროგნოზული სიზუსტე მერყეობს 80-90%. პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია დღევანდელ დღეს ინფორმატიულობის კუთხით უფრო მეტად მნიშვნელოვანი გახდა ჰიბრიდული ტექნოლოგიების დანერგვით (PET/CT).

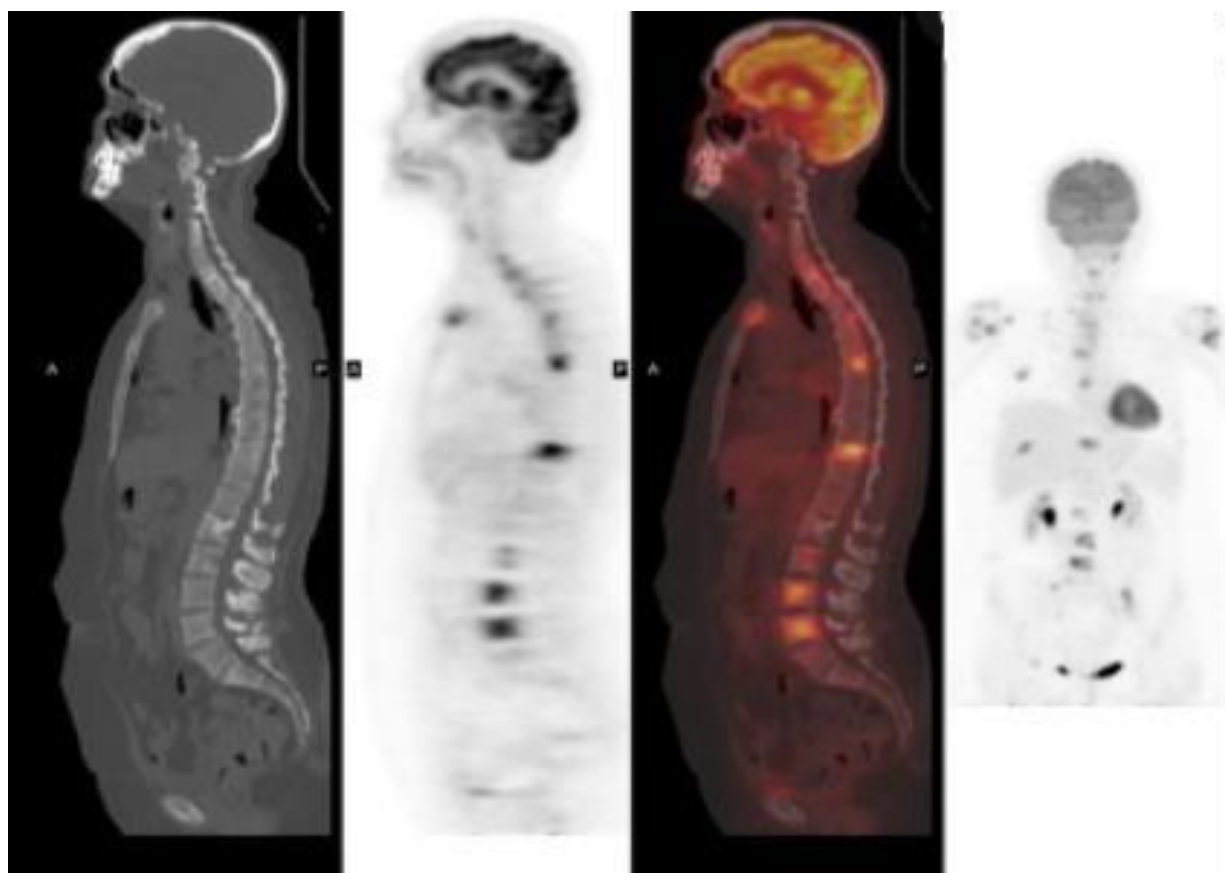
ოსტეოტროპულ აგენტებისგან განსხვავებით ($Tc^{99} MDP$), რომელსაც აქვს მაღალი ტროპიზმი კალციუმის მიმართ, ონკოტროპული რადიოიზოტოპური აგენტი (FDG) ავლენს ჩართვას მალიგნიზირებულ უჯრედებში. ყველაზე ხშირად გამოყენებადი არასპეციფიური ონკოტროპული რადიოფარმპრეპარატი გლუკოზის ანალოგი ^{18}F labelled fluorodeoxyglucose ($^{18}F FDG$). 2-ფტორ- 2-დეზოქსი D-გლუკოზა (^{18}F), ეს მეთოდი საშუალებას გვაძლევს განვსაზღვროთ არა მხოლოდ პათოლოგიური პროცესის გავრცელების ხარისხი, არამედ მოვახდინოთ პირველადი ონკოლოგიური კერის ზუსტი ლოკალიზაცია. (იმ შემთხვევაშიც კი როდესაც სხვა კვლევის მეთოდებით აღნიშნული ვერ დგინდება (10%)). მეთოდის არსი მდგომარეობს შემდეგში: ავთვისებიანი სიმსივნეების უმრავლესობას გააჩნია ენერგეტიკული ცვლის უპირატესად გლუკოზის ანაერობული გლიკოლიზი, რაც მოითხოვს სიმსივნურ უჯრედში გლუკოზის დიდი რაოდენობით მოხმარებას. მისი მექანიზმი მდგომარეობს გლუკოზის უჯრედშიდა სწაფ შთანთქვაში, ამ მექანიზმის შედეგად ხდება სიმსივნურ უჯრედებში გლუკოზის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი მატება. რაც განაპირობებს რფპ ჰიპერფიქსაციას.

კვლევის ფიზიკური მექანიზმი მდგომარეობს პოზიტრონების ემისიაში, რომლისთვისებები მსგავსია ელექტრონებისა, თუმცა მას აქვს დადებითი მუხტი. ქსოვილში მისი დიაპაზონი 0.6მმ პოზიტრონები ერთმანეთის მიმართ ენიჭილაციას განიცდიან ელექტრონებთან ერთად, შედეგად იწარმოება ორი 511KeV გამა სხივი, რომელიც 180 გრადუსზე ემისიას განიცდის ერთმანეთის მიმართ.

პეტ სკანერი შედგება გამოსხივების აღმქმელი თხელი რგოლებისგან დეტექტორებისგან, რომელიც პაციენტის ირგვლივ არის განლაგებული. როცა სკანერი აფიქსიტებს გამა გამოსხივებას მიღებული მონაცემები რეკონსტრუირდება და ასახავს რადიონუკლიდური პრეპარატის დისტრიბუციას და გადანაწილებას.

არსებობს პირდაპირი დამოკიდებულება პრეპარატის შთანთქმას, სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციულ აქტივობის და ასევე GLUT ცილის ტრანსმემბრანულ ტრანსპორტისა და მის ექსპრესიას შორის. აღნიშნული მეთოდის დიაგნოსტიკურმა ინფორმატიულობამ განაპირობა ბევრი შედარებითი კვლევების ჩატარება. შემთხვევების ნაწილი მოწმობს რომ ზოგიერთი მეტასტაზური კერა დაბალი გლიკოგენური აქტივობის გამო რჩება ჩართვის მხრივ ინერტული, რაც ხსნის რიგ შემთხვევებში პეტ-ის დაბალ მგრძნობელობას განაპირობებს. ასეთია ნეიროგენული, ენდოკრინული სიმსივნეები, თირკმლის ნათელუჯრედოვანი, წინამდებარე ჯირკვლის კიბოს მერასტაზები ან თუნდაც მცირე ზომის (5მმ) პირველადი სიმსივნური წარმონაქმნები. კვლევის ცრუ დადებითი შედეგი შესაძლოა მივიღოთ: ანთებითი პროცესის, კუნთების ჰიპერტონუსის, ნაწლავის მომატებული მოტორული აქტივობის და შარდის პასაჟის დარღვევისას. გარდა ამისა, სხეულის ჯანსაღ ქსოვილში შეიძლება გამოვლინდეს მაღალი გლიკოლიტიური აქტივობა, რამაც შესაძლოა დიფ. დიაგნოსტიკური სირთულე შექმნას. ეს მიდამოებია: წელის, ბეჭის, თავის ქალას ძვლები და გავის.

პეტ კვლევის ძირითად ნაკლს წარმოადგენს დაბალი ჩართვის ინტენსივობა მეტასტაზური კერების აღმოჩენისას, მათი დაბალი გლიკოლიზური აქტივობის გამო, ასევე F-FDG ჰიპერფიქსაცია ზოგიერთი კეთილთვისებიანი პროლიფერაციული / ანთებითი პროცესისას.



სურ 19. პოზიტრონულ-ეიმისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (FDG PET/CT), მეტასტაზური დაზიანებების ვიზუალიზაცია

მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI)– ძალზე დახვეწილი კვლევის მეთოდია, ძვლოვანი სისტემის სადიაგნოსტიკოდ. ეს მეთოდი დაფუძნებულია უჯრედში პროტონის შემცველობაზე.

კვლევის ფიზიკური მექანიზმი მგდომარეობს შემდეგში: ატომების ბირთვები დიდი სიხშირით მოძრაობს თავისი ღერძის ირგვლივ, ზოგიერთი ბირთვი (როგორც მაგალითად წყალბადის ატომთა ბირთვები) ქმნის შესაბამისს მაგნიტურ მომენტებს. როგორც ასეთი ჩვენ წარმოვადგენთ სწრაფადმოძრავ მაგნიტებს. ატომების მოუწესრიგებელი მოძრაობით ეს მაგნიტები ასევე მიმართულია ქაოტურად და ერთმანეთის მაგნიტური ველის ნეიტრალიზაციას განაპირობებენ.

პროტონები (ე.ი. წყალბადის ატომების ბირთვები), რომლსაც მრტ კვლევა სწავლობს,

საკმაო რაოდენობით შედის ყველა ორგანული ნივთიერების შემადგენლობაში. წყალბადი 90% ორგანულია. მაგნიტურ ველში მოხვედრისას B0 მრტ პროტონები ღერძის ირგვლის ეწყობა, რომელიც ქმნის შიდა მაგნიტურ ველს.

მაგრამ იმისთვის რომ მივიღოთ მაქსიმალური რაოდენობის ინფორმაცია აუცილებელია მათი აღგზნება. ეს უნდა მოხდეს რადიოტალღური იმპულსების მეშვეობით, რომელიც წარმოადგენს ცვლად შიდა მაგნიტურ რადიოტალღურ იმპულსებს.

კიბოს უჯრედს ძვალში აქვს უფრო მაღალიწყლის მოლეკულების შემცველობა ვიდრე ჯანსაღ უჯრედს. იგი გვაძლევს რბილ ქსოვილოვანი სტრუქტურების შეფასების მეტ შესაძლებლობას. მრტ კვლევის დიაგნოსტიკური უპირატესობა ზურგის ტვინის, ძვლის ტვინოვანი შრის მაღალი ხარისხის ვიზუალიზაციაში მდგომარეობს (რაც კტ კვლევისას სირთულეს წარმოადგენს).

ნორმალური ჯანსაღი ძვლის ტვინი შეიცავს დიდი რაოდენობით ცხიმოვან უჯრედებს და T1 რეჟიმში მაღალი ინტენსიური სიგნალით ხასიათდება. ძვლის მტს დაზიანება მანიფესტირდება დაბალი სიგნალით T1 რეჟიმში მაღიგნიზირებული უჯრედებით ნორმალური ცხიმოვანი ქსოვილის ჩანაცვლების ხარჯზე. T2 რეჟიმში ძვლის მტს დაზიანება წარმოდგენილია ჰიპერინტენსიური სიგნალის სახით მათ მიერ ჭარბი სითხის და გადოლინიუმის შთანთქმის შედეგად რაც ინტენსიური ვასკულარიზაციის ნიშანს წარმოადგენს.

ოსტეობლასური უბნები ხასიათდება T1, T2 რეჟიმში დაბალი სიგნალით, ოსტეოლიტიური უბნები T1 რეჟიმში დაბალი, ხოლო T2 რეჟიმში მაღალი ინტენსივობით. STIR რეჟიმში სიგნალი ყველა ტიპის მტს დაზიანებისთვის შეიძლება იყოს მომატებული, რაც ნაწილობრივ დაკავშირებულია პერიფოკალურ შეშუპებასთან და დაზიანებული ზონის ირგვლივ ჰიპერემიასთან.

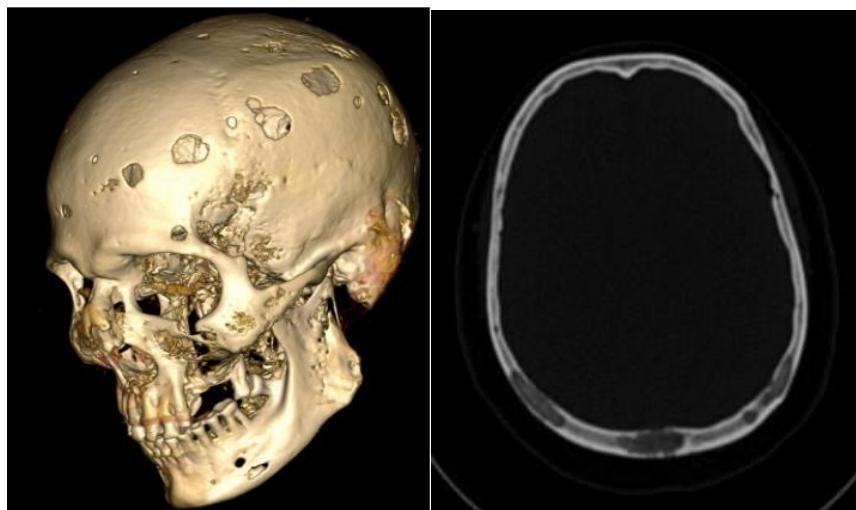
მრტ კვლევა გვადლევს საშუალებას გამოვავლინოთ ძვლის ტვინში გავრცელებული მეტასტაზები ტრანსკულთაშორისი ინფილტრაციის ეტაპზე, რომლის დროსაც ძვლოვანი სტრუქტურა დესტრუქციას არ განიცდის, ეს პროცესი კტ კვლევისას ჯერ არ ისახება. თუმცა ცრუ დადებითი შედეგების მიღება შესაძლოა მოხდეს: ძვალში ანთებითი ცვლილებების, ტრავმის, კეთილთვისებიანი სიმსივნური და სიმსივნისმაგვარი პროცესებისას. შედეგად, მეთოდის სპეციფიურობა 70%-ს აღწევს. კტ და მრტ კვლევების დიაგნოსტიკური ღირებულების შედარებისას სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებში, მიიღეს შემდეგი მონაცემები: ძვლოვანი სისტემის დაზიანების სურათი მიღებული იქნა რენტგენოლოგიური კვლევით 12%, კტ კვლევით 17%, ხოლო მრტ კვლევით 22%.

ბევრი ავტორი რეკომენდაციას უწევს ექო (GRE) გრადიენტის გამოყენებას T1 რეჟიმში, ასევე ინვერსია-აღდგენით, ცხიმოვანი სიგნალის დათრგუნვის რეჟიმით (STIR). სიმსივნური ინფილტრაციის გავრცელება და მისი ტიპის დადგენა ითხოვს T2 (SE) რეჟიმის გამოყენებას და დამატებით ინტრავენურ კონტრასტირებას (პერფუზიული MRI).

მრტ კვლევის უპირატესობა მდგომარეობს მალეში ოსტეოპოროზული მოტეხილობის დიფერენცირება შესაძლებელი გახადოს მალის კომპრესიული პათოლოგიური მოტეხილობისგან. მრტ ასევე შესაძლოა იქნას დანიშნული როგორც ძვლის პირვლადი დიაგნოსტიკისას ასევე პაციენტის დინამიკაში დაკვირვების მკურნალობაზე პასუხის შეფასების კუთხით, დაზიანების ზომების რაოდენობის შეფასება. მნიშვნელოვანი რომ ვიცოდეთ შეშუპების სიგნალით T1 რეჟიმში არ ფასდება მკურნალობის შედეგი. ბოლო წლებში ჩატარებულმა კვლევებმა გვაჩვენა რომ რაოდენობრივი შეფასება შესაძლოა მოხდეს მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდგომ. ბოლო წლებში მთელი სხეულის მრტ კვლევის დანერგვამ გამოიწვია T1 და STIR რეჟიმების აქტიური გამოყენება ონკოლოგიურ პაციენტებში, ლიმიტი მრტ კვლევის არის ის რომ ძვლის კორტიკალური შრე ძალიან სუსტად არის წარმოდგენილი T2 რეჟიმში, ამიტომ ნეკნების ინტერპტერაცია გაცილებით უკეთ არის

შესაძლებელი კტ კვლევა.

კომპიუტერული ტომოგრაფია. კვლევის ფიზიკური მექანიზმი მდგომარეობს რენტგენის მილის შეუწყვეტელი როტაციაში სხეულის ვერტიკალური ღერძის ირგვლივ, რენტგენოლოგიური გამოსხივება განსჭვალავს სხეულს აღიბეჭდება დეტექტორზე და რეგისტრირდება. აღნიშნული კვლევის მეთოდი შუალედური მნიშვნელობისაა რენტგენოლოგიურ და რადიოიზოტოპურ კვლევას შორის ძვლოვანი სისტემის დიაგნოსტიკის კუთხით. ამ მეთოდის უპირატესობას მისი მაღალი სპეციფიურობა წარმოადგენს (80%). მისი საშუალებით ვადგენთ მეტასტაზის მიერ ძვლის კორტიკალური შრის დაზიანებას და პერიოსტალურ რეაქციას. ძვლის კორტიკალური შრის დაზიანების ხარისხს. პროცესის ზუსტ ლოკალიზაციას და გავრცელების არეალს. მეთოდი გვადლევს საშუალებას განვსაზღვროთ ძვლის დაზიანების ტიპი (ოსტეობლასტური, ოსტეოლიტიური და შერეული), გარდა ამისა რბილი ქსოვილების შეფასება, მათი ინტერპრეტაცია საკონტრასტო ნივთიერების in vein შეყვანით, გვადლევს საშუალებას მკაფიოდ შევაფასოდ პათოლოგიური კერის სტრუქტურა. ამგვარად, კტ კვლევას აქვს თავისი დიაგნოსტიკური ღირებულება.



სურ 20. კომპიუტერული ტომოგრაფია. თავის ქალას მრავლობითი მეტასტაზური დაზიანების სურათი.

მიუხედავად დიაგნოსტიკური სიმარტივისა არსებობს მთელი რიგი პათოლოგიური პროცესები რომელიც ახდენს ძვლოვანი სისტემის მეორადი დაზიანების იმიტაციას. ერთეული კერის არსებობა მეტ დიაგნოსტიკურ სირთულეს ქმნის. 40წლის ასაკის ზემოთ ძვლოვანი სისტემის კტ კვლევისას, ნებისმიერი სახის დაზიანების დიფერენცირება უნდა მოხდეს მეტასტაზურ დაზიანებათან.

მკურნალობა.

ძუძუს კიბოს მკურნალობის შედეგი ძალიან ეფექტურია, არწევს 90% -ს ზოგჯერ მეტსაც იმ შემთხვევაში თუ მოხდა დაავადების ადრეული აღმოჩენა.

მკურნალობა მოიცავს ადგილობრივი და სისტემური ხასიათის მიდგომას (იხ. ცხრილი 21, გვ 61). ზემოაღნიშნული განპირობებულია დაავადების გავრცელების ხარისხით, სტადიურობით. ძირითადად ლოკალურად მკურნალობის ტაქტიკა მოიცავს ქირურგიულს ამოკვეთას და შემდგომ რადიაციულ თერაპიას, ხოლო სისტემური მკურნალობისთვის სხვადასხვა ინტერვალით პრეპარატები ჰორმონოთერაპიას, ქიმიოთერაპიას და ტარგეტული თერაპიას (ანტისხეულები) მოიცავს.

ძველად ძუძუს კიბოს მკურნალობა მოიცავდა ქირურგიულ ჩარევას მასტექტომიით, ახლანდელ დროში მიდგომა მეტად დამზოგველია, უფრო მეტად ლიმფადენექტომია ან ნაწოლობრივ ლობექტომია გამოიყენება, სადაც მხოლოდ კიბოს ქსოვილს იღებენ. ამ შემთხვევაში რადიოთერაპია გამოიყენება რათა მაქსიმუმამდე იქნას შემცირებული რეციდივის ალბათობა. იმისათვის, რომ განისაზღვროს ქირურგიული ჩარევის მაშტაბი გამოიყენება სენტინელის ლიმფური კვანძების სადიაგნოსტიკო კვლევა, რაც იძლევა იმის საშუალებას რომ გამოვავლინოთ პირველი რიგის „მოდარაჯე“ ლიმფური კვანძი და ინტრაოპერაციულად მისი ექსპრეს

დიაგნოსტიკით განვსაზღვროთ ქირურგიული ჩარევის მაშტაბი -ლიმფოდისექციით ან მის გარეშე.

„ნეოადუვანტური“ ქიმიოთერაპია შესაძლოა იქნას ჩატარებული ოპერაციამდე ხოლო „ადუვანტური“ ოპერაციის შემდგომ. ზემოაღნიშნული დამოკიდებულია კიბოს ბიოლოგიურ სუბტიპზე. ჰორმონოდამოკიდებული კიბოს შემთხვევაში ჰორმონობლოკატორები გამოიყენება 5-10 წლის მანძილზე და რეციდივის პრევენციას ახდენს. ჰორმონობლოკატორებმა შესაძლოა გამოიწვიოს მენოპაუზის სიმპტომები, თუმცა დროთა განმავლობაში ორგანიზმი ტოლერანტული ხდება მათ მიმართ. ჰორმონორეგულატორული კიბოს ტიპის დროს მკურნალობა ძირითადად ქიმიოთერაპიულია.

ძუძუს კიბომ შესაძლოა ჭარბად გამოიმუშაოს HER-2 neu / ონკოგენი, ამ შემთხვევაში მკურნალობა ტარგეტულია (ბიოლოგიური აგენტით) გამოიყენება -ტრასტუზუმაბი. ეს ბიოლოგიური აგენტი ძალიან ეფექტურია, რადგანაც ისინი ანტისხეულებია და არა ქიმიური პრეპარატი. აღნიშნული ტარგეტული თერაპია ძალიან ეფექტურია ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში.

სხიური თერაპია ეფექტურია როგორც ადრეულ ასევე მოგვიანებით მკურნალობის ეტაპზე, ადრეულ სტადიაში ოპერაციის შემდგომ, მოგვიანებით მასტექტომირებულ პაციენტებში კი ხელს უშლის ძუძუს კიბოს რეციდივის განვითარებას. კიდევ უფრო მოგვიანებით ეტაპზე კი პალიატიურ როლს ასრულებს პაციენტებში, რომელთაც გავრცელებული აქვთ დაავადება ძვლის ქსოვილზე და სხივურ თერაპიას მოტეხილობის ან ტკივილის შესამცირებლად იყენებდნენ. რადიოთერაპიის ეფექტურობა დამოკიდებულია მკურნალობის მთლიანი კურსის ჩატარებაზე, რაც სრულად უნდა იქნეს ჩატარებული.

2.3 კვლევის მეთოდოლოგია

ნაშრომს საფუძვლად უდევს თოდუას კლინიკის რადიონუკლიდური განყოფილების, ბირთვული მედიცინის დეპარტამენტის, კომპიუტერული ტომოგრაფიის და მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის განყოფილების 2017 -2023 წლებში გამოკვლეული ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების კვლევის შედეგები. კვლევაში ჩართული იყო 149 პაციენტი, რომელთაც ჩატარებული ჰქონდათ ძვლის სცინტიგრაფიული კვლევა Tc99 MDP (Technetium 99m-methyl-diphosphonate - ტეჰნეციუმ 99 მეთილ-დიფოსფონატი), მათგან შერჩეული იქნა 106 პაციენტი, რომელთაც ძვლის სკანირებით დიაგნოსტირებული ჰქონდათ ძვლოვანი სისტემის საეჭვო ან უკვე დადასტურებული მეტასტაზური დაზიანება. დიაგნოსტიკის სრულყოფის (რისკ-ორგანოთა შეფასების ან და ძვლის დიაგნოსტიკის) მიზნით პაციენტებს ენიშნებოდათ დამატებითი რადიოლოგიური (კტ, მრტ) და რადიონუკლიდური კვლევები, როგორც არის პოზიტრონულ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (fluorodeoxyglucose FDG-positron emission tomography პეტ/კტ-FDG PET/CT). შედარებისთვის კვლევები ტარდებოდა ყველაზე მცირე ერთი კვირის და ყველაზე დიდი ერთი თვის ინტერვალით.

სცინტიგრაფიული კვლევა ძვლის სკანირება ტარდებოდა Siemens Symbia intevo ფირმის ჰიბრიდული გამა-კამერით, Siemens evo და Siemens E. CAM Extended dual detector, პოზიტრონილ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფი- General Electric 5 რგოლიანი discovery IQ აპარატით, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფი -Siemens MAGNETOM SKYRA 4G – 3 ტესლა, კომპიუტერული ტომოგრაფი 128 - შრიანი Siemens ფირმის.

ძუძუს კიბოს დიაგნოზის დასმის მომენტისთვის 106 სელექციური პაციენტიდან შედარებითი ანალიზისას საყურადღებო იყო ერთეული სავარაუდო მეტასტაზური ან უკვე დადასტურებული ოლიგომეტასტაზური დაზიანების კერები

(1-5), რომელიც ძირითად ჩვენ საკვლევ ფოკუს ჯგუფს წარმოადგენდა. აღნიშნული კერების ისახებოდა სცინტიგრაფიული კვლევისას და არასპეციოფიური იყო მეორადი (მეტასტაზური) დაზიანების სურათისათვის. ასეთ შემთხვევებში გენეზის დაზუსტების და დიფერენციალური დიაგნოსტიკის მიზნით კორელაცია წარმოებდა სხვა რადიოლოგიური კვლევების მეთოდებთან (კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული და მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევების შედეგებთან ასევე და პოზიტრონულ-ემისიულ კომპიუტერულ ტომოგრაფიასთან, დამატებითი რეჟიმის სახით განხილული იქნა ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია და მისი შესაძლებლობები).

აღნიშნული კვლევების შედარება წარმოებდა რადიოლოგებისა და ბირთვული მედიცინის სპეციალისტების მიერ.

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა მდედრობითი სქესი, ყველა პაციენტთან მორფოლოგიურად დიაგნოსტირებული ძუძუს კიბო, ძუძუს კიბოს ჰორმონოპოზიტიური ფორმა, ძვლის მეტასტაზური დაზიანებით როგორც არანამკურნალევ, ასევე ნამკურნალევ პაციენტებში.

ძუძუს კიბოს დიაგნოზის დასმის მომენტისთვის კვლევაში ჩართული იყო პირველადი დიაგნოსტიკის ეტაპზე მყოფი და დინამიური დაკვირვების ქვეშ მყოფი 75 პაციენტი (79%), რომელთაგანაც ძუძუს კიბოს სტადიის და მორფოლოგიური ტიპის და რეცეპტორული სტატუსის მიხედვით შესაბამისი მკურნალობა ჰქონდათ ჩატარებული ნეoadუვანტირ, ადუვანტურ რეჟიმში, ქიმიოთერაპია, სხივური თერაპია. აღნიშნულ პაციენტებთან სხვადასხვა ვადებში განვითარდა დაავადების პროგრესირება და მათ შორის ძვლის მეტასტაზური დაზიანება. რაც შეეხება პაციენტთა დანარჩენ ნაწილს 31 (21%) ისინი იმყოფებოდნენ პირველადი დიაგნოსტიკის ეტაპზე.

პაციენტთა ჩატარებული მკურნალობის მეთოდები მოწოდებულია ქვემოთ მოყვანილ ცხრილში N21

ჩატარებული მკურნალობა	პაციენტთა რაოდენობა	პროცენტი
ქირურგიული მკურნალობა	78	73.5%
ადუვანტური ქიმიოთერაპია	66	62.2%
ნეoadუვანტური ქიმიოთერაპია	40	37.7%
ჰორმონოთერაპია	106	100%
სხივური თერაპია	84	80%

ცხრილი 21. ძუძუს კიბოს ადრეული დიაგნოსტიკისას სისტემური მკურნალობის სტრატეგიები

პაციენტებში ქიმიოთერაპიული მკურნალობით ჩატარებული მკურნალობის ეფექტის მიღწევის შემდგომ ან პარალელურად ტარდებოდა ჰორმონოთერაპიული მკურნალობა ჰორმონოპოზიტიურ ძუძუს კიბოს ფორმებში [ცხრილი22].

ჩატარებული მკურნალობა	პაციენტთა რაოდენობა	პროცენტი
ანტაციკლინ შემცველი ქიმიოთერაპია	42	45.4%
ტაქსანშემცველი ქიმიოთერაპია	12	12.8%
ანტაციკლინ+ტაქსანშემცველი ქიმიოთერაპია	14	15.3%
ჰორმონოთერაპია	71	75.5%

[ცხილი22].

პაციენტთა უმრავლესობაში მეტასტაზური დაზიანებების გამოვლენის შემდგომ ჩატარებული იქნა სისტემური მკურნალობა ქიმიოთერაპია ბიფოსფონატებით და ამავედროულად ჰორმონოთერაპიული (ტამოქსიფენი ზოლადექსი). საერთაშორისო გაიდლაინით (NCCN) მოწოდებული სქემის მიხედვით [იხ. ცხრილი 23].

[იხ. ცხრილი 23]

სისტემური თერაპიის ტიპი	პრეპარატები
სისტემური თერაპიის ტიპი	პრეპარატები
ქიმიოთერაპიული სქემა	დოქსირუბიცინი ციკლოფოსფამიდი პაკლიტაქსელი
ჰორმონალური პრეპარატები	ფოვლდელე ტამოქსიფენი 20მგ
	არომატაზას ინჰიბიტორები
ბიფოსფონატები	ზოლედრონის მჟავა კლოდრონატ მჟავა

[ცხრილი 23] სისტემური მკურნალობის სქემა ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებთან ძვლებში მეტასტაზური დაზიანებით.

ასაკი	პაციენტთა რაოდენობა
18-44	7 (7,5%)
45-59	48 (46,3%)
60-74	43 (41%)
75-90	5 (5,2%)
>90	----
	106 (100%)

ცხრილი N24. პაციენტები განაწილებული იქნა მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ (WHO) მომწოდებული ასაკობრივი კლასიფიკაციის მიხედვით.

ჩონჩხის ძვლების მეტასტაზური დაზიანება მაღალი სიხშირით ვლინდებოდა 45 -59 პაციენტთა ასაკობრივ კატეგორიაში (46.3%) [იხ. ცხრილი N24].

პათომორფოლოგიური კვლევა

ძუძუს კიბოს დიაგნოზი ყველა პაციენტთან იქნა დიაგნოსტირებული ჰისტომორფოლოგიურად და/ან ციტოლოგიური კვლევით. პაციენტებთან ჰისტომორფოლოგიური კვლევის გარდა ჩატარებული იქნა იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა. ძუძუს კიბოს მოლეკულური ქვეტიპები განისაზღვრა სეროლოგიური იმუნოჰისტოქიმიური პარამეტრის მიხედვით. ისეთები როგორიცაა: ესტროგენული (ER+), პროჟესტერონული (PR+), HER2/new რეცეპროტის ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით, უჯრედული პროლიფერაციის მარკერი Ki67 და ავთვისებიანობის

ხარისხის მიხედვით ასევე უჯრედთა დიფერენციაციის ხარისხის განსაზღვრით (გრეიდი- G). გამოყოფილი იქნა ძუძუს კიბოს 5 მოლეკულური ქვეტიპი: ლუმინალ- A, ლუმინალ-B, HER2-ნეგატიური, HER2-პოზიტიური, ტრიპლ-ნეგატიური.

ძუძუს კიბოს კლინიკო პათომორფოლოგიური განაწილება სიმსივნის ბიოლოგიური ქვეტიპების მიხედვით [ცხრილი N25]

ძუძუს კიბოს ბიოლოგიური ქვეტიპი	სუროგატული მარკერები
ლუმინალ A	ER და/ან PR + დადებითი, ჰისტოლოგიური ავთვისებიანობის დაბალი ხარისხი G1 და/ან ki67 -20%
ლუმინალ B ა) ლუმინალ B HER2- ნეგატიური ბ) ლუმინალ B HER2 პოზიტიური	ER და/ან PR + დადებითი, HER2 (new) ექსპრესია 0 ან 1+ ზომიერი (G2) და მაღალი დიფერენცირების ხარისხი (G3) და /ან ki67 მაღალი (>20%) ER და/ან PR + დადებითი, ki67 ნებისმიერი, HER2 ზეექსპრესირებული ან ამპლიფიცირებული
ტრიპლ-ნეგატიური	სტეროიდული ჰორმონების რეცეპტორებს არარსებობა, HER2 (new) ექსპრესიის არარსებობა(<2+)
HER2 პოზიტიური (არალუმინალური)	HER-2 (new) ზეექსპრესირებული ან ამპლიფიცირებული ER და/ან PR უარყოფითი

ჰისტოლოგიური ანალიზისას ხდებოდა შემდეგი პარამეტრების
გათვალისწინება:

- 1) კიბოს ჰისტოლოგიური ტიპი- სადინროვანი, წილაკოვანი შენების ფორმები
- 2) სიმსივნის ინვაზიურობის ხარისხი (ინვაზიური კიბო, ინტრადუქტალური კომპონენტის სიჭარბით, კიბო in situ- საწყისი ინვაზიით, ინვაზიის ინტრადუქტალური კომპონენტით ან ინვაზიით ცხიმოვან ქსოვილში)
- 3) სიმსივნის ზომა
- 4) სიმსივნის ზრდის ტიპი (შემოფარგლული მკაფიო კონტურებით ან ინფილტრირებული მკაფიო საზღვრების გარეშე)
- 5) სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის ინტეგრალური შეფასება Elliston - მიხედვით (I ხარისხი ავთვისებიანობის- დაბალი, II ხარისხი ავთვისებიანობის- საშუალო, III -ხარისხი ავთვისებიანობის-მაღალი)
- 6) პათოლოგიური მიტოზი (Grade)
- 7) სიმსივნეში მეორადი ცვლილებები (ნეკროზის და კალციფიკატების ხარისხი)
- 8) ინვაზია სისხლძარღვებში და/ან ლიმფურ სადინრებში
- 9) დესმოპლასტიური რეაქციის ტიპი
- 10) უჯრედული ინფილტრაციის ტიპი (ლეიკოციტალური, ლიმფოციტალური, შერეული)
- 11) ფონი- რა პათოლოგიური პროცესის ფონზე განვითარდა ძუძუს კიბო პროლიფერაციის ტიპის გათვალისწინებით (ფიბროადენომატოზის, ფორმა პროლიფერაციული თუ არაპროლიფერაციული)
- 12) მეტასტაზურად დაზიანებული ლიმფური კვანძების რაოდენობა
- 13) ლიმფური კვანძების რეაქცია მეტასტაზური დაზიანების არსებობის შემთხვევაში (ჰიპერპლაზია, სინუსების ჰისტოციტოზი, ლიმფომატოზი, პლაზმაციზაცია)
- 14) სიმსივნის მულტიფოკალობა და მულტიცენტრაცია

ძვლის მეტასტაზების გამოკვლევა

ძვლებში მეტასტაზური დაზიანების გამოსავლენად გამოიყენებოდა სხვადასხვა ინსტრუმენტული დიაგნოსტიკის მეთოდები. პირველ რიგში პაციენტთა კლინიკური მონაცემები საკმაოდ მნიშვნელოვანი გახლდათ, ზედმიწევნით შეგროვილი ანამნეზი, ინფორმაციის მიღება ჩატარებული მკურნალობის შესახებ, მკურნალობის (დისციპლინური რეჟიმის დაცვის) შესახებ. ბოლოს ჩატარებული მკურნალობის თარიღი, სხივური თერაპიის ხანგრძლივობა დასხივების არეალი, ჰორმონოთერაპიის ჩატარების საკითხი, ხანგრძლივობა). ჩივილების არსებობის შესახებ, თანმხლები ან წინმსწრები დაავადებები (რაც ძვლოვან სისტემაზე და მის რადიოლოგიურ ვიზუალიზაციაზე მოახდენდა გავლენას). დაავადების სიმპტომები და ჩატარებული მკურნალობის მეთოდები. ტრავმების არსებობა მათი ხანგრძლივობა და დამადასტურებელი რადიოლოგიური მონაცემების არსებობა. საჭიროების შემთხვევაში დამატებითი კვლევის ჩატარება და კორელაცია სხვა რადიოლოგიური კვლევის შედეგებთან (კომპიუტერულ ტომოგრაფიული, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიის მონაცემებთან). გარკვეული მნიშვნელობა ენიჭებოდა პაციენტის გასინჯვას, გარკვეულ საექმო შემთხვევებში პათოლოგიური დაზიანებული კერის პალპაციას (მაგალითად მკერდის ძვლის მიდამოში), რადიოლოგიური კვლევის ჩატარების შემდგომ, წარმოებდა ლაბორატორიული კვლევის მონაცემების კლინიკურ და რადიოლოგიური კვლევის შედეგებთან შედარება, შედეგები კორელირებდა ჰისტოლოგიური, ჰორმონალური ქვეჯგუფის, გრეიდის მაჩვენებელთან.

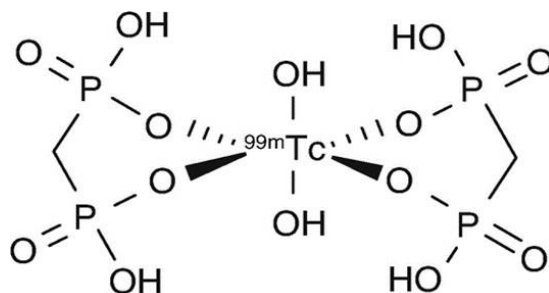
აღნიშნული მასალა მუშავდებოდა სტატისტიკურად და ფასდებოდა პროცენტული მაჩვენებლის გადანაწილების პრინციპით (იხ.ცხრილი N26).

კვლევა	პაციენტთა რაოდენობა	პროცენტი
ოსტეოსცინტიგრაფია	106	100%
სცინტიგრაფიული+ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია	21	19.8%
კომპიუტერული ტომოგრაფია	85	80.1%
მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია	35	33.0%
პოზიტრონულ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია	15	14.1%

[ცხრილი N26]

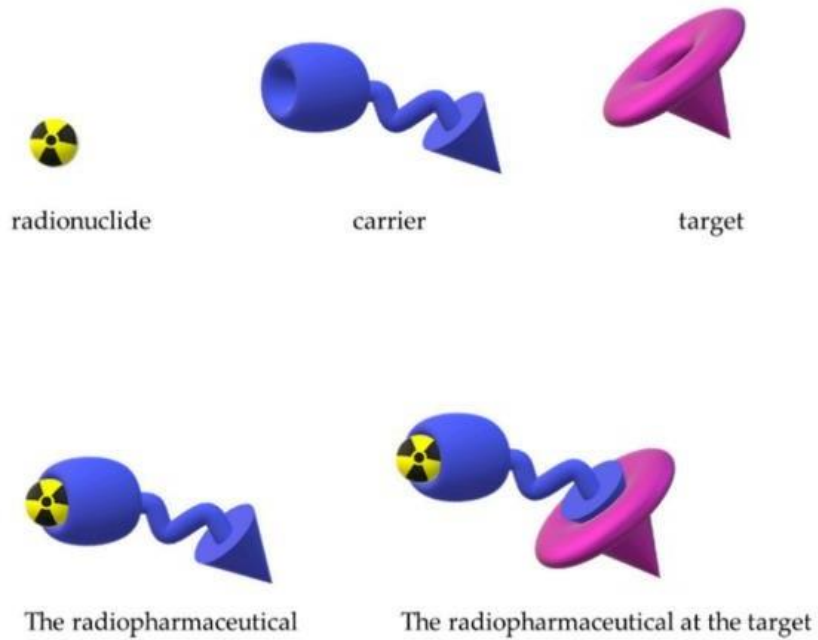
ოსტეოსცინტიგრაფია

ჩონჩხის რადიოიზოტოპური სკანირება ტარდებოდა Methylene diphosphonate (MDP) პიროფოსფატის ანალოგით, MDP რომელიც შეიცავს P-C-P ბმულს დაკავშირებულს ტექნეციუმის რადიოიზოტოპთან (Technetium 99m).

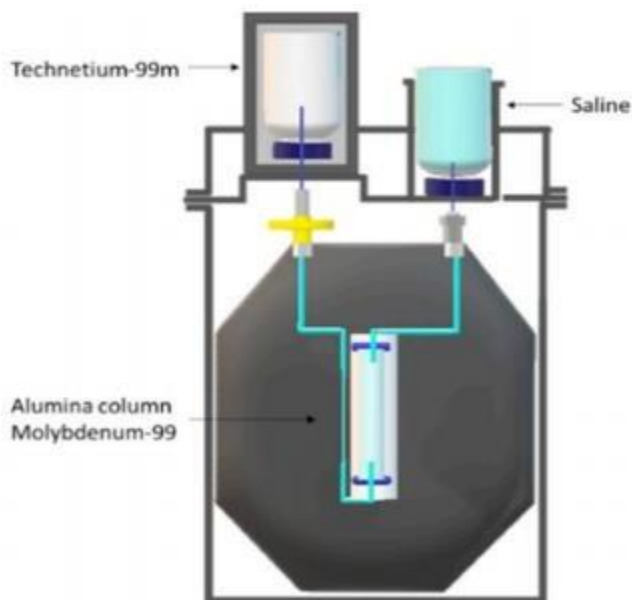


[^{99m}Tc]Tc-MDP

[სურ N 27] ტექნეციუმ 99 და (Technetium 99m) მეთილდიფოსფონატის მოლეკულური დიაგრამა (Methylene diphosphonate (MDP))



სურ N 28. მონიშნული (მარკირებული) რადიოფარმაცეუტი რომელიც
სამიზნე ორგანოს მიმართ ტროპულია



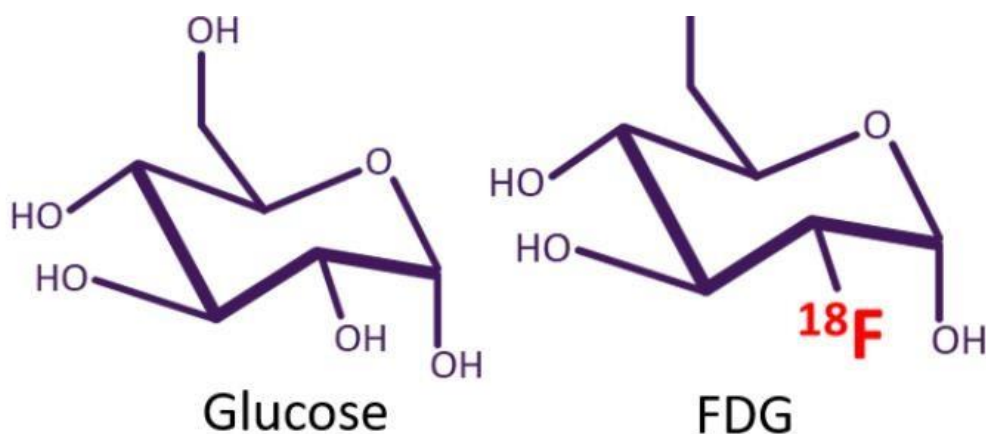
სურ N29 წარმოდგენილია მოლიბდენის გენერატორი ($^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$) რომლიდანაც
წარმოებს ^{99}Tc

ძვლის სკანირების ჩატარებისას რადიოიზოტოპური კვლევისათვის წინ პაციენტები სპეციალური მომზადებას არ საჭიროებდნენ, პაციენტის ინექციის დროს შეყვანილი რადიოაქტიული ნივთიერება დეპონირდება ძვლის ზედაპირზე და ჰემასორბციის პროცესის საშუალებით ტარდებოდა ძვლოვანი სისტემის ვიზუალიზაცია. სკანირება ტარდებოდა ინექციიდან 3-5სთ დროის ინტერვალში). მთელი სხეულის კვლევის რეჟიმი ორ წინა და უკანა პროექციაში. აღნიშნული დროის შუალედში ყველა პაციენტი იღებდა სითხეს (0,5-1-2ლიტრი), დროის შუალედში პაციენტები განთავსებული იყვნენ, მათთვის განკუთვნილ- „მოსაცდელ ოთახში“. კვლევის წინ რამოდენიმე წუთით ადრე შარდის ბუშტის დაცლის შემდგომ ტარდებოდა კვლევა. სკანირების (მაგიდის მოძრაობის) სიჩქარე იყო 9, 10, 11, 12სმ 1წთ-ში, მთლიანობაში სკანირების ხანგრძლივობა შეადგენდა 20-25წთ, დროის ხანგრძლივობა დაკავშირებული იყო პაციენტის წონაზე, ინექცირებული რფკ დოზის აქტივობაზე და მაგიდის მოზრაობის სიჩქარეზე. ინექცირებული დოზა გამოითვლებოდა შემდეგი ფორმულით წონა $X \ 8 / 9 =$ დოზა (მაგ: $70X8=560 \text{ mbq}$), დოზის გამოთვლა ხდებოდა მეგაბეკერელესბში (Mbg). მიღებული ინფორმაცია გამაკამერის საშუალებით ფიქსირდებოდა და შემდგომ კომპიუტერით მუშავდებოდა. სკანირებისას დამატებითი სტატიკური გამოსახულებები და ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (SPECT/CT) როგორც წესი საჭიროების შემთხვევაში ტარდებოდა, ინტერესის ზონის დეტალური ანატომიური და ფუნქციური ვიზუალიზაციისათვის. მაგალითად ნეკნების დეტალური ინტერპრეტაციისათვის და დაზიანებული უბნების ზუსტი ლოკაციის და გავრცელების განსაზღვრის მიზნით.

კერებში რადიოფარმპეპარატის ჩართვის მაჩვენებელი ინსაზღვრებოდა მათი ადგილოვრივი მონიშვნით და ჩართვის ხარისხის განსაზღვრით, კერების კლასიფიცირება წარმოებდა დაბალი, საშუალოდ მომატებული და ჰიპერფიქსაციის უბნების სახით (ნორმალური მაჩვენებელი 10-25 counts, საშუალოდ მომატებული 26-70 counts, ჰიპერფიქსაცია- 80 ზევით).

პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიული კვლევის PET/CT FDG-f18

ჩატარებამდე საჭირო იყო გარკვეული მომზადება, რომელიც ითვალისწინებდა უზმოზე ყოფნას ან ბოლო კვებიდან 6 სთ გასვლას, ინექციამდე სისხლში გლუკოზის რაოდენობრივ განსაზღვრას, ინექცირებული რფპ აქტივობის დოზა შეადგენდა 15 MCi, სკანირება ტარდებოდა ინექციიდან 30-60წთ-ში, უშუალოდ კვლევის ხანგრძლივობა შეადგენდა 15-20 წუთს.



სურ.30 ფლუორო-დეზოქსი-გლუკოზის (fluorodeoxyglucose -FDG) მოლეკულური დიაგრამა

ძვლის სკანირებასა და სხვა სადიაგნოსტიკო კვლევებს შორის საჭირო იყო არაუმეტეს ერთ თვიანი ინტერვალი. წარმოებდა კერების რაოდენობრივი და ჩართვის ხარისხობრივი შედარება.

რადიოლოგიური კვლევის მეთოდები

პირველადი დიაგნოსტიკისას ყველა პაციენტთან ჩატარებული იყო ძუძუს ულტრაბგერითი კვლევა ან/და მამოგრაფია. ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებს ყველას ჩატარებული ჰქონდა სარძევე ჯირკვლის ულტრაბგერითი კვლევა Aplio i700, Aplio i800 - iBeam და მამოგრაფია MAMMOMAT 3000 NOVA. GE, ასევე რენტგენოლოგიური კვლევა, კომპიუტერული ტომოგრაფია, ნაწილს მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, ჰისტომორფოლოგიური კვლევა, ძვლის სკანირება და პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია. დაავადების რეციდივზე ექვს შემთხვევაში კი ულტრაბგერითი კვლევა, რომელიც გვამლევდა საშუალებას შეგვეფასებინა როგორც პირველადი სიმსივნური წარმონაქმნი, მისი ზომა საზღვრები ასევე ლიმფური კვანძები, მათი სტრუქტურის ზომა და კონფიგურაცია.

ფილტვის რენტგენოგრაფია ტარდებოდა მიმოხილვითად, პირდაპირ და გვერდით პროექციაში, აუცილებლობის შემთხვევაში კეთდებოდა რენტგენოსკოპიული გამოკვლევა. რენტგენოლოგიური კვლევის ჩატარება მიზნად ისახავდა ძვლის ქსოვილის მდგომარეობის შეფასებას, კორელაციისთვის პოსტტრავმული დაზიანებების დიაგნოსტიკას, ასევე დეგენერაციული ხასიათის ცვლილებების განსაზღვრას, ფილტვის ქსოვილში უხეში ხასიათის ცვლილებების დიაგნოსტიკას.

ყველა პაციენტს ჰქონდა ჩატარებული კომპიუტერული ტომოგრაფია (კტ 128 - შრიანი Siemens ფირმის) როგორც პირველადად ასევე დინამიკაში დაკვირვების მიზნით, აღნიშნული კვლევის საშუალებით უფრო დეტალურად ფასდებოდა დაავადების გავრცელების ხარისხი. კომპიუტერულ-ტომოგრაფიული (კტ) კვლევის შესაძლებლობები მოიცავდა როგორც ფილტვის პარენქიმაში ფილტვის რეჟიმში მეორადი ხასიათის (მტს დაზიანებების დიაგნოსტიკას), მათი ზომის სტრუქტურის შეფასებას, ასევე დინამიური დაკვირვებისას (ძირითადად 6 ან 12 თვიანი ინტერვალით) დაავადების რეციდივის შეფასებას. კტ კვლევა ონკოლოგიურ

პაციენტებში ძირითადად ტარდებოდა კონტრასტული გაძლიერებით. ყველაზე მნიშვნელოვანი იყო კომპიუტერული ტომოგრაფიის როლი ძვლის სტრუქტურის შეფასებისას. განსაკუთრებით იმ პაციენტებში რომლებსაც სცინტიგრაფიული კვლევისას ძვალში აღენიშნებოდათ ერთეული ატიპიური რფპ აკუმულაციის უბნები, ან ოლიგომეტასტაზური დაზიანება, დაბალი მეტაბოლური აქტივობით, ამგვარი შემთხვევებისას საჭირო იყო დიფერენციალურ დიაგნოსტიკა ონკოლოგიური ხასიათის დაზიანებებსა და ძვლის დეგენერაციული თუ პოსტტრავმული ხასიათის დაზიანებებს შორის, (მოტეხილობის შემდგომი კორძის ლოკალიზაციის და მისი სტრუქტურის დიაგნოსტიკის, შეხორცებითი პროცესის შეფასების კუთხით). დიდი მნიშვნელობა ჰქონდა სცინტიგრამებზე პათოლოგიური კერების ლოკალიზაციას და კტ შრეებზე ანალოგიურ უბანში სტრუქტურული ცვლილებების არსებობას. ძვლის კორტიკალური შრის დაზიანება წარმოადგენდა, მეტასტაზური დაზიანების მეტად სპეციფიურ ნიშანს.

მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, მნიშვნელოვანი იყო ძვლის კორტიკალური და უფრო მეტად ტვინოვანი შრის შეფასებისთვის, რიგ შემთხვევებში როდესაც მნიშვნელოვანი იყო ძვლის ონკოლოგიურ და არაონკოლოგიური დაზიანებათა შორის დიფერენციალური დიაგნოსტიკის ჩატარება. უხეში დეგენერაციული თუ პოსტტრავმული დაზიანებების განსაზღვრა. კვლევა ტარდებოდა Siemens MAGNETOM SKYRA 4G – 3 ტესლა. ძვლის შეფასების დროს მნიშვნელოვანი იყო საექვო კერის T1, T2 და STIR (ცხიმოვანი ქსოვილის დათრგუნვის პროგრამა) რეჟიმის შეფასება, დიფერენციალური დიაგნოსტიკის წარმოება. T1 რეჟიმში მეტასტაზური დაზიანებების ჰიპოდენსიური ლოკალურიად შემოფარგლული ტიპის დაზიანებები და იგივე უბანში STIR რეჟიმში ჰიპერდენსიული ხასიათის ცვლილებები სპეციფიური იყო მეტასტაზური დაზიანებისათვის. კვლევა საშუალებას გვაძლევდა დაზიანებული კერის ლოკალიზაციის დამოკიდებულება შეგვესწავლა ირგვლივ მდებარე სტრუქტურებთან მიმართებაში.

მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია ასევე მნიშვნელოვანი გახლდათ სარბევე ჯირკვლის პირველადი კიბოს დიაგნოსტიკის მიმართულებით, ასევე რეციდივზე ეჭვის შემთხვევაში და ლიმფური კვანძების დიაგნოსტიკის კუთხით მათი ზომის ლოკალიზაციის და სტრუქტურის რაოდენობის განსაზღვრისათვის. კვლევის მექანიზმი დაფუძნებული იყო ქოლინის აკუმულაციასთან და მის სპექტრული სახით გამოსახულებების მიღებასთან.

კვლევის შედეგები

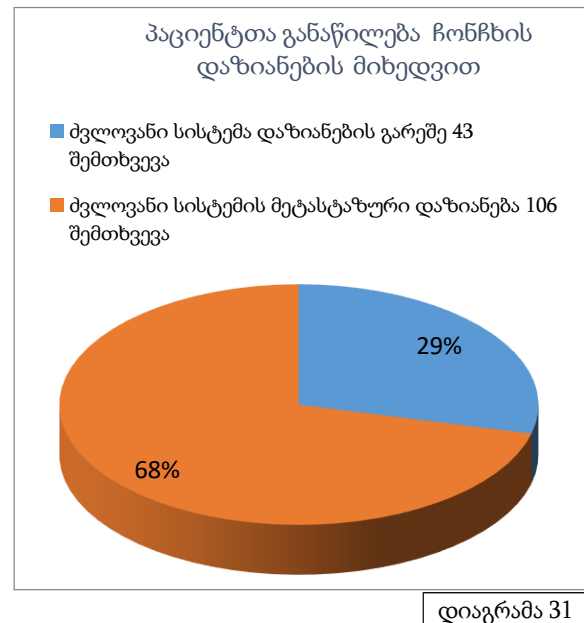
ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევით (2022 წლის მიღებული პაციენტებიდან) შერჩეული იქნა 149 პაციენტი, რომელთაც 2016-2022 წლებში დაუდგინდათ ძუძუს კიბოს დიაგნოზი. აღნიშნულ პაციენტებში განხილული იქნა ჩონჩხის სცინტიგრაფიული კვლევის შედეგები.

აღსანიშნავია რომ, 149 პაციენტთან 134 პაციენტთან (90%), ჰისტომორფოლოგიურად დიაგნოსტირებული იყო ინვაზიურ-სადინროვანი კარცინომა (ძუძუს კიბოს ყველაზე ხშირი მორფოლოგიური ფორმა), ხოლო 15 პაციენტთან (10%) გამოვლინდა პაპილური და მედულური კარცინომა.

ჩატარებული კვლევის შედეგად, ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური

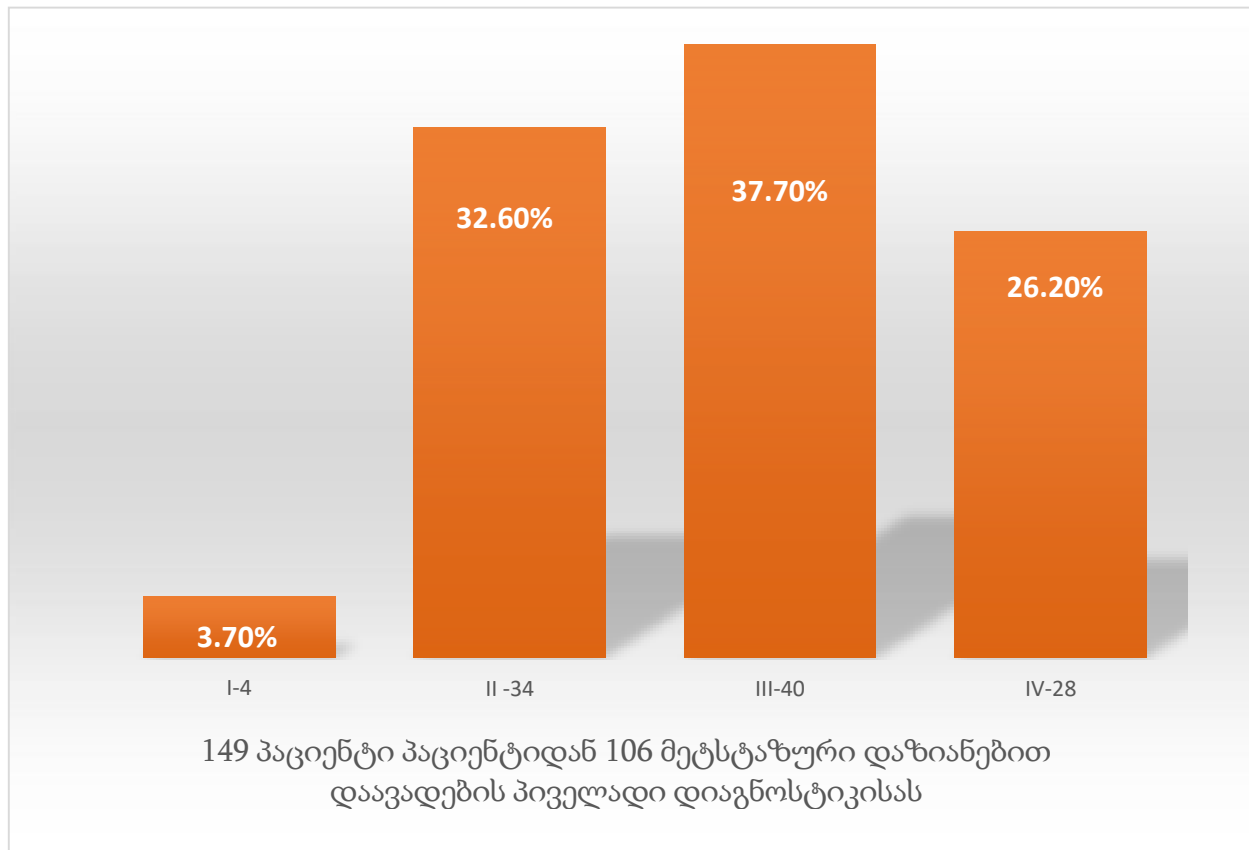
დაზიანება აღმოჩნდა 149 პაციენტიდან 102 შემთხვევაში (68%), ხოლო ნორმა დანარჩენ 43 (29%) პაციენტთან გამოვლინდა (დიაგრამა 31). ჰორმონონეგატიური (triple negative) ფორმა გამოვლინდა 4 (2,3%) პაციენტთან სადაც მეტასტაზური დაზიანება არ იქნა გამოვლენილი.

მოვახდინეთ კორელაცია ძვლების მეტასტაზური დაზიანების სტადიებსა და გრეიდს შორის: ჩატარებული გამოკვლევის საფუძველზე, ძვლის მეტასტაზური დაზიანების მქონე 106 გამოკვლეული პაციენტიდან თავდაპირველად დიაგნოსტირებული ძუძუს კიბოს I, II, III, IV სტადიებიდან მეტასტაზური დაზიანება ასე გადანაწილდა: I სტადიაში დიაგნოსტირებული პაციენტებიდან დაზიანება 4 (3.7%) შემთხვევაში გამოვლინდა. II სტადიაში დიაგნოსტირებული პაციენტიდან -34 (32.0%) შემთხვევაში.



გამოვლინდა მეტასტაზური დაზიანება. III სტადიაში დიაგნოსტირებული პაციენტებიდან 40 (37.7%) შემთხვევაში გამოვლინდა.

ბუბუს კიბოს IV სტადიაში გამოვლენილი 106 პაციენტიდან 28 (26.2%) შემთხვევაში იქნა დიაგნოსტირებული.



დიაგრამა 32

149 პაციენტიდან მაღალდიფერენცირებული G1 ფორმა გამოვლინდა 4 (2.0%) პაციენტთან, მათგან არცერთ შემთხვევაში ჩონჩხის დაზიანება არ იქნა გამოვლენილი.

149 პაციენტიდან საშუალოდ დიფერენცირებული G2 ფორმა 87 პაციენტთან (56.0%) გამოვლინდა, აღნიშნულ მორფოლოგიურ ფორმისას 45 (42%) შემთხვევაში აღმოჩნდა ჩონჩხის დაზიანება.

149 პაციენტიდან G3 დაბალდიფერენცირებული ფორმა 58 (38.0%) პაციენტთანადმოჩნდა, ძვლებში მეტასტაზური დაზიანება 40 (80%) შემთხვევაში დაფიქსირდა.

აღსანიშნავია რომ, ჩართვის და მეტასტაზური დაზიანების რაოდენობის მხრივ რადიოიზოტოპური ვიზუალიზაცია დაკავშირებული არ იყო გრეიდთან.

უჯრედების დიფერენცირების ხარისხი	პაციენტთა საერთო რაოდენობა%	ძვლოვანი სისტემის დაზიანება
G1 მარალდიფერენცირებული	4 (3,9%)	0 (0%)
G2 საშუალოდ დიფერენცირებული	87 (56%)	66 (72%)
G3 დაბალ დიფერენცირებული	58 (38%)	40 (80%)
[ცხრილი.33] კიბოს უჯრედების დიფერენცირების ხარისხი ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანებასთან მიმართებაში		

ჰორმონოდამოკიდებულ სადინროვანი წარმოშობის სიმსივნეებში გამოყოფენ ორ მოლეკულურ ქვეტიპს: ლუმინალ A და ლუმინალ B, რომელიც დავადების მიმდინარეობის (ძვლოვანი სისტემის დაზიანების), მხრივ ერთმანეთისგან განსხვავდება.

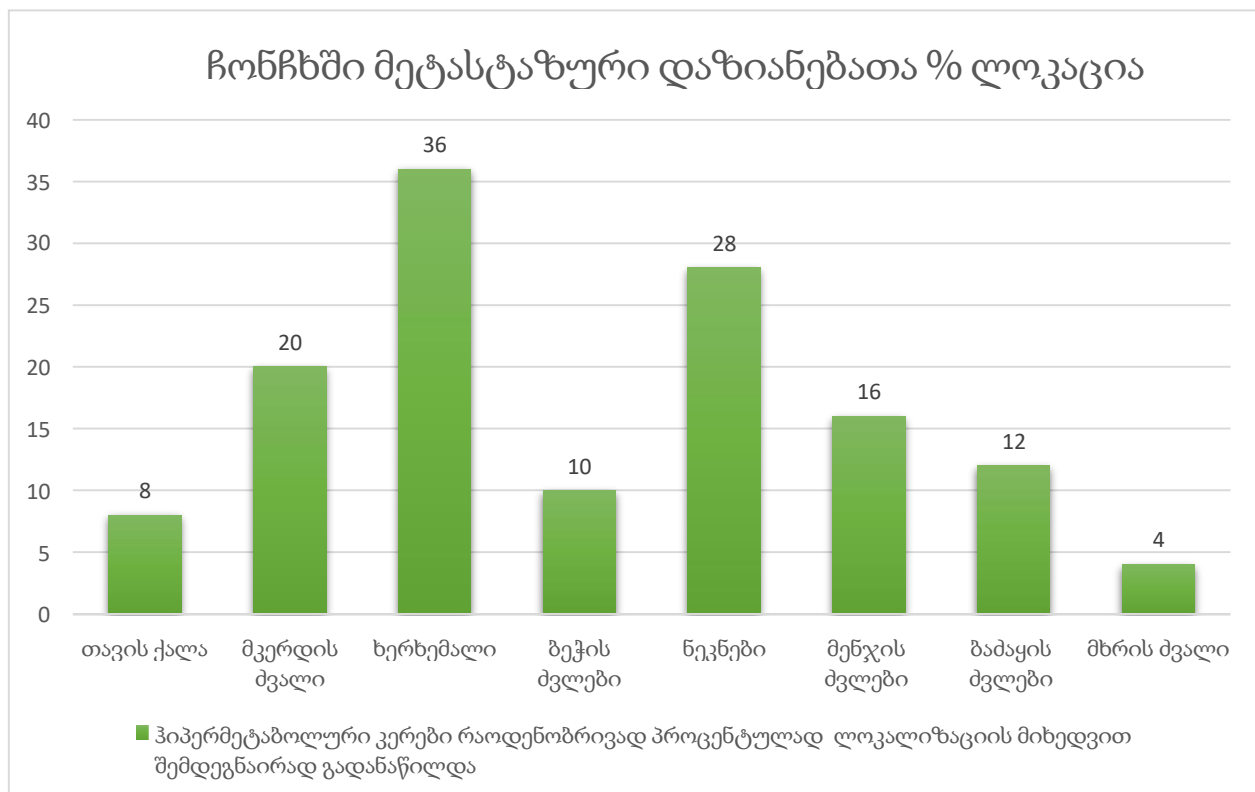
ჩვენი კვლევით ლუმინალ A 149 პაციენტიდან -104 (70%) შემთხვევაში გამოვლინდა, მათგან ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანება აღმოჩნდა 75 (72%) პაციენტთან.

ლუმინალ B 106 პაციენტიდან 29 (30%) შემთხვევაში გამოვლინდა, მათგან ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანება 12 (26%) შემთხვევაში იქნა ნაჩივნი.

მოლეკულური ქვეტიპი	სიმსივნური უჯრედი	პაციენტთა რაოდენობა %
ლუმინალ A	ER/ PR-დადებითი HER2- ნეგატიური.	149 (100%)→ 104 (70%) ჯგუფი ძვლის დაზიანება → 75 (72%)
ლუმინალ B	ER/ PR-დადებითი ან ერთერთი უარყოფითი	149 (100%) → 45 (30%) ჯგუფი ძვლის დაზიანება → 12 (26%)

[ცხრილი 34] მოლეკულური ჰორმონოპოზიტიური ქვეჯგუფები

ოთხივე სტადიაში ჩონჩხის ძვლებიდან პროცენტულად ყველაზე ხშირი იყო დაზიანება: მკერდის ძვალებში, ნეკნებში, ხერხემალებში (მეტად გულმკერდის და წელის ძვალებში), მენჯის ძვლებში. შედარებით ნაკლებად ლავიწის, ბეჭის ძვლის მიდამოში და კიდე უფრო იშვიათად ისახებოდა დაზიანების კერებში და თავის ქალას ძვლებში (იხ. დიაგრამა 3).



დიაგრამა 3

კვლევაში ჩართული პაციენტებიდან გარდა ძვლოვანი სისტემის მეტასტაზური დაზიანებისა, მეორადი დაზიანებები აღინიშნებოდა სხვადასხვა ორგანოებშიც, როგორც არის ფილტვები 55 (58 %), ღვიძლი 35 (33%) პაციენტებში თავის ტვინში მეტასტაზური დაზიანების კერები არ იქნა გამოვლენილი. პაციენტთა მხოლოდ მცირე ნაწილს აღენიშნებოდა ძვლოვანი სისტემის დაზიანება 16 (15%) ზემო ჩამოთვლილი ორგანოების დაზიანების გარეშე.

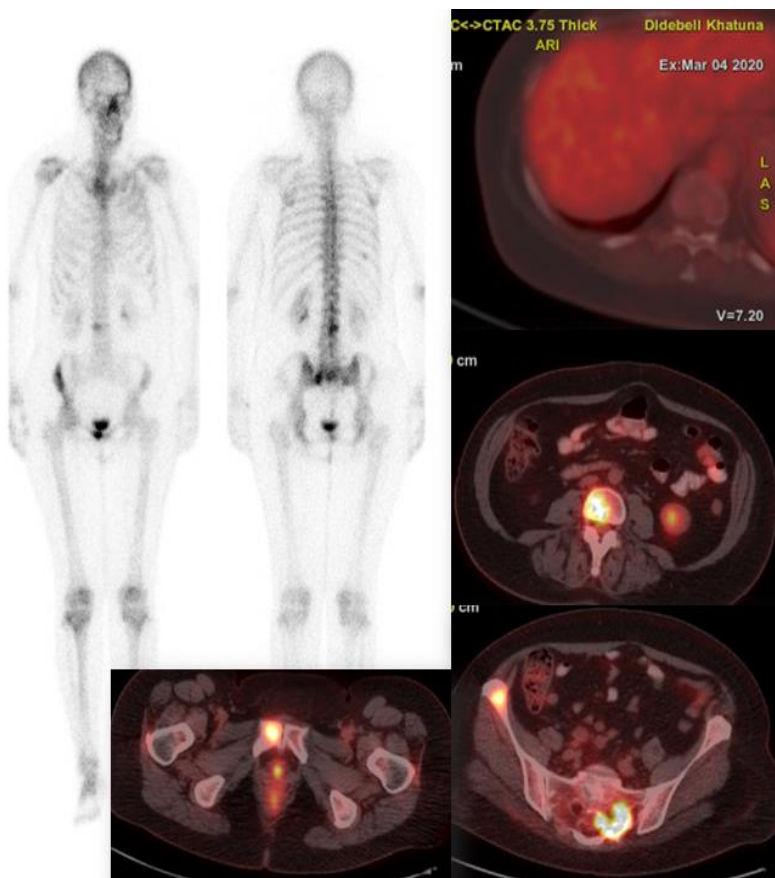
პაციენტებთან მეორადი მეტასტაზური დაზიანებები გამოვლენილი იქნა ჩატარებული საკონტროლო რადიოლოგიური კვლევის მეთოდებით: გულმკერდის და მუცლის ღრუს კომპიუტერული ტომოგრაფია, კონტრასტული გაძლიერებით. შედარებით იშვიათად საკონტროლო კვლევის სახით გულმკერდ

ის რენტგენოგრაფიული კვლევა, რიგ შემთხვევებში ტარდებოდა მუცლის ღრუს მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია, ალტერნატიული ვარიანტის სახით

მუცლის ღრუს ულტრაბგერითი კვლევა.

ადგილობრივად რეციდივის სადიაგნოსტიკოდ ასევე სარძევე ჯირკვლის (ან სარეცელის) ულტრაბგერითი კვლევა და/ან მამოგრაფია. ძვლოვანი სისტემის ინტერპრეტაციისათვის პირველ რიგში ძვლის სცინტიგრაფიული კვლევა. ასევე საკონტროლო კვლევებში პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია, რომლის მიზანს წარმოადგენდა სხვა ორგანოთა დაზიანების განსაზღვრა.

კვლევაში მონაწილე პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებოდათ მრავლობითი ჰიპერმეტაბოლური კერები (მეტასტაზური დაზიანება) ძვლოვან სისტემაში და დაზიანების კერები მოიცავდა მთლიანად ჩონჩხს, (თავის ქალას, ხერხემლის მალეზს, ნეკნებს, მენჯის ძვლებს და ასევე რამდენადმე კიდურების წინა მხრის და ბარძაყის ძვლებს), სკანირებისას ჩონჩხში რფკ ტოტალურად შთანთქმის მაჩვენებელი მკვეთრად მაღალი იყო.



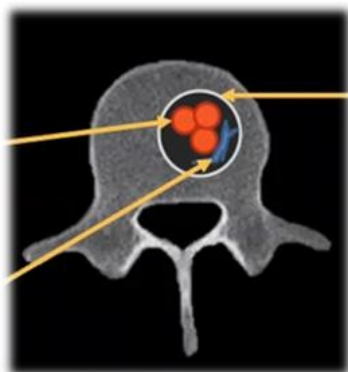
პაციენტი 52 ბუბუს კობო T4 N1 M0 III st, ER+8 PR+7, G2, HER2/0, Ki67- 12%, სექტორალური რეზექციის შემდგომი პერიოდი, დაავადების პროგრესირება, კტ კვლევით ფილტვში სითხე. სიმპტომი- ტკივილი ძვალში. ჩონჩხის სკანირებისას გამოვლინდა რფკ ჰიპერფიქსაციის-მეტასტაზური დაზიანების კერები.

პეტ/კტ კვლევისას გამოვლინდა მსგავსი რადიონობის კერები მხოლოდ წეკნში აღწერილი კერა არ ვიზუალიზირდებოდა რომელიც პოსტტრავმული ან წამყურნალევ კერად იქნა ინტერპრეტირებული

სურ 34. სცინტიგრაფიის და პეტ/კტ კვლევის ძვლის მეტასტაზური დაზიანების

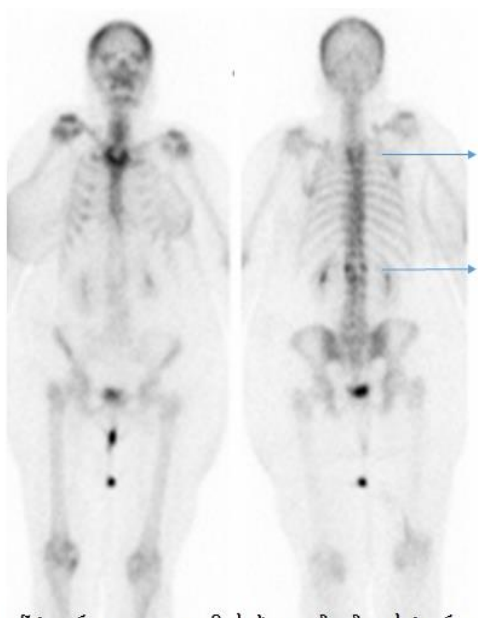
შედარებითი სურათი

- ონკოტროპული

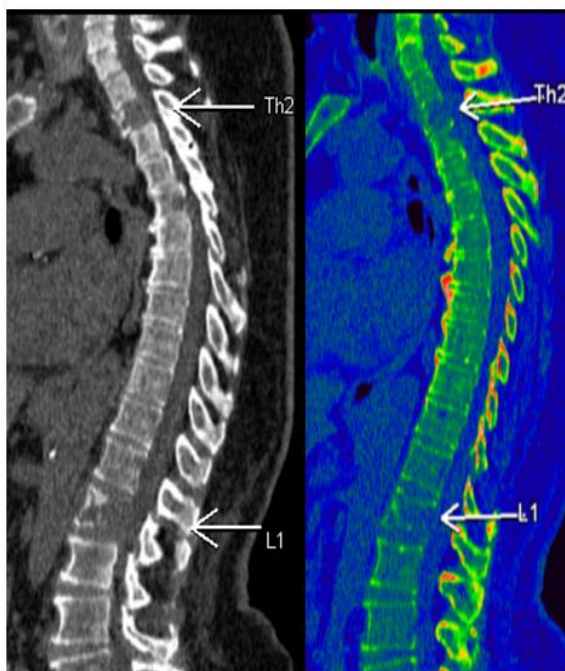


- ოსტეოტროპული-
ბლასტური პროცესის
მიმართ ტროპიზმი

სურ.35 ოსტეოტროპული და ონკოტროპული მტს დაზიანების მექანიზმი
შემთხვევაში როგორც პეტ/კტ კვლევის ასევე სხვა რადიოლოგიური კვლევის
შედეგები თანხვედრაში მოდიოდა ერთმანეთთან (იხ. სურათი 34).



BS /CT → MTS



სცინტიგრაფიული გამოსახულება ბლასტური და ლიტიური მტს დაზიანება Th2, L1 მალევის პროექციაზე ფოტოპენიური (ლიტიური) კომპონენტის სიჭარბით

კტ კვლევასთან ჩატარებული კორელაციით აღნიშნულ უბნები თვალნათლივ ქსოვილოვანი სიმკვრივის დაზიანების კერები

სურ 36.

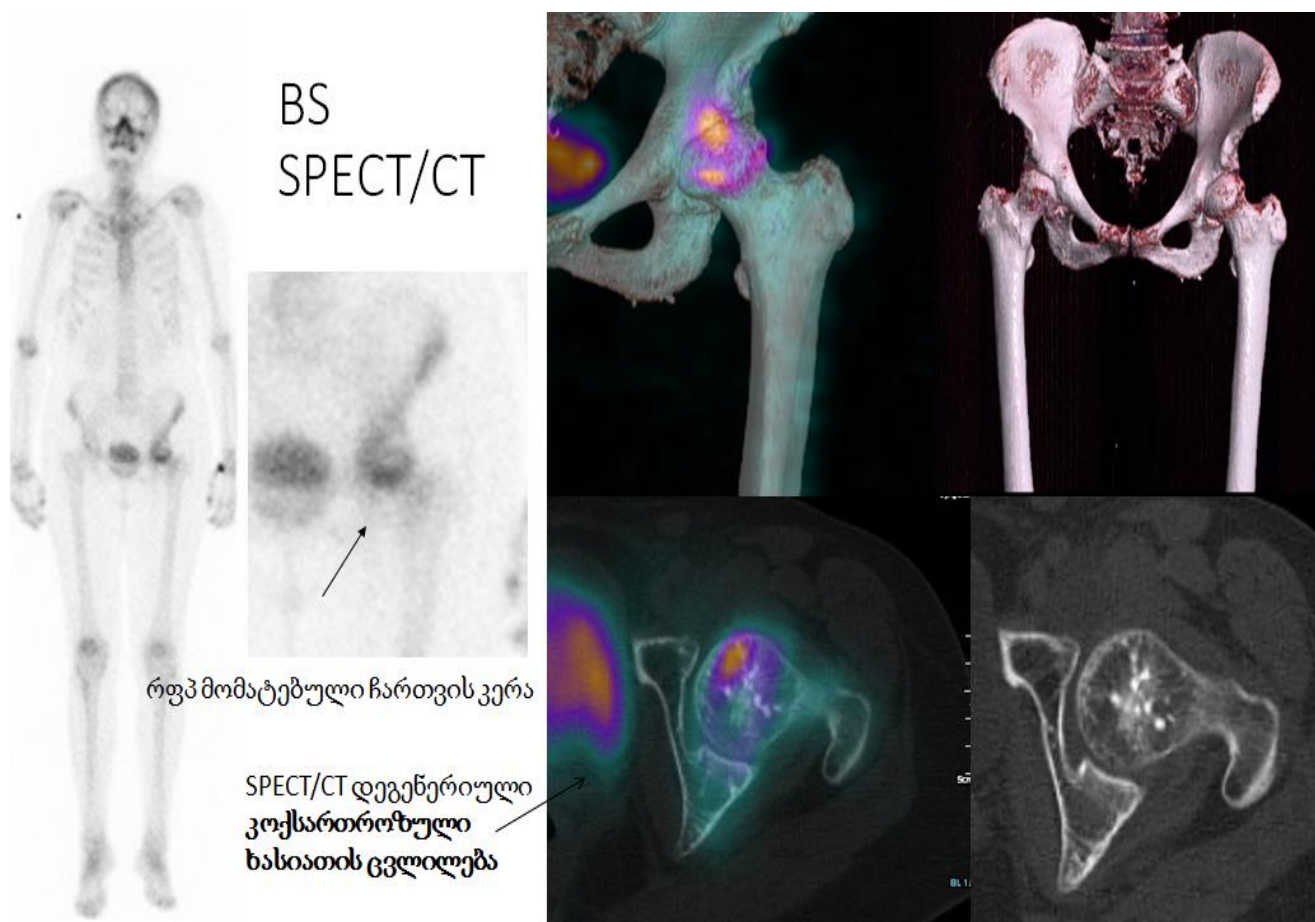
შედარებით ხშირი სიმპტომი გახლდათ ტკივილი, რომელიც ლოკალიზებული იყო დაზიანების ზონაში, ყველაზე ხშირად ხერხემლის მიდამოში, ტკივილის ხასიათის მიხედვით ძირითადად იყო მუდმივი, ან პერიოდული ხასიათის. ტკივილის კუპირება ხდებოდა ანალგეზიური პრეპარატების (მაგალითად: ტორადოლი, დექსალგინი) მიღების შემდგომ, უმეტესად ინექცირებული ფორმის გამოყენებით.

საოპერაციო პაციენტებში ჩივილი ძირითადად უკავშირდებოდა წარმონაქმნის არსებობას სარძევე ჯირკვალში, რომელიც პალპირებისას ისინჯებოდა. არც თუ ისე იშვიათად სარძევე ჯირკვალი იყო შესიებული, ჰიპერემიული, ზოგჯერ პალპაციისას რამდენადმე მტკივნეული, ძირითადად პალპაციისას ისინჯებოდა მკვრივი ფიქსირებული წარმონაქმნი. ვიზუალურად სპეციფიური იყო კანის საფარველი ლიმონის ქერქის მაგვარი ზედაპირით, შეშუპება, დაზიანებული უბნის მოცულობაში მატება, ჰიპერემია, ადგილობრივად ტემპერატურის მატება, სარძევე ჯირკვლის დეფორმაცია და არც თუ ისე იშვიათად რღვევის უბნების არსებობა კანის ზედაპირზე. ჩირქოვანი კომპონენტების და უსიამოვნო სუნის თანხლებით. ზოგჯერ გამონადენით, ყვითელი ან გამჭურვალე ასევე ჰემორაგიული ხასიათის. ზედა კიდურის მოძრაობის შეზღუდვა, ნაოპერაციევ პაციენტებთან (ლიმფადენექტომიის შემდგომ პერიოდში) კიდურის შესიებით.

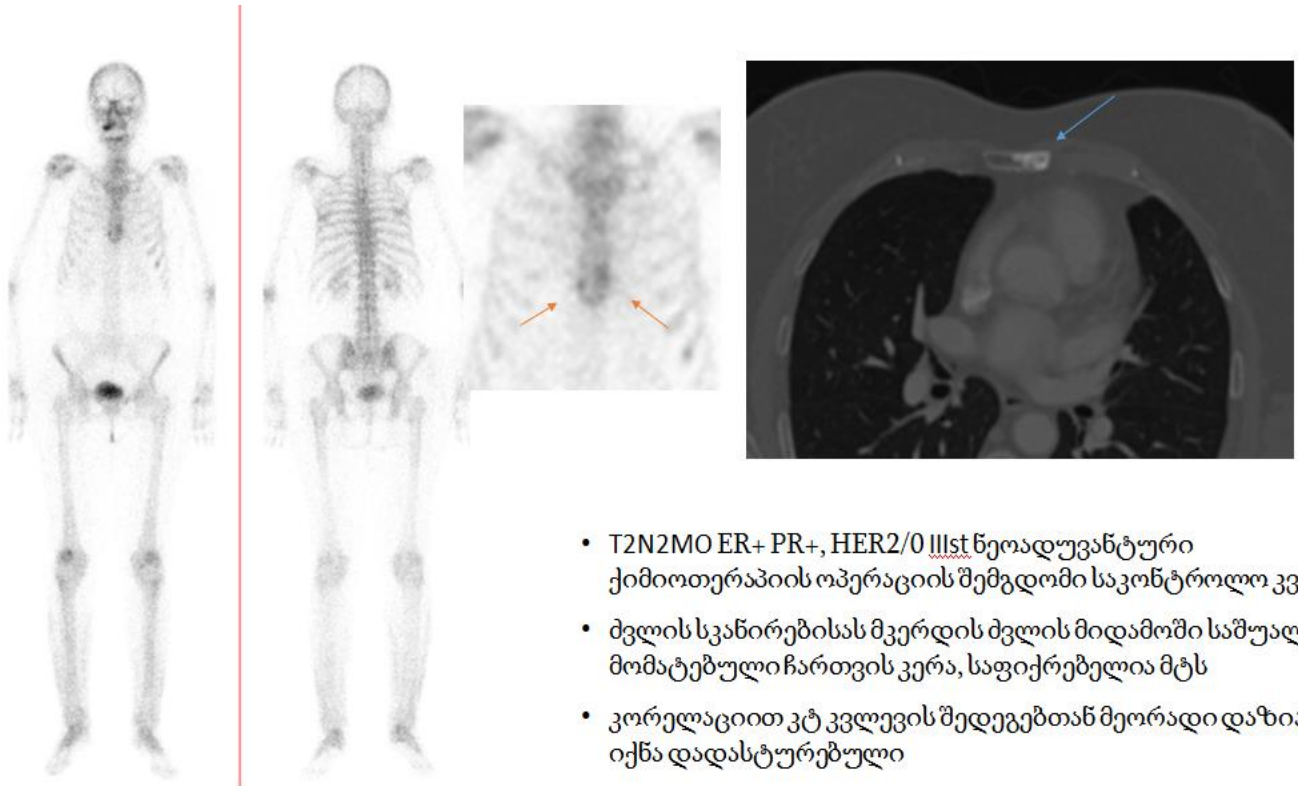
სცინტიგრაფიული კვლევის ჩატარებისას საყურადღებო იყო ოლიგომეტასტაზური ერთეული დაბალმეტაბოლური კერების არსებობა, რომელიც დადასტურების მიზნით საჭიროებდა კორელაციას პოზიტრონულ-ემისიულ კომპიუტერულ ტომოგრაფიული კვლევის შედეგებთან (^{18}F FDG PET/CT), ასევე რადიოლოგიურ (X-ray, CT, MRT) და მორფოლოგიური კვლევის მონაცემებთან (იხ. სურ 37.).



სურ.37 ქალი 42წლის დიაგნოზით: მარჯვენა ძუძუს კიბო 5წლის წინ T1N1M0 II სტადია, მორფ: სადინროვან-ინვაზიური კარცინომა G2, ER/PR (+), Her2neu-neg, ჩატარებული მკურნალობა: მარჯვენამხრივი სექტორელური რეზექცია, სხივური თერაპია, ჰორმონოთერაპია (5წელი), ამჟამად აღნიშნება ონკომარკერის მატება (ტუტე ფოსფატაზა) ჩატარებული ძვლის სცინტიგრაფიული კვლევით გამოვლინდა L3 მალის მიდამოში რფპ მცირე ინტენსივობის კერა, (სავარაუდო მტს დაზიანება) არსებული მონაცემები შედარებული იქნა მრტ კვლევის მონაცემებთან, სადაც დადასტურდამტს დაზიანების არსებობა აღნიშნულ მიდამოში.

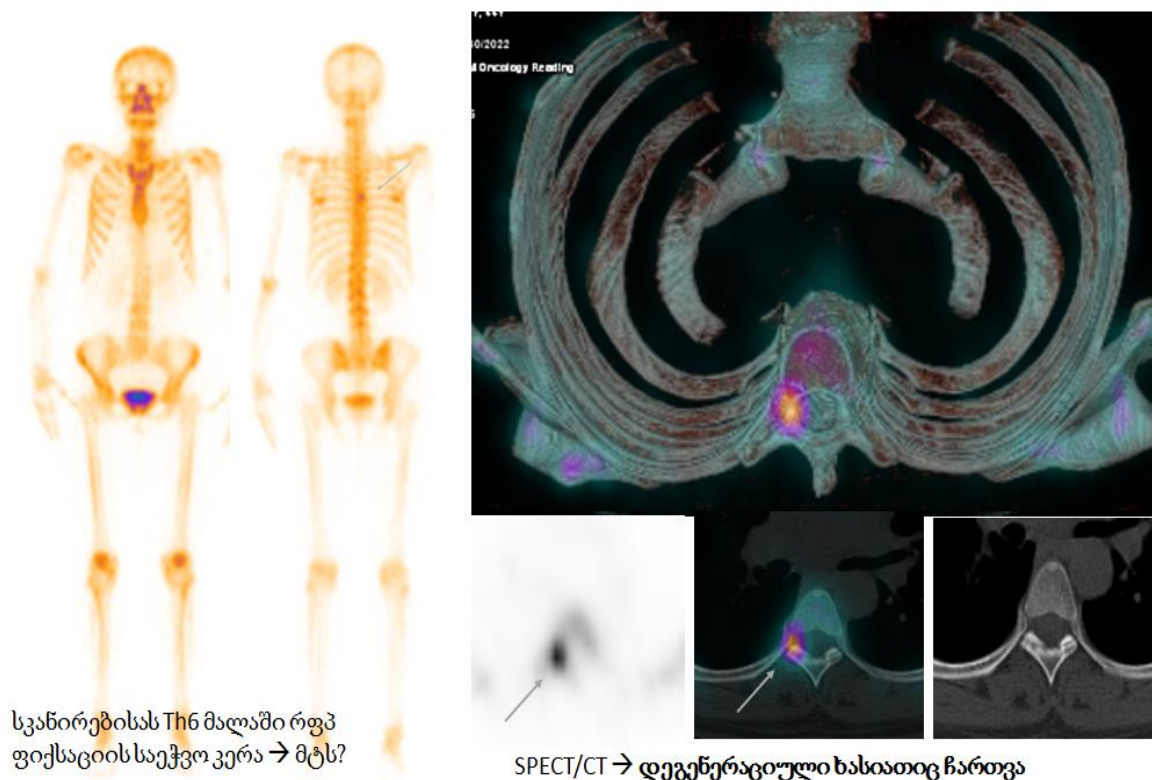


სურ.38 ქალი 39წლის. დიაგნოზით: მარჯვენა ძუძუს კიბო 5წლის წინ T1N1M0 IIb
 სადინროვან-ინვაზიური კარცინომა ჩატარებული მკურნალობა: მარჯვენამხრივი
 მასტექტომია, ქიმიოთერაპია, ჰორმონოთერაპია (5წელი), ამჟამად გამოვლინდა
 სისხლში მარკერის (ტუტე ფოსფატაზა) მატება, ჩატარებული ძვლის სცინტიგრაფიული
 კვლევით მარცხნივ ბარძაყის ძვლის თავის პროექციაზე აღინიშნა რფკ მომატებული ჩართვის
 უბანი, სავარაუდოდ კოქსართროზი, ჩატარებული SPECT/CT კვლევით აღნიშნულ მიდამოში
 დადასტურდა კოქსართროზული სურათისთვის დამახასიათებელი ცვლილებები.



- T2N2MO ER+ PR+, HER2/0 IIIst ნეოადუვანტური ქიმიოთერაპიის ოპერაციის შემდგომი საკონტროლო კვლევა
- ძვლის სკანირებისას მკერდის ძვლის მიდამოში საშუალოდ მომატებული ჩართვის კერა, საფიქრებელია მტს
- კორელაციით კტ კვლევის შედეგებთან მეორადი დაზიანება იქნა დადასტურებული

სურ 39



სკანირებისას Th6 მაღაში რფვ ფიქსაციის საეჭვო კერა → მტს?

SPECT/CT → დეგენერაციული ხასიათიგ ჩართვა

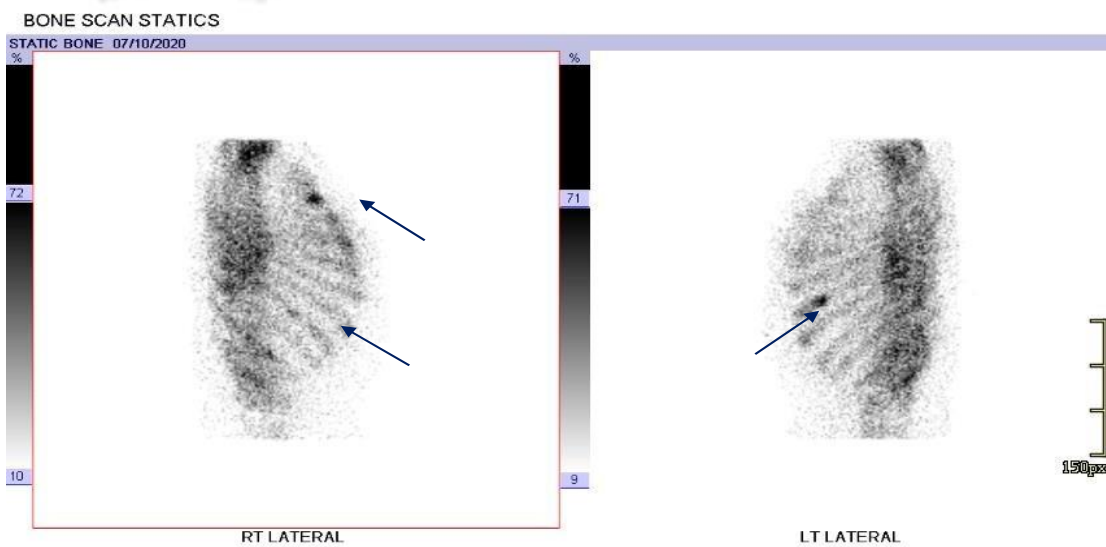
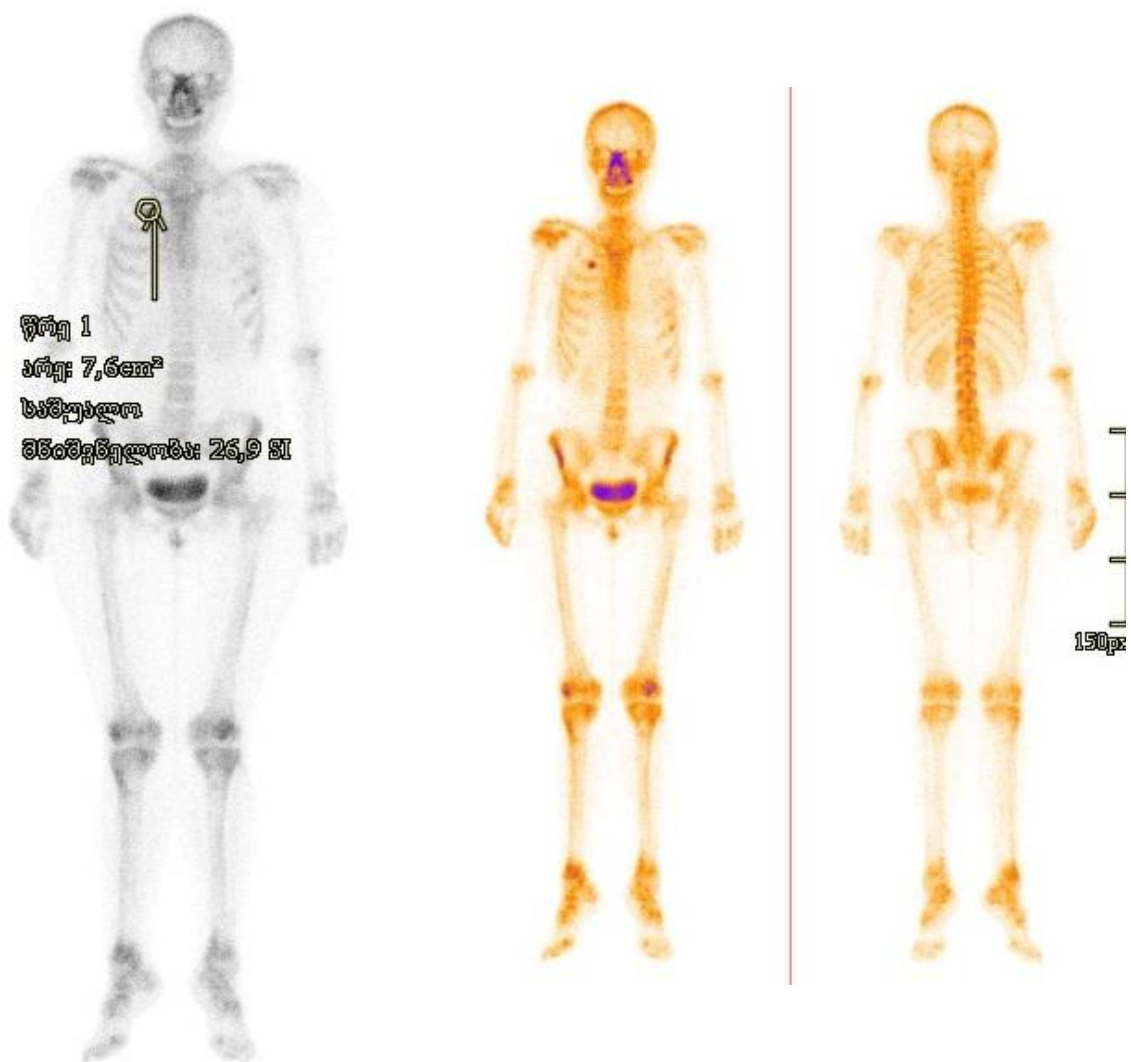
სურ.40 ქალი 48წლის დიაგნოზით: მარცხენა ძუძუს კიბო (5წლის წინ) II სტადია, მორფ: მედულური კარცინომა G3 ER/PR(+), Her2neu-neg, ჩატარებული მკურნალობა: მარცხენამხრივი სექტორელური რეზექცია, ქიმიოთერაპია, ჰორმონოთერაპია (7წელი), ამჟამად აღნიშნება ონკომარკერის მატება (ტუტე ფოსფატაზა) ჩატარებული ძვლის სცინტიგრაფიული კვლევით გამოვლინდა Th6 მაღაში რფვ საშუალო ინტენსივობის ჩართვის კერა, (სავარაუდო მტს დაზიანება) არსებული მონაცემები შედარებულ იქნა დამატებით SPECT/CT კვლევის რეჟიმი, სადაც აღნიშნული კერა არ შესახსრების მიდამოში ნანახი რაც მეტყველებს მის დეგენერაციული ხასიათის ცვლილებებთან

მთლიანობაში ჩონჩხის სკანირებისას ოლიგომეტასტაზური დაზიანების დროს კერების რაოდენობის დათვლისას 30%-ით მეტი კერა გამოვლინდა პოზიტრონული-ემისიულ ტომოგრაფიასთან შედარებით.

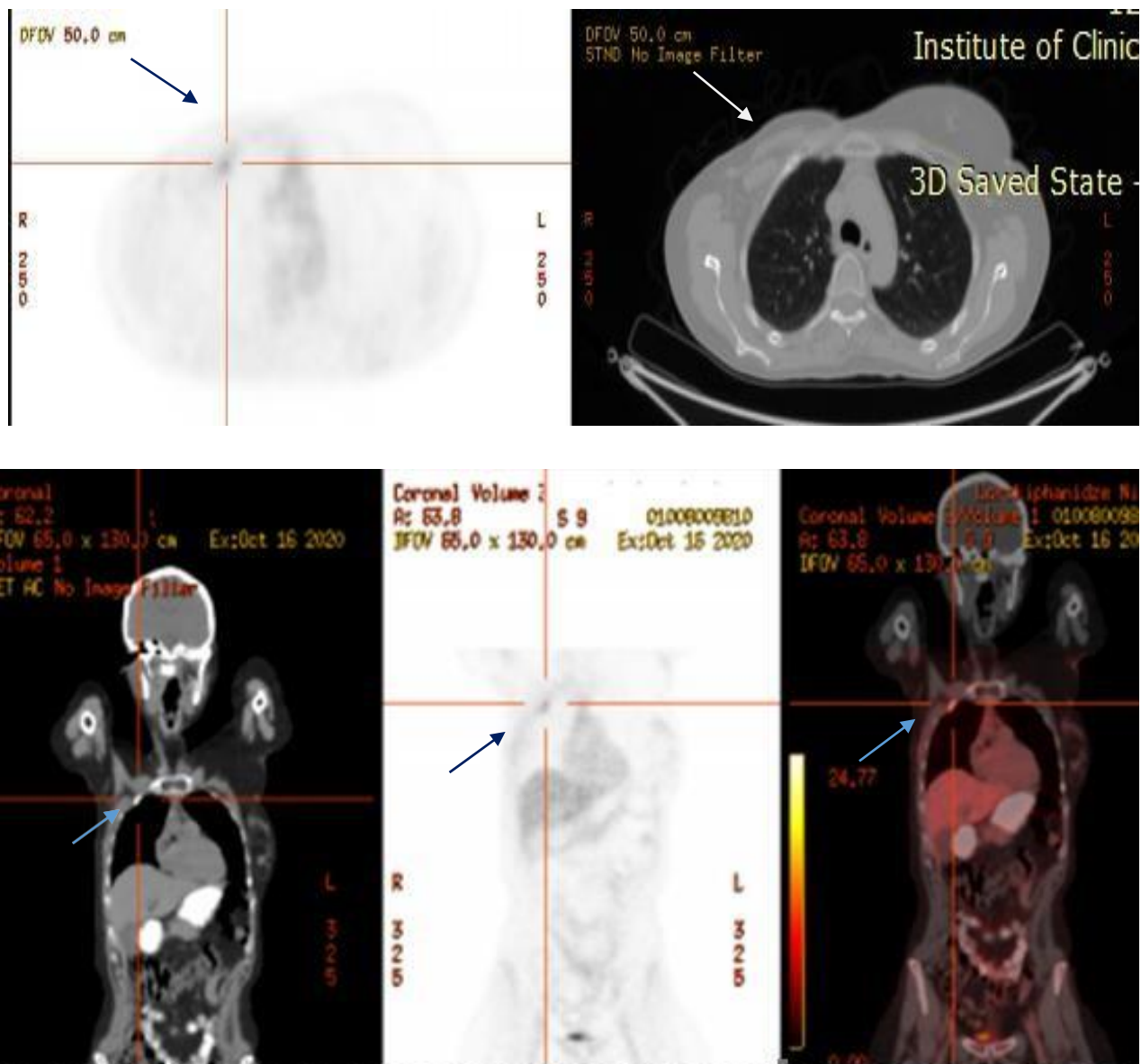
ძვლის სკანირებისას საეჭვო მეტასტაზური დაზიანების კერებად გვევლინებოდა შედარებით დაბალი მეტაბოლური აქტივობის ან მაღალი მეტაბოლური აქტივობის ერთული კერები განსაკუთრებით ნეკნების მიდამოში (კერაში რფვ ჩართვა 44 Cnts (ნორმ 10-22)). ეს ქმნიდა საფუძვლიან ეჭვს ძვლის მტს დაზიანებაზე (სურ 40). კერების წარმომავლობის დაზუსტების მიზნით (ნეკნების ტრავმატიზაციის მაღალი რისკიდან გამომდინარე) მსგავსი შემთხვევები საჭიროებდა კორელაციას სხვა დიაგნოსტიკური კვლევის შედეგებთან ამ შემთხვევაში პეტ/კტ კვლევის მონაცემებთან. მნიშვნელოვანი იყო ჩართვის კერების ლოკალიზაცია ერთმანეთთან მიმართებაში მათი სიმეტრიულობა. მდებარეობდა ნაოპერაციევ მიდამოს სარეცელის მიდამოში ან მის მიმდებარედ, ასევე მნიშვნელოვანი იყო დეტალური ანამნეზური მონაცემები, ანამნეზში ტრავმის ეპიზოდების არსებობის შესახებ. აღნიშნულის მაგალითად მოყვანილია პაციენტი, რომელსაც ჩონჩხის სკანირებისას ნეკნებში გამოუვლინდა რფვ საშუალო და მაღალი ინტენსივობის ჩართვის კერები.

ძვლის სკანირებით აღნიშნული კერები ინტერპრეტირებული იქნა როგორც საექვო მეტასტაზური დაზიანების უბნები. კერების ზუსტი გენეზის პერიფიცირების და ასევე დაავადების გავრცელების დადგენის მიზნით, ჩატარებული იქნა (ორ კვირაში) პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიული კვლევა. აღნიშნული კვლევისას გამოვლინდა რადიოაქტიული გლუკოზის დაბალი ინტენსივობის ჩართვა რადიოაქტიური გლუკოზის ჩართვა აღნისნულ კერებსი არ გამოვლინდა. აღნიშნული შედეგების კორელაციით დამატებით კომპიუტერული ტომოგრაფიის შედეგებთან, რაც მეტად გვაფიქრებნებს სხივური თერაპიის შემდგომი ხასიათის ცვლილებებზე, რომელიც ჩატარებული იქნა სარეცელის მიდამოზე (იხ. სურ 43 გვ 91).

სურ 41 45წლის, მარჯვენა ს/ჯ-ის კიბო, დიაგნოსტირებული
T3 N1 M0, G2, III st, ER+ PR+, HER2/0 Ki67- 8%, რადიკალური მასტექტომიის,
ქიმიოთერაპიის და სხივური თერაპიის შემდგომი პერიოდი, საკონტერილო
კვლევაზე ძვლის სკანირებისას ნეკნებში სამი რფპ ჰიპერფიქსაციის მეორად
დაზიანებაზე საეჭვო კერა იქნა ნანახი.

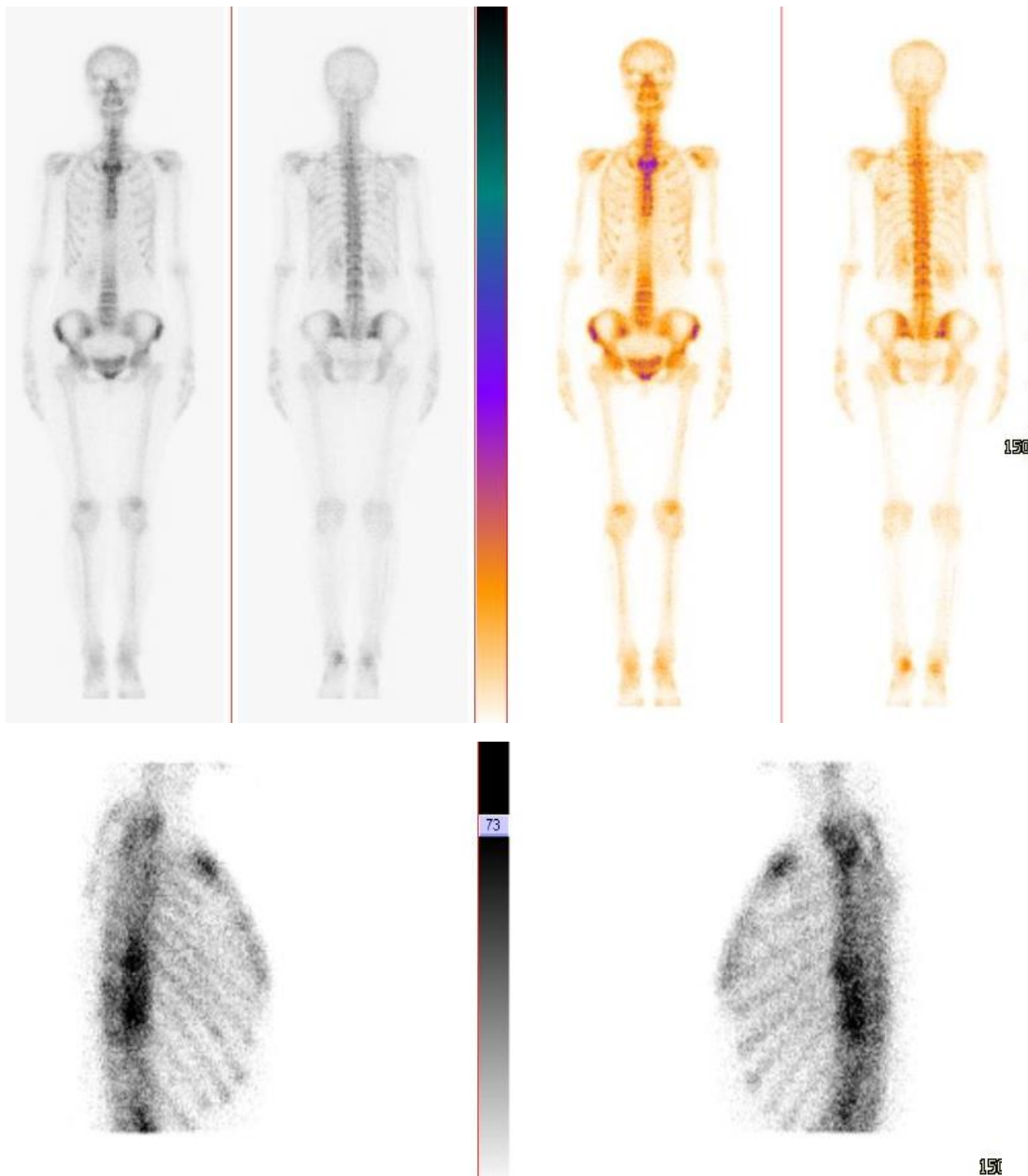


სურ 41.



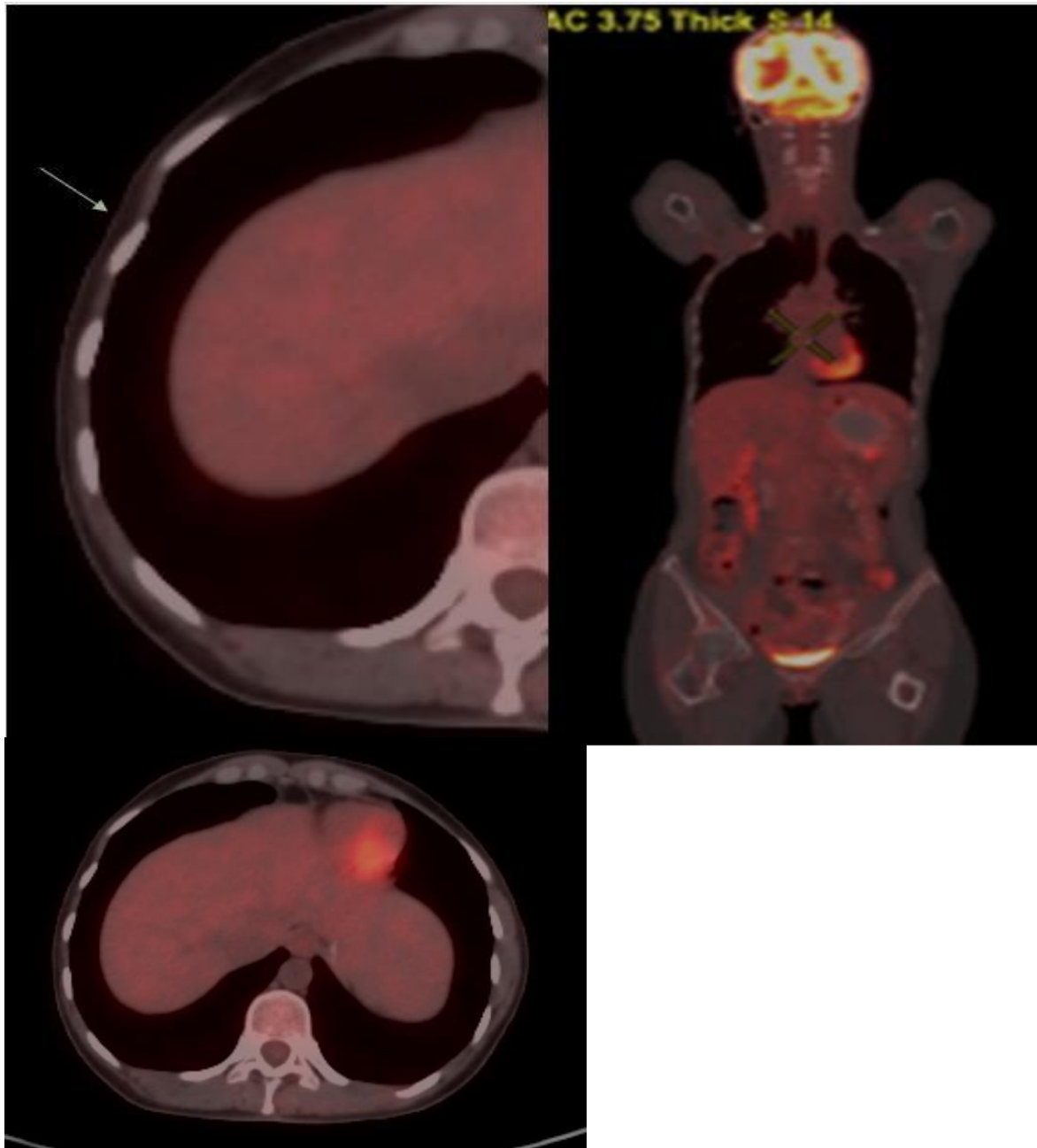
სურ 41ა.

სურ 41ა. პეტ/კტ კვლევისას აქსიალურ და კორონარულ ჭრილებზე, ისახება სუსტი მეტაბოლური აქტივობის უბანი- მარჯვნივ მეორე ნეკნის სამკერდე ბოლოსპროექციაზე, კტ ჭრილებზე აღნიშნული მიდამო რამდენადმე ლოკალურად ჰიპერდენსიულია, მეორად დაზიანებაზე ეჭვი არ დადასტურდა.



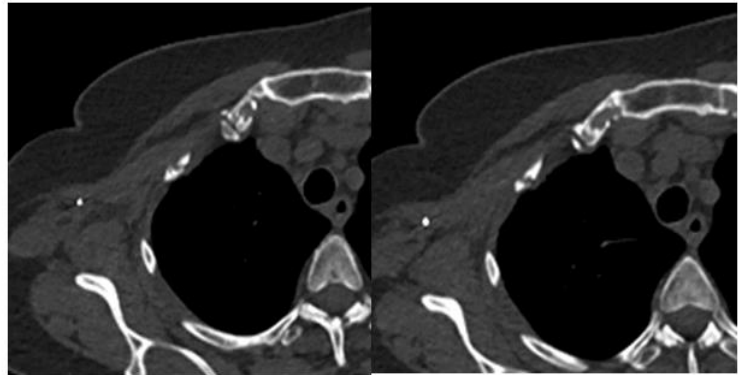
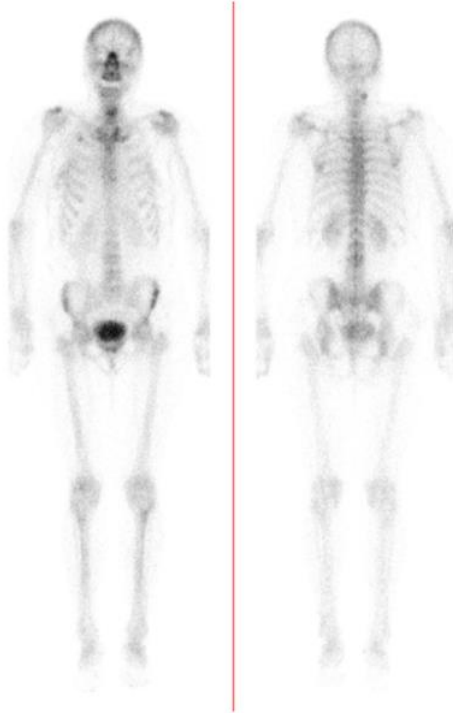
სურ 42

სურ 42 35წლის, მარჯვენა სარძევე ჯირკვლის კიბო T1N1M1 II st, G3, ki67-20%, ღვიძლში მეტასტაზირი დაზიანება, ოპერაციის, სხიური თერაპიის და ჰორმონოთერაპიის შემდგომი პერიოდი. დაავადების დიაგნოსტიკებიდან მეშვიდე წელს კტ კონტრასტული კვლევით მტს დაზიანება ღვიძლში, ჩონჩხის სკანირებისას ერთი კერა ნეკნში ექვი ძვლის მეტასტაზურ დაზიანებაზე.



სურ 42ა.

სურ 42 სკანირებისას აღმოჩენილი კერა პეტ/კტ ჩატარებული კვლევის შედეგადარ დადასტურდა მისი ონკოგენუზი. დადასტურდა მისი პოსტტრავმული გენეზი.



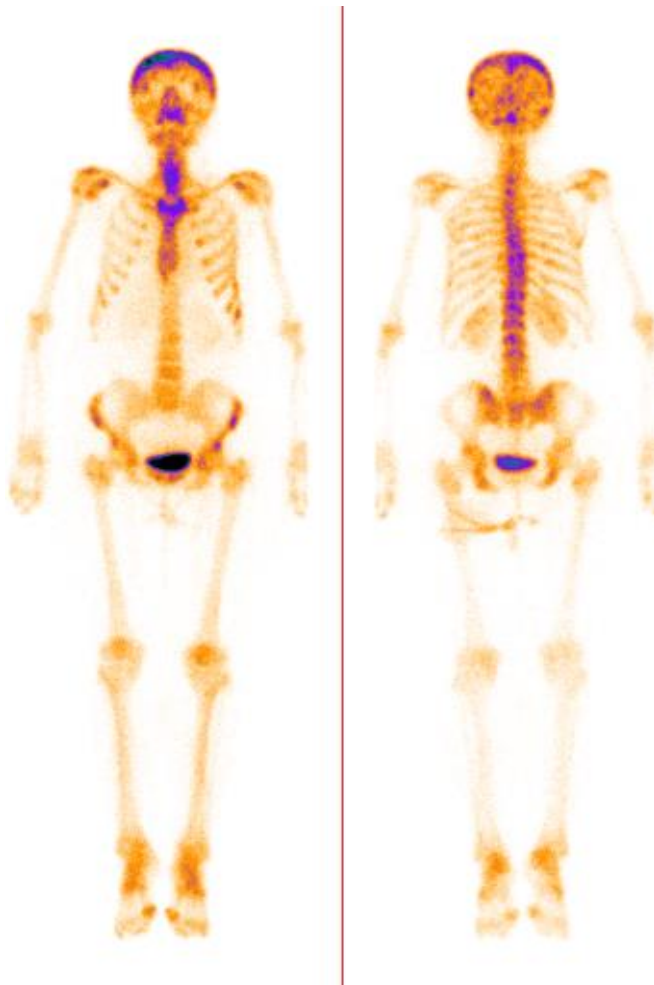
მარჯვენა ძუძუს კიბო T2N2MO ER+ PR+, HER2/0 !!Bst კ/თ→
სხ. თერაპიის შემდგომი მდგომარეობა

ჩატარებული ძვლის სკანირებით მარჯვნივ მეორე ნეკნში
საეჭვო კერა

კტ კვლევასთან ჩატარებული კორელაციით აღნიშნული
ნეკნის მიდამოში ისახება ტრავმის შემდგომი ხასიათის
ცვლილებები.

სურ 43.

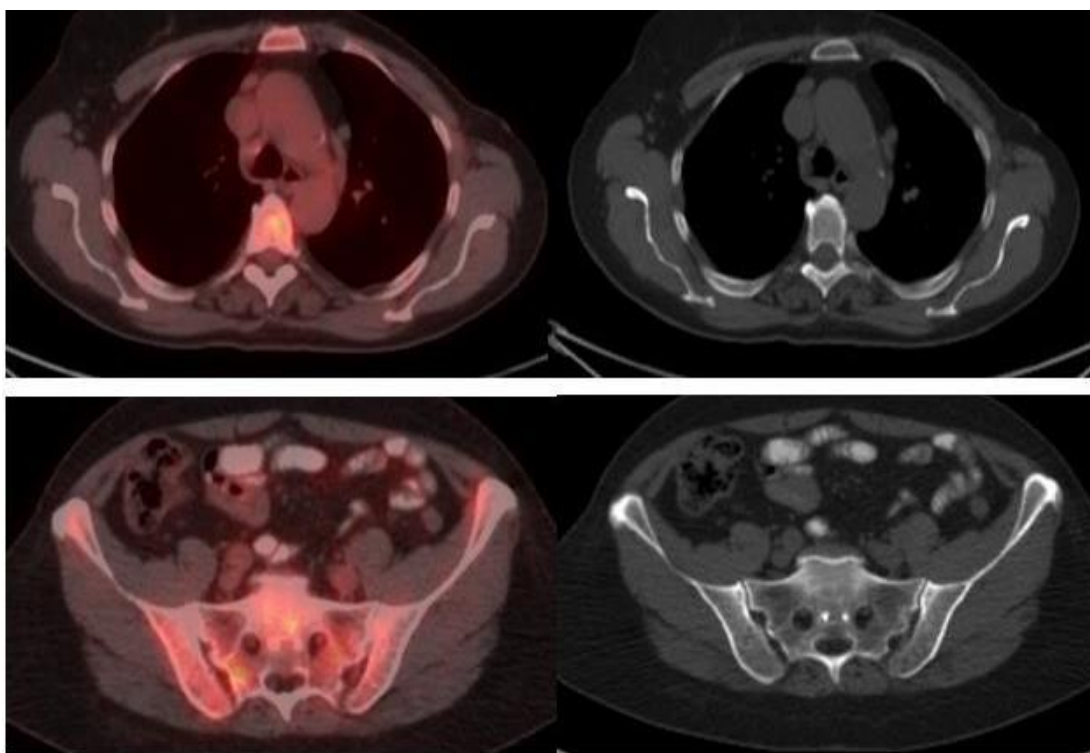




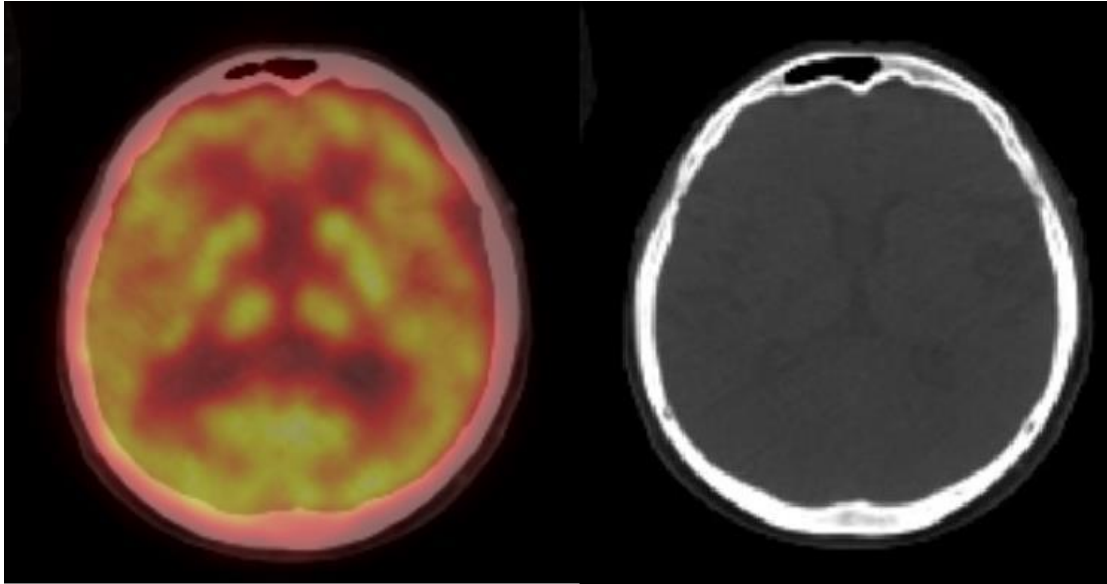
სურ 44

სურ44

63წლის, მარცხ. ს/ჯ-ის კიბო, T2 N1 M0, ER+ PR+, G2, HER2/0, Ki67-15%, IIBst ქიმიოთერაპიის და ჰორმონოთერაპიის შემდგომი მდგომარეობა, დაავადების მეხუთე წელს პროგრესირება, ტკივილი ძვლებში, ძვლის სკანირებაზე გამოვლინდა რადიოფარმპრეპარატის არაჰომოგენური ჩართვა მეტად თავის ქალას მიდამოში, ეჭვი მეტასტაზურ დაზიანებაზე



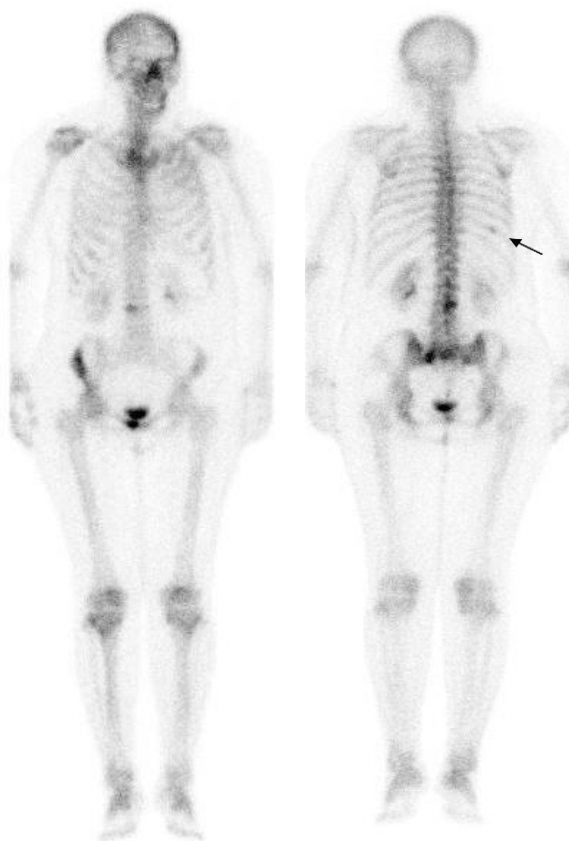
[სურ 44b]



სურ 44. პეტ/კტ კვლევისას მცირე მეტაბოლურად აქტიური კერები ისახება ძვლოვან სისტემაში, თითქმის სრულიად, თუმცა გამწვანებულია თავის ქალას ძვლების ინტერპრეტაცია, კტ-ზე ძვლის ისახება სტრუქტურის არაჰომოგენურობა. დომინანტური ჩართვის კერები არ ისახება.

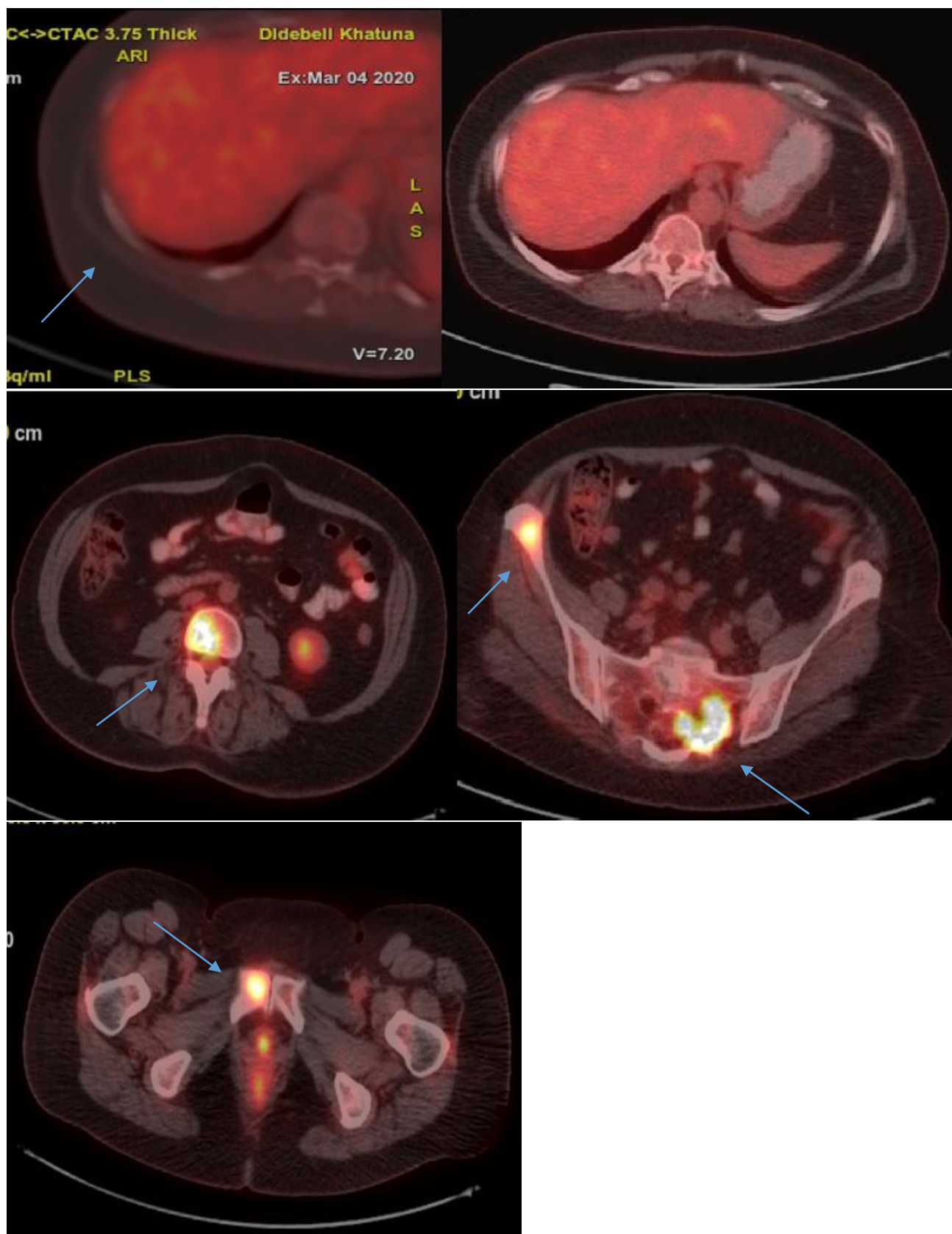
კვლევაში ჩართული პაციენტებიდან განსაკუთრებით აღსანიშნავი იყო მეოთხე სტადიაში მყოფი პაციენტები, რომელთაც სცინტიგრაფიული კვლევით აღენიშნებოდათ მრავლობითი მეტასტაზური დაზიანების სურათი, მათთან დინამიური დაკვირვებისას სცინტიგრაფიული და პეტ/კტ კვლევით მკურნალობის შემდგომ ესახებოდათ შემცირებული მეტაბოლური აქტივობა, რაც მიუთითებს აღნიშნული კერების მკურნალობის დადებით შედეგზე, რომელიც ორივე რადინუკლიდურ კვლევაზე აისახა (იხ. სურ 44). აღსანიშნავია რომ პეტ/კტ კვლევისას თავის ქალას ძვლების ინტერპრეტაცია სირთულეს წარმოადგენდა ტვინის ქსოვილის მაღალი მეტაბოლური აქტივობიდან გამომდინარე. მთლიანი ჩონჩხის მეტაბოლური აქტივობის გათვალისწინებით ამ ორი კვლევის შედეგების გათვალისწინებით თავის ქალას ძვლების ინტერპრეტაცია მეტად მოხერხდა იზოტოპური კვლევის საშუალებით. პეტ/კტ კვლევამ კერების უფრო მკაფიო ვიზუალიზაციის საშუალება მოგვცა ჩონჩხის დანარჩენ ნაწილებში. რაც შეეხება

კომპიუტერულ ტომოგრაფიულ კომპონენტს ამ შემთხვევაში გამოვლინდა მცირე არაჰომოგენური ჰიპერდენსიული ჩანართებით. გარდა ძვლოვანი სისტემისა პეტ/კტ კვლევისა ამ კონკრეტულ შემთხვევაში გამოვლინდა ფილტვის მეტასტაზური დაზიანებაც.



სურ 45.

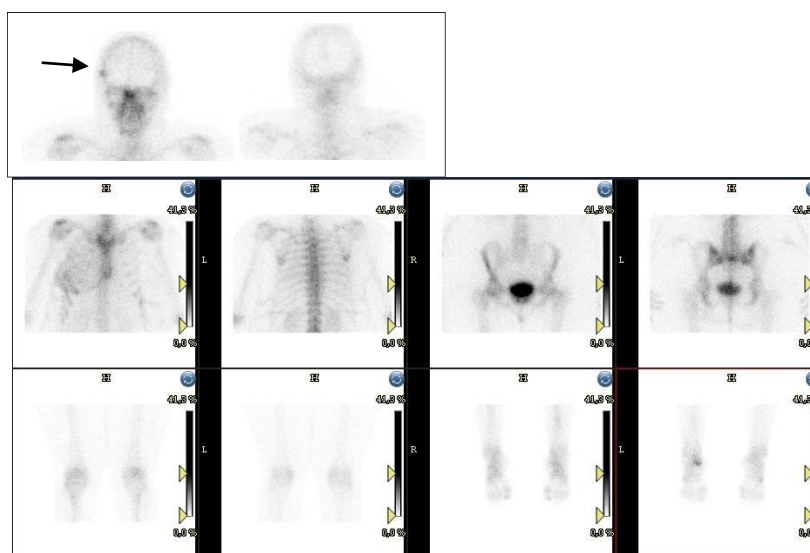
სურ 45. ტუბუს კობო T4 N1 M0 III st, ER+8 PR+7, G2, HER2/0, Ki67-12%, სექტორალური რეზექციის შემდგომი პერიოდი, დაავადების პროგრესირება, სიმპტომი- ტკივილი ძვალში. ჩონჩხის სკანირებისას გამოვლინდა რვა ჰიპერფიქსაციის-მეტასტაზური დაზიანების კერები. ერთი შედარებით დაბალი აქტივობის კერა ნეკნში, (ისრით აღნიშნულია). მეტასტაზური დაზიანების პეტ/კტ-ზე ნანახი ჰიპერმეტაბოლური კერები, ხოლო ნეკნის მიდამოში მეტაბოლური აქტივობა არ გამოვლინდა. რაც მკურნალობის დადებით შედეგზე მეტყველებს.



სურ 45b.

ძვლის ოლიგომეტასტაზური დაზიანების სურათისას, საყურადღებო იყო მაღალმატაბოლურ კერებთან ერთად დაბალი მეტაბოლური კერების არსებობა, რომელის შედარება წარმოებდა პეტ/კტ მიღებულ მონაცემებთან. მაგალითისთვის მოყვანილია პაციენტი (სურ 45), რომელსაც დაავადების პროგრესირების შედეგად ჩონჩხის სკანირებისას გამოვლინდა ჰიპერმეტაბოლური ოთხი კერა, მხოლოდ დაბალი მეტაბოლური აქტივობის ერთი კერა ნეკნში, დინამიკაში დაკვირვებისას პეტ/კტ კვლევასთან ჩატარებული კორელაციით მეტაბოლური აქტივობა ნეკნში არ გამოვლინდა ძვლის დანარჩენ უბნებში ჰიპერმეტაბოლურ კერები ნათლად გამოვლინდა. მეტასტაზური დაზიანებისათვის დამახასიათებელი სურათი.

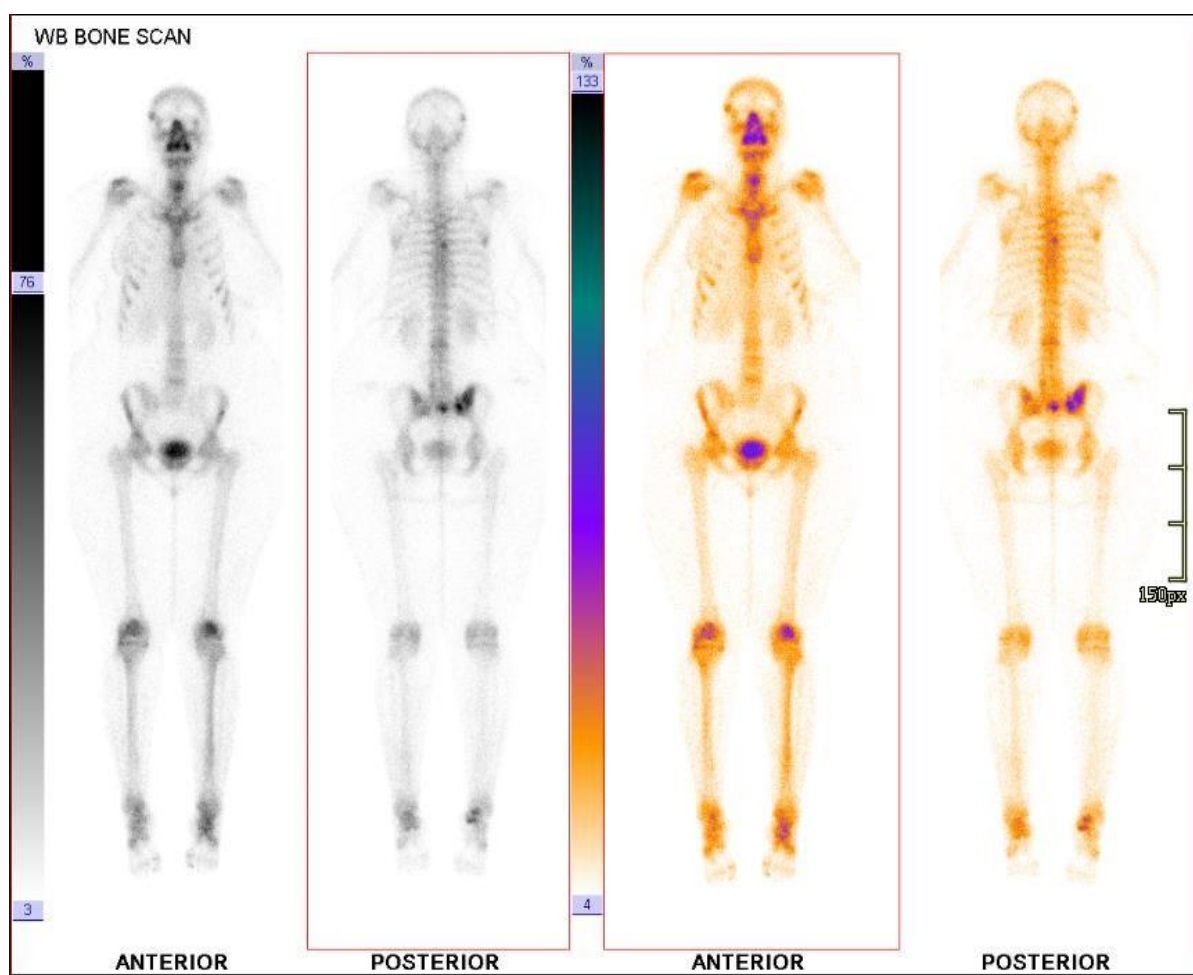
განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი იყო ატიპიური ლოკალიზაციის საექვო მეტასტაზური დაზიანების კერები, რომელიც ისახებოდა მხოლოდ საკონტროლო ძვლის სკანირების დროს. კტ და მრტ კვლევების და ცვლილებები ქალას მიდამოში ცვლილებები არ ისახდებოდა. პაციენტი [სურ 46].



სურ 46

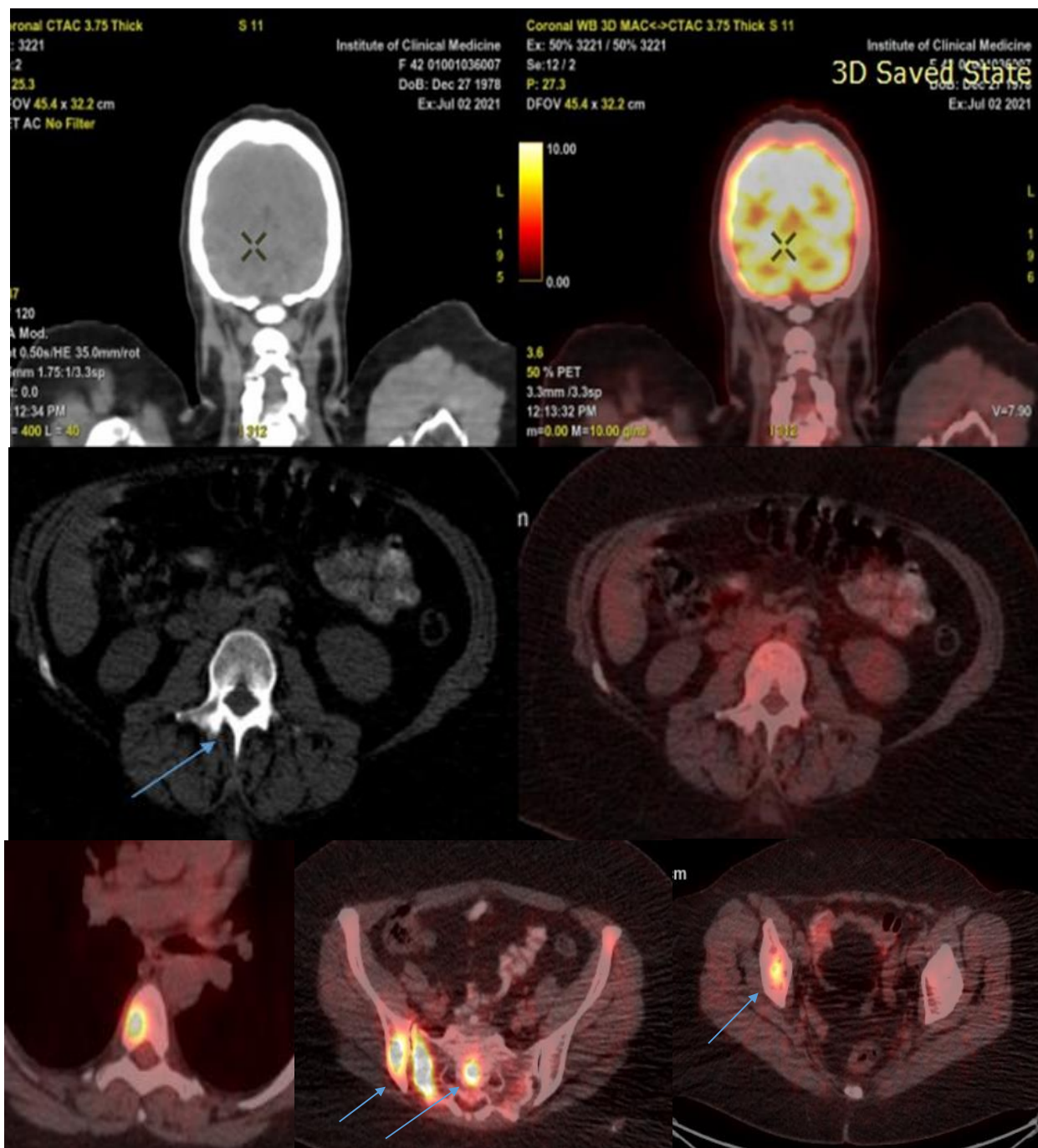
სურ.46. ძუძუს კიბოს დიაგნოსტიკიკან მესამე წელს მომატებული მეტაბოლური აქტივობის უბანი მხოლოდ თავის ქალაში, კორელაციისათვის ჩატარებული კტ მრტ კვლევებით, არცერთი რადიოლოგიური კვლევით კერების მეორადი გენეზი არ იქნა დადასტურებული.

ატიპური ჰიპერმეტაბოლური კერა გამოვლინდა პაციენტის საკონტროლო კვლევისას მხოლოდ თავის ქალას საფეთქლის ძვლის საპროექციო მიდამოში, საკონტროლო კვლევის წინაპირობას წარმოადგენდა სისხლში მომატებული ონკომარკერები, აღნიშნული კერის წარმომავლობის დიფერენციალური დიაგნოსტიკის მიზნით ჩატარებული იქნა კტ და მრტ კვლევები, სადაც მეტასტაზურ დაზიანების სარწმუნო სურათი არ გამოვლინდა ერთ წელიწადში საკონტროლო კვლევაზე გამოვლინდა მრავლობითი ჰიპერმეტაბოლური კერები ჩონჩხში. თავის ქალაში პირველად ნანახი კერა ცვლილებები გარეშე.



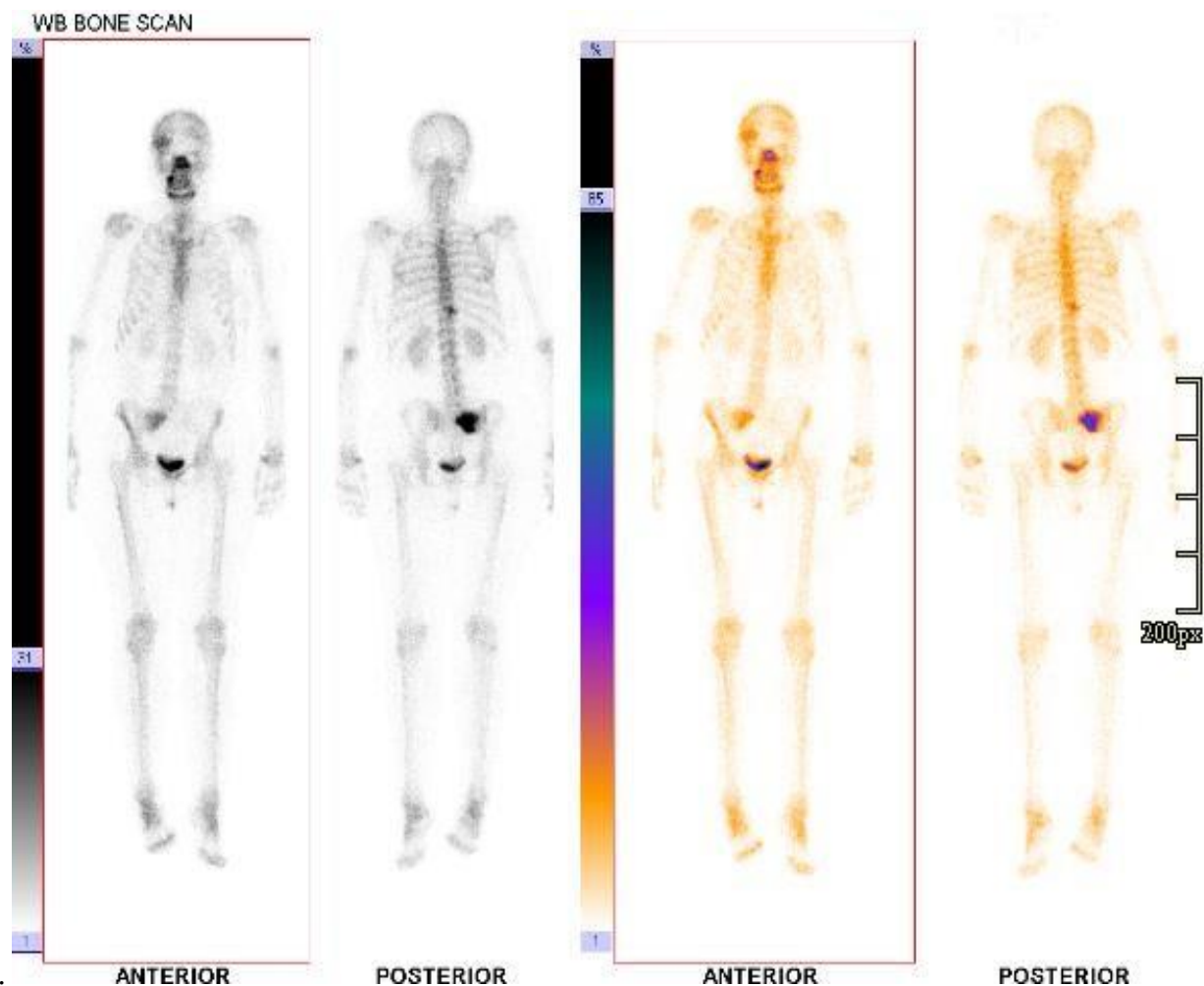
სურ47

[სურ 47] დინამიური დაკვირვებისას, წინა სცინტიგრაფიულ კვლევასთან ჩატარებული კორელაციით გამოვლინდა ოლიგომეტასტაზური დაზიანების სურათი ძვლოვან სისტემაში.



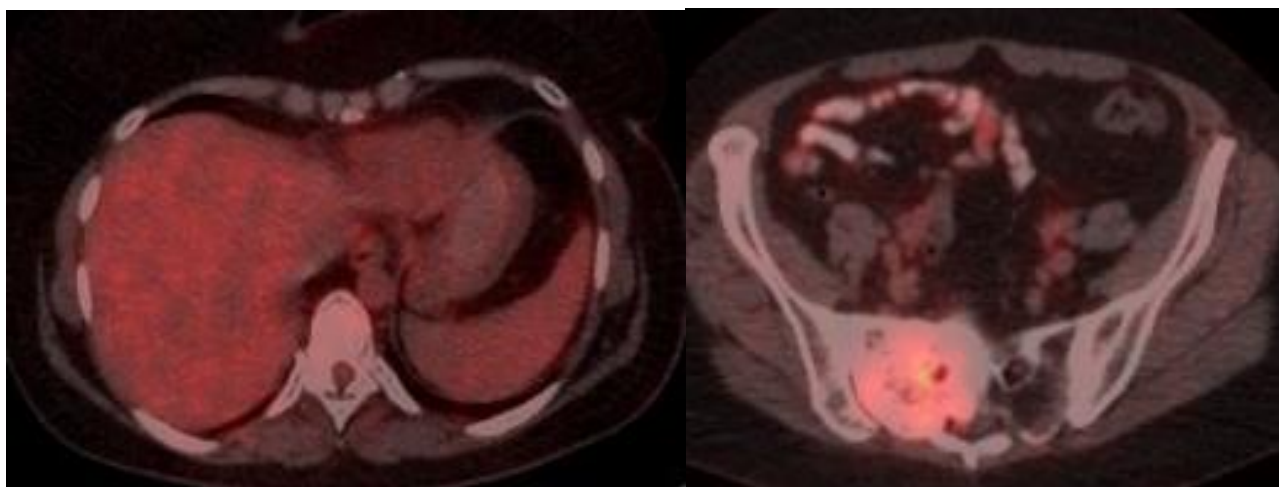
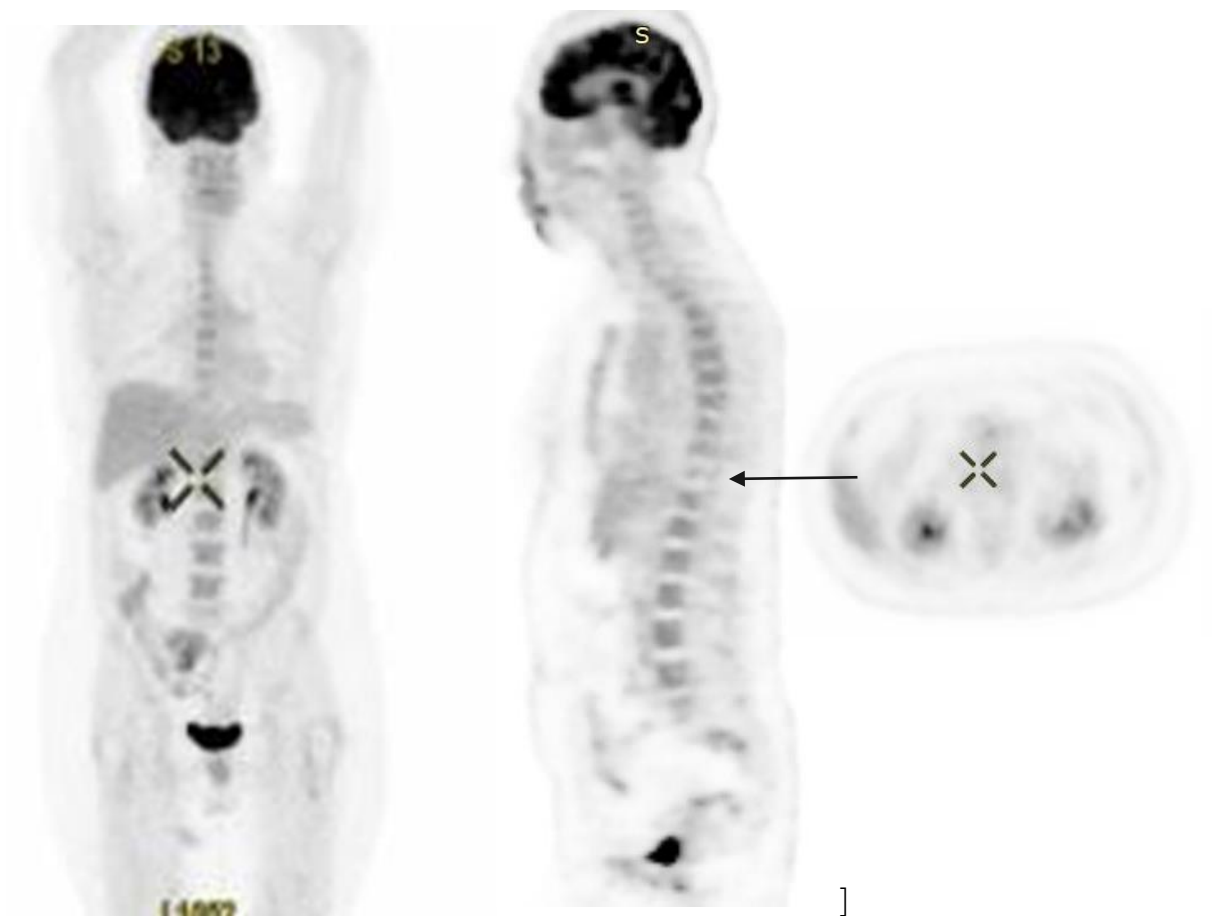
სურ 48

სურ 48 პეტ/კტ კვლევისას თავის ქალას მიდამოში ჰიპერმეტაბოლური კერები არ აღინიშნება ტვინის ქსოვილის მაღალი მეტაბოლური აქტივობიდან გამომდინარე. ჰიპერმეტაბოლური კერები გამოვლინდა ჩონჩხის სხვა ნაწილებში



სურ 49.

სურ49. მარცხენა. ს/ჯ კიბო T2N3M1 IV st, G3, ki67-20%, მხოლოდ ძვლის მეტასტაზური დაზიანება, კვლევა ჩატარებული იქნა პალიატიური სხიური თერაპიის, ბიფოსფონატების და ჰორმონომაბლოკირებელი საშუალებების მიღების ფონზე. რადიოიზოტოპური ძვლის სკანირებით ისახება ძვლის დაზიანება ხერხემლის და მენჯის მიდამოში.



სურ 49

სურ 49 პეტ/კტ კვლევისას მეტაბოლური აქტივობა გამოვლინდა მხოლოდ გავის ძვლის მიდამოში, სხვა უბნებში ჰიპერმეტაბოლური კერები არ გამოვლინდა, რაც მკურნალობის შედეგს ნათლად ასახავს.

შედეგების განხილვა

კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე, მიღებული მონაცემების შესაბამისად მიღებული შედეგები არ მეტყველებს პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიის მკვეთრ უპირატესობაზე (FDG PET/CT) და არ განსაზღვრავს რადიოიზოტოპური ძვლის სკანირების (Tc^{99} MDP) ერთმნიშვნელოვან ჩაანაცვლებას მისით. რადიოიზოტოპური კვლევის სიმარტივე ხელმისაწვდომობა და მაღალი მგრძნობელობა (სენსიტიურობა და სპეციფიურობა 93%-83%), კვლავ რჩება იმ უპირატესობებს შორის, რაც აღნიშნულ კვლევის მეთოდს აქვს, ძვლოვან სისტემაში ბლასტური მეტაბოლური პროცესის გამოსავლენად. თუმცა პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფია მეტად სპეციფიურია ონკოლოგიური პროცესის გავრცელების სადიაგნოსტიკოდ (სენსიტიურობა 99% და სპეციფიურობა 95%) არა მარტო ძვლოვან სისტემაში არამედ სხვა ორგანოთა დიაგნოსტიკაში. პეტ/კტ კვლევის დიაგნოსტიკური „ნაკლი“ მდგომარეობს მის შედარებით დაბალ ხელმისაწვდომობაში თავის ქალას შედარებით გართულებულ ინტერპრეტაციაში და მეტ სხივურ დატვირთვაში.

ორივე კვლევის მაღალი აქტუალობა ჰიბრიდული ტექნოლოგიების დანერგვით არის განპირობებული, რაც ბოლო ათწლეულების სიახლეა. სცინტიგრაფიული გამოსახულების გაღრმავება ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფიით-სპექტ/კტ და პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიის- პეტ/კტ დანერგვამ კიდევ უფრო დახვეწა აღნიშნული კვლევის მეთოდები და გაზარდა მათი აქტუალობა სადიაგნოსტიკო სივრცეში.

პეტ/კტ კვლევისას კტ რუტინულად გამოიყენება ყველა პაციენტთან და განაპირობებს აღნიშნული კვლევის მაღალსპეციფიურობას სენსიტიურობასთან ერთად. (კომპიუტერული ტომოგრაფია პეტ/კტ კვლევისას რუტინულად გამოიყენება ყველა პაციენტთან, განსხვავებით ძვლის სკანირებისა).

კვლევისას მიღებული შედეგებით, ბლასტური მეტაბოლური კერები, რომელიც იქნა გამოვლენილი ძვლის სკანირებისას 90%-ში წარმოადგენდა ონკოლოგიური ხასიათის დაზიანებას, 5% პოსტტრავმული ხასიათის დაზიანებას და 5% კი დეგენერაციული ხასიათის იყო. პოსტტრავმული ჰიპერმეტაბოლური კერები ისახებოდა ასევე მსგავსად პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიისას, დიფერენცირების საშუალებას კი იძლეოდა კტ კომპონენტის თანხლება. რომელიც რუტინულად ტარდებოდა ყველა შემთხვევაში. რაც შეეხება დეგენერაციული ხასიათის დაზიანებებს ისინი ნაკლები ინტენსივობით ისახებოდა პეტ კვლევისას ხოლო კტ კომპონენტის თანხლებით მისი მაღალსპეციფიურობის გათვალისწინებით კიდევ მეტად სარწმუნოს ხდის აღნიშნული კვლევის მეთოდის მონაცემებს.

კვლევების შედეგების პროცესი და მისი ობიექტურობა საკმაოდ მნიშვნელოვანი იყო და არ წარმოადგენდა მხარეთა ინტერესთა კონფლიქტს მეტად ორიენტირებული იყო ახალი ინფორმაციის და კვლევის შედეგების სიახლეებში დანერგვაზე.

18F-FDG-PET/CT აღმოჩნდა მძლავრი ინსტრუმენტი ძუძუს კიბოს ძვლის მეტასტაზების მკურნალობის პასუხის შესაფასებლად და შეესაბამება პაციენტების კლინიკურ სტატუსს, რადგან ის ასახავს სიმსივნის მეტაბოლურ აქტივობას. BS ტექნიკიუმ მედილდიფოსფონატის გამოყენება (Tc^{99} MDP) მისი დაბალი რადიაციული დატვირთვა და შედეგებით მარტივი გამოყენება და ხემისაწვდომობა ბლასტური მეტასტაზური პროცესების სადიაგნოსტიკოდ მაღალინფორმატიულია, განსაკუთრებით დაავადების პირველადი დიაგნოსტიკისას. ძვლის სკანირება არასაკმარისია ძვლის მეტასტაზების პასუხის შესაფასებლად, რადგან ის ასახავს ძვლის ოსტეობლასტურ რეაქციას მეტასტაზური დაავადების მიმართ, რომელიც რეაქტიულად იზრდება და ასახავს სამკურნალო ნივთიერების ზეგავლენას ძვლოვან ქსოვილზე, რაც პეტ/კტ კვლევას არ ახასიათებს. მკურნალობის პასუხის ზუსტი შეფასება სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია ეფექტური მკურნალობის უზრუნველსაყოფად, ასევე მკურნალობის არასაჭირო

ესკალაციის თავიდან ასაცილებლად. მნიშვნელოვანია ძუძუს კიბოს მეტასტაზური დაავადების ადრეული მკურნალობის პასუხის შეფასება. შეიძლება თავიდან აიცილოს მკურნალობის არასაჭირო ტოქსიური ზეგავლენა და დაინიშნოს სხვა შესაბამისი სქემა. თუ ძვლის ოლიგომეტასტაზური დაზიანების კერები (1-5) არ არის გაზომვადი სისტემურ მკურნალობაზე მათი პასუხის ობიექტური შეფასება რთულია ამ შემთხვევაში კლინიკისტთა უმეტესობა ეყრდნობა სიმპტომურ პასუხს დინამიკის შესაფასებლად.

პაციენტთა განხილვისას, მეტასტაზური დაზიანებები ძვლოვან სისტემაში თავისი უპირატესობით, რაოდენობრივად ჭარბობდა ხერხემლის მალეებში (23,6%), დაზიანების უბნები უპირატესად მალთა სხეულის მიდამოს მოიცავდა, ასევე დაზიანების კერები ისახებოდა მკერდის ძვალში (13,1%), ნეკნებში (18,4%) რომელიც ხშირად იმეორებდა აღნიშნული ნეკნის კონფიგურაციას. უფრო იშვიათი დაზიანების უბნების ლოკაცია გახლდათ თავის ქალას, ბარძაყის და მხრის ძვლების მიდამოები, სადაც დაზიანების კერები დაავადების უკვე გენერალიზაციის ფონზე ისახებოდა. სხვა შემთხვევაში აღწერილი ჩართვის კერები ასოცირდებოდა პოსტრავმული და სხვა ხასიათის ცვლილებებთან. დიაგნოსტიკურ სიმძნელეს რეგიონული კუთხით ხშირად წარმოადგენდა ხერხემლის და მენჯის მიდამოები. ხერხემლის მალეებში ხშირი დეგენერაციული გენეზის უბნების არსებობის (სპონდილიტი, დისციტი) რომელიც მაღალი მეტაბოლურ აქტივობით ვლინდებოდა განსაკუთრებით ხშირად ასაკთან (<50წ) ასოცირდებოდა. ნეკნებში კი ერთეული კეროვანი ხასიათის ჩართვის უბნები დიფერენციალური დისგნოსტიკის კუთხით რთული საინტერპრეტაციო უბნები გახლდათ, აღნიშნული მიდამოების სტატისტიკურად ხშირი ტრავმატიზაციიდან გამომდინარე და სხივური თერაპიის შემდგომი ცვლილებებიდან გამომდინარე, რომელიც ხშირად ახდენდა ძვლის ქსოვილის დაზიანებას, შესაბამისად ერთეული კერები რომელიც ისახებოდა ნაოპერაციევი მიდამოს სარეცელის პროექციაზე ხშირ შემთხვევაში იყო დასხივების შემდგომი ხასიათის.

პოსტტრავმული ჰიპერმეტაბოლური კერები, როგორც ძვლის სკანირებისას ასევე დაბალი ინტენსივობის ცართვის სახით ისახებოდა პოზიტრონულ-ემისიული ტომოგრაფიისას, დიფერენცირების საშუალებას კი იძლეოდა კტ კვლევის თანხლება. რომელიც რუტინულად ტარდებოდა ყველა შემთხვევაში. რაც შეეხება ჰიპერმეტაბოლურ დეგენერაციული ხასიათის დაზიანებებს ისინი ნაკლები ინტენსივობით ისახებოდა პეტ კვლევისას ხოლო კტ კომპონენტის თანხლებით მისი მაღალსპეციფიურობის გათვალისწინებით კიდევ მეტად სარწმუნოს ხდიდა აღნიშნული კვლევის მეთოდის მონაცემებს.

აღსანიშნავი იყო ასევე მენჯის მიდამოში კოქსარტროზული ცვლილებები, რომელიც დაზიანების მხარეს უფრო მეტად დომინანტური სახით ვლინდებოდა. ასევე საკროილეიტების შემთხვევების არსებობა, რომელიც რომელიმე მხარეს უფრო მეტად იყო გამოხატული და მეტასტაზისათვის დამახასიათებელ სურათს ქმნიდა.

აღსანიშნავია რომ, დაზიანებული კერების რაოდენობა ასოცირებული არ იყო პირველად დიაგნოსტირებულ სტადიასთან მიმართებაში (I,II,III,IV).

უჯრედთა დიფერენცირების ხარისხი (გრეიდი) მეტად დაკავშირებული იყო დაავადების აგრესიულ მიმდინარეობასთან, რეციდივის ალბათობის მატებასთან. დაავადების რეციდივის არსებობა ძირითადად დაკავშირებული იყო დაავადების არასრულად ჩატარებულ მკურნალობასთან ან დიაგნოზის დასმიდან მეხუთე წელს დაავადების პროგრესირებასთან. დაავადების პროგრესირება ძირითადად (37%) გვხვდებოდა III სტადიაში დიაგნოსტირებულ პაციენტებთან.

HER2 სტატუსი (Human Epidermal Growth factor) დაზიანებების რაოდენობასა და მეტასტაზური დაზიანების ხასიათთან არ კორელირებდა.

ძვლის სკანირებისას და პეტ/კტ კვლევისას მრავლობითი მეტასტაზური დაზიანების მქონე პაციენტების შედარებისას ვიზუალურად მკვეთრად განსხვავებული სურათი არ ისახედებოდა.

დასკვნა

- ჰორმონოპოზიტიური ლუმინალურ მოლეკულურ ქვეჯგუფი ლუმინალ A მეტი რისკ-ფაქტორის მატარებელი ქვეჯგუფია (ძვლოვანი სისტემის დაზიანების მხრივ), ვიდრე ლუმინალ- B. თუმცა ორივე ჯგუფის რადიოლოგიური ვიზუალიზაცია მსგავსია.
- ძვლის მეტასტაზური დაზიანების მხრივ მაღალი რისკ-ჯგუფი G3 დაბალდიფერენცირებული უჯრედული ფორმაა.
- ჩონჩხის სცინტიგრაფიული კვლევას აქვს მაღალი სენსიტიურობა -92% შედარებით დაბალი სპეციფიურობა -88%, თავის მაღალი მგრძნობელობიდან გამომდინარე რჩება პირველი რიგის შერჩევის კვლევის მეთოდად ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში.
- პეტ/კტ კვლევის სპეციფიურობა და სენსიტიურობა 94-99% მაღალია ძვლოვანი სისტემის დაზიანებათა დიაგნოსტიკაში

რეკომენდაციები

- ოსტეოსცინტიგრაფიას როდესაც რთულია მეტასტაზური დაზიანებების დიფერენცირება პოსტტრავმული, დეგენერაციული ხასიათის ცვლილებებთან. ასეთ შემთხვევაში საჭიროა ჩატარდეს ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფია (SPECT/CT)
- ფოტონ-ემისიული კომპიუტერული ტომოგრაფიის დახმარებით გვაქვს შესაძლებლობა მოვახდინოთ ჩონჩხის მდგომარეობის უფრო ზუსტი შეფასება, სხვადასხვა ჭრილებში (3D) ინტერესის ზონის ზუსტი ლოკალიზაციის და დაზიანების ხასიათის განსაზღვრისათვის
- ძვლის სცინტიგრაფიისას გამოვლენილი ერთეული კერების აღმოჩენისას საჭიროა დამატებითი მაღალი სპეციფიურობის მქონე რადიოლოგიური (კტ, მრტ) კვლევის მეთოდის გამოყენება კორელაციისათვის.
- პირველადი დიაგნოსტიკა ძვლის სკანირებით, ხოლო მერე პეტ/კტ კვლევით შესაძლოა გახდეს საუკეთესო ტაქტიკა ონკოლოგიური დაავადების მენეჯმენტისათვის.
- სხვადასხვა სტადიის დროს აქტუალურია პეტ/კტ ჩართულობა, რეციდივის შესაფასებლად, მისი უპირატესობაა მთელი სხეულის შეფასება სხვადასხვა ორგანოების შესწავლით

ბიბლიოგრაფიული მასალა:

1. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10(S3 Suppl 3):20–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-90003-20> [PubMed] 1083-7159
2. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med*. 2013 Aug;274(2):113–26. <https://doi.org/10.1111/joim.12084> [PubMed] 0954-6820
3. Ibrahim T, Farolfi A, Scarpi E, Mercatali L, Medri L, Ricci M, et al Hormonal receptor, human epidermal growth factor receptor-2, and Ki67 discordance between primary breast cancer and paired metastases: clinical impact. *Oncology*. 2013;84(3):150–7. <https://doi.org/10.1159/000345795> [PubMed] 0030-2414
4. World Health Organization (2020) [www/who.int](http://www.who.int)
5. P. Todua, R. Shakarashvili, M. Beraia „MRI of the spine and spinal cord“ establishment “Science” Tbilisi 2001, ISBN 9928
6. M. Tevzadze, “Radionuclide Diagnostic results 5 year after treatment patients with breast cancer” "Georgian Journal of Radiology" issue 3-4 (46-47) Tbilisi 2018
7. Molnár IA, Molnár BA, Vízkeleti L, Fekete K, Tamás J, Deák P, et al Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch*. 2017 Mar;470(3):275–83. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2065-7> [PubMed] 0945-631
8. Tsuyoshi Hamaoka¹, John E Madewell, Donald A Podoloff, Gabriel N Hortobagyi, Naoto T Ueno „Bone imaging in metastatic breast cancer“ *Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2004.08.181. 2004 Jul 15;22(14):2942-53
9. Puzstai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist*. 2006 Sep;11(8):868–77. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-8-868> [PubMed] 1083-7159

10. Longo V, Brunetti O, D'Oronzo S, Ostuni C, Gatti P, Silvestris F. Bone metastases in hepatocellular carcinoma: an emerging issue. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33:333–342. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. A. Hoshino et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis // *Nature*. (2015). V. 527. P. 329–335.
12. Vincent Fleury, Ludovic Ferrer, Mathilde Colombié, Daniéla Rusu, Maëlle Le Thiec, Françoise Kraeber-Bodéré, Loïc Champion, and Caroline Rousseau “Advantages of systematic trunk SPECT/CT to planar bone scan (PBS) in more than 300 patients with breast or prostate cancer”(2018) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Beheshti M, Langsteger W, Fogelman I. “Prostate cancer role of SPECT and PET in imaging bone metastases”. *Semin Nucl Med.* 2009; 39:396–407. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. “Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy”. *Eur Radiol.* (2011); 21:2604–2617. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE, et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist.* (2011);16:1111–1119.[PMC free article] [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. Kimbung S, Loman N and Hedenfalk I: Clinical and molecular complexity of breast cancer metastases. *Semin Cancer Biol* 35: 85-95, 2015
17. Chaffer CL and Weinberg RA: A perspective on cancer cell metastasis. *Science* 331: 1559-1564, 2011.
18. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271–3277.
19. Batistatou A, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med.* 2009;360(16):1679–1680
20. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, et al Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J*

Clin Oncol. 2012 Feb;30(6):587–92. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.5232> [PubMed] 0732-183X

21. Kurbel S. Selective reduction of estrogen receptor (ER) positive breast cancer occurrence by estrogen receptor modulators supports etiological distinction between ER positive and ER negative breast cancers. *Med Hypotheses*. 2005;64(6):1182–7.

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.09.026> [PubMed] 0306-9877

22. 16.Navin N, Kendall J, Troge J, Andrews P, Rodgers L, McIndoo J, et al Tumour evolution inferred by single-cell sequencing. *Nature*. 2011 Apr;472(7341):90–4.

<https://doi.org/10.1038/nature09807> [PubMed] 0028-0836

23. Aurilio G, Monfardini L, Rizzo S, Sciandivasci A, Preda L, Bagnardi V, et al Discordant hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 status in bone metastases compared to primary breast cancer. *Acta Oncol*. 2013 Nov;52(8):1649–56.

<https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.754990> [PubMed] 0284-186X

24. Allred DC. The utility of conventional and molecular pathology in managing breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(S4 Suppl 4):S4. <https://doi.org/10.1186/bcr2164> [PubMed] 1465-5411

25. Narod SA, Sopik V. Is invasion a necessary step for metastases in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2018 May;169(1):9–23. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4644-3> [PubMed] 0167-6806

26. Choi Y.J., Shin Y.D., Kang Y.H., Lee M.S., Lee M.K., Cho B.S., Kang Y.J., Park J.S. The effects of preoperative 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients in comparison to the conventional imaging study. *J. Breast Cancer*. 2012;15:441–448. doi: 10.4048/jbc.2012.15.4.441. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

27. Cochet A., David S., Moodie K., Drummond E., Dutu G., MacManus M., Chua B., Hicks R.J. The utility of 18F-FDG PET/CT for suspected recurrent breast cancer: Impact and prognostic stratification. *Cancer Imaging*. 2014;14:13. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

28. Humbert O., Cochet A., Coudert B., Berriolo-Riedinger A., Kanoun S., Brunotte F., Fumoleau P. Role of positron emission tomography for the monitoring of response to therapy in breast cancer. *Oncologist*. 2015;20:94–104. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0342. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Aukema T.S., Vogel W.V., Hoefnagel C.A., Valdes Olmos R.A. Prevention of brown adipose tissue activation in 18F-FDG PET/CT of breast cancer patients receiving neoadjuvant systemic therapy. *J. Nucl. Med. Technol.* 2010;38:24–27. doi: 10.2967/jnmt.109.065557. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Cao Q., Hersl J., La H., Smith M., Jenkins J., Goloubeva O., Dilsizian V., Tkaczuk K., Chen W., Jones L. A pilot study of FDG PET/CT detects a link between brown adipose tissue and breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:126. doi: 10.1186/1471-2407-14-126. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Rosen E.L., Eubank W.B., Mankoff D.A. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics*. 2007;27:S215–S229. doi: 10.1148/rg.27si075517. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Zhang X., Wu F., Han P. The role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of breast cancer and lymph nodes metastases and micrometastases may be limited. *Hell. J. Nucl. Med.* 2014;17:177–183. [PubMed] [Google Scholar]
33. Kumar R., Chauhan A., Zhuang H., Chandra P., Schnall M., Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006;98:267–274. doi: 10.1007/s10549-006-9159-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Kaida H., Ishibashi M., Fujii T., Kurata S., Ogo E., Tanaka M., Hayabuchi N. Improved detection of breast cancer on FDG-PET cancer screening using breast positioning device. *Ann. Nucl. Med.* 2008;22:95–101. doi: 10.1007/s12149-007-0092-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Wahl R.L., Siegel B.A., Coleman R.E., Gatsonis C.G., PET study group Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: A report of the staging breast cancer with PET study group. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:277–285. doi: 10.1200/JCO.2004.04.148. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Gil-Rendo A., Zornoza G., Garcia-Velloso M.J., Regueira F.M., Beorlegui C., Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br. J. Surg.* 2006;93:707–712. doi: 10.1002/bjs.5338. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Kumar R., Zhuang H., Schnall M., Conant E., Damia S., Weinstein S., Chandra P., Czerniecki B., Alavi A. FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2006;27:231–236. doi: 10.1097/00006231-200603000-00005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Heudel P., Cimorelli S., Montella A., Bouteille C., Mognetti T. Value of PET-FDG in primary breast cancer based on histopathological and immunohistochemical prognostic factors. *Int. J. Clin. Oncol.* 2010;15:588–593. doi: 10.1007/s10147-010-0120-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Ekmekcioglu O., Aliyev A., Yilmaz S., Arslan E., Kaya R., Kocael P., Erkan M.E., Halac M., Sonmezoglu K. Correlation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake with histopathological prognostic factors in breast carcinoma. *Nucl. Med. Commun.* 2013;34:1055–1067. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283658369. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Tatsumi M., Cohade C., Mourtzikos K.A., Fishman E.K., Wahl R.L. Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006;33:254–262. doi: 10.1007/s00259-005-1835-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Fletcher J.W., Djulbegovic B., Soares H.P., Siegel B.A., Lowe V.J., Lyman G.H., Coleman R.E., Wahl R., Paschold J.C., Avril N., et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J. Nucl. Med.* 2008;49:480–508. doi: 10.2967/jnumed.107.047787. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

42. Kim J.Y., Lee S.H., Kim S., Kang T., Bae Y.T. Tumour 18F-FDG uptake on preoperative PET/CT may predict axillary lymph node metastasis in ER-positive/HER2-negative and HER2-positive breast cancer subtypes. *Eur. Radiol.* 2014 doi: 10.1007/s00330-014-3452-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Lovrics P.J., Chen V., Coates G., Cornacchi S.D., Goldsmith C.H., Law C., Levine M.N., Sanders K., Tandan V.R. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2004;11:846–853. doi: 10.1245/ASO.2004.11.033. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Bellon J.R., Livingston R.B., Eubank W.B., Gralow J.R., Ellis G.K., Dunnwald L.K., Mankoff D.A. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC) *Am. J. Clin. Oncol.* 2004;27:407–410. doi: 10.1097/01.coc.0000128869.19357.9b. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Riegger C., Koeninger A., Hartung V., Otterbach F., Kimmig R., Forsting M., Bockisch A., Antoch G., Heusner T.A. Comparison of the diagnostic value of FDG-PET/CT and axillary ultrasound for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients. *Acta Radiol.* 2012;53:1092–1098. [PubMed] [Google Scholar]
46. Aukema T.S., Straver M.E., Peeters M.J., Russell N.S., Gilhuijs K.G., Vogel W.V., Rutgers E.J., Olmos R.A. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II–III breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2010;46:3205–3210. doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.034. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Gaeta C.M., Vercher-Conejero J.L., Sher A.C., Kohan A., Rubbert C., Avril N. Recurrent and metastatic breast cancer PET, PET/CT, PET/MRI: FDG and new biomarkers. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;57:352–366. [PubMed] [Google Scholar]
48. Eo J.S., Chun I.K., Paeng J.C., Kang K.W., Lee S.M., Han W., Noh D.Y., Chung J.K., Lee D.S. Imaging sensitivity of dedicated positron emission mammography in relation to

tumor size. *Breast*. 2012;21:66–71. doi: 10.1016/j.breast.2011.08.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Dirisamer A., Halpern B.S., Flory D., Wolf F., Beheshti M., Mayerhoefer M.E., Langsteger W. Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. *Eur. J. Radiol.* 2010;73:294–299. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.10.031. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer Screening and Diagnosis. V.1.2010. [(accessed on 10 March 2015)]; Available online: <http://demystifyingmedicine.od.nih.gov/DM10/0413-BreastCancer/NCCN%20breast-screening.pdf>

51. Groheux D., Giacchetti S., Delord M., Hindie E., Vercellino L., Cuvier C., Toubert M.E., Merlet P., Hennequin C., Espie M. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: Comparison to conventional staging. *J. Nucl. Med.* 2013;54:5–11. doi: 10.2967/jnumed.112.106864. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Gennari A., Donati S., Salvadori B., Giorgetti A., Salvadori P.A., Sorace O., Puccini G., Pisani P., Poli M., Dani D., et al. Role of 2-[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin. Breast Cancer*. 2000;1:156–161; discussion 162–163. doi: 10.3816/CBC.2000.n.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Rousseau C., Devillers A., Campone M., Campion L., Ferrer L., Sagan C., Ricaud M., Bridji B., Kraeber-Bodere F. FDG PET evaluation of early axillary lymph node response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011;38:1029–1036. doi: 10.1007/s00259-011-1735-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Dose Schwarz J., Bader M., Jenicke L., Hemminger G., Janicke F., Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2005;46:1144–1150. [PubMed] [Google Scholar]
55. Cachin F., Prince H.M., Hogg A., Ware R.E., Hicks R.J. Powerful prognostic stratification by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:3026–3031. doi: 10.1200/JCO.2005.04.6326. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Morris P.G., Ulaner G.A., Eaton A., Fazio M., Jhaveri K., Patil S., Evangelista L., Park J.Y., Serna-Tamayo C., Howard J., et al. Standardized uptake value by positron emission tomography/computed tomography as a prognostic variable in metastatic breast cancer. *Cancer.* 2012;118:5454–5462. doi: 10.1002/cncr.27579. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
57. Avril N.E., Weber W.A. Monitoring response to treatment in patients utilizing PET. *Radiol. Clin. N. Am.* 2005;43:189–204. doi: 10.1016/j.rcl.2004.09.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Ooe A., Takahara S., Sumiyoshi K., Yamamoto H., Kawai J., Shiba E. Relationship between intrinsic subtypes and tumor responses to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Breast Dis.* 2013;34:9–17. [PubMed] [Google Scholar]
59. Redden M.H., Fuhrman G.M. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Surg. Clin. N. Am.* 2013;93:493–499. doi: 10.1016/j.suc.2013.01.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Wahl R.L., Zasadny K., Helvie M., Hutchins G.D., Weber B., Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: Initial evaluation. *J. Clin. Oncol.* 1993;11:2101–2111. [PubMed] [Google Scholar]
61. Koolen B.B., Pengel K.E., Wesseling J., Vogel W.V., Vrancken Peeters M.J., Vincent A.D., Gilhuijs K.G., Rodenhuis S., Rutgers E.J., Valdes Olmos R.A. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple

negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2013;22:691–697. doi:

10.1016/j.breast.2012.12.020. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Mortimer J.E., Dehdashti F., Siegel B.A., Trinkaus K., Katzenellenbogen J.A., Welch M.J. Metabolic flare: Indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:2797–2803. [PubMed] [Google Scholar]

63. Blake G.M., Park-Holohan S.J., Cook G.J., Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of ¹⁸F-fluoride and ^{99m}Tc-methylene diphosphonate. *Semin. Nucl. Med.* 2001;31:28–49. doi: 10.1053/snuc.2001.18742. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

64. Damle N.A., Bal C., Bandopadhyaya G.P., Kumar L., Kumar P., Malhotra A., Lata S. The role of ¹⁸F-fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: A comparison with FDG PET/CT and ^{99m}Tc-MDP bone scan. *Jpn. J. Radiol.* 2013;31:262–269. doi: 10.1007/s11604-013-0179-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

65. Biersack H.J., Bender H., Palmedo H. FDG-PET in monitoring therapy of breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004;31:S112–S117. doi: 10.1007/s00259-004-1533-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

66. Tu D.G., Yao W.J., Chang T.W., Chiu N.T., Chen Y.H. Flare phenomenon in positron emission tomography in a case of breast cancer—A pitfall of positron emission tomography imaging interpretation. *Clin. Imaging.* 2009;33:468–470. doi: 10.1016/j.clinimag.2009.02.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

67. Nakai T., Okuyama C., Kubota T., Yamada K., Ushijima Y., Taniike K., Suzuki T., Nishimura T. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005;32:1253–1258. doi: 10.1007/s00259-005-1842-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

68. Evangelista L., Panunzio A., Polverosi R., Ferretti A., Chondrogiannis S., Pomerri F., Rubello D., Muzzio P.C. Early bone marrow metastasis detection: The additional value of

FDG-PET/CT vs. CT imaging. *Biomed. Pharmacother.* 2012;66:448–453. doi:

10.1016/j.biopha.2012.06.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Sher A., Vercher-Conejero J.L., Muzic R.F., Jr., Avril N., Plecha D. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging of the breast. *Semin. Roentgenol.* 2014;49:304–312. doi: 10.1053/j.ro.2014.04.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

70. Iagaru A., Young P., Mittra E., Dick D.W., Herfkens R., Gambhir S.S. Pilot prospective evaluation of ^{99m}Tc-MDP scintigraphy, ¹⁸F NaF PET/CT, ¹⁸F FDG PET/CT and whole-body MRI for detection of skeletal metastases. *Clin. Nucl. Med.* 2013;38:e290–e296. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182815f64. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

71. Facey K., Bradbury I., Laking G., Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health technol. Assess.* 2007;11 doi: 10.3310/hta11440. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

72. Asensio C., Cabrera A., Carreras J., Llamas J., Peñuelas I., Pons F., Richter J. Proposal by the Spanish Society of Nuclear Medicine (SEMNM) for approval of PET radiopharmaceuticals indications via the compassionate use. 2009. [(accessed on 22 October 2014)]. Available online:

http://www.semnm.es/media/doc_semnm/SEMNM_radiofarmacosPET_2009.pdf

73. Koolen B.B., Vogel W.V., Vrancken Peeters M.J., Loo C.E., Rutgers E.J., Valdes Olmos R.A. Molecular imaging in breast cancer: From whole-body PET/CT to dedicated breast pet. *J. Oncol.* 2012;2012:438647. doi: 10.1155/2012/438647. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

74. Berg W.A., Weinberg I.N., Narayanan D., Lobrano M.E., Ross E., Amodei L., Tafra L., Adler L.P., Uddo J., Stein W., 3rd, et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (“positron emission mammography”) is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J.* 2006;12:309–323. doi: 10.1111/j.1075-122X.2006.00269.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Berg W.A., Madsen K.S., Schilling K., Tartar M., Pisano E.D., Larsen L.H., Narayanan D., Ozonoff A., Miller J.P., Kalinyak J.E. Breast cancer: Comparative effectiveness of positron emission mammography and mr imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. *Radiology*. 2011;258:59–72. doi: 10.1148/radiol.10100454. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Kalinyak J.E., Berg W.A., Schilling K., Madsen K.S., Narayanan D., Tartar M. Breast cancer detection using high-resolution breast pet compared to whole-body PET or PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014;41:260–275. doi: 10.1007/s00259-013-2553-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Kalinyak J.E., Schilling K., Berg W.A., Narayanan D., Mayberry J.P., Rai R., Dupree E.B., Shusterman D.K., Gittleman M.A., Luo W., et al. PET-guided breast biopsy. *Breast J*. 2011;17:143–151. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.01044.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Koolen B.B., Aukema T.S., Gonzalez Martinez A.J., Vogel W.V., Caballero Ontanaya L., Vrancken Peeters M.J., Vroonland C.J., Rutgers E.J., Benlloch Baviera J.M., Valdes Olmos R.A. First clinical experience with a dedicated PET for hanging breast molecular imaging. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013;57:92–100. [PubMed] [Google Scholar]
79. Cheng J., Lei L., Xu J., Sun Y., Zhang Y., Wang X., Pan L., Shao Z., Zhang Y., Liu G. 18F-fluoromisonidazole PET/CT: A potential tool for predicting primary endocrine therapy resistance in breast cancer. *J. Nucl. Med*. 2013;54:333–340. doi: 10.2967/jnumed.112.111963. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
80. Kurebayashi J., Otsuki T., Moriya T., Sonoo H. Hypoxia reduces hormone responsiveness of human breast cancer cells. *Jpn. J. Cancer Res*. 2001;92:1093–1101. doi: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01064.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Generali D., Berruti A., Brizzi M.P., Campo L., Bonardi S., Wigfield S., Bersiga A., Allevi G., Milani M., Aguggini S., et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression predicts a

poor response to primary chemoendocrine therapy and disease-free survival in primary human breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006;12:4562–4568. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2690. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Generali D., Buffa F.M., Berruti A., Brizzi M.P., Campo L., Bonardi S., Bersiga A., Allevi G., Milani M., Aguggini S., et al. Phosphorylated eralpha, HIF-1alpha, and mapk signaling as predictors of primary endocrine treatment response and resistance in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:227–234. doi: 10.1200/JCO.2007.13.7083. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. Lee S.T., Scott A.M. Hypoxia positron emission tomography imaging with 18F-fluoromisonidazole. *Semin. Nucl. Med.* 2007;37:451–461. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2007.07.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Dittmann H., Jusufoska A., Dohmen B.M., Smyczek-Gargya B., Fersis N., Pritzkow M., Kehlbach R., Vonthein R., Machulla H.J., Bares R. 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine (FLT) uptake in breast cancer cells as a measure of proliferation after doxorubicin and docetaxel treatment. *Nucl. Med. Biol.* 2009;36:163–169. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2008.10.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

85. Contractor K.B., Kenny L.M., Stebbing J., Rosso L., Ahmad R., Jacob J., Challapalli A., Turkheimer F., Al-Nahhas A., Sharma R., et al. [18F]-3'-deoxy-3'-fluorothymidine positron emission tomography and breast cancer response to docetaxel. *Clin. Cancer Res.* 2011;17:7664–7672. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0783. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

86. Kenny L.M., Vigushin D.M., Al-Nahhas A., Osman S., Luthra S.K., Shousha S., Coombes R.C., Aboagye E.O. Quantification of cellular proliferation in tumor and normal tissues of patients with breast cancer by [18F]fluorothymidine-positron emission tomography imaging: Evaluation of analytical methods. *Cancer Res.* 2005;65:10104–10112. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4297. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

87. Salskov A., Tammisetti V.S., Grierson J., Vesselle H. FLT: Measuring tumor cell proliferation in vivo with positron emission tomography and 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine. *Semin. Nucl. Med.* 2007;37:429–439. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2007.08.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Pio B.S., Park C.K., Pietras R., Hsueh W.A., Satyamurthy N., Pegram M.D., Czernin J., Phelps M.E., Silverman D.H. Usefulness of 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy. *Mol. Imaging Biol.* 2006;8:36–42. doi: 10.1007/s11307-005-0029-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Peterson L.M., Mankoff D.A., Lawton T., Yagle K., Schubert E.K., Stekhova S., Gown A., Link J.M., Tewson T., Krohn K.A. Quantitative imaging of estrogen receptor expression in breast cancer with pet and 18F-fluoroestradiol. *J. Nucl. Med.* 2008;49:367–374. doi: 10.2967/jnumed.107.047506. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Kumar P., Mercer J., Doerkson C., Tonkin K., McEwan A.J. Clinical production, stability studies and PET imaging with 16-alpha-[18F]fluoroestradiol ([18F]FES) in ER positive breast cancer patients. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2007;10:256s–265s. [PubMed] [Google Scholar]
91. Peterson L.M., Kurland B.F., Link J.M., Schubert E.K., Stekhova S., Linden H.M., Mankoff D.A. Factors influencing the uptake of 18F-fluoroestradiol in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Nucl. Med. Biol.* 2011;38:969–978. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2011.03.002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Kenny L.M., Al-Nahhas A., Aboagye E.O. Novel PET biomarkers for breast cancer imaging. *Nucl. Med. Commun.* 2011;32:333–335. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834471ff. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Mortimer J.E., Dehdashti F., Siegel B.A., Katzenellenbogen J.A., Fracasso P., Welch M.J. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose and 16alpha-[18F]fluoro-17beta-estradiol in breast cancer: Correlation with estrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin. Cancer Res.* 1996;2:933–939. [PubMed] [Google Scholar]

94. Linden H.M., Stekhova S.A., Link J.M., Gralow J.R., Livingston R.B., Ellis G.K., Petra P.H., Peterson L.M., Schubert E.K., Dunnwald L.K., et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:2793–2799. doi: 10.1200/JCO.2005.04.3810. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

