

От приглашенного редактора

# Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата $^{99m}\text{Tc}$ -гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях

Синилкин И.Г.<sup>1,2</sup>, Чернов В.И.<sup>1,2</sup>, Коломиец Л.А.<sup>2</sup>, Слонимская Е.М.<sup>2</sup>,  
Медведева А.А.<sup>1,2</sup>, Зельчан Р.В.<sup>1,2</sup>, Чернышова А.Л.<sup>2</sup>,  
Дорошенко А.В.<sup>2</sup>, Ляпунов А.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО “Национальный исследовательский Томский политехнический университет”, Томск, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ “Томский научно-исследовательский институт онкологии”, Томск, Россия

## The First clinical Experiment with a new Domestic Radiopharmaceutical $^{99m}\text{Tc}$ -Aluminum Gamma-Oxide for imaging sentinel Lymph Nodes in Malignant Tumors

Sinilkin I.G.<sup>1,2</sup>, Chernov V.I.<sup>1,2</sup>, Kolomiets L.A.<sup>2</sup>, Slonimskaya E.M.<sup>2</sup>,  
Medvedeva A.A.<sup>1,2</sup>, Zelchan R.V.<sup>1,2</sup>, Chernyshova A.L.<sup>2</sup>,  
Doroshenko A.V.<sup>2</sup>, Lyapunov A.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup> Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

**Цель исследования:** изучение возможности применения нового отечественного радиофармпрепарата (РФП) на основе меченного технецием- $^{99m}\text{Tc}$  гамма-оксида алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) при раке молочной железы и раке шейки матки.

**Материал и методы.** В исследование вошло 57 пациенток, которых разделили на 2 группы: I группа – 34 (59,6%) пациентки с раком молочной железы (T1–2N0–1M0), II группа – 23 (40,4%) пациентки с раком шейки матки (T1A–2BN0–1M0). Всем пациенткам для визуализации СЛУ за сутки до операции вводили оригинальный РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

**Результаты.** В I группе пациенток определено 37 СЛУ. Количество выявленных СЛУ на одну пациентку составило от 1 до 2 (среднее количество выявленных СЛУ – 1,08). Наиболее часто СЛУ выявляли в аксиллярной области – 36 (97,2%). Интенсивность включения

$^{99m}\text{Tc}$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в СЛУ при ОФЭКТ через 18 ч после введения составляла 7–11% от места введения, при радиометрии – 17–31%.

Во II группе СЛУ узлы выявлены у всех 23 пациенток. Интенсивность включения  $^{99m}\text{Tc}$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в СЛУ при ОФЭКТ через 18 ч после введения составляла 3–6% от места введения, при радиометрии – 14–26%.

**Выводы.** Разработанный РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в 5–10 раз сильнее аккумулируется в СЛУ, прочно фиксируясь в них, без дальнейшего перераспределения по всему лимфатическому коллектору. Чувствительность и специфичность применения  $^{99m}\text{Tc}$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> при ОФЭКТ и интраоперационной радиометрической индикации СЛУ составила 100%.

**Ключевые слова:** радионуклидная диагностика, сторожевые лимфатические узлы, рак молочной железы, рак шейки матки.

\*\*\*



**Purpose:** To study the possibility of using new domestic radiopharmaceuticals based on  $^{99m}\text{Tc}$ -aluminum gamma-oxide to render the SLN in breast cancer and cervical cancer.

**Materials and methods.** The study included two groups of patients: I group – 34 (59.6%) patients with breast cancer (T1–2N0–1M0), II group – 23 (40.4%) patients with cervixcancer (T1A–2BN0–1M0). All patients were administered original radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  a day before the operation for visualization of sentinel lymph nodes.

**Results.** In the first group of patients identified 37 sentinel lymph nodes. The number of identified SLN per patient ranged from 1 to 2 (the average number of identified SLN – 1.08). The most frequently detected by us in SLE axillary region 36 (97.2%). The intensity of the inclusion of  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  in SLE SPECT at 18 hours after administration is 7–11% of the injection site, with radiometry 17–31%. In the second group of sentinel lymph nodes were detected in all 23 patients of the second group. The intensity of the inclusion of  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  in SLN with SPECT at 18 hours after administration is 3–6% of the injection site, with radiometry 14–26%.

**Conclusions.** Designed on the basis of radiopharmaceutical  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  5–10 times more accumulated in the sentinel lymph nodes, firmly seating them, without further redistribution around the lymphatic collectors. Sensitivity and specificity of application of  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$  with single photon emission computed tomography and intraoperative radiometric display sentinel lymph nodes was 100%.

**Key words:** radionuclide diagnosis, sentinel lymph nodes, breast cancer, cervical cancer.

\*\*\*

## Введение

Сторожевые лимфатические узлы (СЛУ) являются первым барьером на пути оттока лимфы от злокачественной опухоли и согласно концепции, если они не поражены метастазом, все остальные регионарные лимфатические узлы остаются

интактными [1, 2]. Применение радиоактивных нанокolloидов в онкологии основано на возможности быстрого и эффективного выявления СЛУ. Внедрений данного метода визуализации СЛУ позволило бы улучшить качество жизни 100–120 тыс. россиян, которым ежегодно выполняют калечащие операции по поводу онкологической патологии [3]. В мировой практике накоплен обширный опыт в отношении визуализации СЛУ при меланоме и раке молочной железы [4]. При опухолях других локализаций эффективность данной методики изучается в научных исследованиях [5–8].

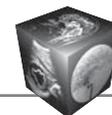
Оптимальным методом выявления СЛУ считается использование меченных технецием-99m коллоидных наноматериалов для скинтиграфического или радиометрического определения локализации узла [1]. При этом определяющим фактором в выборе индикатора является размер радиоактивных частиц. Так, согласно данным А.Ж. Шауер и соавт., коллоид с размером частиц менее 50 нм может накапливаться не только в СЛУ, но и последующих узлах [2]. Частицы более 100 нм медленно мигрируют с места инъекции. Оптимальным для выявления СЛУ был признан коллоид с размером частиц от 50 до 80 нм. На сегодняшний день все известные нанокolloидные препараты изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозолы. При этом в качестве исходных соединений для их получения часто выбираются органические субстанции различного строения, сложность синтеза которых во многом предопределяет высокую стоимость такой продукции. Другая часть таких радиофармпрепаратов

**Для корреспонденции:** Синилкин Иван Геннадьевич – 634050 Россия, Томск, пер. Кооперативный, 5. Томский научно-исследовательский институт онкологии. Тел.: +7-3822-42-00-59. E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru

**Синилкин Иван Геннадьевич** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики Томского НИИ онкологии, Томск; **Чернов Владимир Иванович** – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики Томского НИИ онкологии, Томск; **Коломиец Лариса Александровна** – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения онкогинекологии Томского НИИ онкологии, Томск; **Слонимская Елена Михайловна** – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии Томского НИИ онкологии, Томск; **Медведева Анна Александровна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики Томского НИИ онкологии, Томск; **Зельчан Роман Владимирович** – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики Томского НИИ онкологии, Томск; **Чернышова Алена Леонидовна** – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии Томского НИИ онкологии, Томск; **Дорошенко Артем Васильевич** – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения общей онкологии Томского НИИ онкологии, Томск; **Ляпунов Александр Юрьевич** – врач-ординатор отделения радионуклидной диагностики Томского НИИ онкологии, Томск.

**Contact:** Sinilkin Ivan Gennadevich – 634050, Russia, Tomsk, per. Kooperativny, 5. Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7-3822-42-00-59. E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru

**Sinilkin Ivan Gennad'evich** – cand. of med. sci., senior researcher at the department of nuclear medicine of TomskCancer Research Institute, Tomsk; **Chernov Vladimir Ivanovich** – doct. of med. sci., professor, Head of radionuclide diagnostics of Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk; **Kolomiets Larisa Aleksandrovna** – doct. of med. sci., professor, Head of Gynaecologic Oncology of TomskCancer Research Institute, Tomsk; **Slonimskaya Elena Mihaylovna** – doct. of med. sci., professor, Head of the Department of General Oncology of Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk; **Medvedeva Anna Aleksandrovna** – cand. of med. sci., senior researcher at the department of nuclear medicine ofTomskCancer Research Institute, Tomsk; **Zelchan Roman Vladimirovich** – cand. of med. sci., department of nuclear medicine radiologist, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk; **Chernyshova Alena Leonidovna** – doct. of med. sci., senior researcher at the Department of Gynaecologic Oncology of TomskCancer Research Institute, Tomsk; **Doroshenko Artem Vasil'evich** – cand. of med. sci., researcher at the Department of General Oncology of TomskCancer Research Institute; **Lyapunov Alexandr Yur'evich** – doctor of the department of nuclear medicine of TomskCancer Research Institute, Tomsk.



(РФП) представляет собой неорганические комплексы  $^{99m}\text{Tc}$  с сульфидами рения и сурьмы, которые также получают по достаточно сложным технологиям, что препятствует их широкому применению в практической медицине.

Проведенные исследования показали, что устойчивые коллоидные соединения могут быть получены более простым способом – путем проведения адсорбции восстановленного  $^{99m}\text{Tc}$  на гамма-оксиде алюминия [9, 10]. При этом величина адсорбции радионуклида на поверхности оксида превышает 80%. Основными предпосылками для использования наноразмерных порошков гамма-оксида  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в качестве “носителя” метки  $^{99m}\text{Tc}$  является его более низкая токсичность по сравнению с соединениями рения и сурьмы в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью. Особенностью указанного соединения является органическое покрытие наночастиц. В процессе прохождения по лимфатическим путям наночастицы теряют органическое покрытие, прочно фиксируясь в СЛУ без перераспределения в организме [8].

Рак молочной железы занимает лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости у женщин, ежегодно диагностируются до 30 тыс. новых случаев заболевания [11].

Рак шейки матки занимает второе место в структуре онкогинекологической патологии, а в возрастной категории от 15 до 54 лет является доминирующей локализацией. Ежегодно в Российской Федерации в течение последних 10 лет регистрируют до 15 тыс. впервые заболевших раком шейки матки, что составляет около 7% общего числа онкологических больных [11].

Вместе с тем у больных с ранними стадиями злокачественных новообразований метастазы в регионарные лимфатические узлы обнаруживаются лишь в 10–30% случаев. Выполнение расширенных лимфодиссекций увеличивает риск развития послеоперационных осложнений [8].

### **Цель исследования**

Изучение возможности применения нового отечественного РФП на основе меченного  $^{99m}\text{Tc}$  гамма-оксида алюминия для визуализации СЛУ при раке молочной железы и раке шейки матки.

### **Материал и методы**

В исследование вошло 57 пациенток, находившиеся на лечении в клинике Томского НИИ онкологии, которых разделили на 2 группы: I группа – 34 (59,6%) пациентки с верифицированным диагнозом рака молочной железы (T1–2N0–1M0); II группа – 23 (40,4%) пациентки с верифицирован-

ном диагнозом рака шейки матки (T1A–2BN0–1M0). Всем пациенткам для визуализации СЛУ вводили радиоактивный  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  за сутки до операции в общей дозе 80 МБк. Для визуализации СЛУ использовали оригинальный РФП, разработанный при выполнении Государственного контракта № 16.N08.12.1011 от 14 мая 2012 г. по теме: “Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия” в рамках федеральной целевой программы “Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу”. Инъекции РФП выполняли в 4 точках (в дозе 20 МБк в каждой инъекции) паратуморально при раке молочной железы либо в подслизистое пространство вокруг опухоли при раке шейки матки.

Всем больным выполняли скинтиграфическое исследование на гамма-камере (E.CAM 180, Siemens) через 20 мин, 3 и 18 ч после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) интересующей области. Исследование выполняли при настройке гамма-камеры на фотопик излучения (140 кэВ) при ширине энергетического окна дискриминанта 15%. При проведении исследования в режиме ОФЭКТ проводили запись 16 проекций (каждая проекция по 30 с) с использованием матрицы 64 × 64 пиксела без аппаратного увеличения. Полученные данные подвергали компьютерной обработке с использованием специализированной компьютерной системы E. Soft фирмы Siemens (Германия) с получением трехмерного изображения области интереса с получением сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. Для получения количественных показателей расчет проводили на аксиальных срезах. В качестве количественного критерия использовали данные о накоплении препарата в СЛУ по отношению к месту введения.

Поиск СЛУ интраоперационно осуществляли при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (США) путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Сканер снабжен встроенным коллиматором, позволяющим с большой точностью локализовать источник излучения и получать достоверную информацию о распределении РФП в тканях и органах пациента. Интраоперационное определение СЛУ проводил оперирующий хирург. Зарегистрированный уровень гамма-излучения отображается на дисплее числовыми значениями счетчика. Лимфатический узел рассматривался как сторо-



жевой, если его радиоактивность как минимум втрое превышала радиоактивность узлов той же группы.

СЛУ маркировали и отдельно направляли на экспресс-цитологическое исследование, в ходе которого лимфатический узел разрезали острой бритвой на параллельные пластины через каждые 2 мм, с поверхности срезов делали мазки-отпечатки (6–10 мазков-отпечатков на стекло, 4–6 стекол на один лимфатический узел) и окрашивали «Набором для быстрого окрашивания мазков крови “Лейкодиф 200”» в течение 15 с. Препараты просматривали с помощью микроскопа Zeiss Axio Scope. AI (Carl Zeiss, Германия).

В каждой группе больных были выделены подгруппы из 12 пациенток, у которых на начальном этапе исследования, несмотря на результаты морфологического исследования, выполняли лимфодиссекцию в полном объеме. Изучение удаленных лимфатических узлов как радиометрически, так и морфологически позволило определить специфичность данного метода.

### Результаты и их обсуждение

В I группе пациенток определено 37 СЛУ. Количество выявленных СЛУ на одну пациентку составило от 1 до 2 (среднее количество выявленных СЛУ – 1,08). Наиболее часто СЛУ выявлялись нами в аксиллярной области – 36 (97,2%).

При исследовании удаленных СЛУ у 9 (26,6%) пациенток выявлено наличие метастатического поражения, в этом случае выполнялась стандартная аксиллярная лимфодиссекция. У 4 (11,7%) пациенток при гистологическом исследовании помимо СЛУ выявлено метастатическое поражение узлов II порядка. Наличие метастатического поражения СЛУ свидетельствует о лимфогенной диссеминации опухоли и возможном поражении регионарных лимфатических узлов клинически не реализованными метастазами. У 25 (73,5%) больных отсутствовало метастатическое поражение СЛУ, и при дальнейшем наблюдении не было зарегистрировано лимфогенного прогрессирования заболевания. В данной группе больных феномена так называемых прыгающих метастазов не наблюдали.

Интенсивность включения  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  в СЛУ при ОФЭКТ через 18 ч после введения составляла 7–11% от места введения, при радиометрии – 17–31%.

Таким образом, при применении РФП  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  у пациенток с раком молочной железы СЛУ выявлены с чувствительностью 100% и специфичностью 100%.  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  имеет более высокую интенсивность фиксации в СЛУ, что облегчает его визуализацию.

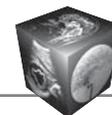
В последующем определение СЛУ интраоперационно проводилось через кожу с выполнением небольшого разреза, необходимого для его извлечения. Выполнение щадящих операционных вмешательств позволило минимизировать операционную травму и снизить риск осложнений (рис. 1).

Использование РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  позволило выявить СЛУ у всех 23 пациенток II группы. Из этого следует, что чувствительность данных методик выявления СЛУ составила 100%. Кроме того, при применении  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  не наблюдали ложноположительных результатов, что свидетельствует о 100% специфичности использования ОФЭКТ и радиометрической индикации. Ввиду особенностей лимфатического дренажа малого таза и путей метастазирования опухоли были выявлены следующие локализации СЛУ: наружные подвздошные – 57,2%, внутренние подвздошные, запирательные, а также пресакральные и ретросакральные лимфатические узлы составили 21,4%, в параметральной клетчатке СЛУ были выявлены в 1 случае. Также не выявлено ни одного случая “прыгающих” метастазов, что особенно важно при выборе объема хирургического лечения и последующего планирования адъювантной терапии. Кроме того, ни у одной из пациенток морфологически не было выявлено метастатического поражения СЛУ, что подтверждает тезис об излишней радикальности хирургического лечения рака шейки матки при начальных стадиях заболевания.

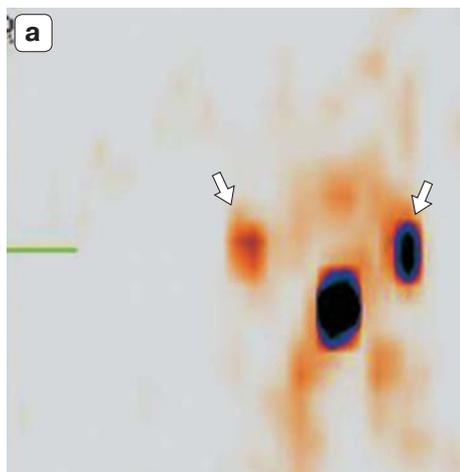
Интенсивность включения  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  в СЛУ при ОФЭКТ через 18 ч после введения составляла 3–6% от места введения, при радиометрии – 14–26% (рис. 2).

Частота лимфогенного метастазирования при I–II стадии рака шейки матки не превышает 15%, что подтверждает высокую актуальность применения концепции СЛУ. Широкое применение разработанного РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  и использование методик скинтиграфической и радиометрической визуализации СЛУ позволило бы значительно улучшить качество жизни 80–90% больных с I–II стадией рака шейки матки, которым ежегодно не по показаниям выполняются калечащие операции, а также значительно сократить сроки пребывания больных в стационаре и ускорить их реабилитацию.

В мировой литературе широко обсуждаются различные методики выявления СЛУ при различных локализациях [1, 5, 12]. В настоящее время большинство исследователей полагают, что контрастно-визуальный и изотоп-ассоциированный методы дополняют друг друга, и обнаружение



**Рис. 1.** Интраоперационное выявление СЛУ при раке молочной железы с помощью гамма-зонда Gamma Finder II®.



**Рис. 2.** Визуализация СЛУ при раке шейки матки. а – ОФЭКТ области таза после введения  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  (СЛУ – стрелки); б – интраоперационная радиометрическая индикация СЛУ с помощью гамма-зонда GammaFinder II®.

СЛУ является более успешным при комбинации методов, где чувствительность и специфичность приближаются к 100% [12]. Однако применение разработанного РФП во многом определило простоту и более высокие показатели чувствительности и специфичности.

Дискутабельным является вопрос и о методах морфологического изучения выделенных СЛУ. Традиционно применяется светооптическая микроскопия с окраской гематоксилин-эозином. Именно этот метод был использован в нашем исследовании для оценки состояния лимфатических узлов. В то же время ряд авторов для выявления микрометастазов в лимфатических узлах используют метод иммуногистохимии и исследование с помощью проточной цитофлуорометрии. В этих случаях удается более чем в 3 раза повысить выявляемость метастазов [13]. Более широкое внедрение в онкологическую практику современных методов гистологического экспресс-анализа позволит существенно повысить клиническую значимость определения СЛУ при раке молочной железы.

Таким образом, применение разработанного препарата позволяет с высокой степенью точности провести определение СЛУ и тем самым индивидуализировать объем хирургического лечения у больных первичным операбельным раком молочной железы и шейки матки.

## Выводы

1. Разработанный РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  в 5–10 раз сильнее аккумулируется в СЛУ, прочно фиксируясь в них, без дальнейшего перераспределения по всему лимфатическому коллектору, что значительно облегчает их скинтиграфическую и радиометрическую визуализацию.

2. Чувствительность и специфичность применения  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  при ОФЭКТ и интраоперационной радиометрической индикации СЛУ составили 100%.

## Список литературы

1. Paredes P., Vidal-Sicart S., Zanón G. et al. Clinical relevance of sentinel lymph node in the internal mammary chain in Breast cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 2005; 32 (11): 1283–1287.
2. Schauer A.J. *The Sentinel Lymph Node Concept*. Berlin-Heidelberg; New York: Springer, 2005. 565 p.
3. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. В 2-х томах. Т. 2. Томск: STT, 2010. 418 с.
4. Maza S. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in Breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Q. J. Nucl. Med.* 2003; 30: 651–688.



5. Kim M.C., Kim H.H., Jung G.J. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using  $^{99m}\text{Tc}$  tin colloid in gastric cancer. *Ann. Surg.* 2004; 239: 383–387.
6. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г. и др. Радионуклидные методы исследования в выявлении “сторожевых” лимфатических узлов. *Сибирский онкологический журнал.* 2008; 28 (4): 5–10.
7. Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Возможность определения сторожевых узлов у больных раком желудка. *Сибирский онкологический журнал.* 2009; 34 (4): 27–32.
8. Sinilkin I.G., Chernov V.I., Zelchan R.V. et al. Clinical investigation of nanocolloid  $^{99m}\text{Al}^{203}$  for sentinel lymph nodes visualization. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Gothenburg, Sweden 18–22 Oct. 2014. *Eur. J. Nucl. Med. Mollmaging.* 2014; 41 (Suppl. 2): S518.
9. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В. и др. Получение и экспериментальные испытания меченных технецием- $^{99m}$  нанокolloидных препаратов на основе гамма-оксида алюминия и магнитоуправляемых частиц  $\text{FeC}(\text{IDA})$ . *Известия вузов. Физика.* 2011; 54 (11/2): 332–339.
10. Скуридин В.С., Стасюк Е.С., Варламова Н.В. и др. Получение нового нанокolloидного радиофармпрепарата на основе оксида алюминия. *Известия ТПУ. Химия.* 2013; 323 (3): 33–37.
11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава России, 2015. 236 с.
12. Kara P.P., Ayhan A., Caner B. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye. *Ann. Nucl. Med.* 2008; 22 (6): 487–494.
13. Arigami T., Natsugoe S., Uenosono Y. et al. Evaluation of sentinel node concept in gastric cancer based on lymph node micrometastasis determined by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Ann. Surg.* 2006; 243: 341–347.
2. Schauer A.J. *The Sentinel Lymph Node Concept.* Berlin-Heidelberg; New York: Springer, 2005. 565 p.
3. Lishmanov Y.B., Chernov V.I. National guideline on nuclear medicine. In 2 vol. Vol. 2. Tomsk: STT, 2010. 418 p. (In Russian)
4. Maza S. Peritumoural versus subareolar administration of technetium- $^{99m}$  nanocolloid for sentinel lymph node detection in Breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Q. J. Nucl. Med.* 2003; 30: 651–688.
5. Kim M.C., Kim H.H., Jung G.J. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using  $^{99m}\text{Tc}$  tin colloid in gastric cancer. *Ann. Surg.* 2004; 239: 383–387.
6. Chernov V.I., Afanasiev S.G., Sinilkin I.G. et al. Radionuclide methods of investigation to identify “sentinel” lymph nodes. *Siberian Journal of Oncology.* 2008; 28 (4): 5–10. (In Russian)
7. Afanasiev S.G., Avgustinovich A.V., Chernov V.I., Sinilkin I.G. The ability to determine the sentinel nodes in patients with gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2009; 34 (4): 27–32. (In Russian)
8. Sinilkin I.G., Chernov V.I., Zelchan R.V. et al. Clinical investigation of nanocolloid  $^{99m}\text{Al}^{203}$  for sentinel lymph nodes visualization. Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Gothenburg, Sweden 18–22 Oct. 2014. *Eur. J. Nucl. Med. Mollmaging.* 2014; 41 (Suppl. 2): S518.
9. Skuridin V.S., Stasiuk E.S., Varlamov N.V. et al. Preparation and testing of the experimental labeled with technetium- $^{99m}$  nanokolloidals preparations based on gamma-alumina particles and magnetically  $\text{FeC}(\text{IDA})$ . *Izvestiya VUZov. Fizika.* 2011; 54 (11/2): 332–339. (In Russian)
10. Skuridin V.S., Stasiuk E.S., Varlamov N.V. et al. Getting a new nanokolloidal radio pharmaceutical based on aluminum oxide. *Izvestiya TPU. Khimiya.* 2013; 323 (3): 33–37. (In Russian)
11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Malignancies in Russia in 2014. М.: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2015. 236 p. (In Russian)
12. Kara P.P., Ayhan A., Caner B. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye. *Ann. Nucl. Med.* 2008; 22 (6): 487–494.
13. Arigami T., Natsugoe S., Uenosono Y. et al. Evaluation of sentinel node concept in gastric cancer based on lymph node micrometastasis determined by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Ann. Surg.* 2006; 243: 341–347.

## References

1. Paredes P., Vidal-Sicart S., Zanón G. et al. Clinical relevance of sentinel lymph node in the internal mammary chain in Breast cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 2005; 32 (11): 1283–1287.