

Развитие роли гамма-зонда в интервенционной радиологии и хирургии

Гележе П.Б.^{1,2}, Сморгкова А.К.³

1. ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ», Москва;
2. АО «Европейский медицинский центр», Москва;
3. Молодежное научное объединение центра диагностики и телемедицинских технологий, Москва.

Реферат

Концепция использования гамма-зондов в интервенционной радиологии существует приблизительно 60 лет, и за этот срок произошла заметная эволюция технических устройств. Разработано большое число устройств для интраоперационной оценки радиоактивного излучения. С момента введения гамма-зондов в хирургическую практику сфера их применения значительно расширилась. Накоплен крупный клинический опыт применения гамма-зондов в диагностике сторожевых узлов при раке молочной железы

и меланоме. Накоплен опыт обнаружения скрытых опухолей, в том числе и под контролем излучения от ¹⁸F-ФДГ. Методика хирургического вмешательства под контролем гамма-зонда позволяет минимизировать инвазивность многих диагностических и терапевтических процедур. Существуют мощные предпосылки к тому, что интраоперационная визуализация с помощью гамма-зондов приобретет еще более широкое распространение.

Ключевые слова:

гамма-зонд, интервенционная радиология, ПЭТ/КТ, ФДГ, моноклональные антитела.

Конфликт интересов: Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Финансирование исследования: Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Гележе Павел Борисович, врач-рентгенолог, радиолог АО «Европейский медицинский центр», научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ».

Адрес: 109029, г. Москва, Средняя Калитниковская ул., дом 28, стр. 1.

Телефон: +79263583699

E-mail: gelezhe.pavel@gmail.com.

Актуальность

Концепция использования гамма-зондов в интервенционной радиологии существует приблизительно 60 лет, и за этот срок произошла заметная эволюция технических устройств. Впервые в качестве зонда была использована трубка Гейгера-Мюллера [23], которая имеет высокую чувствительность к бета-излучению и низкую – к гамма-излучению. В 1949 году Selverstone и другие впервые сообщили об использовании введенного внутривенно бета-источника – фосфора-31 - у 33 пациентов с подозрением на опухоль мозга. Во время хирургического вмешательства с использованием трубки Гейгера-Мюллера было подсчитано количество вспышек в ткани опухоли, а также в неизменной ткани мозга. У 23 пациентов (88%) опухоли были обнаружены с помощью счетчика Гейгера-Мюллера, причем у 12 пациентов возможности прибора позволили оценить адекватность резекции.

Вплоть до 1956 года о возможностях метода было забыто, когда Harris и другие сообщили о первом использовании гамма-детектора в хирургии. У пациента спустя три года после тотальной тиреоидэктомии было продемонстрировано накопление йода-131 в области шеи. Во время повторного вмешательства был использован сцинтиллятор в качестве гамма-детектора, который позволил точно дифференцировать остаточную ткань щитовидной железы.

С момента введения гамма-зондов в хирургическую практику сфера их применения значительно расширилась, в корне изменив подход к терапии ряда злокачественных опухолей. Значение интервенционной радиологии в хирургии включает получение врачом информации о точной локализации и распространении заболевания в реальном времени. Кроме того, их использование позволяет хирургу уменьшить количество диагностических и терапевтических процедур, что позволит достичь максимальной пользы для пациента.

Типы гамма-зондов

Разработано большое число устройств для интраоперационной оценки радиоактивного излучения. В зависимости от типа улавливаемого излучения их можно разделить на две большие категории: гамма- и бета-зонды. Гамма-зонды способны фиксировать фотонное излучение, состоящее из гамма- или рентгеновских лучей. Бета-зонды улавливают бета-излуче-

ние, состоящее из позитронов и электронов. В настоящее время большая часть используемых портативных детекторов относится к гамма-зондам.

К наиболее важным качествам гамма-зондов следует отнести:

- общую чувствительность (эффективность)

Общая чувствительность определяется, как число зафиксированных фотонов по отношению к числу испускаемых

- Пространственную селективность, которая определяется шириной измерительного конуса. Чем шире конус, тем с большей вероятностью фоновое излучение может перекрыть излучение от цели. Измерительный конус меньшего диаметра позволит снизить уровень обнаружения фонового излучения
- Пространственное разрешение обеспечивает возможность гамма-зонда точно локализовать расположение целевого источника активности, а также дифференцировать два источника на минимальном расстоянии
- Энергетическое разрешение определяется как способность гамма-детектора различить между собой источники с различными энергиями, что необходимо по двум причинам. Во-первых, это является критичным при одновременном введении в организм двух разных радионуклидов. Во-вторых, в случае использования высокоэнергетических радионуклидов высокое энергетическое разрешение позволит отличить первичные фотоны от рассеянных.
- Контрастность является совокупностью всех перечисленных выше свойств и выражает способность гамма-зонда различить активность целевой ткани от фонового излучения окружающих нецелевых анатомических структур.

Факторы, определяющие выбор гамма-зонда

Существует множество факторов, которые ведут к правильному выбору типа гамма-зонда для клинического применения. В первую очередь, чрезвычайно важны тип используемого радионуклида и уровень испускаемой им энергии. Несмотря на широкое распространение радиофармпрепаратов (РФП) технеция-99 при биопсии сторожевых лимфоузлов, ряд прочих РФП (таких как моноклональные антитела, связанные с индием-111, технецием-99, а также 18F-ФДГ) широко применяются при резекции различных опухо-

лей. Однако следует помнить, что большинство «коммерчески доступных» гамма-зондов имеют высокую чувствительность к радионуклидам с относительно низкой энергией (таким, как йод-125 и технеций-99), и относительно низкую – к гамма-источникам с высокой энергией (йод-131) или позитронным источникам (йод-124, фтор-18). Как следствие, использование традиционных гамма-детекторов для высокоэнергетических РФП является нерешенной проблемой, ведущей к разработке новых устройств.

Вторым немаловажным фактором выбора гамма-детектора является характер производимого хирургического вмешательства. С одной стороны, гамма-зонды, используемые при процедуре биопсии сторожевого лимфоузла, требуют исключительного пространственного разрешения для как можно более точного определения локализации мелких лимфатических узлов. С другой стороны, устройства для использования во время обширных хирургических вмешательств требуют высокой чувствительности для относительно быстрой оценки большой площади тканей.

Наконец, необходимость экранирования и коллимации головки зонда может оказаться критической при выборе [30, 22]. Возможности экранирования (определяется используемым материалом, таким как свинец, золото, платина, вольфрам) и коллимации (достигается определенными длиной и апертурой коллиматора) требуются для предотвращения воздействия излучения из нежелательных областей. Экранирование задней и боковых сторон головки зонда может быть чрезвычайно важным при наличии достаточно сильного и ограниченного в пространстве источника излучения (например, при биопсии сторожевого лимфоузла), или при использовании высокоэнергетических РФП (йод-131, фтор-18). Очевидно, что коллимация приводит к улучшению пространственного разрешения и контрастности между источником излучения и окружающей нецелевой тканью (особенно в областях с повышенной фоновой активностью). В то же время, коллимация приводит к значительной потере чувствительности зонда по причине уменьшения апертуры и увеличения расстояния до источни-

ка. Усиление экранирования и/или коллимации в целом необходимо при использовании радионуклидов с относительно высокой энергией. Следует принимать во внимание, что усиление параметров коллимации и экранирования неизбежно ведет к увеличению размеров и массы гамма-зонда.

Эргономика гамма-зонда: что может помочь или помешать врачу?

Существует целый ряд параметров, определяющих выбор гамма-зонда хирургом; так, отсутствие какого-либо свойства приведет к существенному ограничению возможностей хирурга [28, 31]. Наличие или отсутствие некоторых специфических функций может оказаться чрезвычайно важным. Первым, и наиболее критичным в большинстве случаев является масса, форма и удобство использования гамма-зонда. Очевидно, что хирурги предпочитают тонкие, легкие устройства с гибкой головкой для лучшей визуализации труднодоступных мест.

В то время как тонкие гамма-зонды обеспечивают более высокое пространственное разрешение по причине меньших размеров детектора, они, к сожалению, не могут достичь чувствительности своих более крупных аналогов и имеют ограничения в возможностях коллимации и экранирования. Наличие звуковой индикации или дисплея является важной функцией, позволяющей информировать хирурга о локализации источника излучения без дополнительных трудностей [31]. Не менее важным является адаптивность устройства, которая заключается в возможности удаления экранирования, смене коллиматоров и детекторов, а также настройке энергетических окон для различных радионуклидов. Наконец, в последнее время на рынке появились модели ручных автономных беспроводных гамма-зондов, совместимых с традиционной аппаратурой. Отсутствие проводов в операционном поле повысит применимость гамма-зонда в клинической практике.



Свойства радионуклидов, используемых в интервенционной радиологии

В радиохирургии применяется огромное число радионуклидов. К наиболее распространенным, в алфавитном порядке, относятся кобальт-57, фтор-18, галлий-67, индий-111, йод-123, йод-124, йод-125, йод-131, технеций-99 и таллий-201. По уровню энергии излучения каждого радионуклида, которая измеряется в килоэлектронах на вольт (кэВ), их можно разделить на низкоэнергетические (от 0 до 150 кэВ), среднеэнергетические (от 150 до 400 кэВ) и высокоэнергетические (более чем 400 кэВ). Наиболее часто с гамма-зондами в настоящее время используются изотопы йода-125, индия-111, технеция-99, и, относительно недавно, фтора-18.

Применение препаратов моноклональных антител в интервенционной радиологии

Использование моноклональных антител в интервенционной радиологии стало наиболее важной частью развития системы иммунно-интервенционной радиологии. Данная система была разработана в Университете штата Огайо (The Ohio State University) в начале 1980-х годов благодаря сотрудничеству онколога Edward W. Martin и инженера Marlin O. Thurston [16]. Создание моноклональных антител стало возможно благодаря гибридной технологии [14]. Суть заключается в гибридизации В-клеточного лимфоцита (продуцирующего специфическое антитело) и клетки миеломы с созданием гибридной клетки. Гибридная клетка способна к размножению *in vitro* и выделению больших количеств специфических антител, называемых моноклональными.

Моноклональные антитела используются в иммунно-интервенционной радиологии, так как могут связываться со специфическими антителами, которые экспрессируются на поверхности опухолевых клеток. Если пометить моноклональное антитело радиоактивной меткой, накопление радиофармпрепарата в опухоли может быть зафиксировано как в гамма-камере, так и интраоперационно, при помощи гамма-зонда.

Наиболее важными свойствами «идеального» моноклонального антитела являются:

1. высокий аффинитет к антигену (возможность связывания с антигеном);
2. высокая авидность к антигену (способность оставаться связанным с антигеном продолжительное время);
3. высокая скорость проникновения в ткани;
4. высокая скорость элиминации из кровотока;
5. минимальный уровень накопления в здоровых тканях;
6. отсутствие иммунной реакции на мышинные антитела [16].

Тем не менее, процесс создания меченого моноклонального антитела не всегда прост. Конъюгация радионуклида с моноклональным антителом может изменить способность последнего к связыванию с антигеном и привести к малоэффективности. Использование фрагментов моноклонального антитела может повысить возможность локализовать опухоль. Фрагменты моноклональных антител имеют меньший молекулярный вес, способны проникать в опухолевую ткань и покидать кровотоки с большей скоростью. В результате при использовании фрагментов моноклональных антител фоновая активность нормальной ткани меньше, что ведет к улучшению визуализации опухоли. Однако фрагменты моноклональных антител способны к более интенсивному выведению почками, что делает сомнительным возможность их использования в диагностике опухолей мочевыводящей системы [16]. К наиболее хорошо изученным и широко применяемым в клинике относятся опухоль-ассоциированный гликопротеин-72 (TAG-72), раковый эмбриональный антиген (РЭА) и опухоль-ассоциированный антиген 17-1А. Изучены несколько поколений анти-TAG-72 моноклональных антител, включая два мышинных анти-TAG-72 моноклональных антитела (B72.3, нативное мышинное СС49) и одно человеческое анти-TAG-72 моноклональное антитело (HuCC49).

TAG-72 - это опухоль-ассоциированное антитело с молекулярной массой более чем 10 млн Дальтон [12, 24]. TAG-72 содержит приблизительно 80 % углеводов, имеет муциноподобные биохимические и биофизические свойства, сходные с муцином толстой, тонкой кишки, способен к секреции слизистыми оболочками. Клетки рака желудка, поджелудочной железы, яичников, ободочной кишки, мелкоклеточного рака легкого способны к экспрессии TAG-72. TAG-72 крайне редко экспрессируется в здоровых тканях взрослого человека или в доброкачественных опухолях, однако

способен выделяться клетками кишки плода [27, 28].

Моноклональное антитело B72.3 способно связываться с большим числом злокачественных опухолей, включая в себя колоректальный рак (94%), рак молочной железы (84% инвазивного протокового рака), рак яичников (100% опухолей эпителиального происхождения), аденокарциному легкого [27].

Нативное мышинное антитело СС49 было вторым поколением анти-TAG-72 моноклональных антител [19]. Нативное мышинное антитело СС49 продемонстрировало более высокую реактивность к различным карциномам по сравнению с B72.3 [3].

С точки зрения перспектив клинического использования, антитело СС49 превосходило B72.3 в отношении обнаружения колоректального рака [2].

Серьезным недостатком мышинных антител являлось развитие у некоторых пациентов антиантительных иммунных реакций. В связи с этим было разработано третье поколение человеческих анти-TAG-72 моноклональных антител (HuCC49) [13]. HuCC49 продемонстрировали эквивалентную с мышинными СС49 способность связываться с клетками колоректального рака человека. Следующим усовершенствованием стала делеция домена CH₂ (создание HuCC49ΔCH₂). HuCC49ΔCH₂ продемонстрировал более высокий клиренс и аффинитет при значительно меньшей вводимой дозе.

Раковый эмбриональный антиген (РЭА) – ассоциированный с опухолью гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 20000 Дальтон [7]. Он способен к высокому уровню экспрессии на поверхности опухолевых клеток широкого спектра аденокарцином человека, включая рак желудка, поджелудочной железы, молочной железы, рак яичников, ободочной кишки, легкого. Частота экспрессии РЭА клетками колоректального рака составляет от 66% до 100%.

Наиболее хорошо изученными антителами к РЭА являются COL-1, A5B7, IMMU-4 и CL58. Моноклональное антитело COL-1 стало первым, полученным в результате реакции ксенографта рака ободочной кишки человека LS-174T у мыши без тимуса. COL-1 продемонстрировало высокий аффинитет к РЭА, и, следовательно, к значительному числу карцином ободочной кишки, молочной железы, легкого [25]. Его аналоги – A5B7, IMMU-4 и CL58 – продемонстрировали сходную клиническую эффективность в отношении РЭА-продуцирующих карцином [6].

Наконец, 17-1A – опухоль-ассоциированный гликопротеин с молекулярной массой в диапазоне приблизительно от 30000 до 40000 Дальтон, который, как предполагают, является молекулой адгезии. Он широко распространен в нормальных эпителиальных тка-

нях и в различных карциномах, включая рак желудка, молочной железы, ободочной кишки. Мышинные моноклональные антитела к 17-1A были впервые получены на гибридоме SW1083-17-1A [10].

Наибольшими сложностями в использовании препаратов моноклональных антител в интервенционной радиологии является сохранение высокой разницы активности между опухолью и нормальными окружающими тканями, а также соблюдение временного интервала между введением радиофармпрепарата и проведением оперативного вмешательства под контролем гамма-зонда.

Одной из попыток оптимизации этой процедуры является авидин-биотиновый метод. Его применение позволяет полностью разделить системное введение моноклонального антитела и системное введение радионуклида. Моноклональное антитело метится биотином (низкомолекулярным витамином, входящим в состав яичного белка); радионуклид связывается с яичным белком авидином. Эта процедура позволяет полностью исключить неспецифическое связывание. Вначале вводится биотин-меченое моноклональное антитело, происходит его связывание с опухолью. Затем вводится авидин-меченый радионуклид и вторично связывается с клетками опухоли, обеспечивая высокий аффинитет и специфичность. Существуют и более современные методы связывания с целевыми клетками, основанные на применении биспецифичных антител и радионуклид-меченых бивалентных гаптенных систем [9].

Применение гамма-зондов в клинической практике

Рак молочной железы

Существует множество сообщений о вариантах использования гамма-зондов при хирургическом лечении рака молочной железы. Тем не менее, самым распространенным и наиболее важным является его применение при биопсии сторожевых лимфоузлов.

Биопсия сторожевых лимфоузлов под контролем гамма-зонда

Биопсия сторожевого лимфоузла под контролем гамма-зонда принята в качестве стандарта диагностики и хирургического стадирования распространения

заболевания на подмышечные лимфатические узлы. Впервые о возможности использования гамма-зонда для внутриоперационной оценки и проведения биопсии лимфоузлов было сообщено в 1993 году Krag с коллегами из Университета Вермонта (The University of Vermont). Существует большое число препаратов технеция-99, применяемых для проведения биопсии под контролем гамма-зонда. Тем не менее, только серный коллоид технеция-99 одобрен FDA для проведения биопсии под контролем гамма-зонда. Его дозировка, по данным различных источников, варьирует от 0,1 мКи (3,7 МБк) до 10 мКи (370 МБк). В клинической практике обычно в день вмешательства вводится от 0,4 мКи (14,8 МБк) до 1 мКи (37 МБк). Коллоидные радиофармпрепараты обычно вводятся за 6 часов до предполагаемого оперативного вмешательства, однако показано, что введение препарата в день накануне также технически допустимо [8].

Описано несколько вариантов места инъекции: перитуморальное, внутрикожное, подкожное, интратуморальное. Наиболее распространены внутрикожное, интратуморальное. Согласно исследованию, проведенному в Университете штата Огайо (The Ohio State University) на примерно 400 опухолях, внутрикожное введение коллоидного технеция-99 приводит к наибольшему накоплению в сторожевом подмышечном лимфоузле и наименьшему времени его обнаружения.

Обнаружение скрытой опухоли под контролем гамма-зонда (radio-guided occult lesion localization-ROLL)

Обнаружение скрытой опухоли под контролем гамма-зонда хорошо описано в литературе в качестве альтернативы традиционным меткам непальпируемых образований, в первую очередь опухолей молочной железы [20].

В общих чертах, данная техника включает в себя введение в опухоль под контролем рентгеновского излучения или ультразвука коллоидного препарата технеция-99 в диапазоне дозировок от 0,05 мКи (1,8 МБк) до 4 мКи (148 МБк) [20]. В результате интратуморального введения радиофармпрепарата, данная техника одновременно позволяет провести биопсию сторожевого лимфоузла под контролем гамма-зонда. Более современный вариант процедуры ROLL заключается в предоперационном введении внутривенно 20 мКи (740 МБк) технеция-99-сестамиби в день вмешательства или внутривенной инъекции индия-111 пентетреотида приблизительно за 24 часа до опера-

ции. В систематическом обзоре, посвященном технике ROLL, был сформулирован вывод, что ROLL не уступает в точности локализации опухоли традиционным методам [29].

Меланома

Использование биопсии сторожевых лимфоузлов является общепризнанным стандартом для стадирования меланомы кожи туловища, конечностей, головы и шеи [15]. В настоящее время приобретает распространение хирургия образований меланомы под контролем излучения введенного ранее ¹⁸F-ФДГ.

Биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме

Впервые эта процедура была описана в 1992 году Morton и коллегами [18] на примере использования внутрикожно введенного метиленового синего. Уже на следующий год, в 1993, Uren и коллеги применили совмещенную технику, состоящую из дооперационной лимфосцинтиграфии (с коллоидом технеция-99) с целью маркирования лимфоузлов простыми метками на коже, а также интраоперационного введения метиленового синего для локализации сторожевого лимфоузла. Следует отметить, что в этом случае не было интраоперационного использования гамма-зонда.

С момента первого интраоперационного применения гамма-зонда Alex и коллегами в конце 1993 года [1] стало ясно его преимущество перед традиционным способом с введением метиленового синего. С наибольшей достоверностью это было показано в мультицентровом исследовании селективной лимфаденэктомии у 570 пациентов с меланомами, результаты которого были опубликованы в 1999 году Morton и коллегами [17]. Результаты работы продемонстрировали, что успешность идентификации сторожевого лимфоузла значительно возросла при сочетании радионуклидной техники и традиционной окраски по сравнению только с применением метиленового синего (99,1% против 95,2%, соответственно; $p = 0,014$). Наиболее часто был использован серный коллоид технеция-99, который вводился за 1-6 часов до планируемого хирургического вмешательства в дозировке от 0,4 мКи (14,8 МБк) до 1 мКи (37 МБк). Радиофармпрепарат вводился исключительно внутрикожно в 1-4 области вокруг интактного первичного образования или рубца после эксцизионной биопсии.

В отличие от прочих злокачественных опухолей, при которых бывает достаточно только биопсии под контролем гамма-зонда, при меланоме необходимо

выполнение как предоперационной лимфосцинтиграфии (рис. 1), так и интраоперационной биопсии под контролем гамма-зонда.

В дополнение к обширному массиву данных о стадировании меланомы традиционной локализации (кожа туловища, конечностей, области головы и шеи), существуют сведения о возможности использования методики для биопсии сторожевых лимфоузлов при меланоме нетипичной локализации, таких как конъюнктив глаза, веки, вагина, анальный канал [15].

Хирургические вмешательства под контролем излучения от 18F-ФДГ

В последнее время появились сообщения об успешном опыте выполнения хирургического вмешательства при раке молочной железы под контролем гамма-зонда после предоперационного введения в тот же день 18F-ФДГ. При использовании дозы от 14 до 19 мКи (от 518 до 703 МБк) 18F-ФДГ, введенного внутривенно приблизительно за 120 минут до начала операции, достигается полное удаление опухоли с достижением чистых краев резекции.

Как правило, меланома очень хорошо визуализируется при помощи ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, что делает этот метод очень востребованным. ПЭТ/КТ меняет тактику ведения пациентов с меланомой от 17 до 39% случаев [4]. В то время, как дооперационное применение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ становится стандартом ведения определенных групп пациентов с меланомой, интраоперационная локализация очагов после введения 18F-ФДГ приобретает возрастающий интерес хирургического сообщества.

О комбинированном подходе, включающем пре-

дооперационное выполнение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и интраоперационную локализацию с помощью гамма-зонда при рецидивной меланоме, впервые сообщил Carrega и коллеги в 2005 году на примере пациента с введенными 6,8 мКи (250 МБк) 18F-ФДГ приблизительно за 4 часа до операции. Подобные усовершенствования интервенционной радиологии под контролем 18F-ФДГ позволяют данному подходу сыграть положительную роль в увеличении выживаемости пациентов с меланомой после полной резекции метастазов [11].

Заключение

За последние десятилетия использование гамма-зондов в хирургии достигло впечатляющего распространения. Развитие техники позволило применить ее практически при любом неопластическом процессе, произвести революцию в хирургическом лечении рака молочной железы, меланомы, колоректальном раке, заболеваниях паращитовидных желез. Значение интервенционной радиологии в хирургическом лечении онкологических пациентов включает получение хирургом информации о локализации, распространении заболевания, состоянии краев резекции в реальном времени. Вдобавок к этому, методика позволяет хирургу минимизировать инвазивность многих диагностических и терапевтических процедур. Существуют мощные предпосылки к тому, что в XXI веке интраоперационная визуализация с помощью гамма-зондов приобретет еще более широкое распространение за счет дальнейшего развития технологий.

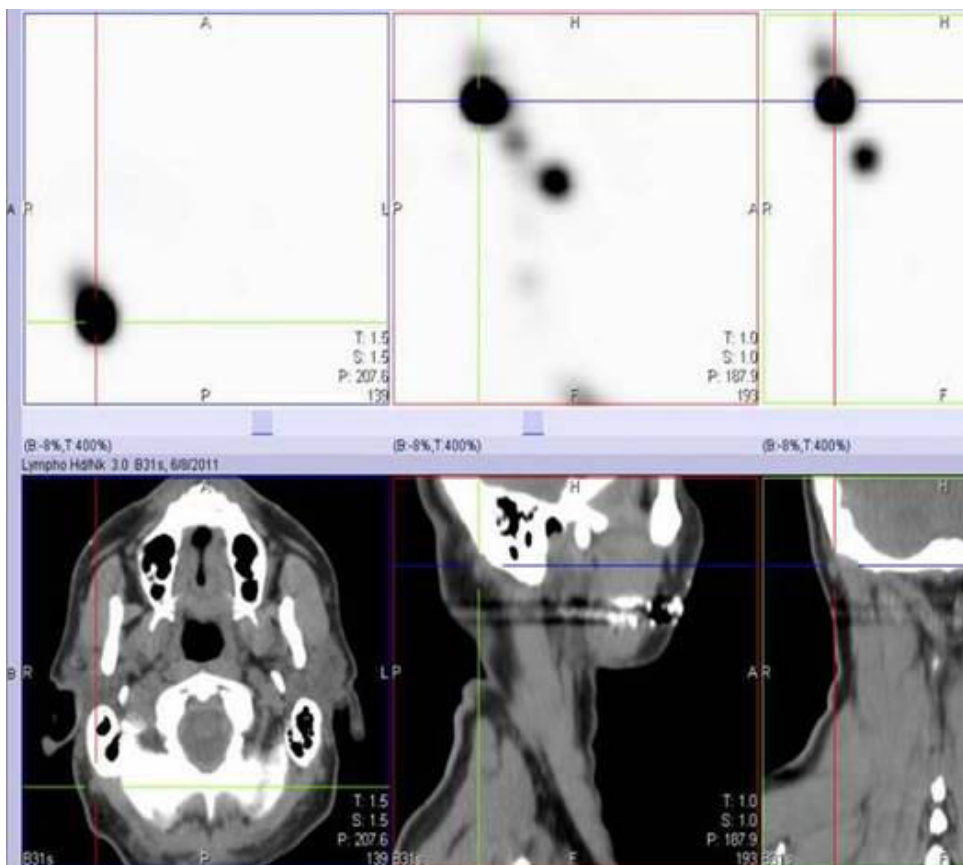


Рис. 1. ОФЭКТ/КТ при меланоме волосистой части головы. Определяется гиперфиксация Тс99 лимфоузлом передней шейной группы справа.

Список литературы:

1. Alex J., Weaver D., Fairbank J. et al. Gammprobe-guided lymph node localization in malignant melanoma // Surg. Oncol. 1993. № 2. P. 303–308.
2. Arnold M., Schneebaum S., Berens A. et al. Radioimmunoguided surgery challenges traditional decision making in patients with primary colorectal cancer // Surgery. 1992. № 112. P. 624–629.
3. Colcher D., Minelli M., Roselli M. et al. Radioimmunolocalization of human carcinoma xenografts with B72.3 second generation monoclonal antibodies // Cancer. Res. 1988. № 48. P. 4597–4603.
4. Damian D., Fulham M., Thompson E. et al. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma // Melanoma Res. 1996. № 6. P. 325–329.
5. Geiger H., Muller W. et al. Elektronenzhlrohr zur messung schwachster aktivitten // Naturwissenschaften. 1928. № 16. P. 617–618.
6. Goldenberg D., Goldenberg H., Sharkey R. et al. Clinical studies of cancer radioimmunodetection with carcinoembryonic antigen monoclonal antibody fragments labeled with ^{123}I or $^{99\text{m}}\text{Tc}$ // Cancer Res. 1990. № 50. P. 909–921.
7. Goldenberg D., Kim E., DeLand F. et al. Radioimmunodetection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen // Cancer Res. 1980. № 40. P. 2984–2992.
8. Gray R., Pockaj B., Roarke M. Injection of $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ -labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation // Am. J. Surg. 2004. № 188. P. 685–689.
9. Gruaz-Guyon A., Janevik-Ivanovska E., Raguin O. et al. Radiolabeled bivalent haptens for tumor immunodetection and radioimmunotherapy // Q. J. Nucl. Med. 2001. № 45. P. 201–206.
10. Herlyn D., Steplewski Z., Herlyn M. et al. Inhibition of growth of colorectal carcinoma in nude mice by

- monoclonal antibody // *Cancer Res.* 1980. № 40. P. 717–721.
11. Hsueh E., Essner R., Foshag L. et al. Prolonged survival after complete resection of disseminated melanoma and active immunotherapy with a therapeutic cancer vaccine // *J. Clin. Oncol.* 2002. № 20. P. 4549–4554.
 12. Johnson V., Schlom J., Paterson A. et al. Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3 // *Cancer Res.* 1986. № 46. P. 850–857.
 13. Kashmiri S., Shu L., Padlan E. et al. Generation, characterization, and in vivo studies of humanized anticarcinoma antibody CC49 // *Hybridoma.* 1995. № 14. P. 461–473.
 14. Kuhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity // *Nature.* 1975. № 256. P. 495–497.
 15. Mariolis-Sapsakos T., Malamitsi J., Yakoumakis E et al. Is sentinel node mapping useful in anorectal melanoma? // *Hell. J. Nucl. Med.* 2008. № 11. P. 39–42.
 16. Martin E., Thurston M. Intraoperative radioimmunodetection // *Semin. Surg. Oncol.* 1998. № 15. P. 205–208.
 17. Morton D., Thompson J., Essner R. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group // *Ann. Surg.* 1999. № 230. P. 453–463.
 18. Morton D., Wen D., Wong J. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma // *Arch. Surg.* 1992. № 127. P. 392–399.
 19. Muraro R., Kuroki M., Wunderlich D. et al. Generation and characterization of B72.3 second generation monoclonal antibodies reactive with the tumor-associated glycoprotein 72 antigen // *Cancer. Res.* 1988. № 48. P. 4588–4596.
 20. Ramesh H., Anguille S., Chagla L. et al. Recurrence after ROLL lumpectomy for invasive breast cancer // *Breast.* 2008. P. 17. P. 637–639.
 21. Ricard M. Intraoperative detection of radiolabeled compounds using a hand held gamma probe // *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A.* 2001. № 458. P. 26–33.
 22. Schneebaum S., Even-Sapir E., Cohen M. et al. Clinical applications of gamma-detection probes-radioguided surgery // *Eur. J. Nucl. Med.* 1999. № 26. P. 26–35.
 23. Selverstone B., Sweet W., Robinson C. The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors // *Ann. Surg.* 1949. № 130. P. 643–651.
 24. Sheer D., Schlom J., Cooper H. Purification and composition of the human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) defined by monoclonal antibodies CC49 and B72.3 // *Cancer. Res.* 1988. № 48. P. 6811–6818.
 25. Shi Z., Tacha D., Itzkowitz S. Monoclonal antibody COL-1 reacts with restricted epitopes on carcinoembryonic antigen: an immunohistochemical study // *J. Histochem. Cytochem.* 1994. № 42. P. 1215–1219.
 26. Thor A., Ohuchi N., Szpak C. et al. Distribution of oncofetal antigen tumor-associated glycoprotein-72 defined by monoclonal antibody B72.3 // *Cancer. Res.* 1986. № 46. P. 3118–3124.
 27. Thor A., Viglione M., Muraro R. et al. Monoclonal antibody B72.3 reactivity with human endometrium: a study of normal and malignant tissues // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1987. № 6. P. 235–247.
 28. Tiourina T., Arends B., Huysmans D. et al. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localization // *Eur. J. Nucl. Med.* 1998. № 25. P. 1224–1231.
 29. van Esser S., Hobbelink M., Peeters P. et al. The efficacy of ‘Radio guided Occult Lesion Localization’ (ROLL) versus ‘Wire-guided Localization’ (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomized clinical trial – ROLL study // *BMC Surg.* 2008. Vol. 8. № 9.
 30. Woolfenden J., Barber H. Radiation detector probes for tumor localization using tumor-seeking radioactive tracers // *Am. J. Roentgenol.* 1989. № 153. P. 35–39.
 31. Zanzonico P., Heller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available // *Semin. Nucl. Med.* 2000. № 30. P. 33–48.