

ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных
видов медицинской
помощи
(онкологический)»,
Санкт-Петербург

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЭТ И ПЭТ-КТ В ОНКОЛОГИИ

Е.М. Зыков, А.В. Поздняков, Н.А. Костеников

Основными показаниями являются: оценка эффективности лечения злокачественных новообразований, определение их распространенности (стадирование), выявление рецидивов, а также дифференциальная диагностика некоторых злокачественных опухолей от доброкачественных и неопухолевых процессов

В последние годы количество социально-значимых болезней, таких как онкологические, увеличивается. В большинстве случаев эти пациенты приходят на приём к врачу на поздних стадиях течения заболевания, что связано с трудностью раннего выявления данной патологии. Эффективность лечения таких пациентов зависит не только от своевременной диагностики, но и от определения распространённости процесса. Решение этих задач связывают с прогрессивным развитием ядерной медицины и, прежде всего, с развитием такого метода, как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). В последние десятилетия разработка современных ПЭТ-технологий привела к созданию совершенно новых совмещённых с КТ и МРТ ПЭТ-аппаратов, которые активно внедряются в клиническую практику и позволяют изучать не только метаболические процессы в опухолях, но и визуализировать морфологическую структуру различных новообразований.

Позитронная эмиссионная томография относится к радионуклидным методам диагностики. Особенностью этого метода, отличающей его от других диагностических процедур, является обязательное использование ультракороткоживущих позитрон-излучающих радионуклидов. Изображение исследуемой анатомической области получается за счёт регистрации системой детекторов, расположенных в измерительном кольце (гентри), гамма-квантов, образующихся при столкновении позитронов с электронами при распаде радиофармпрепарата (РФП), введенного пациенту. Период полураспада ультракороткоживущих радионуклидов составляет от 2 часов до нескольких минут. Наличие позитрон-излучающих радионуклидов (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O) позволяет изучать на клеточном уровне такие быстро протекающие процессы, как перфузия и метаболизм тканей.

В клинической практике используются следующие метаболиты. Данные приведены в табл. 1.

Наиболее часто для диагностики онкозаболеваний и оценки качества лечения используются такие метаболиты, как:

1. Фтордезоксиглюкоза ^{18}F -ФДГ;
2. ^{11}C -метионин.

^{18}F -ФДГ относится к неспецифическим туморотропным РФП. В основном этот РФП используется для диагностики злокачественных новообразований, дифференциальной диагностики и оценки качества лечения.

^{11}C -метионин преимущественно используется в нейроонкологии, так как накапливается в большинстве объёмных образований головного мозга. Однако, следует отметить, что этому РФП составляет диагностическую конкуренцию такой РФП, как ^{11}C -бутират натрия (^{11}C -БН), который позволяет с большей точностью провести оценку степени злокачественности объёмного процесса.

Задачи и показания к проведению ПЭТ-исследований с ^{18}F -ФДГ у онкологических больных, как правило, совпадают. Поэтому основными показаниями являются: оценка эффективности лечения злокачественных новообразований, определение их распространенности (стадирование), выявление рецидивов, а также дифференциальная диагностика некоторых злокачественных опухолей от доброка-

Таблица 1.

Радиофармпрепараты, используемые для позитронной эмиссионной томографии

Нуклид	Вещество	Наименование РФП	Назначение индикатора и область его применения
^{15}O	Вода	^{15}O -вода	Скорость регионального кровотока (в ГМ)
^{82}Rb	Хлорид рубидия	^{82}Rb -хлорид	Скорость региональной перфузии (в миокарде)
^{13}N	Аммоний	^{13}N -аммоний	Скорость региональной перфузии (в миокарде)
^{11}C	Метионин	^{11}C -метионин	Скорость синтеза белков (в опухолях ГМ)
^{11}C	Тирозин	^{11}C -тирозин	Скорость синтеза белков (в опухолях ГМ)
^{11}C	Тимидин	^{11}C -тимидин	Скорость пролиферативной активности
^{11}C	Холин	^{11}C -холин	Скорость синтеза фосфолипидов – маркер мембранообразования (рак предстательной железы и его метастазов)
^{11}C	Ацетат	^{11}C -ацетат	Скорость окислительного метаболизма (в миокарде и ГМ)
^{11}C	Пальмитиновая кислота	^{11}C -пальмитиновая кислота	Скорость метаболизма жирных кислот (в миокарде)
^{18}F	Фтордезоксиглюкоза	2- ^{18}F -2-дезоксид-Д-глюкоза (^{18}F -ФДГ)	Скорость метаболизма (трансмембранного переноса) глюкозы
^{18}F	ДОФА	^{18}F -фтордигидроксифенилаланин (^{18}F -ДОФА)	Концентрация дофаминовых рецепторов в ГМ и в некоторых опухолях (медуллярный рак щитовидной железы, опухоли поджелудочной железы, гастроинтестинальная стромальная опухоль, опухоли головного мозга)
^{18}F	Тирозин	^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -ФЭТ)	Скорость трансмембранного переноса аминокислот (в опухолях)
^{18}F	Фторид	^{18}F -ион (флюорид)	Скорость обмена кальция (выявление костных метастазов)
^{18}F	Тимидин	3-деокси-3-[^{18}F]-фтортимидин (^{18}F -ФЛТ)	Скорость пролиферативной активности в опухолевых клетках
^{18}F	Холин	^{18}F -холин	Скорость синтеза фосфолипидов – мембранообразования (при раке предстательной железы и его метастазах в ГМ, опухолях пищевода)

чественных и неопухолевых процессов. Ограничением метода являются новообразования с низким уровнем гликолиза, к которым относятся, например, опухоли нейроэндокринной природы, светлоклеточный рак почки, рак предстательной железы. К ложноположительным результатам при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ могут приводить воспалительные заболевания, гипертонус мышц, повышенная моторика кишечника и нарушение пассажа мочи.

Диагностика рака лёгкого при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ сложна. Основная проблема заключается в отсутствии прямых диагностических симптомов, позволяющих отличить злокачественный процесс от воспалительных изменений. Литературные данные свидетельствуют о высокой чувствительности метода, которая практически всегда достигает 100%. Однако специфичность этого метода при раке лёгкого снижается до 63%. Сложности в ПЭТ-диагностике рака лёгкого возникают из-за ложноотрицательных результатов, к которым относятся небольшие размеры объёмного образования (до 5 мм), низкая биологическая активность некоторых опухолей (в зависимости от гистологического типа – бронхиолоальвеолярная опухоль, муцинозная аденокарцинома, карциноидные образования, метастазы рака щитовидной железы и почечно-клеточного рака). В то же время негативные ПЭТ-данные у больных раком лёгкого, как правило, являются позитивным прогностическим фактором. Поэтому, для проведения дифференциальной диагностики и повышения чувствительности и специфичности метода рекомендуется использовать ПЭТ-КТ, которая позволяет одновременно получить совмещенные изображения исследуемой области с КТ-семиотикой патологического образования (рис.1).

При раке молочной железы ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявить первичный очаг, оценить регионарные лимфатические узлы, а также выявить отдалённые метастазы (рис.2). Существует мнение, что имеется прямая корреляция между уровнем накопления белка p53 (вследствие мутации гена) и уровнем гиперфиксации РФП. Для оценки распространенности опухолевого процесса и контроля за лечением у таких пациентов необходимо проведение ПЭТ-исследования в режиме «всё тело». Данные исследований показывают, что диагностическое значение SUV (стандартизованный уровень захвата) для выявления метастазов рака молочной железы составляет от 1,4 до 3,6. При этом специфичность метода для выявления вторичных изменений в лимфоузлах стремится к 100%, а при выявлении костных метастазов – 93%. Следует отметить, что снижение SUV на 55% при контрольных

обследованиях позволяет с максимальной точностью прогнозировать высокую эффективность лечения.

При диагностике объёмных образований печени наиболее часто применяется ПЭТ и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в режиме «всё тело». При исследовании метастатического поражения печени чувствительность этого метода достигает 94%, а специфичность – 100% (рис.3). Диагностические трудности встречаются при выявлении первичного рака печени, которые заключаются в том, что высококодифференцированные гепатоцеллюлярные карциномы из-за ускоренного выведения глюкозы из опухолевой ткани имеют такую же ПЭТ-картину, как и нормальная паренхима (SUV до 2,0). В то же время, при низкокодифференцированном гепатоцеллюлярном раке максимальный SUV достигает от 3,7 до 8,1 вследствие высокого метаболизма глюкозы в опухолевой ткани. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при холангиоцеллюлярном раке по мнению ряда исследователей достигает 96%, однако при инфильтративной форме этого заболевания возможны ложноположительные результаты из-за наличия очагов воспаления, вызванных холангитом. Оценка эффективности лечения опухоли печени зависит от изменения SUV, выраженного в процентном отношении. Повышение SUV в выявленном очаге более чем на 25% расценивается как прогрессирование заболевания, а снижение на 25% – как частичный метаболический ответ.

В гинекологической практике методы ПЭТ и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ для выявления первичного очага применяются редко из-за наличия других, более информативных методов. В то же время отмечается высокая чувствительность и специфичность этих методов при диагностике рецидива заболевания и оценке распространенности опухолевого процесса. Диагностическая точность составляет 94% и позволяет выявить локализацию опухолевого процесса у больных с высоким титром SCC-антигена. По сравнению с МРТ отмечается более точная диагностика вторичных изменений в лимфоузлах области таза.

ПЭТ и ПЭТ-КТ являются одним из основных методов диагностики лимфопролиферативных заболеваний. За одно обследование данная методика позволяет получить скинтиграфическую картину всего тела. Кроме этого, при ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ можно определить стадию процесса и оценить эффективность лечения при повторных обследованиях, прогнозировать течение заболевания, а так же, при необходимости, планировать лучевую терапию. Чувствительность метода ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при различных лимфомах представлена в табл. 2.

Таблица 2.
Чувствительность метода ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при различных лимфомах

Гистологический тип лимфомы	Чувствительность
В-клеточная	100%
Лимфома Ходжкина	98%
Фолликулярная	98%
Зоны мантии	67%
Зоны органов ЖКТ	64%
Периферическая Т-клеточная	40%



Рис. 1. У пациента единичное метастатическое поражение левого лёгкого. При ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ определяется очаг гиперметаболизма РФП в верхней доле левого лёгкого (SUV=5,0)

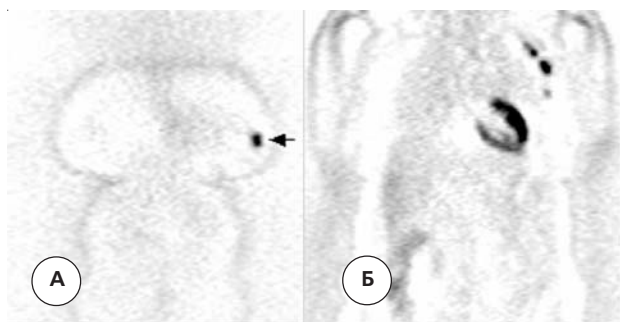


Рис. 2. Диагностика первичного очага и поражения регионарных лимфоузлов при раке молочной железы при ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ (исследование проводилось в режиме «всё тело»). Определяется очаг гиперметаболизма в левой молочной железе (А), а также в подмышечных лимфоузлах слева (Б)



Рис. 3. Метастатическое поражение печени у пациента с раком желудка. При ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ визуализируется очаг гиперметаболизма РФП в паренхиме печени на границе 7 и 8 сегментов (SUV=3,4)



Рис. 4. ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ у пациента с В-клеточной лимфомой в режиме «всё тело» в начале лечения. Визуализируется гиперметаболизм РФП в проекции увеличенных лимфоузлов области груди, шеи, таза

В ряде исследований выявлено, что информативность ПЭТ при стадировании лимфомы выше, чем на КТ, на 15-25%, а при выявлении поражения костного мозга – выше, чем при трепанбиопсии. Однако, не при всех гистологических типах лимфом диагностика поражения костного мозга достаточно эффективна. Например, при фолликулярной лимфоме, лимфоме мантийной зоны, а также MALT-лимфоме чувствительность метода ПЭТ не превышает 30%. При поражениях селезенки чувствительность метода ПЭТ выше, чем при КТ, и стремится к 100%, при этом специфичность не превышает 57%. Однако, встречаются и ложноположительные результаты, особенно при репаративных процессах в послеоперационной зоне, после лучевой терапии, воспалительных изменениях, а также после трансплантации костного мозга. ПЭТ и ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ позволяют оценивать качество лечения на любом этапе химиотерапии (рис. 4). При ответе на лечение SUV в выявленных ранее очагах начинает снижаться



Рис. 5. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ у пациента с В-клеточной лимфомой в режиме «всё тело» через 3 месяца после начала терапии. Определяется полный метаболический ответ.

уже на 2-5 сутки. Диагностическая точность при оценке качества лечения лимфом с помощью ПЭТ достигает 85%. Следует отметить, что в случае выявления при ПЭТ или ПЭТ-КТ полного метаболического ответа (на ранних сроках лечения, 2-3 курс) можно предположить более лёг-

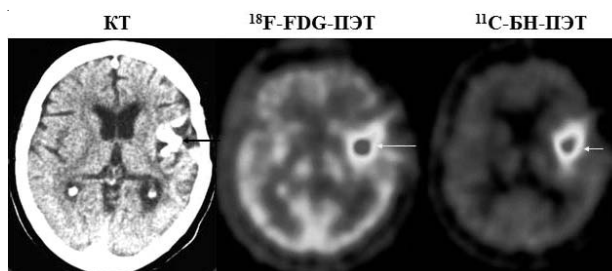


Рис. 6. КТ, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -БН с мультиформной глиобластомой. Определяется гиперметаболизм РФП в левой височной области, соответствующий патологическому накоплению контрастного вещества при КТ

кое течение заболевания, что определяет благоприятный исход патологического процесса (рис. 5).

Основным субстратом для РФП, используемых в нейроналогии, являются жирные кислоты и аминокислоты (метионин и бутират натрия). Ограниченное использование РФП на основе ФДГ объясняется высоким физиологическим уровнем глюкозы в коре головного мозга (рис. 6). Признаком злокачественности опухоли при исследовании ПЭТ с ^{11}C -БН является ИН (индекс накопления; соотношение опухоль/неизмененная кора ГМ) выше 1,3, а при ^{11}C -МЕТ выше 2,5. Кроме того, при динамических исследованиях можно изучить фармакодинамику жирных кислот, что позволяет определить степень васкуляризации опухоли, скорость утилизации жирных кислот и, таким образом, оценить степень злокачественности опухолевого процесса.

В 2013 году Американская ассоциация клинических онкологов (ASCO) опубликовала ряд рекомендаций по улучшению диагностики и лечения пациентов. Одним из пунктов этих рекомендаций является пожелание избегать необоснованного использования процедур ПЭТ и ПЭТ-КТ для исключения рецидива заболевания у пациентов без соответствующих симптомов. Это связано с высокой лучевой нагрузкой на пациента, а в случае получения ложноположительного результата приводит к необоснованному, часто инвазивному, лечению и ошибкам в постановке диагноза.

Список литературы

1. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю.Б. Лимшманова, В.И. Чернова. – В 2-х т. – Томск :STT, 2010. – Т.1. – 290 с.
2. Позитронная эмиссионная томография: Руководство для врачей / под ред. А.М. Гранова и Л.А. Тютина. – СПб.: Фолиант, 2008. – 368 с.
3. Baum RP, Schmuecking M, Bonnet R. et al. F-18 FDG PET for metabolic 3D-radiation treatment planning of non-small cell lung cancer // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag. – 2002. – Vol. 43. – P.96-99.
4. Beal KP, Yeung H.W., Yabalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases. // Ann. Oncol. – 2005. – Vol.16. – P.43-49.
5. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. Cancer. – 2001. – Vol. 91. – P. 889-899.
6. Chang T.C., Law K.S., Hong J.H. et al. Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study. // Cancer. – 2004. – Vol. 101. – P.164-171.
7. Dewey M., Martus P. MRI breast screening // Lancet. – 2008, Apr. – Vol. 26. – P. 1415-1456.

8. *Elstrom R., Guan L., Baker G. et al.* Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. // *Blood*. 2003. Vol. 101. P. 3875-3876.
9. *Friedberg J.W., Fischman A., Neuberg D.* FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. // *Leuk Lymphoma*. – 2004. – Vol.45. – P. 85-92.
10. *Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J. et al.* A tabulated summary of the FDG PET literature. // *Nucl. Med*. 2001. – Vol.42. – P.1S-93S.
11. *Gould M.K., Maclean C.C., Kuschner W.G. et al.* Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. – 2001 – Vol. 285/ - P. 914-924.
12. *Jerusalem G., Hustinx R., Begum Y. et al.* Evaluation of therapy for lymphoma // *Semin. Nucl. Med*. – 2005. – Vol.35. – P.186-196.
13. *Kubota K., Matsuzawa T., Amemiya A. et al.* Imaging of breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Comput. Assist. Tomogr*. – 1989. – Vol.13. – P.1097-1098.
14. *Kubota K., Matsuzawa T., Fujiwara T. et al.* Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med*. – 1990. – Vol. 31. – P. 1927-1933.
15. *Park W., Park Y.J., Hub S.J. et al.* The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer. // *Jpn. J. Clin. Oncol*. – 2005. – Vol.35. – P.260 – 264.
16. *Schiepers C., Yap C., Cameron R. et al.* Metabolic imaging in lung cancer: Prognostic significance of negative FDG-PET scan // *J. Nucl. Med*. – 2002. – Vol. 43. – P.114-117.
17. *Shie P., Cardarelli R., Brandon D. et al.* Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. // *Clin. Nucl. Med*. – 2008, May. – Vol. 33(5). – P. 329.