

Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc технетрилом при обследовании больных немелкоклеточным раком легкого.

Бейнусов Д.С.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

19775, С-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68

Phone: (812) 596 86 05

Fax: (812) 596 89 47

E-mail: beynusov.dmitry@gmail.com

Резюме. В статье представлены основные результаты проспективного клинического исследования диагностической ценности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc технетрилом (ОФЭКТ) и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), а также комбинации указанных методов при стадировании 83 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). В исследовании продемонстрировано достоверное увеличение чувствительности (от 88 до 94%) при применении комбинации РКТ-ОФЭКТ в выявлении регионарного распространения НМРЛ. Кроме того установлено, что применение комбинации РКТ-ОФЭКТ в группе больных без рентгенологических признаков ателектазов и обтурационной пневмонии (49 человек) позволяет увеличить специфичность исследования до 88%.

Ключевые слова: рак легкого, стадирование, ОФЭКТ, РКТ

Use of ^{99m}Tc MIBI SPECT in examination of patients with non-small cell lung cancer

Beinusov D.S.

N.N. Petrov Research Institute of Oncology,

68 Leningradskaya Str., Pos. Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia

Phone: (812) 596 65 43

Fax: (812) 596 89 47

E-mail: beynusov.dmitry@gmail.com

Abstract. The article presents the main results of a prospective clinical study of diagnostic value of single photon emission computed tomography with ^{99m}Tc MIBI (SPECT) X-ray computed tomography (CT), and combination of these methods in staging 83 patients with non-small cell lung cancer. The study demonstrated a significant increase in sensitivity (from 88 to 94%), using

a combination of CT-SPECT in the detection of regional spread of NSCLC. In addition found that the combination of CT-SPECT in patients with no radiographic evidence of atelectasis and obstructive pneumonia (49 cases) can increase specificity of 88%.

Key words: lung cancer, staging, SPECT, CT

Введение

По данным всемирного исследования Globocan рак легкого по-прежнему остается основной причиной смерти, а также лидирует по заболеваемости у мужчин. Кроме того среди женщин данная патология прочно занимает вторую позицию по смертности и четвертую по заболеваемости [6].

Во многих странах отмечают стремительный рост онкологической заболеваемости органов дыхания, особенно рака легкого, который по своей сути имеет характер эпидемического бедствия, поэтому данная патология стала не только медицинской, но и социальной проблемой. Около 60% первичных больных имеют местно-распространенные стадии заболевания [3].

У таких больных опухолевое поражение лимфоузлов средостения (N_2) рассматривается в качестве одного из наиболее важных факторов прогноза [2]. Следует особо отметить, что корректная диагностика расположения и объема опухолевых изменений в регионарных лимфатических узлах является решающей для выбора оптимальной тактики лечения – типа оперативного вмешательства, необходимости проведения лучевого или химиотерапевтического лечения [12].

Стандартным исследованием, используемым для стадирования первичных больных раком легкого, является рентгеновская компьютерная томография (РКТ) [4]. Однако целый ряд авторов указывает на существующие ограничения данного метода, такие как сравнительно невысокие чувствительность и специфичность [5, 13, 15, 16, 17].

Вместе с тем, существуют исследования, по данным которых изотопные методы визуализации обладают большей информативностью, нежели РКТ, в определении распространения злокачественного процесса [11].

В нашей предыдущей работе, также посвященной оценке распространенности при немелкоклеточном раке легкого с использованием двухизотопной эмиссионной компьютерной томографии (ДИЭКТ) на сравнительно небольшой группе больных ($n=28$) были продемонстрированы преимущества данного метода стадирования [1]. Указанная методика, являясь, в отличие от РКТ, функциональным способом визуализации, продемонстрировала сравнительно высокую точность (83%) в определении уровня

поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (N_1/N_2). Изучение результатов сцинтиграфии с каждым из указанных радиофармпрепаратов (РФП) в отдельности не выявило существенных различий в информативности. С учетом этого, нами была выдвинута гипотеза о том, что сцинтиграфия с ^{99m}Tc -технетрилом (наиболее экономичным и доступным из двух РФП) может дополнить данные РКТ и существенно повысить точность стадирования в целом.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное исследование были включены данные 91 больного с клинико-рентгенологическими признаками немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2007 по 2012г. Среди них 65 мужчин и 26 женщин, в исследовании преобладали больные в возрасте от 51 до 60 лет. У 83 пациентов диагноз НМРЛ был подтвержден гистологически. Основными критериями включения в исследование были: 1) рентгенологический диагноз НМРЛ; 2) клиническая стадия заболевания IA-IIВ; 3) отсутствие предшествующей противоопухолевой терапии; 4) потенциальная операбельность больного.

В алгоритм предоперационного обследования, помимо рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной (ОФЭКТ) томографии входили: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, общеклинический лабораторный минимум, фибробронхоскопия, исследование функции внешнего дыхания, УЗИ-исследование органов брюшной полости, остеосцинтиграфия, МРТ головного мозга. Для радионуклидной визуализации НМРЛ использовался туморотропный радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc -технетрил, который представляет собой катионный комплекс, меченный ^{99m}Tc с средней энергией гамма-квантов равной 140 кэВ. Приготовление и введение указанного РФП осуществлялась согласно рекомендациям производителей: внутривенное введение раствора ^{99m}Tc -технетрила выполнялось за 10-15 мин. до начала ОФЭКТ. Процедура визуализации распределения туморотропного РФП производилась на однофотонном эмиссионном двухдетекторном компьютерном томографе Forte (Philips) с помощью высокоэнергетического коллиматора. Сбор информации осуществлялся при движении детекторов по 360° (180° на каждый детектор) эпипсоидной орбите с использованием следующих параметров: матрицы 64×64 , шага вращения - 6° , время сбора информации для каждой проекции 30 сек. Сбор информации о распределении ^{99m}Tc -технетрила выполнялся по пику $140\text{кэВ} \pm 10\%$. Реконструкция и обработка полученных изображений проводилась на рабочей станции «Pegasys» с помощью Hanning-фильтра. Параметры фильтра подбирались индивидуально в процессе анализа реконструированного изображения. Толщина восстановленных поперечных

срезов колебалась от 2 до 4 пикселей. Оценка изображений включала в себя изучение поперечных, сагитальных, коронарных и восстановленных трехмерных изображений. Описание результатов ОФЭКТ выполнялось двумя независимыми специалистами в области ядерной медицины без учета результатов рентгенологического обследования. При анализе данных ОФЭКТ использовались следующие диагностические критерии: наличие или отсутствие гиперфиксации РФП в проекции первичного патологического очага в легком, а также, наличие или отсутствие очагов патологической гиперфиксации РФП в проекции регионарных лимфоузлов. Кроме того, у пациентов, имеющих скинтиграфические признаки поражения регионарных лимфоузлов, выявленные изменения, в обязательном порядке, классифицировались в соответствии с системой TNM 6-го пересмотра (2003) как N1 или N2 поражение. При наличии разногласий в интерпретации полученных изображений окончательное заключение выносилось после совместного обсуждения и достижения согласованного решения.

Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки выполнялась на спиральном 64-срезовом РКТ аппарате Brilliance (Philips), с толщиной среза 1,5мм. Исследование проводилось натошак, в положении лежа на спине, после внутривенного болюсного введения неионизирующего контрастного вещества («Ультравист» 80 мл со скоростью 3 мл в секунду) с отдельным использованием окна для легочной паренхимы и органов средостения (фильтр стандарт В). Напряжение на рентгеновской трубке составило 120 кВ. Анализ изображений осуществлялся опытными специалистами-рентгенологами. Увеличение наименьшего размера регионарного лимфоузла более 1 см включительно рассматривалось в качестве основного рентгенологического признака их поражения [7].

После завершения обследования 89 из 91 больного были подвергнуты хирургическому вмешательству. Основная масса операций, представляла собой, как правило, лоб- или пневмонэктомию с ипсилатеральной систематической лимфодиссекцией. В случае выявления нерезектабельной опухоли производилась биопсия первичного очага и всех доступных групп регионарных лимфатических узлов. В двух случаях в ходе проведения антибиотикотерапии был отмечен практически полный регресс изменений в легком, что было расценено как явления пневмонии. Все удаленные в ходе оперативного вмешательства лимфатические узлы маркировались интраоперационно, согласно классификации, предложенной Mountain и Dresler в 1997г. [8].

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета анализа Microsoft Excel 2010, а также Statsoft Inc. Statistica 6.0.

При анализе значимости различий между диагностическими показателями разных методов применялся критерий Стьюдента (t). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании данных гистологического исследования удаленного операционного материала у 83 из 91 пациента выявлен НМРЛ (в 44 случаях плоскоклеточный рак, у 20 – аденокарцинома, у 2-х пациентов – низкодифференцированный рак). Также в указанной группе были получены достаточно редкие гистотипы опухолей, такие как перстневидно-, гигантоклеточные и плеоморфные карциномы. Согласно клинко-анатомической форме в группе выявлено 50 периферических раков и 33 центральных. Среди 8 больных с доброкачественными образованиями было отмечено 2 туберкулезных очага, 2 абсцесса легкого, 2 бактериальных пневмонии и 1 грибковая, а также 1 локальный пневмофиброз.

По данным гистологического исследования метастатическое поражение корня легкого (либо внутрилегочных) лимфатических узлов (ЛУ) выявлены в 12 (14,4%) случаях. Кроме того, лимфатические коллекторы средостения были поражены у 23 (27,7%) больных. У 48 (57,9%) пациентов опухолевого поражения регионарных лимфоузлов выявлено не было. У больных плоскоклеточным раком было отмечено 6 случаев поражения ЛУ корня легкого и 13 – лимфоузлов средостения. Среди больных с аденокарциномой лимфатические узлы корня оказались вовлеченными у четырех, а ЛУ средостения – у 8 пациентов.

В отношении первичного очага чувствительность и точность для РКТ составили 100% и 90% соответственно. Показатель специфичности в данной группе оценить не представлялось возможным, что связано с отсутствием истинно отрицательных результатов РКТ. Данный факт в свою очередь вызван наличием специфического критерия включения в исследование – рентгенологическими признаками НМРЛ у всех больных. Для ОФЭКТ были выявлены следующие показатели диагностической ценности в отношении первичного очага чувствительность 89%, специфичность 50%, и точность – 85%. Полученные цифры соответствуют данным литературы о том, что в настоящее время ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом не может использоваться как метод, позволяющий достоверно подтверждать диагноз НМРЛ [9, 10, 14].

Сравнение диагностической ценности РКТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом в отношении определения уровня поражения регионарных лимфатических узлов представлено в таблице 1:

Таблица 1. Сравнение диагностической ценности РКТ и ОФЭКТ

Название метода	Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПО	ПЦОО
РКТ	59,26%	53,57%	55,42%	38,09%	73,17%
ОФЭКТ	68,96%	59,25%	62,65%	47,62%	78,05%

Согласно приведенным цифрам, было выявлено различие в пользу однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, однако оно не было статистически достоверным ($p > 0,05$).

Несмотря на полученную большую информативность ОФЭКТ в сравнении с рентгеновской компьютерной томографией, абсолютные показатели диагностической ценности сцинтиграфии были по-прежнему недостаточно высоки. Нами была предпринята попытка изучения имеющегося материала с целью выявления возможной причины получения ложных результатов, а также поиска новых подходов к трактовке результатов РКТ и ОФЭКТ.

При изучении указанных методов в качестве одного инструмента диагностики мы рассмотрели 4 возможных модели для ситуации, когда данные исследований разнятся между собой. Для этого использовалось 2 модели, приведенные ниже.

Согласно модели I определение уровня поражения регионарных лимфатических узлов происходило следующим образом: при наличии двух различающихся показаний РКТ и ОФЭКТ (например, N1 и N2 соответственно), выбирался наивысший уровень поражения (в указанном примере – N2). Говоря иначе, положительный ответ единого метода выставлялся в случае наличия изменений в той или иной группе ЛУ по данным хотя бы одного их исследований (РКТ или ОФЭКТ). Кроме того, при расчетах применялась схема, при которой недооценка N-стадии методом расценивалась как ложноотрицательный, в то же время, переоценка трактовалась как ложноположительный результат. Совпадение ответов интерпретировалось как истинно положительное, либо истинно отрицательное заключение. Модель I была разработана с целью получения максимальной чувствительности. Показатели диагностической ценности метода РКТ-ОФЭКТ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Информативность метода РКТ-ОФЭКТ при выявлении уровня поражения регионарных ЛУ (Модель I)

Уровень поражения	Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПО*	ПЦОО
-------------------	------------------	---------------	----------	-------	------

регионарных ЛУ	88%	43,10%	56,62%	40%	89,28%
----------------	-----	--------	--------	-----	--------

* ПЦПО – предположительная ценность положительного ответа

ПЦОО – предположительная ценность отрицательного ответа

По данным таблицы 2, при данной модели метод РКТ-ОФЭКТ демонстрирует высокую чувствительность (88%) и предположительную ценность отрицательного ответа (89,28%). Данные значения чувствительности, свою очередь также превосходят аналогичный показатель для рентгеновской компьютерной томографии ($p=0,0433$). Необходимо также отметить, что при полном отсутствии изменений в регионарных лимфоузлах по результатам обоих методов чувствительность составила 94%.

Согласно модели II определение уровня поражения регионарных лимфатических узлов происходило следующим образом: при получении различающихся между собой заключений РКТ и ОФЭКТ (например, N2 и N1) в качестве ответа единого метода нами избирался наименьший (в данном примере – N1). То есть, для положительного ответа единого метода о поражении той или иной группы ЛУ необходимо было подтверждение изменений обоими методами (РКТ и ОФЭКТ). Алгоритм разделения ответов на истинные и ложные был аналогичен таковому при модели I. Модель II была разработана с целью максимально возможного повышения специфичности РКТ-ОФЭКТ. Диагностические свойства единого метода при этой модели представлены в таблице 3.

Таблица 3. Информативность метода РКТ-ОФЭКТ при выявлении уровня поражения регионарных ЛУ (Модель II)

Уровень поражения регионарных ЛУ	Чувствительность	Специфичность	Точность	ПЦПО	ПЦОО
регионарных ЛУ	46,66%	69,81%	61,44%	46,67%	69,81%

Несмотря на вышеуказанную ориентацию модели II (специфичность) высоких значений данного показателя получено не было. Кроме того, указанное значение (69,81%), хоть и превосходило таковое для РКТ, однако данное различие было статистически недостоверным ($p=0,1227$).

В поисках путей повышения специфичности единого исследования мы попытались проанализировать причину появления столь большого количества ложноположительных результатов. Согласно РКТ и рентгенографии органов грудной клетки в группе

ложноположительных (РКТ-ОФЭКТ) результатов доля больных с обструктивными пневмониями и ателектазами составила 65,21% (15 из 23), в то время как в остальной группе – 31,67% (19 из 60), $p < 0,05$.

Учитывая выявленную закономерность, дальнейший анализ проводился с исключением из изучаемой когорты 34 больных с вышеуказанными рентгенологическими находками. Общее число больных составило 49 человек. При модели I (т.е. при наличии изменений в лимфоузлах по данным хотя бы одного из исследований) чувствительность единого метода достигла значения 92,3%. С другой стороны, при модели II (т.е. в случае, когда изменения в ЛУ подтверждались данными обоих методов) специфичность составила 88%.

Таким образом, согласно данным, полученным в ходе нашего исследования, комбинация методов РКТ и ОФЭКТ позволяет достичь чувствительности 88-94% при определении уровня поражения лимфатических узлов средостения. Это означает, что в случае, если по результатам обоих исследований не получено данных за поражение лимфоузлов средостения, больной может быть подвергнут хирургическому лечению с низкой вероятностью недооценки распространенности. В то же время при наличии поражения лимфатических узлов средостения согласно результатам хотя бы одного исследования (РКТ или ОФЭКТ) в сочетании с выявлением рентгенологических признаков ателектазов и/или обструктивной пневмонии стадирование следует производить при помощи методов, обладающих большей специфичностью (медиастиноскопия или видеоторакоскопия). Специфичность 88% (мод. II) позволяет утверждать, что подтверждение изменений в лимфоколлекторах уровня N_2 *обоими* вышеуказанными методами и отсутствии ателектазов и/или обструктивной пневмонии на РКТ больного не следует подвергать операции в качестве самостоятельного вида лечения.

Подытоживая вышесказанное, следует отметить, что однофотонная эмиссионная компьютерная томография, по итогам проведенного исследования, представляет собой эффективный неинвазивный метод стадирования, приобретающий особую ценность в сочетании с данными РКТ. Это позволяет утверждать, что наибольшую информативность в определении уровня поражения регионарных ЛУ в будущем могут сыграть комбинированные РКТ-ОФЭКТ аппараты, позволяющие добиться более высокой точности в определении топографии пораженных лимфатических узлов.

Список литературы

1. Канаев С.В., Новиков С.Н., Бейнусов Д.С., Гиршович М.М., Левченко Е.В., Барчук А.С., Семенов И.И., Жукова Л.А., Мацко Д.Е. Опыт использования одновременной двухизотопной эмиссионной компьютерной томографии с Tc^{99m}-технетрилом и Ga⁶⁷-цитратом при обследовании больных немелкоклеточным раком легкого // Вопросы онкологии. – 2012. – Т.58. – №3. – С. 346-351
2. Левченко Е.В. Проблемы стадирования и оценки эффективности лечения НМРЛ. // Практическая онкология. – 2006. – Т.7. – №3. – С. 138-144.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 660 с.
4. Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) // М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина, редакция русского перевода. - 2010. – С. 156
5. [Alongi F.](#), [Ragusa P.](#), [Montemaggi P.](#), Bona C.M. Combining independent studies of diagnostic fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and computed tomography in mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer // [Tumori](#). – 2006. Vol. 92, № 4. – P. 327-333.
6. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // CA: a cancer journal for clinicians. – 2011. Vol. 61, №2. – P. 134.
7. de Langen A.J., [Raijmakers P.](#), [Riphagen I.](#), [Paul M.A.](#), Hoekstra O.S. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis // European journal of cardio-thoracic surgery. – 2006. Vol. 29, №1. – P. 26-29.
8. [Mountain C.F.](#), [Dresler C.M.](#) Regional lymph node classification for lung cancer staging // [Chest](#). – 1997. Vol. 111, № 6. – P. 1718-1723
9. Nikoletic K., [Lucic S.](#), [Peter A.](#), [Kolarov V.](#), [Zeravica R.](#), Srbovan D. Lung 99mTc-MIBI scintigraphy: impact on diagnosis of solitary pulmonary nodule // [Bosnian journal of basic medical sciences](#). – 2011. Vol. 11, № 3. – P. 174-179.
10. Santini M., [Fiorello A.](#), [Mansi L.](#), [Rambaldi P.F.](#), [Viciodini G.](#), [Busiello L.](#), [Messina G.](#), Nargi P. The role of technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile in the

detection of neoplastic lung lesions // [European journal of cardio-thoracic surgery](#). – 2009. Vol. 35, № 2. – P. 325-331.

11. Schillaci O. Single-photon emission computed tomography/computed tomography in lung cancer and malignant lymphoma // [Seminars in nuclear medicine](#). – 2006. Vol. 36, № 4. – P. 275-285.
12. Shah A.A., [Berry M.F.](#), [Tzao C.](#), [Gandhi M.](#), [Worni M.](#), [Pietrobon R.](#), D'Amico T.A. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer // *The Annals of thoracic surgery*. – 2012. Vol. 93, № 6. P. – 1807-1812.
13. [Silvestri G.A.](#), [Gould M.K.](#), [Margolis M.L.](#), [Tanoue L.T.](#), [McCrory D.](#), [Toloza E.](#), [Detterbeck F.](#) Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition) // [Chest](#). – 2007. Vol. 132, (3 Suppl.). – P. 178S-201S.
14. Spanu A., [Schillaci O.](#), [Pirina P.](#), [Arru A.](#), [Madeddu G.](#), [Chessa F.](#), [Marongiu P.](#), [Solinas M.E.](#), Madeddu G. 99mTc-tetrofosmin SPECT in solitary pulmonary nodule evaluation // [Oncology reports](#). – 2006. Vol. 16, № 4. – P. 763-769.
15. Staples C., Müller N., Miller R., Evans K., Nelems B. Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy // *Radiology*. – 1988. – Vol. 167, № 2. – P. 367-372.
16. [De Wever W.](#), [Ceyssens S.](#), [Mortelmans L.](#), [Stroobants S.](#), [Marchal G.](#), [Bogaert J.](#), Verschakelen J.A. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT // [European radiology](#). – 2007. Vol. 17, № 1. – P. 23-32.
17. White P., Adams H., Crane M., [Butchart E.](#) Preoperative staging of carcinoma of the bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumours? // *Thorax*. – 1994. – Vol. 49(10). – P. 951-957.