

ОПТИМИЗАЦИЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{18}F -ФДГ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

УДК 616.24-006-073.756.8

Поступила 18.10.2011 г.



А.М. Гранов, д.м.н., профессор, академик РАМН, директор¹;
Л.А. Тютин, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе¹;
М.С. Тлостанова, к.м.н., врач-радиолог, старший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии¹;
А.О. Аветисян, к.м.н., зав. отделением дифференциальной диагностики и торакальной хирургии²;
Д.В. Рыжкова, д.м.н., зам. директора по образовательной деятельности¹

¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, 197758, Ленинградская ул., 70;

²Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, 191036, Лиговский проспект, 2/4

Цель исследования — повысить эффективность применения позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике рака легкого и неопухолевых заболеваний путем оптимизации количественной обработки полученных данных.

Материалы и методы. Проанализированы данные ПЭТ у 347 больных с очаговыми или инфильтративными изменениями в легких. Количественная обработка результатов включала измерение скintiграфического размера патологического очага, расчет показателей SUV и SUV/размер. Диагностическая ценность указанных критериев показана с учетом и без учета размера выявленных очагов.

Результаты. У 273 из 347 больных различными заболеваниями бронхолегочной системы при ПЭТ-исследовании выявлены очаги патологического накопления радиофармпрепарата. У всех пациентов с очаговым гиперметаболизмом глюкозы определены количественные критерии (SUV и SUV/размер), характеризующие уровень метаболической активности. Проведен сравнительный анализ чувствительности и специфичности ПЭТ в дифференциальной диагностике рака легкого и неопухолевых заболеваний с учетом и без учета размера патологического очага.

Заключение. Пороговые уровни SUV и SUV/размер, оцененные с учетом размера патологического очага, существенно увеличивают возможности ПЭТ в разграничении злокачественного и неопухолевого процессов в легком.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, ^{18}F -ФДГ, рак легкого, SUV, SUV/размер.

English

Optimization of quantitative processing data of positron emission tomography with ^{18}F -FDG in patients with lung cancer

A.M. Granov, D.Med.Sc., Professor, Academician of the RAMS, Director¹;
L.A. Tyutin, D.Med.Sc., Professor, Deputy Director on Scientific Work¹;
M.S. Tlostanova, PhD, Radiologist, Senior Research Worker of the Department of Positron Emission Tomography¹;
A.O. Avetisyan, PhD, Head of the Department of Differential Diagnostics and Thoracic Surgery²;
D.V. Ryzhkova, D.Med.Sc., Deputy Director of Educational Activities¹

¹Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Leningradskaya St., 70, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758;

²Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Ligovsky Avenue, 2/4, Saint Petersburg, Russian Federation, 191036

The aim of the investigation is to increase efficiency of positron emission tomography (PET) with ^{18}F -FDG in differential diagnostics of lung cancer and non-neoplastic diseases by means of quantitative processing data optimization.

Materials and methods. PET findings of 347 patients with focal or infiltrative changes in the lungs were studied. Quantitative processing of the findings included the measurement of scintiographic size of the focus, SUV index calculations and SUV/size. Diagnostic value of the indicated criteria was assessed with and without regard to the size of the revealed foci.

Для контактов: Тлостанова Марина Сергеевна, тел. раб. 8(812)596-66-49, тел. моб. +7 911-970-49-22; e-mail: lipex69@yandex.ru

Results. PET examination revealed the foci of abnormal accumulation of radiopharmaceuticals in 273 of 347 patients with various bronchopulmonary diseases. Quantitative criteria (SUV and SUV/size) characterizing the metabolic activity rate were determined in all patients with focal glucose hypermetabolism. The comparative analysis of PET sensitivity and specificity in differential diagnostics of lung cancer and nonneoplastic conditions with or without regard to the size of the revealed foci was carried out.

Conclusion. Threshold points of SUV and SUV/size assessed with regard to pathologic focus size significantly increase PET possibilities in differentiating malignant and nonneoplastic process in the lung.

Key words: positron emission tomography, ^{18}F -FDG, lung cancer, SUV, SUV/size.

Широкое использование в клинической практике современных методов лучевой диагностики увеличило частоту выявления образований в легких, в том числе рака легкого (РЛ), на ранних стадиях заболевания [1–5]. Однако визуализация очага при рентгенологическом исследовании далеко не всегда решает проблему идентификации характера патологического процесса. Многие задачи дифференциальной диагностики успешно решаются с помощью различных видов биопсий. В тех случаях, когда получение гистологического материала затруднено, нередко прибегают к динамическому наблюдению за пациентом и/или терапии «ex juvantibus» [2, 6]. Следует отметить, что в настоящее время данный способ дифференциальной диагностики все чаще признается малоэффективным. Это связано с тем, что в результате потери времени выполнение радикального лечения при прогрессировании заболевания становится невозможным [7, 8]. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в современной клинике наряду с другими методами лучевой визуализации успешно используется для выявления РЛ. Технология позволяет с высокой точностью определить злокачественные новообразования и большинство доброкачественных опухолей легкого, тем самым ограничить применение инвазивных методов диагностики, а в ряде случаев избежать ненужного оперативного вмешательства [9–11]. Вместе с тем сохраняющиеся трудности дифференциальной диагностики, связанные с локальным увеличением гликолиза при РЛ и некоторых неопухолевых заболеваниях (НЗ), обуславливают поиск новых способов обработки данных ПЭТ. В последние годы исследователи изучают различные методологические аспекты метода, внедряют новые количественные критерии, альтернативные простому расчету стандартизованного показателя захвата ^{18}F -ФДГ [11–14].

Предпосылками для нашей исследовательской работы послужил собственный опыт применения ПЭТ для дифференциальной диагностики РЛ и НЗ, а также данные группы авторов из США, которые так же, как и мы, установили повышение уровня стандартизованного показателя захвата — Standardized Uptake Value (SUV) — у больных РЛ и НЗ по мере увеличения размера очага гиперметаболизма глюкозы [15]. Обнаруженная взаимосвязь стала основополагающей во внедрении нового критерия количественного анализа данных ПЭТ — SUV/размер.

Цель исследования — повысить эффективность применения позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике рака легких и неопухолевых заболеваний путем оптимизации количественной обработки полученных данных.

Материалы и методы. Проанализированы данные ПЭТ у 347 больных с очаговым и/или инфильтративным поражением легких. Распределение больных в зависимости от морфологического диагноза выглядело следующим образом.

Злокачественные опухоли — 189, из них плоскоклеточный рак — 99, аденокарцинома — 49, бронхиоальвеолярный рак (БАР) — 15, мелкоклеточный рак — 19, крупноклеточный рак — 2, мукоэпидермоидный рак — 1, карциноид — 4.

Доброкачественные опухоли — 65, из них хондрогамартома — 60, гемангиоэпителиома — 3, ангиолейомиома — 1, невринома — 1.

Неопухолевые заболевания — 93, из них саркоидоз — 7, туберкулез — 46, острая пневмония — 4, хроническая (карнифицирующая) пневмония — 2, гранулематоз Вегенера — 2.

Основную группу обследованных больных осуществляли пациенты с аденокарциномой легкого, плоскоклеточным раком, туберкулезом и хондрогамартомами.

Во всех случаях проведению позитронной томографии предшествовало выполнение полного клинико-лучевого обследования, которое включало лабораторную диагностику, бронхоскопию, флюорографию или рентгенографию легких, а также рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости. Полученные данные подтверждались результатами морфологического анализа или динамическим наблюдением, которое заключалось в выполнении повторных КТ- и ПЭТ-исследований.

Позитронную томографию всем пациентам осуществляли по стандартному протоколу, который включал проведение последовательного сканирования шеи, грудной клетки, брюшной полости, таза через $112,69 \pm 1,96$ мин после введения радиофармпрепарата (РФП).

Обработку полученных данных осуществляли путем определения наибольшего размера очага гиперфиксации РФП и расчета максимального значения SUV. Вычисление SUV производилось программным комплексом автоматически в специализированной программе ROI с учетом показателей физического полураспада радионуклида по формуле:

$$SUV = \frac{[\text{концентрация радиоактивности РФП в зоне интереса (МБк/г) в зоне интереса (МБк/г)}]}{[\text{введенная активность РФП (МБк) / масса тела (г)}]}$$

Расчет критерия SUV/размер заключался в вычислении соотношения между максимальным значением SUV в патологическом очаге и его скинтиграфическим размером.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета MedCalc 11.0.1 for Windows, используя методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Обработка данных для выявления пороговых значений SUV и критерия SUV/размер, а также оценки чувствительности и специфичности ПЭТ проводилась с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic), который заключался в построении характеристической кривой. Эта кривая отражает результаты бинарной классификации, при которой модель предсказывает вероятность того, что наблюдение относится к одному из двух классов.

Результаты и обсуждение. При визуальном анализе данных ПЭТ гиперметаболизм глюкозы очагового характера был зарегистрирован у 274 из 347 обследованных больных. В 188 из 189 случаев повышенное накопление РФП было обусловлено наличием злокачественного новообразования. У одного больного с карциномой низкой степени злокачественности получен ложноотрицательный результат. Кроме того, патологический захват РФП наблюдался у одной пациентки с доброкачественной опухолью. Приоритетное значение в повышении гликолиза в этом случае, по видимому, имел высокий пролиферативный индекс опухолевых клеток. У 85 из 93 больных НЗ патологический захват РФП был обусловлен воспалительным процессом. Основную группу среди этих пациентов составили пациенты с туберкулезом. В остальных случаях уровень метаболической активности в проекции изменений, обнаруженных при других методах лучевой визуализации, был таким же, как в интактной паренхиме легкого.

Выявленные очаги гиперметаболизма глюкозы имели различные форму, структуру и размеры. Максимальные их размеры варьировали от 1,0 до 6,0 см и составили в среднем $3,89 \pm 0,14$ см. Анализ средних значений максимальных SUV, а также SUV/размер у пациентов с РЛ и НЗ первоначально был произведен стандартно, без учета размера патологического очага: SUV при РЛ — $8,82 \pm 0,44$, при НЗ — $3,08 \pm 0,24$; SUV/размер при РЛ — $2,67 \pm 0,12$, при НЗ — $0,93 \pm 0,07$ ($p < 0,0001$).

Рассчитанные значения у больных РЛ были статистически значимо выше, чем у пациентов с НЗ.

По данным ROC-анализа, проведенного без учета размера патологического очага при использовании порогового значения $SUV > 4,3$, чувствительность ПЭТ в диагностике РЛ составила 75,5%, специфичность — 80,4%. При пороговом критерии $SUV/размер > 1,28$ чувствительность метода увеличилась до 83,3%, в то же время зарегистрировано незначительное снижение специфичности ПЭТ — до 76,7% (рис. 1).

Дальнейшая обработка результатов ПЭТ у больных РЛ и НЗ проводилась с учетом выявленной взаимосвязи между показателями SUV и SUV/размер, а также скинтиграфическим размером патологических очагов (рис. 2). Средние значения максимальных показателей SUV и SUV/размер, рассчитанные в условиях ранжирования данных в зависимости от размера патологического очага (табл. 1), у больных РЛ с любым размером опухолевого очага были статистически значимо выше, чем у пациентов с НЗ. Углубленный анализ приведенных данных показал, что у больных РЛ увеличение SUV от группы к группе было статистически значимо ($p < 0,05$), у пациентов с НЗ динамика значений SUV и SUV/размер относительно размера патологического очага была незначительна и разнонаправленна ($p > 0,05$).

Результаты ROC-анализа у больных РЛ и пациентов с НЗ, проведенного с учетом размера патологического очага (табл. 2), свидетельствуют, что при использовании их с коррекцией на размер очага чувствительность метода не различается и варьирует в пределах 71,4–82,8%. Специфичность ПЭТ при вычислении указанных параметров также не имеет существенных различий и определяется в пределах 83,3–100,0%. Однако во второй группе пациентов специфичность ПЭТ при вычислении критерия SUV/размер была все же несколько выше, чем при расчете значения SUV.

Полученные нами результаты согласуются с данными М. Khalaf с соавт. [15] лишь в части обнаружения статистической взаимосвязи между размером патологического очага и значениями SUV. Так, по данным авторов, при использовании порогового значения $SUV > 2,5$ и при размере патологических очагов от 1,1 до 2,0 см чувствительность и специфичность ПЭТ составляют 91 и 47%; от 2,1 до 3,0 см — 94 и 23%; более 3,0 см — 100 и 17% соответственно. Результаты нашей работы свидетельству-

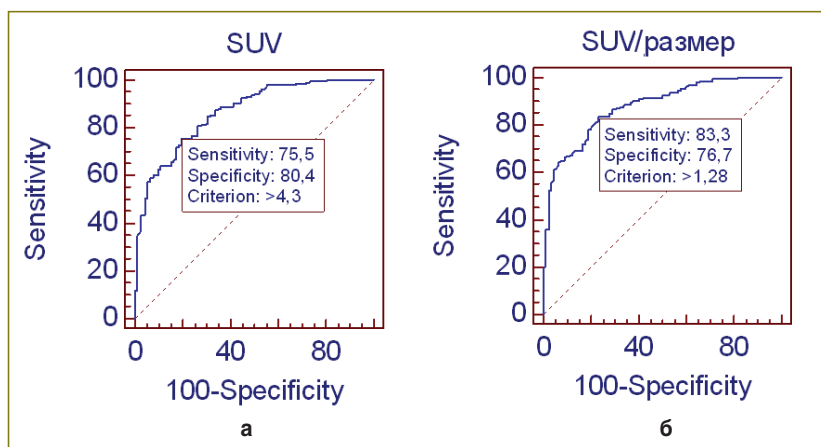


Рис. 1. Чувствительность, специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике РЛ при расчете максимального значения SUV без учета размера очага патологической гиперфиксации РФП (а) и критерия SUV/размер (б) ($p < 0,0001$)

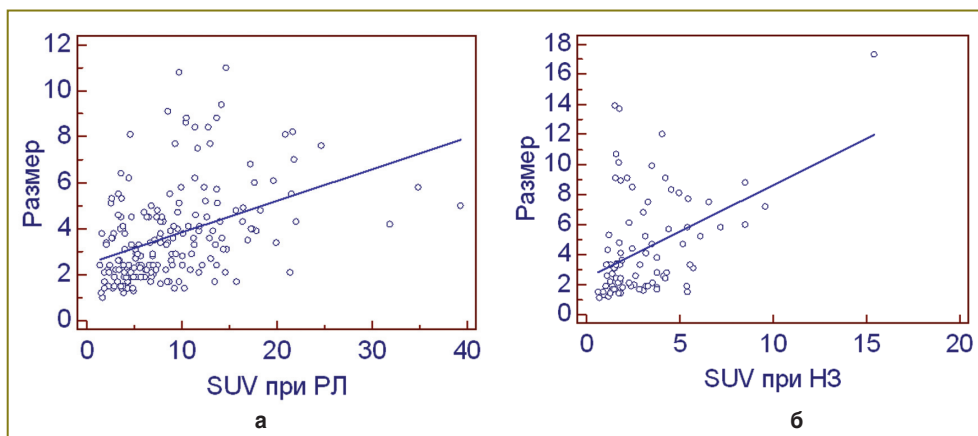


Рис. 2. Кривая регрессии между размером патологического очага и значением SUV: а — у больных РЛ ($r=0,42$; $p<0,0001$) и б — у пациентов с НЗ ($r=0,43$; $p<0,0001$)

Таблица 1

Средние значения максимальных показателей SUV и SUV/размер у больных РЛ и НЗ, рассчитанные с учетом размера патологического очага ($M\pm m$)

№ группы	Размер, см	SUV при РЛ	SUV при НЗ	p	SUV/размер при РЛ	SUV/размер при НЗ	p
1	1,0–2,0	5,54±0,53	2,20±0,25	<0,0001	3,40±0,32	1,36±0,14	<0,0001
2	2,1–3,0	6,93±0,55	2,68±0,34	<0,0001	2,89±0,25	1,00±0,12	<0,0001
3	3,1–4,0	8,80±0,82	2,50±0,48	<0,0001	2,51±0,22	0,75±0,15	<0,0001
4	4,1–5,0	11,46±1,53	2,72±0,51	0,0001	2,54±0,53	0,61±0,11	0,0002
5	5,1–6,0	11,92±2,33	5,15±0,93	0,0440	2,14±0,40	0,93±0,15	0,0422

Таблица 2

Пороговые значения показателей SUV и SUV/размер, а также чувствительность и специфичность ПЭТ в диагностике РЛ, рассчитанные с учетом размера патологического очага

№ группы	Показатели	Пороговое значение критерия	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
1	SUV	>3,3	75,7	85,2	<0,0001
	SUV/размер	>1,91	81,1	85,2	<0,0001
2	SUV	>4,3	75,5	94,4	<0,0001
	SUV/размер	>1,85	73,5	100,0	<0,0001
3	SUV	>4,8	82,5	83,3	<0,0001
	SUV/размер	>1,0	82,5	83,3	<0,0001
4	SUV	>5,16	82,8	100,0	<0,0001
	SUV/размер	>1,1	82,8	100,0	<0,0001
5	SUV	>8,5	71,4	100,0	0,0106
	SUV/размер	>1,42	71,4	100,0	0,0264

ют о более высоких показателях специфичности метода при условии повышения пороговых значений SUV по мере увеличения размера патологического очага. Так, при размерах образований от 1,0 до 6,0 см пороговые

уровни SUV, согласно нашим данным, варьируют от 3,3 до 8,5, при этом специфичность ПЭТ определяется в пределах 83,3–100,0%. На этом фоне тем более малооправданной выглядит попытка к снижению порогового показателя SUV с 2,5 до 1,8 при небольших (6–10 мм) размерах патологических очагов. По данным М. Khalaf с соавт., в этом случае специфичность ПЭТ снижается с 36 до 0% соответственно. На наш взгляд, использование порогового уровня SUV>2,5 как универсального значения для дифференциальной диагностики образований любого размера следует признать ошибочным приемом, который в значительной степени снижает информативность ПЭТ.

Заключение. Для повышения эффективности дифференциальной диагностики рака легких и неопухольных заболеваний методом позитронной эмиссионной томографии оценка уровня стандартизованного показателя захвата радиофармпрепарата должна производиться с учетом размера выявленного очага. При этом увеличение размера патологического очага сопряжено с повышением порогового уровня накопления глюкозы. Согласно нашим результатам, критерий SUV/размер может стать альтернативным общепринятому расчету максимального значения SUV.

Литература

1. Канеко М. Лучевая диагностика рака легкого. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина ПАМН 2004; 4: 61–62.

2. Ростовцев М.В., Важенин А.В., Лукин А.А. и др. К вопросу о роли компьютерной томографии в алгоритме диагностики рака легкого. Вестник рентгенологии и радиологии 2003; 1: 32–35.
3. Гамова Е.В., Нуднов Н.В. Периферический рак легкого в МР-изображении. Вестник рентгенологии и радиологии 2005; 4: 24–28.
4. Гамова Е.В., Нуднов Н.В. Возможности МРТ в дифференциальной диагностике периферического рака легкого и воспалительных заболеваний. Вестник рентгенологии и радиологии 2006; 4: 19–23.
5. Хоружик С.А., Богушевич Е.В., Спринджук М.В. и др. Компьютер-ассистированная диагностика узловых образований в легких. Вопросы онкологии 2011; 57(1): 25–35.
6. Нарукэ Ц. Торакоскопическая лобэктомия при раке легкого. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН 2004; 4: 69–73.
7. Харченко В.П., Черниченко Н.В., Гваришвили А.А. и др. Алгоритм инструментальной диагностики злокачественных новообразований легких. Вопросы онкологии 2009; 55(4): 459–462.
8. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. Скрининг рака легкого. Вопросы онкологии 2009; 55(1): 7–14.
9. Номори Х., Ватанабе К., Оцука Т. и др. Роль позитронной эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой в диагностике метастазов в лимфатические узлы и оценке опухолевой инвазии при аденокарциноме легкого клинической стадии T1N0M0. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН 2004; 4: 74–81.
10. Mavi A., Lakhani P., Hongming Z. Fluorodeoxyglucose-PET in characterizing solitary pulmonary nodules, assessing pleural diseases, and the initial staging, restaging, therapy planning, and monitoring response of lung cancer. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 1–21.
11. Cloran F.G., Banks K.P., Song W.S. et al. *Lung Cancer* 2009 Jun 24; 24(1): 65–68.
12. Chen C., Lee B., Yao W. Dual-Phase ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. *AJR* 2008; 191: 475–479.
13. Hashimoto Y., Tsujikawa T., Kondo C. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med* 2006 Mar; 47(3): 426–431.
14. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и др. Дифференциальная диагностика очаговых образований легких методом позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2010; 55: 46–57.
15. Khalaf M., Abdel-Nabi H., Baker J., Shao Y., Lamonica D., Gona J. Relation between nodule size and 18F-FDG-PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules. *J Hematol Oncol* 2008 Sep; 1: 13.

References

1. Kaneko M. *Vestn Ross Onkol Nauch Centra Im N.N. Blohina RAMN* 2004; 4: 61–62.
2. Rostovtsev M.V., Vazhenin A.V., Lukin A.A. et al. *Vestn Rentgenol Radiol* 2003; 1: 32–35.
3. Gamova E.V., Nudnov N.V. *Vestn Rentgenol Radiol* 2005; 4: 24–28.
4. Gamova E.V., Nudnov N.V. *Vestn Rentgenol Radiol* 2006; 4: 19–23.
5. Khoruzhik S.A., Bogushevich E.V., Sprindzhuk M.V. et al. *Vopr Onkol* 2011; 57(1): 25–35.
6. Naruke Ts. *Vestn Ross Onkol Nauch Centra Im N.N. Blohina RAMN* 2004; 4: 69–73.
7. Kharchenko V.P., Chernichenko N.V., Gvarishvili A.A. et al. *Vopr Onkol* 2009; 55(4): 459–462.
8. Barchuk A.A., Arsen'ev A.I., Levchenko E.V. *Vopr Onkol* 2009; 55(1): 7–14.
9. Nomori Kh., Vatanabe K., Otsuka T. et al. *Vestn Ross Onkol Nauch Centra Im N.N. Blohina RAMN* 2004; 4: 74–81.
10. Mavi A., Lakhani P., Hongming Z. Fluorodeoxyglucose-PET in characterizing solitary pulmonary nodules, assessing pleural diseases, and the initial staging, restaging, therapy planning, and monitoring response of lung cancer. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 1–21.
11. Cloran F.G., Banks K.P., Song W.S. et al. *Lung Cancer* 2009 Jun 24; 24(1): 65–68.
12. Chen C., Lee B., Yao W. Dual-Phase ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. *AJR* 2008; 191: 475–479.
13. Hashimoto Y., Tsujikawa T., Kondo C. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med* 2006 Mar; 47(3): 426–431.
14. Aslanidi I.P., Mukhortova O.V., Shurupova I.V. et al. *Med Radiol Radiac Bezop* 2010; 55: 46–57.
15. Khalaf M., Abdel-Nabi H., Baker J., Shao Y., Lamonica D., Gona J. Relation between nodule size and 18F-FDG-PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules. *J Hematol Oncol* 2008 Sep; 1: 13.