
*Л. А. Тютин, А. А. Станжевский, Н. А. Костеников, Д. В. Рыжкова,
М. С. Глостанова, Д. Б. Фрейдман, А. С. Арзуманов, А. В. Павловский*

РОЛЬ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ¹⁸F-2-ДЕЗОКСИ-D-ГЛЮКОЗОЙ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

*Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ РФ,
Санкт-Петербург*

В работе изучалась возможность использования позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой для оценки эффективности лечения опухолей некоторых локализаций. Обследовано 112 больных с раком молочной и поджелудочной желез, а также со злокачественными новообразованиями головного мозга. Во всех случаях была проведена гистологическая верификация диагноза. Исследования выполняли на позитронных эмиссионных томографах «ECAT EXACT 47» и «ECAT EXACT HR+» фирмы «Siemens» (Германия). Для оценки полученных результатов вычисляли коэффициент дифференциального накопления радиофармпрепарата в опухоли/неизменной ткани. Проведено сопоставление полученных данных позитронной эмиссионной томографии с результатами гистологического анализа интраоперационного материала. Показана высокая информативность позитронной эмиссионной томографии для раннего определения эффективности проводимого лечения при всех исследованных локализациях первичной опухоли.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, ¹⁸F-ФДГ, эффективность лечения, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, опухоли головного мозга.

The paper considers the use of positron emission tomography with ¹⁸F-2-deoxyglucose to assess response of tumors of several sites. A total of 112 patients with breast, pancreas cancers and brain malignancies were examined. Diagnosis was verified histologically in all cases. Investigations were performed using ECAT EXACT 47 and ECAT EXACT HR+ positron emission tomographs. Coefficient of tumor/intact tissue radioactivity differential uptake was used to assess the response. PET findings were compared with results of histological study of intraoperative specimens. PET was demonstrated to be a highly informative in early assessment of response in all primary tumor sites studied.

Key words: positron emission tomography, ¹⁸F-FDG, response to treatment, breast cancer, pancreas cancer, brain tumors.

Оперативная оценка эффективности проводимого лечения злокачественных новообразований является чрезвычайно важной и актуальной проблемой клинической онкологии. Это связано с тем, что возможность быстрого и объективного контроля реакции опухоли на те или иные лечебные мероприятия позволяет своевременно вносить коррективы в лечение для повышения его эффективности. Известно, что широко распространенные современные методы лучевого исследования (ультразвуковое исследова-

ние – УЗИ, компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ), отражающие структурные изменения в тканях, не всегда позволяют объективно оценить ранний ответ опухоли на лечение. Это обусловлено тем, что функциональные изменения всегда предшествуют структурным. В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется радионуклидным методам визуализации, позволяющим судить о метаболических изменениях в опухоли в процессе лечения. Наиболее информативным методом радионуклидной диагностики является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), с помощью которой удается получать уникальную информацию о физиологических и биохимических процессах на клеточном и молекулярном уровнях, необходимую не только для ран-

него выявления опухолей, но и для оперативного контроля за эффективностью лечения [2; 3].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что особое внимание в последние годы уделяется изучению возможностей использования ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (2-фтор-2-деокси-D-глюкоза, меченная ^{18}F – ^{18}F -ФДГ) для быстрой оценки реакции опухоли на различные воздействия. Так, исследования, проведенные I. C. Smith [12] на материале 11 больных раком молочной железы (РМЖ), показали, что ПЭТ выявляет достоверное снижение накопления радиофармпрепарата (РФП) в области первичного очага и регионарных лимфоузлов уже после первого курса неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ). Данные маммографии и УЗИ у этих же больных не позволили выявить положительной динамики. При этом результаты ПЭТ находились в прямой корреляции с данными гистологического анализа интраоперационного материала. Сходные результаты приведены и в других сообщениях [3; 4; 10; 13].

В сообщениях R. J. Hagge, M. J. Reinhardt, S. Goldman показана высокая эффективность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении продолженного роста злокачественных новообразований головного мозга [5; 6; 7; 8]. Эти данные имеют наибольшее значение в ранние сроки после оперативного вмешательства, когда дифференциальная диагностика между опухолью и послеоперационными изменениями по данным других методов лучевого исследования вызывает большие сложности [9; 11].

Однако следует отметить, что информационный массив работ, посвященных ранней оценке эффективности лечения злокачественной опухоли, в настоящее время относительно невелик. Данные большинства исследователей, как правило, основываются на результатах единичных верифицированных наблюдений. В связи с этим отсутствует достоверная корреляция данных ПЭТ и результатов гистологического анализа. Практически отсутствуют сообщения о роли ПЭТ в раннем мониторинге опухолей некоторых локализаций, в частности при регионарной химиотерапии рака поджелудочной железы (РПЖ) [1].

Целью данного исследования являлось изучение возможностей использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки эффективности лечения опухолей различных локализаций.

Материалы и методы

В основу исследования положены результаты ПЭТ, выполненной в динамике 112 больным с опухолями различной локализации. Распределение больных по диагнозу, а также данные об объеме проведенной ПЭТ представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Распределение пациентов по диагнозу и объему выполненных исследований методом ПЭТ

Нозологическая форма	Число больных		Число ПЭТ	
	абс.	%	абс.	%
РМЖ	24	21,4	48	25,5
РПЖ	40	35,7	80	42,6
Злокачественные опухоли головного мозга	48	42,9	60	31,9
Всего	112	100	188	100

Как видно из этой таблицы, ПЭТ выполняли больным РМЖ и РПЖ, а также злокачественными новообразованиями головного мозга – всего 188 исследований.

Возраст обследованных варьировал от 27 до 64 лет. У всех пациентов диагноз был подтвержден данными пункционной биопсии или результатами трепанобиопсии и гистологического исследования интраоперационного материала. Кроме того, результаты ПЭТ сравнивали с данными других методов лучевой диагностики в зависимости от локализации первичного опухолевого очага и метастазов (УЗИ, маммографии, МРТ, КТ).

У 64 больных исследования выполняли в режиме «Whole body». ^{18}F -ФДГ вводили внутривенно медленно в дозе 370–420 МБк в зависимости от площади поверхности тела пациента. Исследования проводили натошак (голодание не менее 6 ч), с водной нагрузкой (0,8–1,0 л воды перорально в течение 1 ч после введения РФП) с целью снижения уровня фоновой активности. Сканирование всего тела начинали через 70–90 мин после введения РФП. Время сбора данных составляло 40–60 мин в зависимости от размеров исследуемой зоны и роста пациента (7–10 мин на одну анатомическую зону). Обработка данных включала стандартную реконструкцию (Zoom 1,5, Hanning-фильтр 0,5). Оценка полученных изображений осуществляли по срезам толщиной 0,675 см в трех проекциях.

У 48 пациентов с объемными образованиями головного мозга выполняли 20-минутное статическое сканирование головного мозга. ^{18}F -ФДГ вводили внутривенно струйно в дозе 140–200 МБк в зависимости от площади поверхности тела пациента. Сканирование головного мозга начинали через 35 мин после введения РФП. Обработка данных включала стандартную реконструкцию (Zoom 2,5, Hanning-фильтр 0,5). Оценка полученных изображений осуществляли визуально по срезам толщиной 0,5 см в трех проекциях.

Для полуколичественной интерпретации полученных результатов определяли коэффициент дифференциального накопления (КДН) как соотношение накопленной радиоактивности в опухоли и в неизмененных тканях. У пациентов с опухолями головного мозга КДН рассчитывали как отношение радиоактивности, накопленной в опухоли, к среднему значению данного показателя во всей коре головного мозга. ПЭТ-критерием в оценке эффективности лечения являлись динамика КДН РФП в опухоли и в интактной ткани и размеров очага гиперфиксации.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica for Windows 95/NT, версия 577. Результаты представляли в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$) с использованием стандартного квадратического отклонения (σ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении выборки. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. Для некоторых пар протяженных переменных рассчитывали коэффициенты корреляции (r).

Результаты

Рак молочной железы

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ была выполнена 24 больным РМЖ. Во всех случаях исследования проводилось дважды: до начала

лечения и после 4 курсов неoadъювантной ПХТ. В зависимости от результатов гистологического исследования операционного материала все больные были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 12 пациенток, у которых при гистологическом анализе операционного материала, взятого из первичного очага, опухолевые клетки отсутствовали (так называемая V степень лечебного патоморфоза). 2-я группа состояла из 8 больных, у которых при гистологическом исследовании определялись опухолевые клетки, однако наблюдалось уменьшение их числа, выраженное в различной степени по сравнению с данными трепанобиопсии, выполненной до проведения лечения (патоморфоз II–IV степени). В 3-ю группу вошли 4 пациентки, у которых число опухолевых клеток в области первичного опухолевого очага не изменилось по сравнению с результатами гистологического исследования, проведенного до начала курса неoadъювантной ПХТ.

При ПЭТ, выполненной до начала неoadъювантной ПХТ, во всех наблюдениях первичная опухоль визуализировалась как очаг повышенного накопления РФП. При этом КДН во всех случаях превышал 2,0, а среднее его значение составляло $6,9 \pm 1,1$ (рис. 1. А, Б).

После проведения 4 курсов неoadъювантной ПХТ у всех пациенток 1-й группы установлено отсутствие накопления РФП в проекции опухолевого очага, что свидетельствовало о полном подавлении метаболической активности опухоли (рис. 1. В, Г). У всех больных 2-й группы при ПЭТ отмечались уменьшение опухолевого очага в размерах и снижение накопления глюкозы в его проекции, выраженные в различной степени, что расценивалось как частичная регрессия опухоли. При этом в среднем отмечалось снижение КДН на $2,6 \pm 0,9$. У пациенток

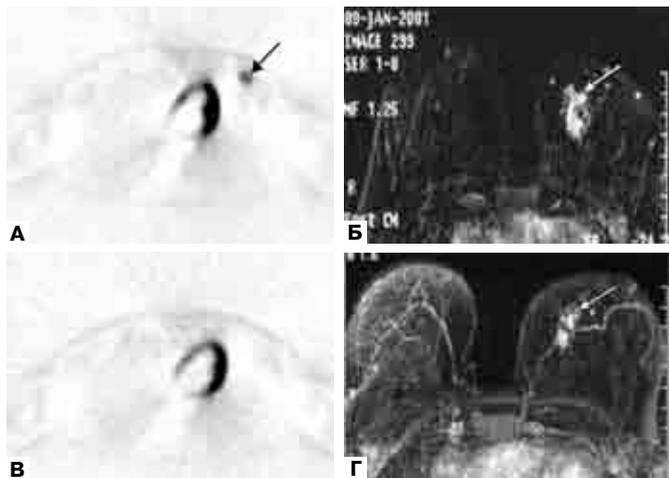


Рисунок 1. Результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и МРТ у больной РМЖ до и после лечения.

По данным ПЭТ у больной РМЖ после неoadъювантной ПХТ в области первичного очага отмечается отсутствие накопления РФП, что свидетельствует о полном подавлении метаболизма опухолевых клеток. По результатам МРТ отмечается положительная динамика, однако сохраняется небольшой участок патологической интенсивности сигнала.

- А.** – ПЭТ с ^{18}F -ФДГ до лечения.
Б. – ПЭТ с ^{18}F -ФДГ после лечения.
В. – МРТ до лечения.
Г. – МРТ после лечения.

3-й группы ПЭТ во всех случаях показала отсутствие изменений со стороны первичного опухолевого очага либо его увеличение. У всех пациенток этой группы данные ПЭТ находились в прямой корреляции с результатами других методов исследования (рентгеновской маммографии, УЗИ, МРТ), а также гистологического анализа интраоперационного материала.

Рак поджелудочной железы

Обследовано 40 больных РПЖ. Этим пациентам ПЭТ с ^{18}F -ФДГ проводили до и после 3–5 курсов терапии. Распределение больных РПЖ в зависимости от вида лечения и результатов ПЭТ показано в табл. 2. В зависимости от выбранной тактики лечения все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 27 больных, которым проводилась селективная химиоэмболизация. У 22 из 27 пациентов 1-й группы по данным ПЭТ отмечалось уменьшение максимального размера образования с $5,7 \pm 0,70$ до $4,6 \pm 0,69$ см и снижение КДН по отношению к ткани печени с $7,4 \pm 1,64$ до $3,8 \pm 1,06$, а также появление участков неравномерного распределения РФП в опухоли, что расценивалось как положительный эффект лечения (рис. 2). У 5 пациентов этой группы отмечалось увеличение размера опухоли с $6,0 \pm 0,85$ до $7,7 \pm 0,78$ см и повышение среднего значения КДН по отношению к ткани печени с $7,0 \pm 0,48$ до $8,6 \pm 0,54$, что расценивалось как отрицательный эффект и соответствовало данным пункционной биопсии или результатам анализа послеоперационного материала.

Во 2-ю группу были включены 13 больных, которым проводилась регионарная химиоэмболизация и регионарная химиоинфузия. У 7 из 13 больных по данным ПЭТ в проекции злокачественного новообразования отмечалось уменьшение размеров опухоли с $5,9 \pm 1,0$ до $4,4 \pm 0,9$ см и снижение КДН с $7,3 \pm 1,2$ до $3,5 \pm 1,0$ (рис. 3). У 6 из 13 пациентов определялось увеличение размера опухоли с $6,9 \pm 0,90$ до $8,1 \pm 0,83$ см и повышение среднего значения КДН по отношению к ткани печени с $7,1 \pm 0,64$ до $8,8 \pm 0,89$, что расценивалось как отрицательный эффект. Результаты ПЭТ совпадали с данными цитологического и гистологического исследований. По данным УЗИ, КТ и МРТ изменения в первичном опухолевом очаге у всех больных не наблюдались или были минимальными. Представленные данные позволяют сделать предположение о том, что использование регионарной химиоинфузии в комбинации с химиоэмболизацией не повышает эффективность лечения.

Т а б л и ц а 2

Результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в зависимости от вида лечения у больных РПЖ

Метод лечения	Число больных	Данные ПЭТ с ^{18}F -ФДГ			
		Положительная динамика		Отрицательная динамика	
		абс.	%	абс.	%
Регионарная химиоэмболизация	27	22	81,5	5	18,5
Регионарная химиоэмболизация и регионарная химиоинфузия	13	7	53,8	6	46,2

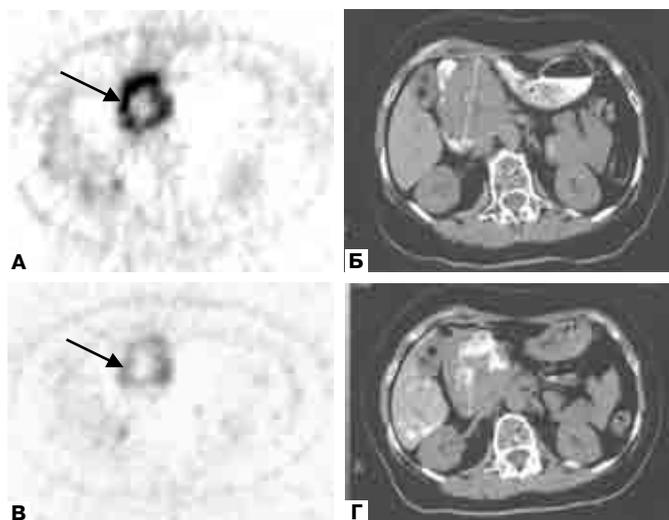


Рисунок 2. Результаты ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ и КТ у больной раком головки поджелудочной железы T4N0M0 до и после химиоэмболизации.

По данным ПЭТ после химиоэмболизации в области первичного очага отмечается снижение КДН, что свидетельствует о положительной динамике. По результатам КТ размеры патологического образования существенно не изменились.

- А.** – ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ до химиоэмболизации.
Б. – ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ после химиоэмболизации.
В. – КТ до химиоэмболизации.
Г. – КТ после химиоэмболизации.

Опухоли головного мозга

Обследовано 48 пациентов с продолженным ростом злокачественных опухолей головного мозга. Распределение этих больных по гистологическому типу опухоли представлено в табл. 3.

Как видно из этой таблицы, в основу исследования положены результаты ПЭТ у пациентов с менингосаркомой, глиобластомой и анапластической астроцитомой.

Во всех случаях ПЭТ выполнялась в послеоперационном периоде. При этом 12 больных данной группы были обследованы после хирургического и химиолучевого лечения. При лучевом лечении суммарная очаговая доза у этих пациентов составила 65–70 Гр.

У 47 из 48 больных с продолженным ростом злокачественных опухолей отношение опухоль/кора головного мозга для ¹⁸F-ФДГ было выше 0,9. Среднее значение КДН составило 2,10,34. У одного пациента с анапластической астроцитомой при ПЭТ был получен ложноотрицательный результат. Низ-

Таблица 3

Распределение пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга по гистологическому типу опухоли

Гистологический тип опухоли	Число больных	
	абс.	%
Менингосаркома	11	22,9
Глиобластома	17	35,4
Анапластическая астроцитомы	20	41,7
Всего	48	100

кий уровень захвата РФП в опухоли (КДН 0,5) в этом случае был обусловлен наличием сахарного диабета.

Все 12 пациентов, получивших химиотерапевтическое и лучевое лечение, были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 7 пациентов, у которых в процессе химиолучевого лечения наблюдалось достоверное (на 25–35%) уменьшение КДН (рис. 4). По данным других методов визуализации (КТ и МРТ) изменений размеров патологического образования после курса лучевого лечения у всех 7 пациентов не отмечалось. При наблюдении за больными этой группы в течение 12 мес умерли 2 из 7 пациентов.

Во 2-ю группу вошли 3 больных, у которых КДН опухоли/коры головного мозга после курса химиолучевого лечения не изменился. По данным КТ и МРТ у всех пациентов данной группы отмечалось увеличение размеров патологического образования. Два пациента умерли в течение 12 мес после окончания курса комбинированного лечения.

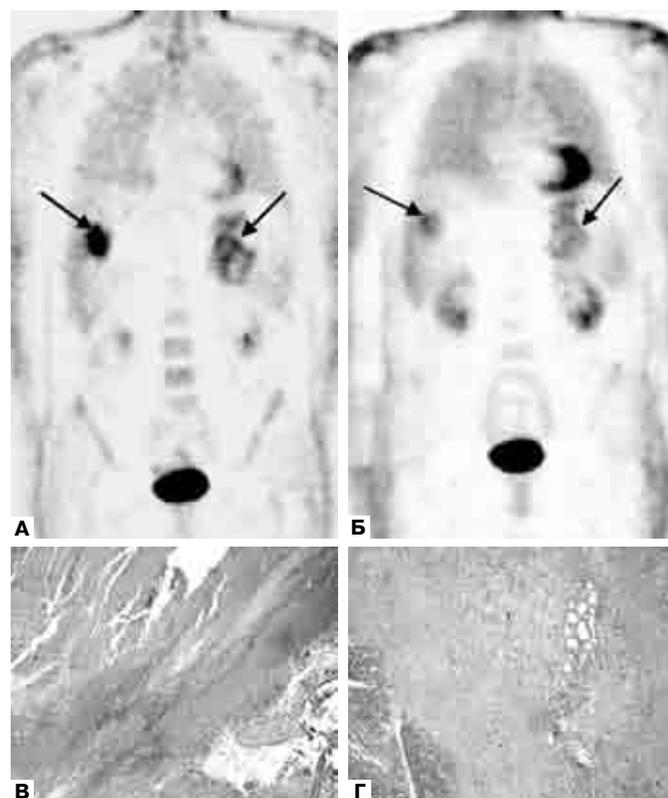


Рисунок 3. Результаты ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ до и после лечения и гистологического исследования после лечения у больной РПЖ с метастатическим поражением печени.

По данным ПЭТ после химиоэмболизации и регионарной химиоинфузии в области первичного очага отмечается снижение КДН, что свидетельствует о положительной динамике. На гистологических срезах – признаки некроза и лечебного патоморфоза.

- А.** – ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ до химиоэмболизации и регионарной химиоинфузии.
Б. – ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ после химиоэмболизации и регионарной химиоинфузии.
В. – Центр опухоли с признаками некроза после лечения (микрофотография).
Г. – Периферия опухоли с явлениями лечебного патоморфоза и уменьшением количества опухолевых клеток после лечения (микрофотография).

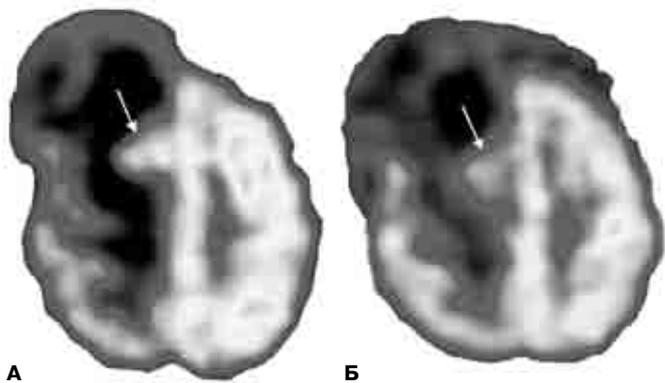


Рисунок 4. Результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациента с продолжительным ростом анапластической астроцитомы до и после курса полихимио- и лучевой терапии.

После окончания курса комбинированного лечения отмечается достоверное снижение КДН с 3,9 до 2,7, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

А. – До полихимио- и лучевой терапии.

Б. – После полихимио- и лучевой терапии.

В 3-ю группу больных были включены 2 пациента, у которых отмечалось увеличение КДН опухоли/коры головного мозга. КТ и МРТ также показали увеличение размеров патологического образования. Все пациенты этой группы умерли в течение 12 мес после химиолучевого лечения.

Обсуждение

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является принципиально новым методом лучевой визуализации, который позволяет не только определить наличие злокачественного новообразования, но и оценить его форму, размеры, структуру, а также степень распространенности опухолевого процесса в течение одного исследования. Особенностью данного метода является возможность вычисления КДН для анализа накопления РФП в опухоли по отношению к интактным тканям. Динамика значений КДН в процессе лечения отражает активность метаболических изменений в опухолевом очаге уже на ранних сроках терапии. Исследование выявило прямую зависимость между данными ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и результатами анализа морфологического материала у больных РМЖ и РПЖ. В связи с этим можно сделать вывод о том, что КДН опухоли/фона находится в прямой зависимости от количества и пролиферативной активности жизнеспособных злокачественных клеток в строме опухоли. Следует отметить, что полученные результаты соответствуют данным зарубежных авторов, которые также свидетельствуют о корреляции КДН и числа активных опухолевых клеток [3; 4; 12].

Прямая зависимость между значением КДН (опухоль/кора головного мозга) и степенью злокачественности опухоли показана также в ряде работ, касающихся ПЭТ новообразований головного мозга. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что КДН опухоли/коры головного мозга в злокачественных новообразованиях превышает 0,9. Следовательно, этот показатель может использоваться для определения степени злокачественности опухолей головного мозга. При этом ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет в ранние сроки

проводить дифференциальную диагностику между продолжительным ростом злокачественной опухоли и послеоперационными изменениями. Кроме того, анализ полученных данных свидетельствует о возможности использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оценки эффективности терапии злокачественных новообразований головного мозга, молочной и поджелудочной желез, а также для определения прогноза указанных заболеваний.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для оперативной оценки результатов терапии онкологических заболеваний и позволяют по-новому оценить процесс лечебного патоморфоза некоторых опухолей, а также своевременно осуществлять коррекцию лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А. М., Тютин Л. А., Рыжкова Д. В. и др. Возможности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для диагностики опухолей поджелудочной железы // Вестн. рентгенол. радиол. – 2002. – № 3. – С. 54–58.
2. Тютин Л. А., Фадеев Н. П., Рыжкова Д. В. и др. Клинический опыт применения позитронной эмиссионной томографии с 2-фтор, ^{18}F -2-деокси-D-глюкозой для диагностики злокачественных новообразований молочной железы // Вестн. рентгенол. радиол. – 2001. – № 6. – С. 14–18.
3. Bomanji J. B. Clinical role of positron emission tomography in oncology // Lancet Oncol. – 2001 – Vol. 2 (3). – P. 157–64.
4. Chaiken L. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol. 27. – P. 455–464.
5. Goldman S., Levivier M., Pirote B. et al. Regional methionine and glucose uptake in high-grade gliomas: A comparative study on PET-guided stereotactic biopsy // J. Nucl. Med. – 1997. – Vol. 38, N 9. – P. 1459–1462.
6. Hagge R. J., Wong T. Z., Coleman R. E. Positron emission tomography: brain tumors and lung cancer // Radiol. Clin. North. Am. – 2001. – Vol. 39, N 5. – P. 871–81.
7. Kincaid P. K., El-Saden S. M., Park S. H. et al. Cerebral gangliogliomas: preoperative grading using FDG-PET and 201Tl-SPECT // Am. J. Neuroradiol. – 1998. – Vol. 19, N 5. – P. 801–806.
8. Reinhardt M. J., Kubota K., Yamada S. et al. Assessment of cancer recurrence in residual tumors after fractionated radiotherapy: a comparison of fluorodeoxyglucose, L-methionine and thymidine // J. Nucl. Med. – 1997. – Vol. 38. – P. 280–287.
9. Roelcke U., Blasberg R. G., von Ammon K. et al. Dexamethasone treatment and plasma glucose levels: relevance for fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake measurements in gliomas // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 39, № 5. – P. 879–884.
10. Shelling M., Avril N., Nahrig J. et al. Positron emission tomography using [^{18}F] – Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 1689–1695.
11. Shintani S., Tsuruoka S., Shiigai T. Serial positron emission tomography (PET) in gliomatosis cerebri treated with radiotherapy: a case report // J. Neurol. Sci. – 2000. – Vol. 173, № 1. – P. 25–31.
12. Smith I. C., Welch A. E., Hutcheon A. W. et al. Positron emission tomography using [^{18}F] – Fluorodeoxyglucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 12 – P. 1676–1688.
13. Wahl R. L. Progress in nuclear medicine imaging of cancer // Prim. Care: Clin. Office Prac. – 1998. – Vol. 25. – P. 341–359.
14. Weber W. A., Avril N., Schwaiger M. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology // J. Strahl. Onkol. – 1999. – Vol. 175. – P. 356–73.

Поступила 24.06.03