

УДК 616-006.442-073.756.8

ВОЗМОЖНОСТИ ОФЭКТ С ЦИТРАТОМ GA-67 И ПЭТ/КТ С 18-ФДГ В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

А. Э. Иванов, В. И. Амосов, В. П. Золотницкая

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

GA-67 CITRATE SPECT AND 18-FDG PET/CT BENEFITS IN EVALUATION OF HODGKIN DISEASE SPREADING

A. E. Ivanov, V. I. Amosov, V. P. Zolotnickaja

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Лимфома Ходжкина является злокачественным новообразованием лимфоидной ткани, на долю которого в возрасте от 15 до 24 лет приходится $\frac{1}{6}$ часть всех онкологических заболеваний. Цель исследования: оценить возможности методов однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с цитратом галлия-67 и совмещенной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с 18-ФДГ у больного с лимфомой Ходжкина. Результаты: ОФЭКТ не выявила пораженных шейных лимфатических узлов, которые были обнаружены при ПЭТ/КТ. Вывод: сцинтиграфия с цитратом ^{67}Ga должна предполагать выполнение ОФЭКТ всех областей интереса.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ОФЭКТ с цитратом галлия-67, ПЭТ/КТ с 18-ФДГ.

Hodgkin disease is a malignancy of lymphoid tissue, at the age of 15 to 24 years it accounts for $\frac{1}{6}$ of all oncology disease. The aim of the study was to evaluate the benefits of single-photon emission computed tomography (SPECT) with citrate gallium-67 and combined positron emission tomography (PET/CT) with 18-FDG in a patient with Hodgkin disease. Results: SPECT detected no affected cervical nodes that were found with PET/CT. Conclusion: presented in this article SPECT technique is not suitable for studying this patient. Limitations of the methods for this case and opportunities for overcoming the limitations are discussed.

Key words: Hodgkin disease, Ga-67 citrate SPECT, 18-FDG PET/CT.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2017-1-98-103>

Введение. Лимфома Ходжкина относится к злокачественным новообразованиям лимфоидной ткани. Заболеваемость лимфомой Ходжкина составляет 4 случая на 100 000 человек в год. Лимфомы Ходжкина составляют примерно треть от общего числа лимфом. Среди всех онкологических процессов она составляет всего 0,5%; однако в возрасте 15–24 года на ее долю приходится уже $\frac{1}{6}$ всех онкологических заболеваний. В заболеваемости болезнью Ходжкина наблюдаются два возрастных пика: 15–35 лет и после 50–60 лет. Женщин страдают этим заболеванием примерно в 2 раза реже мужчин [1]. Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается только после биопсии пораженного лимфатического узла с обязательным обнаружением мнгоядерных клеток Рида–Штейнберга. Всем первичным больным лимфомой Ходжкина обязательно выполняют трепанбиопсию подвздошной кости — единственный способ подтвердить или исключить поражение костного мозга [2]. Для стадирования

лимфом применяются следующие виды медицинской визуализации: УЗИ всех групп периферических лимфатических узлов; компьютерная томография шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и таза; остеосцинтиграфия (по показаниям); ОФЭКТ с цитратом галлия-67; ПЭТ/КТ с фтордезоксиглюкозой [3].

ОФЭКТ с галлия ^{67}Ga цитратом применяется для диагностики лимфом со второй половины XX века. Seabold и соавт. в 1976 г. сообщали о точности метода в 75%, причем в 20–25% случаев он давал информацию, не предоставленную другими методами [4]. Для повышения точности метода рекомендуется применять совмещенную ОФЭКТ/КТ технологию. Она позволяет точно локализовать участки гиперметаболизма РФП, тем самым изменяя диагноз до 25% случаев по сравнению с одиночными КТ- и ОФЭКТ-исследованиями [5].

Хотя механизм накопления $^{67,68}\text{Ga}$ -цитрата в воспаленных тканях до конца не изучен, известно,

что после внутривенного введения цитратных комплексов галлия происходит реакция перелигандирования, и он связывается с трансферрином плазмы крови, подобно железу. Трансферрин же, в свою очередь, доставляет галлий в места воспаления и опухоль через высокопроницаемые стенки сосудов и трансферриновые рецепторы [6]. Препарат также избирательно накапливается в богатых лизосомами клетках, особенно в фагоцитах ретикулярной ткани [7]. Затем галлий высвобождается в клетках из-за связывания с лактоферрином, который накапливается в железистой ткани, что обуславливает физиологическое накопление РФП. После внутривенного введения препарат медленно выводится из кровотока. Максимальное накопление в костях и лимфатических узлах наступает через 1 день после введения, в печени и селезенке через 3–5 ч и остается на том же уровне до 48 ч, после чего медленно снижается. Таким образом, сканирование проводится через 72 ч после инъекции РФП. Элиминация медленная, почками, с фекалиями. При интерпретации изображений брюшной полости могут возникать артефакты, обусловленные радиоактивностью кишечника. Для очистки кишечника рекомендуется назначить слабительные средства в день, предшествующий исследованию [8].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) также относится к методам радионуклидной диагностики. При ПЭТ используют РФП, меченные позитрон-излучающими короткоживущими изотопами. Их использование имеет два основных преимущества. Во-первых, метка этими изотопами не меняет химических свойств РФП, следовательно, их распределение в организме адекватно отражает функциональное состояние организма. Во-вторых, короткий период полураспада данных изотопов позволяет проводить многократные исследования [9].

Для диагностики лимфом методом ПЭТ применяется ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). При обследовании больных злокачественными лимфомами перед ПЭТ ставятся задачи по определению стадии опухолевого процесса, оценке эффективности лечения, выявлению рецидивов заболевания при последующем наблюдении. ПЭТ имеет одинаковую специфичность с КТ при стадировании злокачественной лимфомы (99%), однако обладает значительно большей чувствительностью (92% и 65% соответственно). Еще одним преимуществом ПЭТ/КТ является возможность полуколичественной оценки динамики терапии с использованием специальной шкалы Deauville. 1 балл — нет накопления; 2 балла — накопление в очаге меньше, чем в средостении; 3 балла — накопление в очаге больше, чем в средостении, но меньше, чем в печени; 4 балла — накопление в очаге умеренно больше, чем в печени; 5 баллов — накопление в очаге значительно больше, чем в печени [10]. После проведения курса полихимиотерапии при ПЭТ/КТ-исследова-

нии с ^{18}F -ФДГ у пациентов может возникать диффузное накопление препарата в пролиферирующем, активированном красном костном мозге [11].

Цель: возможности ОФЭКТ с цитратом Ga-67 и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке распространенности лимфомы Ходжкина.

Клинический случай. Пациент Ч., 1990 г. р., в апреле 2014 г. отметил появление болей в мышцах, ломоту в суставах, далее присоединилась лихорадка до 40°C , умеренный кожный зуд, увеличение подмышечных лимфатических узлов с обеих сторон, сухой кашель. Пациенту выполнена компьютерная томография грудной полости, по результатам которой поставлен предположительный диагноз лимфомы Ходжкина. В мае 2014 г. пациенту выполнена эксцизионная биопсия левого шейного лимфатического узла, и согласно данным исследований поставлен диагноз лимфомы Ходжкина с поражением шейных лимфатических узлов и тимуса. С июня 2014 г. начат курс ПХТ. В ноябре 2014 г. проведен курс лучевой терапии на шейно-надключичную зону, область вилочковой железы и средостения суммарной дозой 38 Гр. При контрольной КТ в декабре 2014 г. отмечалось увеличение размеров образования средостения (вилочковая железа) до $76 \times 29 \times 30$ мм, лимфатических узлов 6 группы (парааортальные) до 20 мм и 7 группы (бифуркационные) до 30 мм. Проведено ИГХ исследование первичного материала в декабре 2014 г., при котором определился иммунофенотип классической лимфомы Ходжкина. Проведено еще два курса ПХТ, которые пациент перенес удовлетворительно. С июня 2015 г. начали увеличиваться шейные лимфоузлы, лимфоузел в области яремной вырезки, надключичные с обеих сторон. С описанными жалобами пациент обратился в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, где в июле 2015 г. выполнена эксцизионная биопсия шейного лимфоузла, проведено гистологическое исследование, при котором подтвердилась классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант. С июля 2015 г. проведено 3 курса ПХТ, после чего в сентябре 2015 г. выполнено ПЭТ/КТ-исследование (впервые за время заболевания). По результатам обследования были выявлены признаки умеренной гиперплазии и различной метаболической активности (1–4 по Deauville) единичных лимфатических узлов шеи и аксиллярных областей, метаболически активное образование переднего средостения, 3 степени по Deauville, высокая, очаговая метаболическая активность костного мозга, гепатомегалия (рис. 1–3).

В октябре 2015 г. выполняется трепанобиопсия, по результатам которой данных о поражении костного мозга не выявлено. В ноябре 2015 г. пациент проходит обследование для подготовки к высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией костного мозга. С целью оценки метаболической активности пораженных лимфатических узлов в ноябре 2015 г. пациенту выполняется сцинтиграфия всего тела и ОФЭКТ с цитратом ^{67}Ga . За 72 ч

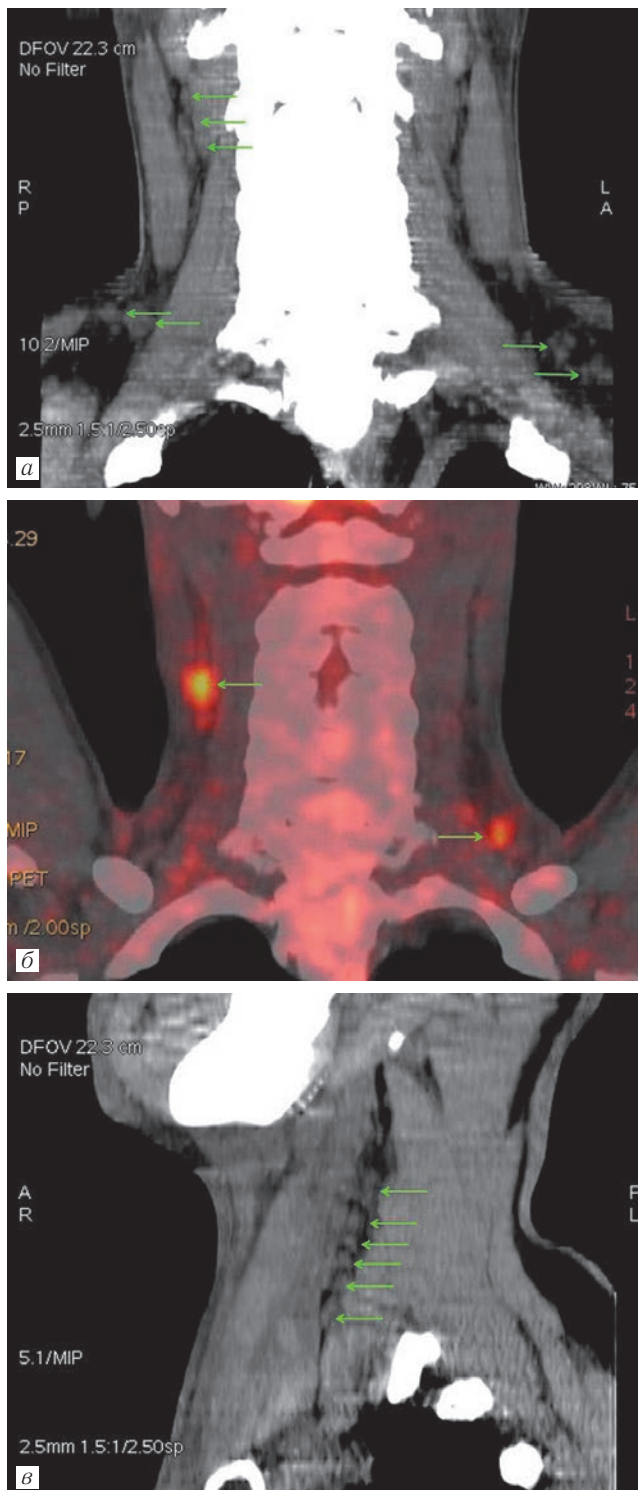


Рис. 1. ПЭТ/КТ-исследование шеи с 18-ФДГ. Фронтальная КТ-реконструкция, МИР (а), фронтальная реконструкция совмещенного ПЭТ/КТ-исследования, МИР (б), косая КТ-реконструкция, МИР (в). Определяются пакеты и отдельные увеличенные лимфатические узлы с обеих сторон, некоторые с признаками гиперметаболизма (указаны стрелками)

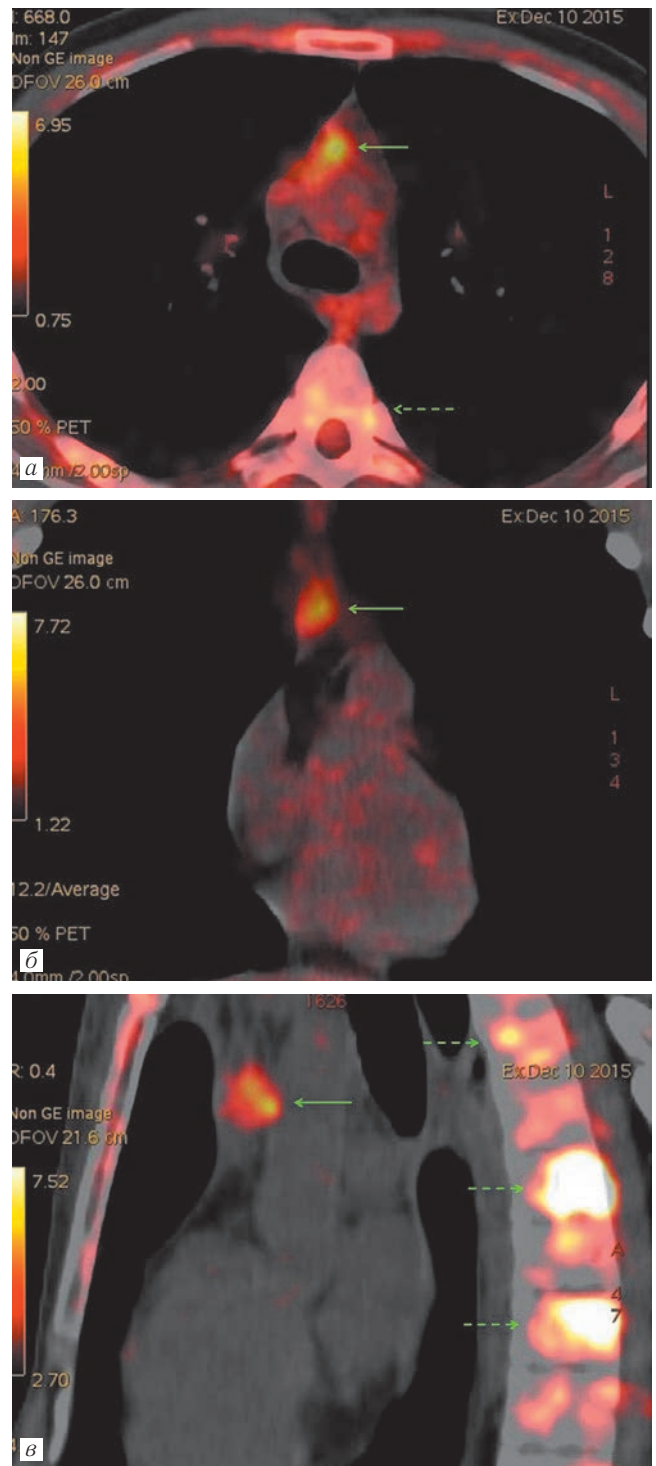


Рис. 2. ПЭТ/КТ-исследование органов грудной клетки с 18-ФДГ. Совмещенное изображение в аксиальной плоскости (а), фронтальная (б) и сагиттальная (в) реконструкции. В области переднего верхнего средостения определяется участок гиперметаболизма, по данным КТ — тимус (указан сплошной стрелкой). Также определяются участки гиперметаболизма в области грудных позвонков (указаны пунктирными стрелками)

до сканирования пациенту введен РФП в дозе 142 МБк. Выполнен скан всего тела в передней и задней проекции от теменных костей до верхних третей бедер с использованием матрицы размером 64×64. На полученных изображениях определялось активное накопление РФП в проекции верхнего

средостения с градиентом накопления 1:1,5. Дополнительно для зоны выявленных изменений, т. е. для области грудной клетки была выполнена ОФЭКТ с использованием матрицы размером 64×64, время регистрации 50 секунд на проекцию. Данные реконструировались в аксиальной, коро-

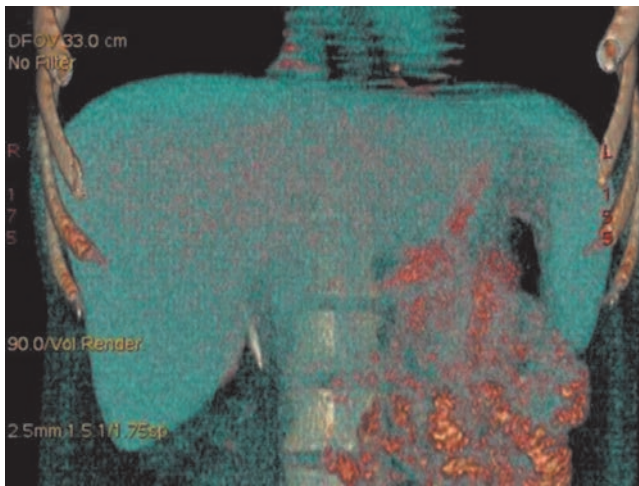
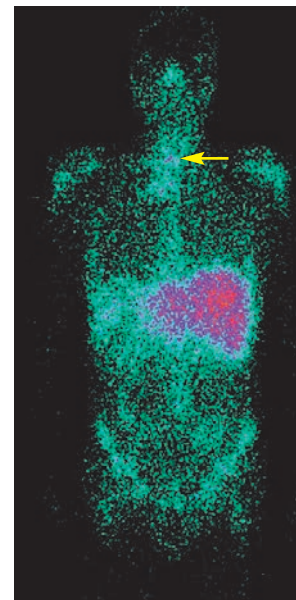


Рис. 3. КТ-исследование органов брюшной полости с контрастным усилением. Трехмерная КТ-реконструкция, VR. Определяется увеличение размеров печени

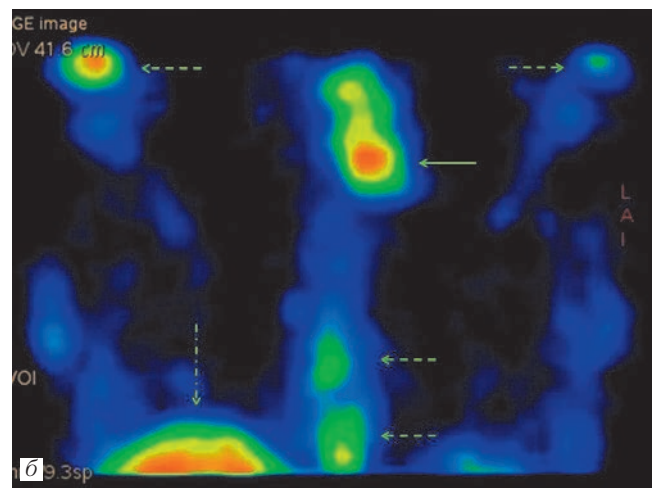
нальной и сагитальной плоскостях. По результатам ОФЭКТ исследования с ^{67}Ga дополнительных участков гиперметаболизма не выявлено, уточнена локализация очага гиперметаболизма, который локализовался в переднем отделе верхнего этажа средостения. Отмечалось физиологическое накопление препарата в паренхиме печени, а также гиперфиксация РФП в проекции головок плечевых костей и в грудных позвонках (рис. 4).

В результате проведенного исследования признаков гиперметаболизма в шейных лимфоузлах выявлено не было. С целью рестадирования больного по шкале Deauville в декабре 2015 г. пациенту выполнено повторное ПЭТ/КТ-исследование. По его результатам определялись шейные и надключичные лимфатические узлы с высокой метаболической активностью (4–5 по Deauville), а также образование в переднем верхнем средостении с умеренной метаболической активностью (3 по Deauville) и подмышечные лимфоузлы (3 по Deauville); высокая очаговая метаболическая активность костного мозга в зоне исследования, увеличение прежнего очага в левой подвздошной кости. Стоит отметить, что последнее, вероятнее всего, связано с трепан-биопсией этой области. Таким образом, по данным ПЭТ/КТ всего тела выявлена прогрессия заболевания. В связи с отрицательной динамикой решено провести высокодозную ПХТ по другой схеме. Проведено три курса ВДХТ, и по результатам ПЭТ/КТ всего тела от апреля 2016 г. признаков метаболической активности не обнаружено.

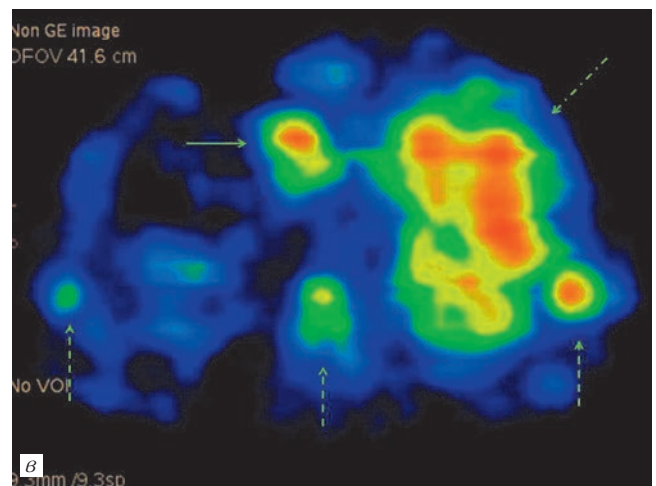
Результаты и их обсуждение. Данный клинический случай вызывает интерес с точки зрения возможностей различных методик в оценке распространения лимфомы Ходжкина. В приведенном клиническом случае при первом ПЭТ/КТ-исследовании помимо очагов в лимфатических узлах и в тимусе выявлены очаги и в костном мозге и данное заключение должно натолкнуть клинициста на мысль о его поражении, что переводит больного



a



б



в

Рис. 4. Радионуклидное исследование с цитратом ^{67}Ga . Статическая скintiграмма в задней проекции (*a*), трехмерные реконструкции ОФЭКТ области грудной клетки: вид спереди (*б*) и сверху (*в*). Определяется физиологическое накопление РФП в слезных железах, в паренхиме печени (указано штрих-пунктирной стрелкой), определяется гиперфиксация РФП в проекции переднего верхнего средостения (указано сплошной стрелкой) и в проекции головок плечевых костей и грудных позвонков (указаны пунктирными стрелками). Отмечается незначительное накопление препарата в области шеи и в области подмышечных лимфатических узлов

в IV стадию по Ann Arbor и в корне меняет подход к пациенту. Однако следует принять во внимание тот факт, что это исследование было проведено после ПХТ. При биопсии подвздошной кости данных о поражении костного мозга получено не было. Зона биопсии выявлена при повторном ПЭТ/КТ-исследовании и трактована как «увеличение очага», хотя, по всей видимости, увеличение метаболизма в этой зоне было связано с постоперационными изменениями. Сцинтиграфия и ОФЭКТ зоны интереса с цитратом ^{67}Ga не выявили гиперфиксации препарата в проекции шейных лимфатических узлов, обнаруженных при ПЭТ/КТ, что могло быть связано с тем, что эту область оценивали по результатам сцинтиграфии всего тела (отмечено незначительное повышение накопления препарата) и не было

выполнено ОФЭКТ этой области. Результаты ОФЭКТ грудной полости полностью совпадают с результатами ПЭТ-КТ.

Выводы. Таким образом, сцинтиграфия с цитратом ^{67}Ga должна предполагать выполнение ОФЭКТ всех областей интереса, так как в представленном виде малоинформативна для исследования лимфом из-за своей низкой чувствительности. Несмотря на высокую точность метода ПЭТ/КТ в диагностике лимфом, к оценке поражения костного мозга необходимо подходить очень осторожно, с учетом клинико-anamnestических данных. При оценке очагов гиперметаболизма при ПЭТ/КТ-исследовании с ФДГ всегда необходимо проводить дифференциальную диагностику между опухолевыми и воспалительными изменениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Имянитов Е. Н.* Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина // Практическая онкология.— 2007.— № 2 (8).— С. 53–56.
2. *Ковригина А. М.* Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы.— М.: МИА, 2007.— 216 с.
3. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: сборник научных статей, выпуск 2 / под ред. О. Г. Сукошко, С. А. Красного.— Минск: Профессиональные издания, 2012.— С. 457–464.
4. *Seabold J. E. et al.* Gallium citrate Ga 67 scanning: clinical usefulness in lymphoma patients // Arch. Intern. Med.— 1976.— № 136 (12).— Р. 1370–1374.
5. *Chajari M. et al.* Gallium-67 scintigraphy in lymphoma: is there a benefit of image fusion with computed tomography? // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.— 2002.— № 29 (3).— Р. 380–387.
6. *Лунёв А. С. и др.* Экспериментальная оценка возможности применения радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -цитрат для ПЭТ-визуализации воспалений // Саратовский научно-медицинский журнал.— 2014.— № 4 (10).— С. 776–781.
7. *Амосов В. И. и др.* Оценка активности саркоидоза по данным радиологических методов исследования микроциркуляции и метаболизма // Регионарное кровообращение.— 2013.— № 12 (1).— С. 53–57.
8. Большой справочник лекарственных средств / под ред. Л. Е. Зиганшиной, В. К. Лепехина, В. И. Петрова, Р. У. Хабриева.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.— С. 115–116.
9. *Рудас М. С., Насникова И. Ю.* Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике: учебно-методическое пособие.— М., 2007.— 45 с.
10. *Meignan M., Gallamini A., Haioun C.* Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma // Leuk Lymphoma.— 2009.— № 50.— С. 1257–1260.
11. *Щербина О. В., Москалец А. И.* Теоретические и клинико-методические аспекты позитронной эмиссионной томографии // Онкология.— 2011.— № 13 (3).— С. 251–255.
12. *Molin D.* Bystander cells and prognosis in Hodgkin lymphoma. Review based on a doctoral thesis // Ups. J. Med. Sci.— 2004.— № 109.— Р. 179–228.
13. *Kuppers R., Hansmann M. L.* The Hodgkin and Reed-Sternberg cell // J. Biochem. Cell. Biol.— 2005.— № 37.— Р. 511–517.
14. *Armitage J. O.* Staging Non-Hodgkin Lymphoma // CA Cancer J. Clin.— 2005.— № 55.— Р. 368–376.

REFERENCES

1. *Imyanitov E. N., Prakticheskaya onkologiya*, 2007, No. 2 (8), pp. 53–56.
2. *Kovrigina A. M. Limfoma Hodzhkina i krupnokletochnye limfomy*, Moscow: MIA, 2007, 216 p.
3. *Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy: sbornik nauchnykh statej*, vypusk 2, pod red. O. G. Sukonko, S. A. Krasnogo, Minsk: Professionalnye izdaniya, 2012, pp. 457–464.
4. *Seabold J. E. et al., Arch. Intern. Med.*, 1976, No. 136 (12), pp. 1370–1374.
5. *Chajari M. et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2002, No. 29 (3), pp. 380–387.
6. *Lunyov A. S. i dr., Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*, 2014, No. 4 (10), pp. 776–781.
7. *Amosov V. I. i dr., Regionarnoe krovoobrashhenie*, 2013, No. 12 (1), pp. 53–57.
8. *Bolshoj spravochnik lekarstvennykh sredstv*, pod red. L. E. Ziganshinoj, V. K. LepaHina, V. I. Petrova, R. U. Habrieva, Moscow: GEOTAR-Media, 2011, pp. 115–116.
9. *Rudas M. S., Nasnikova I. Yu. Pozitronno-emissionnaya tomografiya v klinicheskoy praktike: uchebno-metodicheskoe posobie*, Moscow, 2007, 45 p.

10. Meignan M., Gallamini A., Haioun C., *Leuk Lymphoma*, 2009, No. 50, pp. 1257–1260.
11. Shherbina O. V., Moskalec A. I., *Onkologiya*, 2011, No. 13 (3), pp. 251–255.
12. Molin D., *Ups. J. Med. Sci.*, 2004, No. 109, pp. 179–228.
13. Koppers R., Hansmann M. L., *J. Biochem. Cell. Biol.*, 2005, No. 37, pp. 511–517.
14. Armitage J. O., *Cancer J. Clin.*, 2005, No. 55, pp. 368–376.

Поступила в редакцию: 15.03.2017 г.

Контакт: Амосов Виктор Иванович, vikt-amosov@yandex.ru

Сведения об авторах:

Иванов Александр Эмилевич — аспирант кафедры рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова; e-mail: a.ivanov@spbgtmu.ru, тел.: +7 812 338-67-09;

Амосов Виктор Иванович — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru, тел.: +7 812 338-63-12;

Золотницкая Валентина Петровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ пульмонологии, врач-радиолог радиологического отделения ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru, тел.: +7 812 338-63-03.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ РАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО»

Президиум региональной общественной организации «Санкт-Петербургское радиологическое общество» и Организационный комитет приглашают Вас принять участие в работе очередного Международного конгресса IX «Невский радиологический форум-2017».

Форум состоится в Санкт-Петербурге в период с 20 по 23 апреля 2017 года в конгрессно-выставочном центре Санкт-Петербурга «ЭКСПО-ФОРУМ» по адресу: Петербургское шоссе, 64/1.

Невский радиологический форум остается площадкой передовых идей, инноваций, демонстраций передовых достижений лучевой диагностики в нашей стране, ближнем зарубежье. Очередной форум будет сконцентрирован на обучении, для чего в рамках конгресса пройдет несколько школ по актуальным вопросам лучевой диагностики в различных областях клинической медицины. Будут приглашены ведущие спикеры из нашей страны и из других стран, имеющие наибольший опыт в данном направлении.

В рамках конгресса будут проводиться практические мастер-классы на оборудовании для лучевой диагностики, предлагаемом различными фирмами-производителями. В приоритете будут вопросы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, нейрорадиологии, и прежде всего инсультов, воспалительных и опухолевых заболеваний головного мозга. Возможности гибридных, информационных технологий также найдут отражение в повестке дня заседаний форума. С программой можно будет ознакомиться на сайте www.spbra.ru.

Президент IX конгресса «Невский радиологический форум-2017»

Профессор

Фокин Владимир Александрович

Президент региональной общественной организации
«Санкт-Петербургское радиологическое общество»

Профессор

Черемисин Владимир Максимович