

Медиастинальная лимфаденопатия при немелкоклеточном раке легких: прогностическая ценность ПЭТ/КТ

Н. А. Огнерубов, д.м.н., проф., заслуженный работник высшей школы России¹
Т. С. Антипова, врач-рентгенолог, радиолог²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина», г. Тамбов

²ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины, г. Тамбов

Mediastinal Lymphadenopathy in Non-small Cell Lung Cancer: Prognostic Value of PET/CT

N. A. Ognerubov, T. S. Antipova

Tambov State University n. a. G. R. Derzhavin, PET-Technology Co., Centre for Nuclear Medicine, Tambov; Russia



Н. А. Огнерубов



Т. С. Антипова

Резюме

Позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) считается неинвазивным методом оценки рака легких. Определение SUVmax позволяет получить информацию о биологической агрессивности и степени распространения опухолевого процесса. Тем не менее на сегодняшний день стандартизированных и общепринятых критериев для определения метастатически пораженных лимфатических узлов не существует. Разработка этих критериев позволит повысить уровень диагностики опухолевого процесса. С этой целью авторы провели ПЭТ/КТ исследование у 21 пациента с гистологически подтвержденным немелкоклеточным раком легкого. При этом определяли диагностическую точность коэффициента максимального стандартизированного уровня захвата (SUVmax) для медиастинальных лимфатических узлов и первичной опухоли, после чего определяли отношение SUVmax лимфатического узла к SUVmax первичной опухоли, а также SUVmaxN/SUVmaxT, умноженное на максимальный диаметр опухоли (индекс SUV). Показано, что эти коэффициенты являются хорошими предикторами злокачественного поражения медиастинальных лимфатических узлов. Они обеспечивают точность более 90 % при их значениях более 15,9 и 0,53 соответственно.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, ПЭТ/КТ, медиастинальные лимфатические узлы, метастазы, SUVmaxT, SUVmaxN, SUVmax индекс.

Summary

Positron emission tomography combined with computer tomography (PET/CT) is considered as a noninvasive method for evaluation in lung cancer. SUVmax provides information on biological aggressiveness, key pathological features and potential of tumor spread. However, standardized and generally accepted criteria for determining malignant and benign lymph nodes do not exist, which is a common problem for molecular diagnostics physicians and generates clinical demand, since the standardization of these criteria has the potential to improve diagnostic accuracy, comparability between research and a general understanding by clinicians. To this end, we tried to determine the diagnostic accuracy of the maximum standardized absorption value (SUVmax) for mediastinal lymph nodes, compare the ability to predict mediastinal malignancy: SUVmax, the ratio of SUVmax I node to SUVmax of the primary tumor (SUVmaxN/SUVmaxT), and also SUVmaxN/SUVmaxT multiplied by maximum tumor diameter (SUV index).

Key words: non-small cell lung cancer, PET/CT, mediastinal lymph nodes, metastases, SUVmaxT, SUVmaxN, SUVmax индекс.

В России рак легкого занимает 1-е место и составляет 17,6% для мужчин, а доля рака легкого среди женского населения — 3,8%. Из них в 34,2% случаев, процесс выявляется уже в IV стадии [1].

Несмотря на достижения в ранней диагностике, хирургическом лечении, химиолучевой и таргетной терапии, а также иммуноонкологии, общая 5-летняя продолжительность жизни и прогноз по-прежнему остаются низкими и составляют 14%. При этом оценка состояния медиастинальных лимфатических узлов, включая специфическое поражение, имеет важное значение в стадировании опухолевого процесса на догоспитальном этапе, поскольку стадия определяет тактику лечения с набором оптимальных опций.

До внедрения ПЭТ/КТ в клиническую практику основным методом оценки медиастинальной лимфаденопатии была КТ-визуализация, при которой критерием злокачественности выступал размер лимфоузла (более 1 см). Однако, этот критерий является ненадежным, поскольку лимфатические узлы даже при нормальных размерах

могут содержать жизнеспособные опухолевые клетки [2]. МРТ может пропустить кальцификацию в лимфатических узлах и оценить такие увеличенные лимфатические узлы, как метастатическое поражение, кроме этого, МРТ имеет низкое пространственное разрешение, в результате чего группа смежных лимфатических узлов нормального размера визуализируется в виде единой большой узловой массы, которая может быть ошибочно интерпретирована как метастатический процесс [3].

Биопсия медиастинальных лимфатических узлов с помощью медиастиноскопии обладает высокой точностью. Однако этот инвазивный метод требует хирургического вмешательства под анестезией и сопровождается серьезными осложнениями, представляющими угрозу для жизни пациента.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-дезоксиглюкозой — это неинвазивный метод, обеспечивающий оценку метаболической активности клеток, в результате чего она способна отражать злокачественность, в зависимости от степени поглощения

радиофармпрепарата [4, 20]. Основными показаниями для ПЭТ/КТ при раке легкого являются: оценка морфофункциональной характеристики опухоли; установление степени распространенности процесса по критериям TNM; познание на отдаленные метастазы, которые не могут быть обнаружены с помощью различных методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) для планирования лучевой терапии, а также оценки эффективности проводимой терапии. Кроме того, ПЭТ/КТ может дать представление о морфологическом строении исследуемого поражения. Так, предыдущие исследования, оценивающие предоперационную максимальную стандартизованную величину поглощения (SUV_{max}), показали, что бронхоалоальвеолярный рак и другие хорошо дифференцированные опухоли менее склонны к ФДГ, чем плоскоклеточный рак [5]. В дополнение ПЭТ/КТ способна облегчить проведение дифференциальной диагностики первичных синхронных опухолей от метастатической болезни, а также предоставлять прогностическую информацию [6].

Полезность визуализации позитронно-эмиссионной томографии в стадировании немелкоклеточного рака легкого была многократно подтверждена, при этом показано, что результаты этого исследования приводят к коррекции терапевтических опций у 10–33 % пациентов [7].

В отдельных случаях использование ПЭТ/КТ на догоспитальном этапе может уменьшить количество больных, планируемых для выполнения торакоцентеза и других хирургических вмешательств [8].

Механизм, с помощью которого происходит поглощение ФДГ в опухолевых клетках и других патологических состояниях, обусловлен увеличением количества белков транспортера глюкозы и увеличением внутриклеточных уровней гексокиназы, которые способствуют гликолизу. В нормальном гликолитическом пути ФДГ ведет себя аналогично D-глюкозе при ее переносе через клеточную мембрану и фосфорилировании гексокиназой. После того как ФДГ фосфорилируется, гексозо-фосфатные связи предотвращают катаболизацию ФДГ или транспортировку обратно во внеклеточное пространство. Этот процесс называется метаболической ловушкой, что приводит к усилению поглощения и накоплению ФДГ в аномально метаболизирующих опухолевых клетках.

Тем не менее часто встречается ложноположительное поглощение ФДГ в воспалительных лимфатических узлах. Основными доброкачественными состояниями, которые имеют потенциал для ложноположительной интерпретации в ПЭТ/КТ-исследованиях за счет высокого поглощения ^{18}F -ФДГ, являются активные гранулематозные процессы, такие как туберкулез, грибковые инфекции и саркоидоз.

Кроме этого, фактором риска для ложных ПЭТ результатов является центральное расположение опухоли. При этом предполагается, что центрально расположенные опухоли имеют тенденцию вызывать обструктивную пневмонию и ателектаз, что приводит к накоплению ФДГ в макрофагах и лимфоцитах в лимфатических узлах. В своей работе Shiraki N. *et al.* (2004) показали, что причина высокого поглощения ФДГ в воспалительных клетках обусловлена повышенным гликолизом и гек-

созомонофосфатным шунтом, который стимулируется фагоцитозом, а ложноположительные ФДГ-результаты в средостении и легочных лимфатических узлах тесно связаны с долей макрофагов и лимфоцитов [9].

Причины ложноотрицательного поглощения ФДГ связаны с технологическими ограничениями ПЭТ/КТ и свойствами опухолевых клеток. Так, образования, которые меньше пространственного разрешения сканера, обычно оказываются менее активными из-за эффекта частичного объема. Кроме того, новообразования, содержащие мало клеток, или клетки с низкой скоростью метаболизма, такие как высокодифференцированные опухоли, также могут создавать ловушки при интерпретации ПЭТ/КТ [10].

Состояние лимфатических узлов при немелкоклеточном раке подразделяется на четыре категории: N0, N1, N2 или N3. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов имеет важное значение для определения стадии опухолевого процесса и оптимальной тактики лечения, в частности, показаний к хирургическому вмешательству. При этом пациенты с индексом N0 — N1 (без метастатических лимфатических узлов или только с поражением внутрилегочных или бронхопальмональных узлов) являются кандидатами для хирургического вмешательства. Напротив, больным с индексом N2 (метастазы в ипсилатеральные лимфатические узлы средостения) целесообразнее комбинация местного и системного лечения. Пациентам с индексом N3 (метастазами в контралатеральные лимфатические узлы средостения) оперативное вмешательство не показано [11].

Недавнее многоцентровое исследование выявило, что ФДГ ПЭТ/КТ имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность (91 %) и специфичность (83 %), но ограниченную положительную прогностическую ценность (29 %) [12]. Аналогичные результаты были также приведены в недавнем мета-анализе [13]. При оценке злокачественного поражения, связанного с размерами лимфатических узлов, показано, что чувствительность ФДГ ПЭТ/КТ при метастатическом поражении составила 32,4 % в узлах менее 10 мм и 85,3 % в узлах, равных и более 10 мм. Было высказано предположение, что двойная точечная визуализация может улучшить чувствительность ФДГ ПЭТ/КТ при оценке состояния лимфатических узлов [14].

ФДГ ПЭТ/КТ выявляет клинически неожиданные отдаленные метастазы у 28 % пациентов с немелкоклеточным раком легких, что в 53 % случаев влияет на выбор оптимальной тактики лечения [15, 16].

На сегодняшний день имеется широкий диапазон диагностических критериев при визуальной интерпретации ПЭТ. Так, SUV_{max} представляет определенную информацию о биологических и ключевых патологических особенностях, а также потенциале распространения опухоли. Cerfolio R.J. *et al.* (2004) показали, что чем выше SUV_{max} опухолей легких, тем выше стадия рака по индексу от N0 до N3 [17]. Bryant A.S. *et al.* (2006) продемонстрировали актуальность и клиническую значимость SUV_{max} для первичного немелкоклеточного рака легких [18]. В своей работе Nambu A. *et al.* (2009) показали, что вероятность метастазирования в лимфатические узлы повышается

с увеличением показателей SUVmax первичной опухоли, так, при SUVmax опухоли менее 2,5 occultные метастазы в лимфатических узлах отсутствовали, а при SUVmax более 12 поражение лимфатических узлов специфическим процессом было выявлено в 70% случаев [19].

Однако стандартизированных и общепринятых критериев для идентификации злокачественного и доброкачественного состояния лимфатических узлов на сегодня не существует. Это порождает клинический спрос и является общей проблемой для врачей в области молекулярной диагностики, поскольку стандартизация критериев имеет потенциал для улучшения точности диагностики, сопоставимости между исследованиями и общим пониманием клиницистами.

С этой целью нами предпринята попытка определить диагностическую точность коэффициента максимального стандартизированного уровня захвата (SUVmax) для оценки состояния медиастинальных лимфатических узлов при немелкоклеточном раке легких. Для этого мы провели сравнение двух коэффициентов, позволяющих прогнозировать злокачественный характер медиастинальных лимфатических узлов:

- отношение SUVmax лимфатического узла к SUVmax первичной опухоли (SUVmax N/SUVmax T);
- отношение SUVmax лимфатического узла к SUVmax первичной опухоли, умноженное на максимальный диаметр опухоли (SUV индекс).

ПЭТ/КТ-сканирование производилось на томографе Optima PET/CT 560 (GE), состоящем из одного интегрированного гентри, содержащего компьютерный томограф Brightspeed Elite с металлокерамической рентгеновской трубкой Perfomix Ultra и 16-срезовый детектор, ПЭТ детекторный 24-кольцевой блок на основе кристалла германата висмута (BGO) с размером кристалла 4,7×6,3×30 мм и размером матрицы изображения 256×256. Была применена коррекция ослабления эмиссионных изображений на основе КТ. ПЭТ-изображения были реконструированы с помощью итерационного метода максимизации ожидаемого подмножества с размером фильтра 5 мм в этом исследовании. После завершения сбора данных ПЭТ восстановленные ослабленные изображения, КТ-изображения и совмещенные изображения совпадающих пар были доступны для просмотра в аксиальной, корональной и сагиттальной проекциях. Откорректированные и неоткорректированные изображения отображались на мониторе. Оба изображения с коррекцией ослабления и без коррекции были визуальным проанализированы на предмет поглощения 18-фтордезоксиглюкозы. После реконструкции изображения интересующую область (ROI), состоящую из 9×9 мм, выставляли на последовательных 4–6 срезах ПЭТ. Из этих ROI SUVmax рассчитывали по формуле, описанной ниже:

$$\text{Средняя активность ROI (МБк / г)} \times \text{масса тела (г)} / \text{введенная доза (МБк / г)}$$

$$(\text{МВq} = \text{мега-беккерель и g} = \text{грамм}).$$

Для определения размера лимфатического узла на КТ-изображениях использовали максимальный диаметр

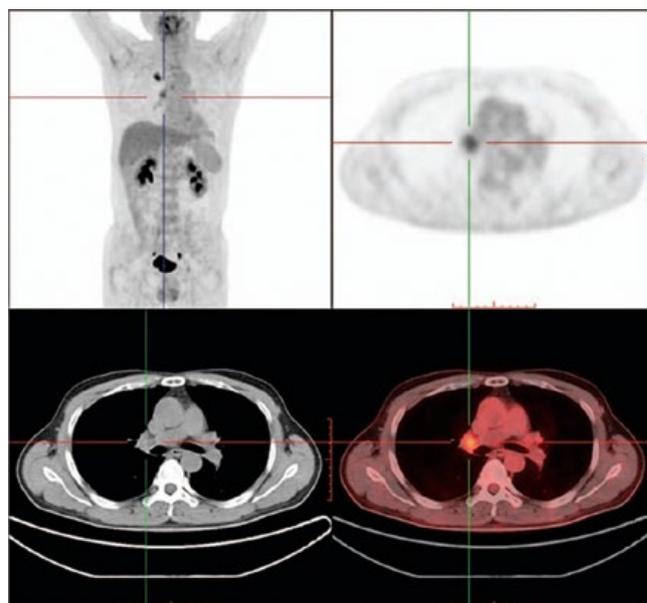


Рисунок 1. На аксиальной КТ- и совмещенной ПЭТ/КТ-проекциях, а также МIP ПЭТ визуализируется метаболически активный бронхопьюмональный лимфатический узел справа.

в одной плоскости. В случае множественного поражения лимфатических узлов для оценки размера рассматривался самый большой узел.

Основными критериями включения были: гистологически доказанный немелкоклеточный рак легкого, ПЭТ/КТ до начала лечения, уровень глюкозы в крови 10 ммоль/мл и менее, ПЭТ/КТ-сканирование через 90 минут после инъекции, обнаруженный лимфатический узел при ПЭТ/КТ с SUVmax более 2,0; SUVmax для первичной опухоли более 2,5.

Нами обследован 21 пациент с гистологически подтвержденным НМРЛ, медиана возраста составила 60 лет. Из них было 7 женщин (30,43%), а мужчин — 16 (69,57%). Морфологически опухоль была представлена аденокарциномой в 12 случаях (52,17%), а в 11 наблюдениях (47,87%) — плоскоклеточным раком.

Отсутствие метастазов в лимфатических узлах выявлено у 11 (34,48%) больных. Метастатическое поражение медиастинальных лимфоузлов было констатировано у 21 пациента (65,62%). Значение коэффициента максимального стандартизированного уровня поглощения (SUVmax) метастатических лимфоузлов составило 7,128, а при отсутствии метастазов SUVmax — 2,004. Отношение SUVmax N / SUVmax T для метастатических лимфоузлов было равно 0,770, а для негативных — 0,282. Расчет индекса SUV для позитивных лимфатических узлов составил 8,175, а для негативных — 27,637 (рис. 1).

SUVmax первичной опухоли и каждого подозрительного лимфатического узла определяли как самое высокое поглощение 18-фтордезоксиглюкозы в интересующей области в соответствии с критериями PERCIST. В то же время измеряли первичный размер опухоли, размер лимфатического узла, SUVmax первичной опухоли и SUVmax лимфоузла, также было определено отношение SUVmax N / SUVmax T; SUVиндекс как отношение SUVmax N / SUVmax T, умноженный на первичный размер опухоли.

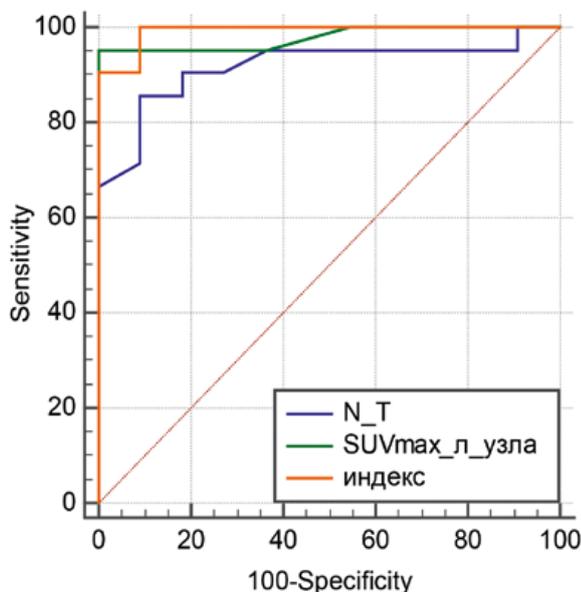


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния с линией регрессии.

Характеристики пациентов, опухолей и лимфатических узлов были представлены как описательная статистика. SUVmax, SUVmax N / SUVmax T и SUVиндекс сравнивались между положительными (наличие метастазов) и отрицательными (отсутствие метастазов) медиастинальными лимфатическими узлами. Рабочие характеристики (ROC) были рассчитаны для SUVmax, SUVmax N / SUVmax T, и SUVиндекс с целью оценки их способностей прогнозировать злокачественность лимфатических узлов с оптимальным значением отсечки для каждого параметра всех лимфоузлов. Оптимальное значение отсечки определялось как точка кривой ROC с максимальной суммой чувствительности и специфичности.

В каждом случае нормальное распределение данных было проанализировано с использованием обобщенного теста Шапиро Уилка. В качестве графического представления использовалась диаграмма рассеяния с линией регрессии.

Согласно кривым ROC, SUVиндекс (AUC = 0,99; P < 0,001) был более точным при прогнозировании злокачественного поражения медиастинальных лимфатических узлов, чем SUVmax, (AUC = 0,97; P < 0,001) и SUVmax N / SUVmax T (AUC = 0,91; P = 0,09) среди всех лимфатических узлов (рис. 2). Разница между SUV индексом и SUVmax была статистически значимой (P = 0,0745).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что расчетные показатели в виде отношений SUVmax лимфоузла к SUVmax, первичной опухоли (SUVmax N / SUVmax T), а также SUVmax N / SUVmax T, умноженное на максимальный диаметр опухоли (SUVиндекс), являются хорошими предикторами злокачественного поражения медиастинальных лимфатических узлов при немелкоклеточном раке легких. Эти показатели обеспечивают точность более 90% при их значениях более 15,9 и 0,53 соответственно.

В настоящее время использование ПЭТ/КТ-сканирования является надежным инструментом, который

существенно дополняет, а иногда заменяет традиционные методы визуализации в радиологической оценке распространенности рака легких. При этом наиболее широко используемый радиотрейсер 18-фтордезоксиглюкоза предоставляет критическую информацию о биологической агрессивности опухоли и соответствующем прогнозе. ПЭТ/КТ может улучшить диагностическую ценность в большей степени, чем обычные анатомические изображения при стадировании больных с раком легких.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой — М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.— илл.— 236 с.
2. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines
3. Quint LE, Francis IR, Wahl RL, Gross BH, Glazer GM. Preoperative staging of non-small cell carcinoma of the lung: imaging methods. AJR Am J Roentgenol. 1995;164:1349–59.
4. Kyoichi Kaira et al. Biological significance of 18F-FDG uptake on PET in patients with non-small-cell lung cancer
5. Cuaron J, Dunphy M, Rimmer A. Role of FDG-PET scans in staging, response assessment, and follow-up care for non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2013;2:208.
6. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4(7):792–801
7. Hellwig D, Baum RP, Kirsch C. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. Nuklearmedizin. 2009;48(2):59–69
8. Taus A, Aguiló R, Curull V, Suárez-Piñera M, Rodríguez-Fuster A, Rodríguez de Dios N, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. Arch Bronconeumol. 2014;50(3):99–104.
9. Shiraki N, Hara M, Ogino H et al. False-positive and true-negative hilar and mediastinal lymph nodes on FDG-PET — radiological-pathological correlation. Ann Nucl Med 2004; 18: 23–8
10. Chao F, Zhang H. PET/CT in the Staging of the Non-Small-Cell Lung Cancer. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:783739.
11. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2:706–14.
12. Li X, Zhang H, Xing L, Ma H, Xie P, Zhang L, et al. Mediastinal lymph nodes staging by (18) F-FDG PET/CT for early stage non-small cell lung cancer: A multicenter study. Radiother Oncol. 2012;102:246–50.
13. Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: A bivariate systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol. 2011;6:1350–8.
14. Hu M, Han A, Xing L, Yang W, Fu Z, Huang C, et al. Value of dual-time-point FDG PET/CT for mediastinal nodal staging in non-small-cell lung cancer patients with lung comorbidity. Clin Nucl Med. 2011;36:429–33.
15. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, et al. For staging of advanced non-small cell lung cancer prior to neoadjuvant radiochemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29:804–8.
16. Seltzer MA, Yap CS, Silverman DH, Meta J, Schiepers C, Phelps ME, et al. The impact of PET on the management of lung cancer: The referring physician's perspective. J Nucl Med. 2002;43:752–6
17. Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuvveer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2004; 78: 1017–23
18. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, Ojha B. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2006; 82: 413–22.
19. Nambu A, Kato S, Sato Y et al. Relationship between maximum standardized uptake value (SUVmax) of lung cancer and lymph node metastasis on FDG-PET. Ann Nucl Med 2009; 23: 269–75.
20. Клинические возможности позитронно-эмиссионной томографии: монография/Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова. — Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2018. — 117 с.

