

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЦИНТИГРАФИИ С ^{199}Tl -ХЛОРИДОМ В ИНДИКАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Куражов А. П., Завадовская В. Д., Зоркальцев М. А., Килина О. Ю.,
Гербек И. Э., Маевская З. А.

Цель исследования: изучение перспектив использования сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом в индикации и дифференциальной диагностике опухолевых процессов органов грудной клетки.

Материалы и методы.

Пациентам с опухолевыми (n=34) и неспецифическими воспалительными (n=12) процессами органов грудной клетки проводилась сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом (49 исследований).

Результаты.

Чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность неспецифической индикации опухолевых процессов органов грудной клетки составили 76,0%, 100,0%, 100,0%, 66,7% и 83,8% соответственно. Дифференцирование опухолевых процессов органов грудной клетки с воспалительными осуществлялось по величине относительного индекса ретенции $RI(\text{relative})=RI+0,092(ER)$ при пороговом значении $RI(\text{relative})=1,025$. В итоге чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность диагностики опухолей органов грудной клетки составили 70,4%, 100,0%, 100,0%, 72,4% и 83,3% соответственно.

Выводы.

Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом – перспективный метод индикации опухолевых процессов органов грудной клетки и может быть успешно использован для выявления новообразований размерами более 2-3 см и, особенно, их дифференцирования с очагами неспецифического воспаления.

Ключевые слова: сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом, опухолевые процессы, индекс ретенции, органы грудной клетки, диагностическая эффективность.

PROSPECTS OF ^{199}Tl -CHLORIDE SCINTIGRAPHY USE FOR IDENTIFICATION AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CHEST NEOPLASTIC PROCESSES

Kurazhov A.P., Zavadovskaya V.D., Zorkaltsev M.A., Kilina O.Yu., Gerbek I.E.,
Mayevskaya Z.A.

Purpose: assessment of prospects for the use of ^{199}Tl -chloride scintigraphy for indication and differential diagnostics of chest neoplastic processes.

Material and methods. Patients with chest tumors (n=34) and inflammations (n=12) were underwent ^{199}Tl -chloride scintigraphy (49 studies).

Results.

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy in non-specific indication of the tumors were 76.0%, 100.0%, 100.0%, 66.7%, and 83.8%, respectively. Differentiation between the chest tumors and inflammatory processes was performed using relative retention index $RI(\text{relative})=RI+0.092(ER)$ and cut-off value $RI(\text{relative})=1.025$. In conclusion, sensitivity, specificity, positive, negative predictive value, and accuracy ^{199}Tl -chloride scintigraphy in diagnostics of the chest tumors were 70.4%, 100.0%, 100.0%, 72.4%, and 83.3%, respectively.

Conclusion.

ГБОУ ВПО «Сибирский
государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития
России.
г. Томск, Россия

Siberian State Medical
University.
Tomsk, Russia

¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy is a perspective method of chest malignancy identification and could be used successfully for detection of tumors with the size of more than 2-3 cm, especially for differentiation from foci of nonspecific inflammations.

Keywords: ¹⁹⁹Tl-chloride scintigraphy, neoplastic processes, retention index, chest, diagnostic efficiency.

Индикация и дифференциальная диагностика опухолевых процессов органов грудной клетки (ОГК), невзирая на активное внедрение в клиническую практику новых методов медицинской визуализации, представляет собой известную медико-социальную проблему. Ее особая острота определяется, с одной стороны, широкой распространенностью онкологической патологии легких и средостения, а с другой – сильной зависимостью результатов лечения от стадии, на которой выявлено опухолевое заболевание данной локализации.

Внедрение в КТ-диагностику методик с болюсным контрастированием позволило успешно определять отдельные патофизиологические характеристики опухолей, особенно интенсивность и тип опухолевого кровотока [1, 3-5]. Это сделало возможным не только дифференциальную диагностику неоплазм с воспалением, но и некоторых опухолей друг с другом [1]. Однако также сообщается о недостаточных возможностях КТ в определении стадии некоторых новообразований ОГК, например, рака легкого [1]. А по данным McCloud et al. [6] чув-

Таблица №1. Гистологические типы опухолей органов грудной клетки.

Гистологический тип опухоли ОГК	Первичная опухоль	Метастазы
Злокачественные опухоли		
Рак легкого (плоскоклеточный)	5	1
Рак легкого (аденокарцинома)	4	1
Лимфогранулематоз, вариант нодулярного склероза	5	–
Лимфогранулематоз, смешанно-клеточный вариант	1	–
Тимома злокачественная	1	–
Невринома злокачественная	1	–
В-крупноклеточная лимфома	1	–
Остеосаркома G ₃	–	2
Хондросаркома G ₃	–	1
Гемангиоперицитомы злокачественные G ₂	–	1
Доброкачественные опухоли		
Тимома доброкачественная	1	х
ВСЕГО	19	6

Для решения этих проблем в клинической медицине используются методы медицинской визуализации и, прежде всего, рентгенография, которая является доступной и простой диагностической технологией. Однако недостаточно высокая разрешающая способность и суммационный эффект, присущие рентгенографии, не всегда позволяют выявлять опухолевые процессы ОГК эффективно и своевременно.

Компьютерная томография (КТ) позволяет значительно повысить качество диагностики заболеваний легких и средостения, являясь на сегодняшний день методом выбора при исследовании пациентов с данной локализацией патологических процессов. В частности, КТ используется как для диагностики первичных опухолевых процессов, так и для установления их распространенности, прорастания смежных органов, стадирования и оценки радикальности, ближайших и отдаленных результатов ле-

ствительность и специфичность КТ в установлении метастазирования злокачественных опухолей во внутригрудные лимфоузлы составляет всего 62% и 64% соответственно.

Принципиально другой диагностический подход заключается в использовании радионуклидных методов исследования, которые основаны на способности туморотропных радиофармацевтических препаратов (РФП) отражать наличие и активность опухолевых процессов. С появлением ОЭКТ- и ПЭТ-технологий стала возможной эффективная метаболическая визуализация неоплазм ОГК [7, 8]. С другой стороны, недостаточно высокое пространственное разрешение радионуклидных методик не всегда позволяет выявлять онкологический процесс на его ранних стадиях ввиду малых размеров опухоли, а выявленным изменениям найти точный морфологический эквивалент. Решить данную проблему позволяет использование «гибридных» технологий, основанных на совмещении диа-

Таблица №2. Нозологические формы заболеваний пациентов с воспалительными процессами ОГК.

Нозологическая форма	Абс. число больных	Отн., %
Нижнедолевая пневмония неосложненная	3	30,0
Абсцесс легкого хронический	2	20,0
Деструктивная пневмония	2	20,0
Гнойный бронхит	2	20,0
Верхнедолевая пневмония неосложненная	1	10,0
ВСЕГО	10	100,0

гностических изображений, полученных с помощью КТ и ОЭКТ или ПЭТ [7-9]. Однако повысив таким путем чувствительность индикации новообразований ОГК, далеко не всегда обеспечивается высокая специфичность их диагностики. В частности, это связано с отсутствием избирательности накопления ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (¹⁸ФДГ), наиболее часто используемого РФП для ПЭТ, в опухолевых очагах, что не позволяет дифференцировать их от воспалительных [9]. Это послужило толчком к созданию новых эффективных, но более дорогих и менее распространенных РФП для индикации новообразований, таких как 2-[¹⁸F]фтор-L-тирозин [10], о-(2-[¹⁸F]фторэтил)-l-тирозин [11], ¹⁸F-холин [12], 11C-холин, 11C-метионин, [13], 3'-[¹⁸F]фтор-3'-дезокситимидин [7, 11], 5-(2-[¹⁸F]фторэтокси)триптофан [14], что еще более сузило доступ к ПЭТ.

Другим путем повышения специфичности методов радионуклидной визуализации неоплазм ОГК является использование рецепторных РФП [15], которые, однако, в силу высокой себестоимости производства недоступны для широкого контингента больных онкологического профиля в России. Поэтому представляется оправданным дальнейший поиск более простых альтернативных радионуклидных методик диагностики новообразований органов грудной клетки.

С целью индикации и дифференциальной диагностики новообразований легких и средостения за рубежом используется неспецифический туморотропный РФП – ²⁰¹Tl-хлорид [16]. Наши предыдущие исследования показали высокий потенциал сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом, аналогом зарубежного ²⁰¹Tl-хлорида, в выявлении и дифференцировании опухолевых заболеваний опорно-двигательного аппарата [17]. В связи с этим актуально изучение перспектив использования ¹⁹⁹Tl-хлорида для индикации и дифференциальной диагностики опухолевых процессов легких и средостения.

Цель исследования – изучение перспектив использования сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом в индикации и дифференциальной диагностике опухолевых процессов органов грудной клетки.

Материалы и методы.

Сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl-хлоридом выпол-

нялась 34 пациентам (14 мужчинам, 20 женщинам, средний возраст 44,4±25,0 лет), которым исследовалось 37 областей предполагаемых новообразований ОГК. Из них у 31 больного предполагалась одна локализация неоплазм, у 3 – две. Наличие новообразования ОГК подтверждено в 25 (67,6%) случаях, отвергнуто в остальных 12 (32,4%). Из числа опухолевых процессов 24 (96,0%) имели злокачественную природу, 1 (4,0%) – доброкачественную. Злокачественные опухоли представляли собой первичные новообразования (включая первично-диссеминированные формы) (n=19) и их метастазы (n=6), верифицированные гистологически. Данные о гистологической природе неоплазм представлены в таблице 1.

Поскольку известно, что ¹⁹⁹Tl-хлорид может интенсивно накапливаться в очагах воспаления [17], с целью корректного установления специфичности сцинтиграфии с данным РФП и разработки соответствующих дифференциально-диагностических критериев дополнительно проводилось радионуклидное исследование 12 больных (6 мужчин, 6 женщин, средний возраст 51,5±16,9 лет) по поводу подозреваемых воспалительных процессов. С помощью клинико-лабораторных и лучевых (рентгенография, КТ) методов исследования их наличие подтверждено у 10 (83,3%) пациентов, отвергнуто – у 2 (16,7%). Сведения о нозологических формах подтвержденных воспалительных процессов ОГК представлены в таблице 2.

Сцинтиграфия с ¹⁹⁹Tl-хлоридом 99,5%-ной степени радиохимической чистоты проводилась на гамма-камере Serle LFOV (29 человек, 30 локализаций) в планарном режиме полипозиционно и на двухдетекторных гамма-камерах E.cam-180 Siemens (3 человека, 3 локализации) и Philips BrightView (14 человека, 16 локализаций) в планарном и томографическом режимах, с коллиматором на 300 кэВ, набором импульсов до 0,5-1 млн при настойке гамма-камер на фотопик 72,5 кэВ и ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора 20%.

Всем пациентам (кроме одного больного с абсцессом легкого) сцинтиграфия выполнялась в раннюю и отсроченную фазы исследования – через 20 и 180 минут соответственно после внутривенного введения ¹⁹⁹Tl-хлорида активностью 185 МБк взрослым и 1,85 МБк/кг

массы тела детям до 18 лет. Оценка результатов проводилась качественно и количественно. Качественно (визуально) определялись: 1) наличие и характер гиперфиксации РФП в зоне интереса (имеется/ отсутствует); 2) четкость контуров очага гиперфиксации маркера в раннюю фазу исследования (имеется/ отсутствует); 3) структура участка повышенной аккумуляции ^{199}Tl -хлорида в раннюю фазу исследования (однородная/ неоднородная), 4) геометрическая форма очага гиперфиксации РФП в раннюю фазу исследования (правильная/ неправильная). Геометрическую форму участка гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида считали правильной, если она была овальной или округлой. По полуколичественной шкале определяли: 1) изменение интенсивности аккумуляции ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса; 2) изменение четкости контуров очагов гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида в зависимости от фазы исследования (1 балл – выраженное снижение, 2 балла – незначительное снижение, 3 балла – отсутствие существенных изменений, 4 балла – незначительное возрастание, 5 баллов – выраженное возрастание). Количественная оценка включала вычисление ER (early ratio) и DR (delayed ratio), являющихся отношениями «зона поражения/ интактная контралатеральная или прилежащая область» в раннюю и отсроченную фазы исследования соответственно, и индекса ретенции RI ($\text{RI}=\text{DR}/\text{ER}$) по аналогии с зарубежными исследованиями [18].

Методы статистической обработки результатов.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием компьютерных программ STATISTICA 8.0. и MedCalc 12.1.14.0. Ввиду отсутствия нормальных распределений

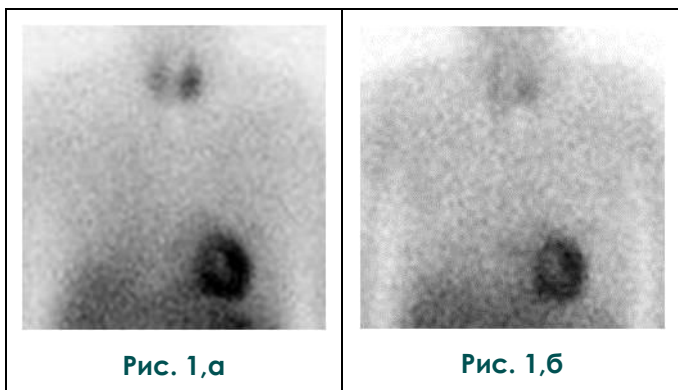


Рис. 1.(а,б). Сцинтиграфия ОГК с ^{199}Tl -хлоридом. Передняя прямая проекция.

Больная Ч., 51 год. Гематогенный солитарный метастаз в S3 верхней доли левого легкого злокачественной гемангиоперицитомы G3 мягких тканей плеча. На планарных сцинтиграммах в раннюю (а) и отсроченную (б) фазы исследования очаг патологической гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида виден сомнительно.

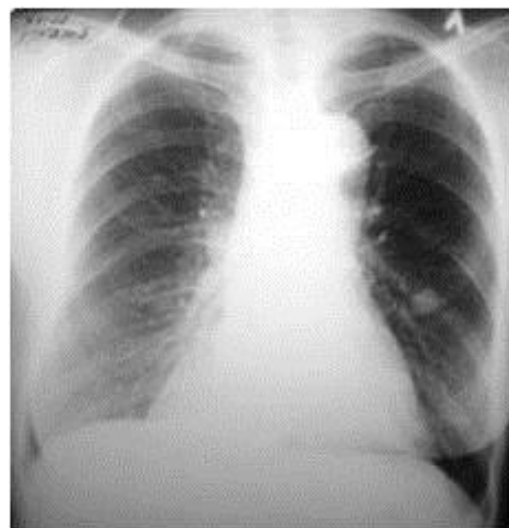


Рис. 1,в

Рис. 1,в. Рентгенография ОГК. Прямая проекция.

В S3 левого легкого определяется объемное образование 19 мм в диаметре.

величин вариационных рядов выявлено использовались методы непараметрической статистики. Для оценки значимости различий количественных и ранговых величин в двух независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Сравнение количественных величин двух зависимых групп осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных группах осуществлялось с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Поиск взаимосвязи изучаемых величин проводился путем корреляционного анализа по Спирмену. При величине ошибки $p < 0,05$ выявленные различия считались статистически значимыми. Для нахождения дифференциальной границы (cut-off value) между исследуемыми величинами в независимых выборках и сравнения диагностической эффективности исследуемых в работе методик проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых и вычислением площади под ними (AUC).

Результаты.

Неспецифическая индикация опухолевых процессов органов грудной клетки.

Опухолевые процессы ОГК с помощью сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом визуализированы в 19 из 25 случаев (76,0%) по наличию гиперфиксации РФП в зоне интереса (рис. 1(а, б, в, г, д, е)). Среди нозологических форм неоплазм у пациентов с отсутствием включения индикатора в новообразование (ЛО результаты) были представлены: аденокарцинома легкого (n=2), плоскоклеточный рак легкого (n=1), гематогенные метастазы остеосаркомы G3 больше-



Рис. 1,г

Рис. 1,г. КТ ОГК. Корональная проекция.
 В S3 левого легкого определяется объемное образование 19 мм в диаметре.

берцовой кости (n=1), хондросаркомы подвздошной кости G3 (n=1), доброкачественная тимома (n=1). При этом у 3 пациентов размеры неоплазмы не превышали 2 см, еще у одного – 3 см.

Визуально очаги гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида у пациентов с новообразованиями ОГК чаще имели нечеткие контуры (n=13, 68,4%), однородную структуру (n=16, 84,2%) и неправильную форму (n=10, 52,6%). Интенсивность гиперфиксации индикатора в зоне интереса в отсроченную фазу сцинтиграфии по сравнению с ранней фазой чаще незначительно (n=8, 42,1%) или значительно (n=5, 26,3%) возрастала, реже – незначительно снижалась (n=3, 15,8%) или не изменялась (n=3, 15,8%). Существенного снижения интенсивности гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида не наблюдалось ни в одном случае. Четкость контуров участка патологического накопления РФП в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней фазой чаще не изменялась (n=6, 31,6%), значительно (n=6, 31,6%) или незначительно (n=4, 21,1%) возрастала, реже – незначительно снижалась (n=3, 15,8%). Значительного снижения четкости контуров очага повышенной аккумуляции индикатора

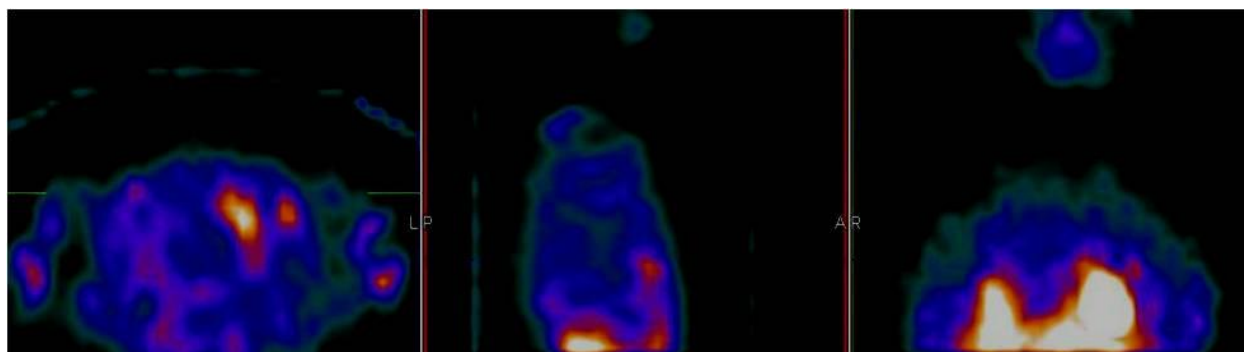


Рис. 1,д

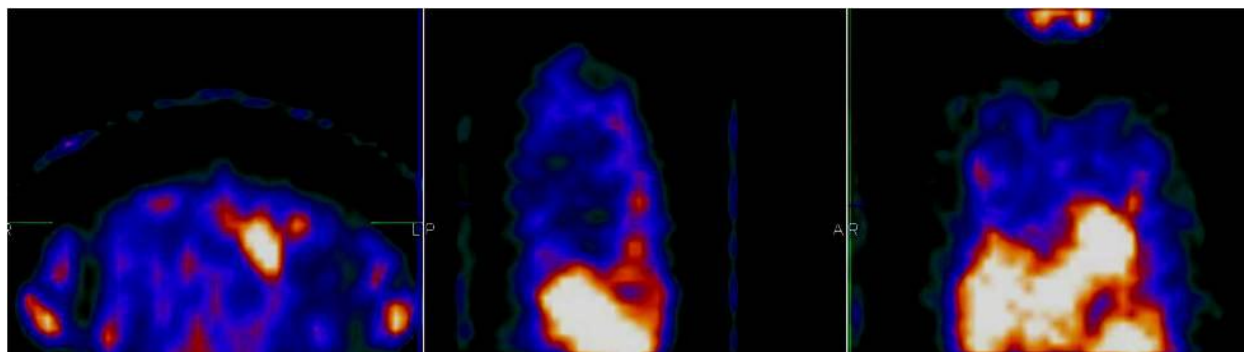


Рис. 1,е

Рис. 1,(д,е). Сцинтиграфия ОГК с ^{199}Tl -хлоридом. Аксиальная, сагиттальная, корональная проекции. На томосцинтиграммах в раннюю (д) и отсроченную (е) фазы исследования визуализируется очаг повышенной аккумуляции маркера с четкими контурами, однородной структуры, правильной формы. В динамике интенсивность гиперфиксации индикатора в данном очаге незначительно возросла, четкость контуров существенно не изменилась.

тора не зарегистрировано ни в одном наблюдении.

В среднем значения количественных показателей сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом составили $\text{ER}=1,32\pm 0,26$, $\text{DR}=1,44\pm 0,22$, $\text{RI}=1,10\pm 0,12$. ER статистически значимо был ниже DR ($p=0,008$). ER и RI имели тенденцию к слабой обратной корреляционной взаимосвязи, не достигающей уровня статистической значимости, возможно, в силу небольшого числа наблюдений ($r=-0,31$, $p=0,21$). У пациентов с отсутствием новообразований ОГК патологическое накопление ^{199}Tl -хлорида отсутствовало во всех случаях ($n=12$).

В итоге, в неспецифической индикации неоплазм ОГК с помощью сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом получено 19 ИП, 12 ИО, 0 ЛП и 6 ЛО результатов, чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность составили 76,0%,

100,0%, 100,0%, 66,7% и 83,8% соответственно.

Неспецифическая индикация воспалительных процессов органов грудной клетки.

Воспалительные процессы органов грудной клетки визуализировались с помощью сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом в 8 из 10 наблюдений (80,0%) в случаях пневмоний ($n=6$) и абсцессов легких ($n=2$) (рис. 2(а, б, в, г, д, е)). У 2 больных гнойным бронхитом гиперфиксация индикатора в пределах ОГК отсутствовала (ЛО результаты).

У пациентов с воспалительными процессами ОГК участки патологической аккумуляции РФП в зоне интереса чаще имели нечеткие контуры ($n=6$, 75,0%), однородную структуру ($n=7$, 87,5%) и неправильную форму ($n=6$, 75,0%). Интенсивность накопления индикатора в зоне интереса в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней фазой значительно ($n=6$, 85,7%) или незначительно ($n=1$, 14,3%) снижа-

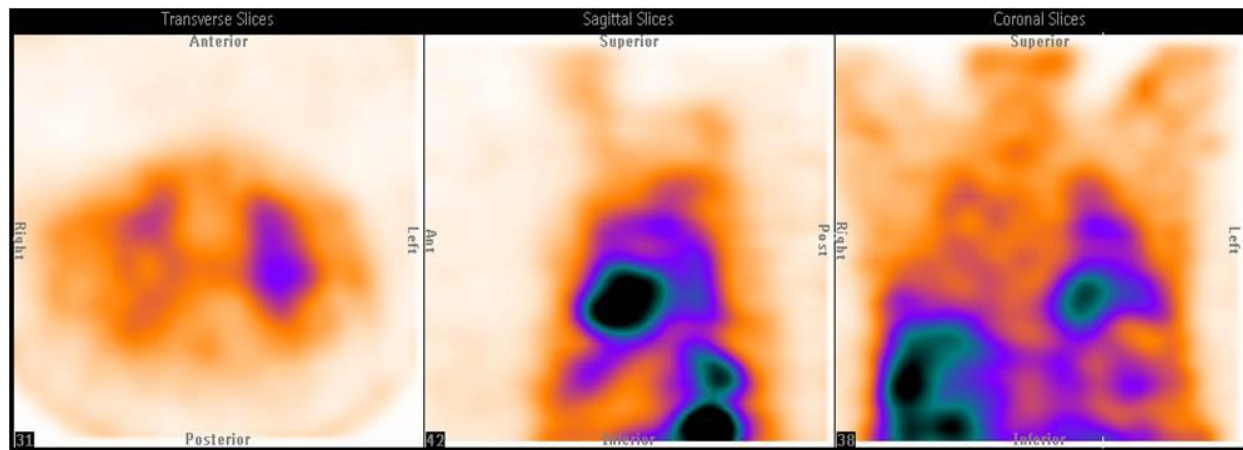


Рис. 2,а

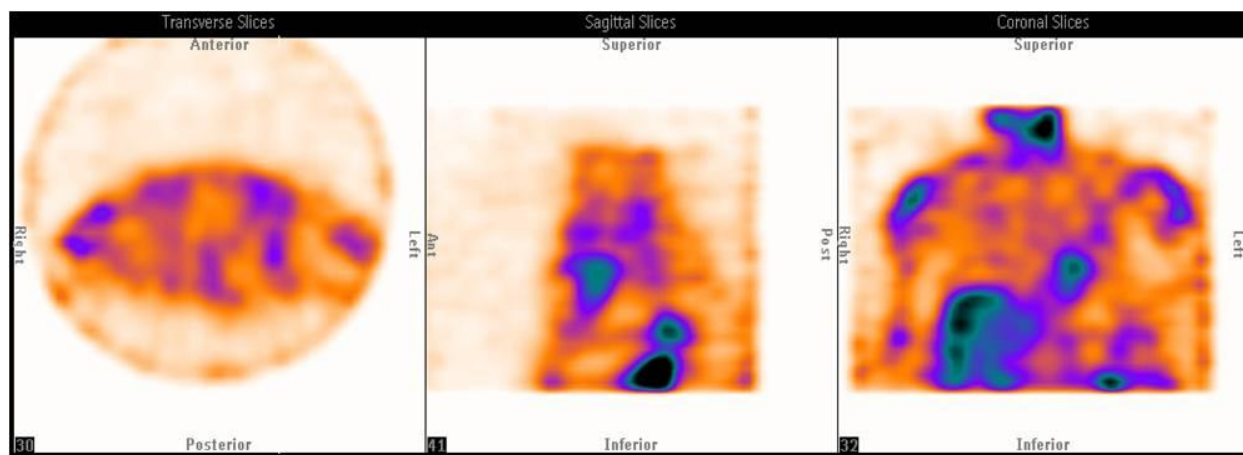


Рис. 2,б

Рис. 2.(а,б). Сцинтиграфия ОГК с ^{199}Tl -хлоридом. Аксиальная, сагиттальная, корональная проекции.

Больная П., 49 лет. Верхнедолевая деструктивная пневмония в S4, S5 слева. На планарных томосцинтиграммах, выполненных в раннюю (а) и отсроченную (б) фазы исследования, в проекции языковых сегментов левого легкого определяется участок патологической гиперфиксации РФП с нечеткими контурами, неоднородной структуры, неправильной формы. В динамике интенсивность гиперфиксации индикатора в данном участке и четкость его контуров существенно уменьшились.

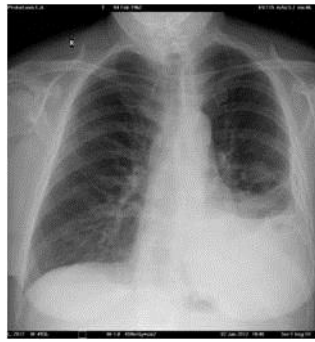


Рис. 2,в



Рис. 2,г

Рис. 2.(в,г). Рентгенография ОГК. Прямая (в) и боковая (г) проекции.

На фоне гидроторакса слева неотчетливо определяются участки воспалительной инфильтрации в язычковых сегментах верхней доли слева.

лась. Четкость контуров участка гиперфиксации ¹⁹⁹Tl-хлорида в отсроченную фазу исследования относительно ранней фазой существенно (n=4, 57,1%) или незначительно (n=2, 28,6%) уменьшалась, а также существенно не изменялась (n=1, 14,3%).

Количественные показатели сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом в среднем составили ER=1,69±0,23, DR=1,32±0,13, RI=0,78±0,08. ER статистически значимо (p=0,02) превышал DR. ER и RI имели тенденцию к сильной обратной корреляционной связи, которая не достигала уровня статистической значимости, вероятно, в силу небольшого числа наблюдений (r=-0,64, p=0,11). У пациентов с отсутствием воспалительных процессов ОГК патологической гиперфиксации ¹⁹⁹Tl-хлорида не зарегистрировано. Таким образом, в неспецифической индикации воспалительных процессов ОГК с помощью сцинтиграфии с ¹⁹⁹Tl-хлоридом получено 8 ИП, 2 ИО, 0 ЛП и 2 ЛО результатов, чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность составили 80,0%, 100,0%, 100,0%, 50,0% и 83,3% соответственно.

Дифференциальная диагностика опухолевых процессов органов грудной клетки.

Основным сцинтиграфическим признаком воспалительных и опухолевых процессов ОГК явилась гиперфиксация ¹⁹⁹Tl-хлорида в зоне интереса. Следовательно, провести дифференциальную диагностику данных процессов по наличию патологической аккумуляции РФП не представлялось возможным. Поэтому для их дифференцирования сравнивались другие качественные и полуколичественные сцинтиграфические признаки. Так, неоплазмы ОГК относительно воспалительных процессов чаще визуализировались как участки гиперфиксации индикатора с четкими контурами в раннюю фазу

исследования (p=0,65), чаще имели однородную структуру (p=0,63) и правильную геометрическую форму (p=0,27). При этом различие по данным признакам не достигало степени статистической значимости ни в одном случае (p>0,05). Однако снижение интенсивности гиперфиксации РФП и уменьшение четкости контуров участка повышенного накопления индикатора в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней наблюдались статистически значимо чаще при воспалительных процессах относительно новообразований (p<0,001 и p<0,001 соответственно). Проведенный ROC-анализ выявил, что отсутствие выраженного снижения интенсивности гиперфиксации РФП в зоне интереса является высокоточным признаком опухолевых процессов ОГК (рис. 3(а, б)). Используя данный критерий в дифференцировании неоплазм от воспалительных процессов ОГК получено 19 ИП, 6 ИО, 1 ЛП и 0 ЛО результатов, чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность составили 100,0%, 85,7%, 95,0%, 100,0% и 96,2% соответственно.

Другим полуколичественным признаком, пригодным для дифференцирования новообразований от воспалительных процессов ОГК, но менее точным, явилось отсутствие снижения четкости контуров участка гиперфиксации РФП в зоне интереса в отсроченную фазу исследования относительно ранней (рис. 4(а, б)).

На основании использования данного признака в дифференцировании неоплазм от воспалительных процессов ОГК получено 16 ИП, 6 ИО, 1 ЛП и 3 ЛО результатов, чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность составили 84,2%, 85,7%, 94,1%, 66,7% и 84,6% соответственно.

При анализе количественных сцинтиграфических признаков установлено, что по величинам ER и RI у пациентов с воспалитель-

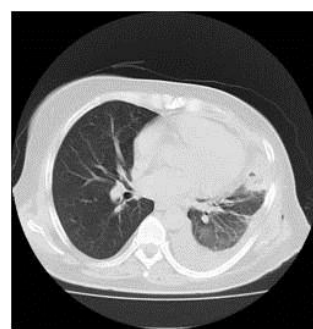


Рис. 2,д



Рис. 1,е

Рис. 2.(д,е). КТ ОГК. Аксиальная проекция.

Гидроторакс слева в сочетании с участками воспалительной инфильтрации в S4, S5 слева с наличием в их структуре полостей распада.

ными и опухолевыми процессами ОГК имелись статистически значимые различия ($p=0,006$ и $p<0,001$ соответственно), в отличие от DR ($p=0,32$). Однако значение ER не могло быть положено в основу дифференциальной диагностики, так как его большая величина у пациентов с воспалительными процессами ОГК могла быть объяснена их высокой активностью. С по-

мощью ROC-анализа установлено наилучшее значение RI для дифференцирования опухолевых процессов ОГК от воспалительных – $RI=0,902$ (площадь под ROC-кривой $AUC=0,992$, $p<0,0001$ по сравнению с $Area=0,5$) (рис. 5(а, б)). В дифференцировании неоплазм от воспалительных процессов ОГК по величине $RI=0,902$, получено 18 ИП, 7 ИО, 0 ЛП и 1 ЛО результатов,

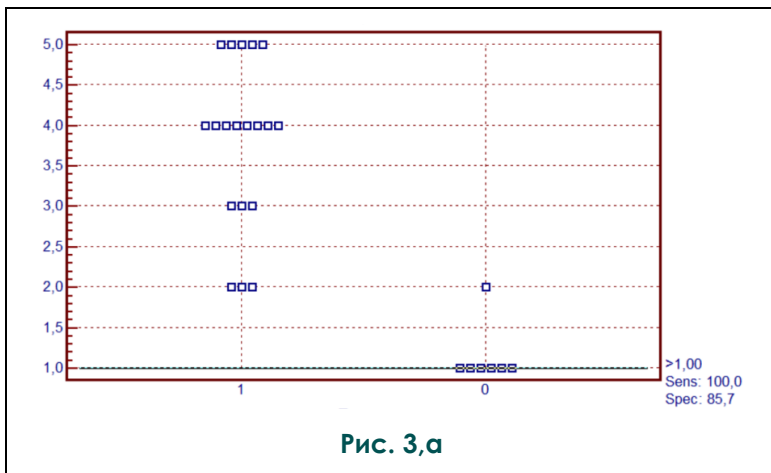


Рис. 3,а

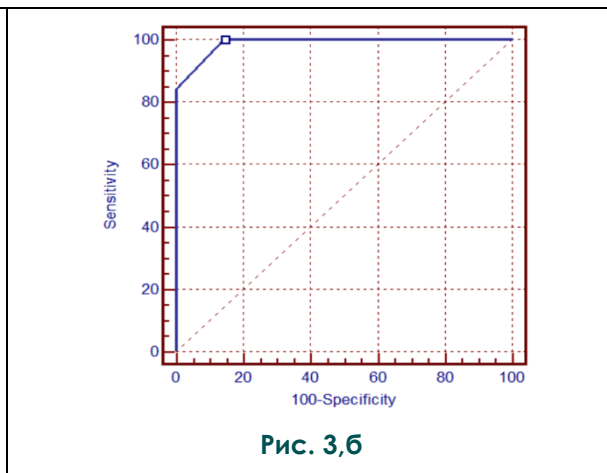


Рис. 3,б

Рис. 3. Результаты сравнения изменения интенсивности гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса в отсроченную фазу исследования относительно ранней у пациентов с воспалительными и опухолевыми процессами ОГК с помощью ROC-анализа: точечная диаграмма (а) и ROC-кривая (б) эффективности дифференцирования.

Ранги изменения интенсивности гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса в отсроченную фазу относительно ранней фазы:

- 1 – выраженное снижение
- 2 – незначительное снижение
- 3 – отсутствие изменений
- 4 – незначительное возрастание
- 5 – выраженное возрастание

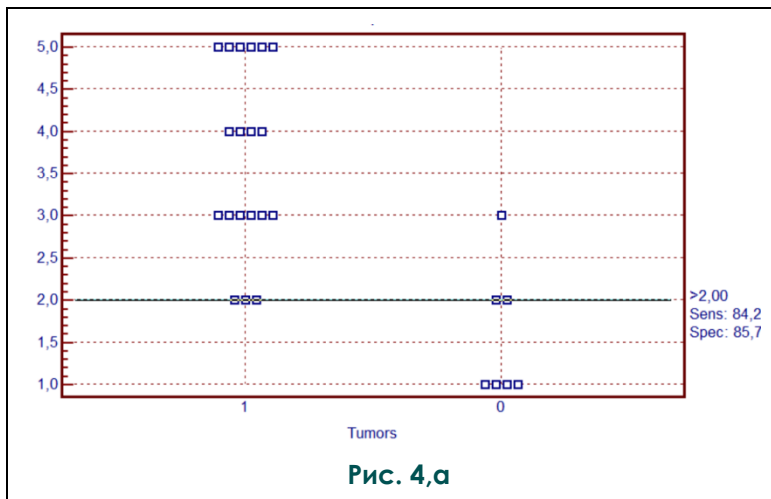


Рис. 4,а

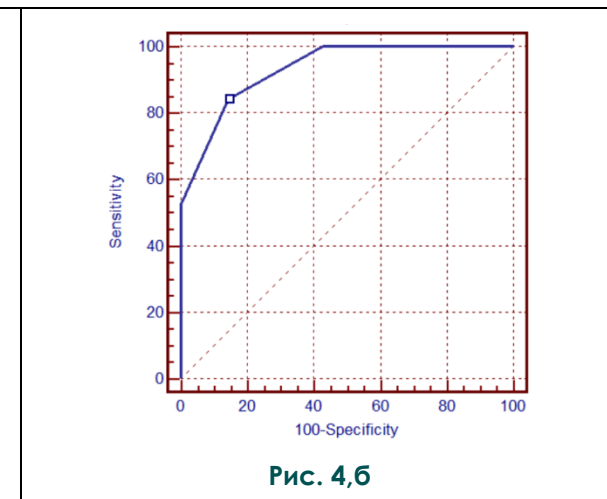


Рис. 4,б

Рис. 4. Результаты сравнения изменения четкости контуров участка гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса в отсроченную фазу исследования относительно ранней у пациентов с воспалительными и опухолевыми процессами ОГК с помощью ROC-анализа: точечная диаграмма (а) и ROC-кривая (б) эффективности дифференцирования.

Ранги изменения четкости контуров участка гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса в отсроченную фазу относительно ранней фазы:

- 1 – выраженное снижение
- 2 – незначительное снижение
- 3 – отсутствие изменений
- 4 – незначительное возрастание
- 5 – выраженное возрастание

чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность составили 94,7%, 100,0%, 100,0%, 87,5% и 96,2% соответственно.

Учитывая тенденции к обратной корреляционной связи RI и ER как при опухолевых, так и при воспалительных процессах, на основании ROC-анализа предложено их дифференцировать по величине зависящего от ER относительного индекса ретенции $RI(\text{relative})=1,025$ при вычислении в каждом конкретном наблюдении $RI(\text{relative})$ по формуле: $RI(\text{relative})=RI+0,092(ER)$ (рис. 6(а, б)).

Таким образом, наиболее эффективным дифференциально-диагностическими критерием опухолевых процессов ОГК явился: $RI(\text{relative}) > 1,025$, где $RI(\text{relative}) = RI + 0,092(ER)$.

Используя в качестве дифференциальной границы опухолевых и воспалительных процессов ОГК у пациентов с гиперфиксацией ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса $RI(\text{relative}) = RI + 0,092(ER)$ при граничном значении $RI(\text{relative}) = 1,025$, получено 19 ИП, 7 ИО, 0 ЛП и 0 ЛО результатов, чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность составили 100,0%, 100,0%, 100,0%, 100,0% и 100,0% соответственно.

Всего в диагностике опухолевых процессов ОГК получено 19 ИП, 21 ИО, 0 ЛП и 8 ЛО результатов, чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность составили 70,4%, 100,0%, 100,0%, 72,4% и 83,3% соответственно. Всего в диагностике воспалительных процессов ОГК получено 7 ИП, 39 ИО, 0 ЛП и 2 ЛО результатов, чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные

уровни и точность составили 77,8%, 100,0%, 100,0%, 95,1% и 95,8% соответственно (из числа наблюдений исключался результат исследования пациента, которому не выполнялась отсроченная сцинтиграфия).

Обсуждение.

Наше исследование ставило целью оценить перспективы использования сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом в индикации и дифференциальной диагностике опухолевых процессов ОГК.

Установлено, что информативность сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом в неспецифической индикации неоплазм недостаточна для проведения надежной их диагностики, особенно если она выполнялась только в планарном варианте. При этом показатели чувствительности совпадения диагнозов оказались идентичными полученным в недавнем отечественном исследовании Тютин А.А. и др. [19], изучавших диагностические возможности сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом в визуализации рака легкого. Наиболее часто ложноотрицательные результаты визуализации опухолевых процессов (n=6) были связаны с метаболическими особенностями новообразований (2/6) или малыми (менее 2-3 см) размерами опухолевого очага (3/6). Из данных зарубежной литературы известно, что бронхиоло-альвеолярный рак легкого накапливает $^{201}\text{Tl}+$ только в 50% случаев [16]. В то же время, новообразования размерами менее 2 см при проведении сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом могут не визуализироваться [16]. Выполнение сцинтиграфического исследования в томографическом варианте позволяет значительно увеличить чувствительность методики и получить вполне удовлетворительное качество диагностических изображений даже при размерах

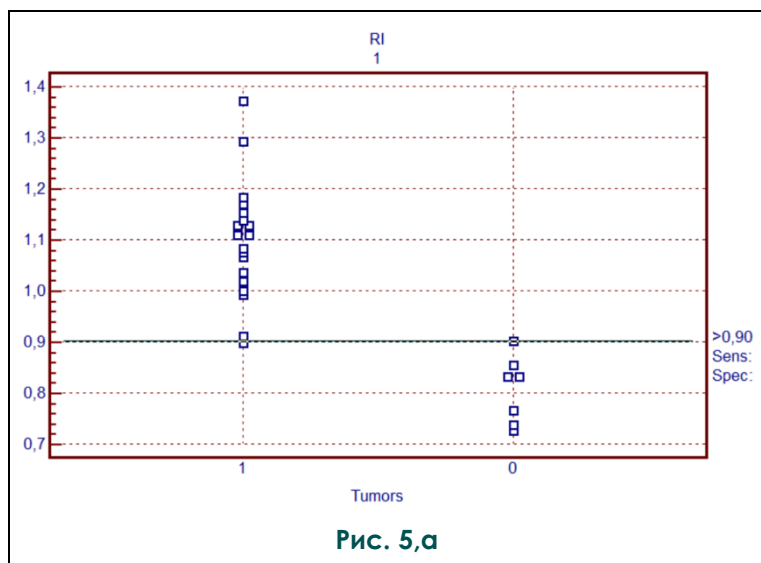


Рис. 5,а

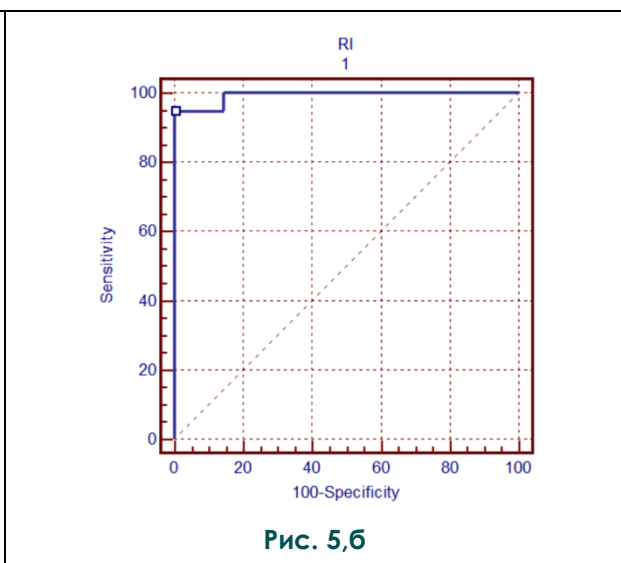


Рис. 5,б

Рис. 5. Точечная диаграмма (а) и ROC-кривая (б) эффективности дифференцирования неспецифических воспалительных процессов и неоплазм ОГК по величине $RI=0,902$ (площадь под ROC-кривой $AUC=0,992$, $p<0,0001$ по сравнению с $A_{\text{гео}}=0,5$).

опухолевого очага менее 2 см (рис. 1(д, е)). Вместе с тем, и ОЭКТ не всегда позволяет визуализировать новообразования ОГК со 100%-ной чувствительностью [16]. По-видимому, помимо перечисленных причин, это может быть обусловлено дыхательной экскурсией диафрагмы при наддиафрагмальном расположении новообразования и, вследствие этого, снижением качества сцинтиграфического изображения из-за динамической нерезкости. Однако эта тривиальная причина снижения информативности ОЭКТ ОГК в литературе серьезно не обсуждается.

Вторая часть нашего исследования посвящалась поиску путей повышения специфичности сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом в диагностике опухолевых процессов ОГК, поскольку известно, что данный РФП способен активно накапливаться и в очагах воспаления [17]. Для этого, по аналогии с зарубежными работами, мы изучали фармакокинетику ^{199}Tl -хлорида с помощью проведения сцинтиграфии в два этапа – в раннюю и отсроченную фазы исследования. Считается, что аккумуляция ^{201}Tl -хлорида возрастает со временем в активно метаболизирующих опухолях ОГК ($\text{DR} > \text{ER}$, $\text{RI} > 1$), а в неопухолевых поражениях (в частности, очагах воспаления), напротив, снижается вследствие «вымывания» индикатора из них ($\text{DR} < \text{ER}$, $\text{RI} < 1$). Полагают, что это связано с различиями в механизмах накопления РФП в опухолевых и воспалительных очагах. Так, в новообразованиях ОГК со временем аккумуляция индикатора возрастает вследствие его захвата и длительного депонирования в жизнеспособных опухолевых клетках [20]. Напротив, из очагов воспаления со временем РФП быстро выводится благодаря усиленному кровотоку, поскольку внутриклеточный его захват иммунными минимальный [20]. Однако в нашем исследовании в

некоторых случаях (4/19, 21,1%) наблюдалось «вымывание» $^{199}\text{Tl}^+$ и из опухолей, что приводило к снижению индекса ретенции ($\text{DR} < \text{ER}$, $\text{RI} < 1$) и невозможности дифференцирования их с воспалением по данному сцинтиграфическому признаку. Поэтому затем проводился детальный анализ полуколичественных сцинтиграфических признаков. Так, снижение интенсивности гиперфиксации РФП и уменьшение четкости контуров участка повышенного накопления индикатора в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней фазой наблюдались статистически значимо чаще при воспалительных процессах относительно новообразований ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Однако наилучшие показатели диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом в дифференцировании опухолевых процессов ОГК от воспалительных достигались при использовании количественных критериев. Проведенный ROC-анализ позволил установить границу неопластических и воспалительных процессов ОГК по величине индекса ретенции $\text{RI} = 0,902$. Однако в аналогичной зарубежной работе Yu Y.H. et al. [21], изучавшей многочисленную выборку пациентов ($n = 161$), для различения злокачественных и доброкачественных поражений легких получена несколько большая величина индекса ретенции ($\text{RI} = 1,20$), а чувствительность, специфичность и точность сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом составили 71,9%, 83,1% и 76,4% соответственно [21]. По всей видимости, высокая величина дифференциально-диагностической границы опухолевых и воспалительных процессов в работе Yu Y.H. et al. [21] связана с включением в исследование пациентов с гранулематозным воспалением (туберкулезом, саркоидозом и др.), которое может в силу внутриклеточного депонирования РФП имитировать опухолевые очаги. Вероятно, вы-

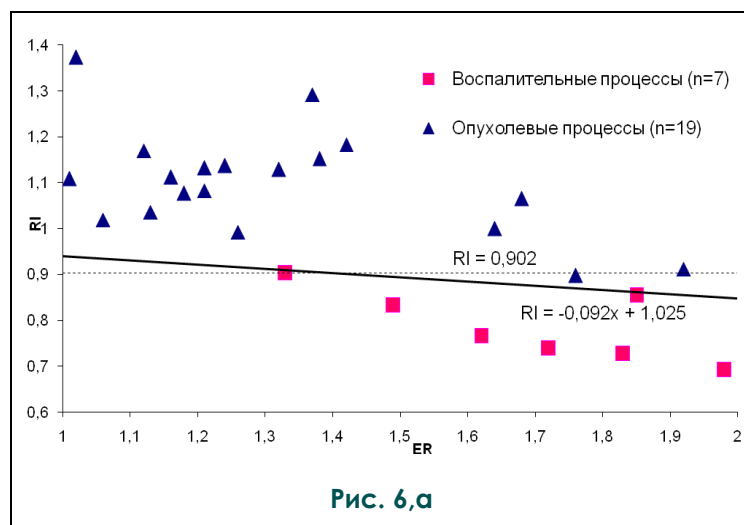


Рис. 6,а

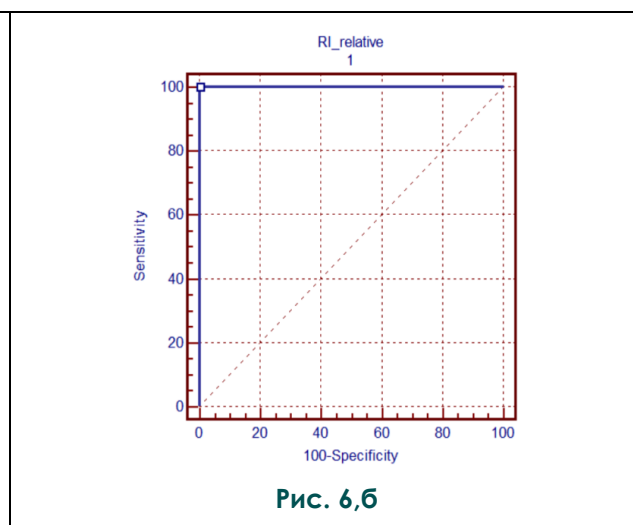


Рис. 6,б

Рис. 6. Точечная диаграмма (а) и ROC-кривая (б) эффективности дифференцирования воспалительных процессов и новообразований ОГК по величине $\text{RI}(\text{relative}) = 1,025$ (площадь под ROC-кривой $\text{AUC} = 1,000$, $p < 0,0001$ по сравнению с $\text{Area} = 0,5$).

сокие показатели диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом в нашей работе обусловлены отсутствием пациентов с хроническим гранулематозным воспалением в исследованной выборке больных.

В то же время, самым эффективным подходом к дифференцированию опухолевых и воспалительных процессов ОГК при проведении сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом явилось использование относительного индекса ретенции. Его применение уже доказало свою эффективность при локализации новообразований и очагов воспаления в пределах опорно-двигательного аппарата [17]. В основе вычисления относительного индекса ретенции лежит учет отрицательной корреляционной связи RI и ER, которая обусловлена эффектами кровотока как в опухолях, так и в очагах воспаления. Однако если данные связи достигали уровня статистической значимости при локализации патологических процессов в костях и мягких тканях, о чем сообщалось в наших предыдущих работах [17], то в данном исследовании обозначилась только тенденция к наличию подобных связей. Это может быть обусловлено небольшим количеством пациентов в настоящей работе, особенно с воспалительными процессами.

В итоге, используя относительный индекс ретенции, удалось повысить специфичность сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом в диагно-

стике опухолевых процессов ОГК до 100%, увеличив и точность методики. Однако полученные нами данные основаны на сравнительно небольшой выборке пациентов и нуждаются в дальнейшей коррекции по мере увеличения числа наблюдений. В то же время, необходимо отметить, что приведенные результаты в целом согласуются с данными зарубежных исследований [16, 21, 22] и результатами дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата с помощью сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом [17].

Заключение.

Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом – перспективный метод неспецифической индикации опухолевых процессов органов грудной клетки, эквивалентный по диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом, и может быть успешно использован для выявления новообразований размерами более 2-3 см. При наличии гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса неопластические процессы наиболее успешно дифференцируются от воспалительных по количественным сцинтиграфическим критериям (в первую очередь, относительному индексу ретенции), учитывающим различие фармакокинетики РФП в опухолевых и воспалительных очагах.

Список литературы:

1. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной клетки / И.Е. Тюрин – СПб.: Из-во Эли-СПб, 2003. 326 с.
2. Godoy M.C., Naidich D.P. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management // *Radiology*. 2009. V. 253, N. 3. P. 606-622.
3. Бурякина С.А. Кармазановский Г.Г. Клиническое значение контрастных исследований Часть 2: Особенности болюсного контрастного усиления в компьютерной томографии // *Медицинская визуализация*. 2012. № 1. С. 120-125.
4. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. В 2 т. / Матиас Прокоп, Михаэль Галански; пер. с англ.; под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора / М. Прокоп – М.: МЕДпресс-информ. 2006. Т. 1. 416 с. : ил.
5. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. В 2 т. / Матиас Прокоп, Михаэль Галански; пер. с англ.; под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора / М. Прокоп – М.: МЕДпресс-информ. 2007. Т. 2. 712 с. : ил.
6. McLoud T.C., Bourgoon P.M., Greenberg R.V. et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT correlative lymphnode mapping and sampling // *Radiology*. 1992. V. 182, N. 2. P. 319-323.
7. Divgi C.R. Molecular imaging of pulmonary cancer and inflammation // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009. V. 6, N. 5. P. 464-468.
8. Kayani I., Conry B.G., Groves A.M. et al. A comparison of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2009. V. 50, N. 12. P. 1927-1932.
9. Nguyen N.C., Tran I., Hueser C.N. et al. F-18 FDG PET/CT characterization of talc pleurodesis-induced pleural changes over time: a retrospective study // *Clin. Nucl. Med.* 2009. V. 34, N. 12. P. 886-890.
10. Fedorova O.S., Kuznetsova O.F., Shatik S.V. et al. (18F)-labeled tyrosine derivatives: synthesis and experimental studies on accumulation in tumors and abscesses // *Bioorg Khim.* 2009. V. 35, N. 3. P. 334-343.
11. Lee T.S., Ahn S.H., Moon B.S. Comparison of ^{18}F -FDG, ^{18}F -FET and ^{18}F -FLT for differentiation between tumor and inflammation in rats // *Nucl. Med. Biol.* 2009. V. 36, N. 6. P. 681-686.
12. Schillaci O., Calabria F., Tavolozza M. et al. ^{18}F -choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer // *Nucl. Med. Commun.* 2010. V. 31, N. 1. P. 39-45.
13. van Waarde A., Elsinga P.H. Proliferation markers for the differential diagnosis of tumor and inflammation / *Curr. Pharm. Des.* 2008. V. 31, N. 14. P. 3326-3339.
14. Li R., Wu S.C., Wang S.C. et al. Synthesis and evaluation of 1-5-(2-[(18F)fluoroethoxy]tryptophan as a new PET tracer / *Appl. Radiat. Isot.* 2010. V. 68, N. 2. P. 303-308.
15. Karathanos E., Datsis I., Vlontzou E. et al. Con-

tribution of (99m)Tc-depreotide (Neospect) scintigraphy in lung cancer staging // J. BUON. 2010. V. 15, N. 1. P. 147-152.

16. Higashi K. Comparison of [18F]FDG PET and 201Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules // J. Nucl. Med. 2001. V. 42. P. 1489-1496.

17. Куражов А.П., Завадовская В.Д., Зоркальцев М.А. и др. Дифференцирование злокачественных опухолей и доброкачественных поражений опорно-двигательного аппарата при выполнении сцинтиграфии с 199Tl-хлоридом // Радиология-Практика. 2012. №3. С. 26-36.

18. Lorberboym M., Wallach F., Estok L. et al. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and nonmalignant lesions in AIDS patients // J. Nucl. Med. 1998. V. 39, N. 8. P. 1366-1369.

19. Тютин Л.А., Савченко О.Н., Иванова А.А. и др. Возможности использования современных туморотропных

радиофармпрепаратов для молекулярной визуализации рака легкого (по данным ЦНИРРИ) / Материалы научной конференции «Новые технологии в ядерной медицине», г. Санкт-Петербург. 2006. С. 37.

20. Ando A., Ando I., Katayama M. et al. Biodistributions of radioactive alkaline metals in tumor bearing animals: comparison with 201Tl // Eur. J. Nucl. Med. 1988. V. 14, N. 7-8. P. 352-357.

21. Yu Y.H., Hsu W.H., Hsu N.Y. et al. Comparison of two-phase (201)Tl SPECT with chest CT to differentiate thoracic malignancies from benign lesions // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2008. V. 52, N. 1. P. 66-73.

22. Waxman A., Eller D., Ashook G. et al. Comparison of Gallium-67-Citrate and Thallium-201 Scintigraphy in Peripheral and Intrathoracic Lymphoma // J. Nucl. Med. 1996. V. 37, N. 1. P. 46-50.