

*М.М. Ходжибекова, Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин, Н.А. Костеников,
А.А. Станжевский*

Диагностическая значимость ПЭТ/КТ с ¹¹С-метионином у больных лимфомами

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель исследования—изучить роль совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с ¹¹С-метионином в диагностике больных лимфомами различной степени злокачественности.

Материал и методы. Обследовано 24 пациента с гистологически верифицированными лимфомами. Всем больным были выполнены исследования с двумя радиофармпрепаратами (РФП): ¹⁸F-ФДГ и ¹¹С-метионином для сравнения их диагностических возможностей. Всего проведено 48 исследований.

Результаты. У всех 24 пациентов определялись очаги патологического накопления РФП как при выполнении ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, так и при применении ¹¹С-метионина. Локализация патологических образований, визуализируемых с ¹⁸F-ФДГ, совпадала с локализацией очагов, определяемых с ¹¹С-метионином. Интенсивность накопления ¹⁸F-ФДГ и ¹¹С-метионина в патологических очагах составили $9,45 \pm 1,3$ и $6,7 \pm 0,4$ ($p = 0,05$) соответственно. Анализ метаболической активности образований в зависимости от степени злокачественности лимфом выявил достоверную разницу в интенсивности накопления РФП как при применении ¹⁸F-ФДГ, так и при использовании ¹¹С-метионина— $p = 0,01$ и $p = 0,001$ соответственно. Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ¹¹С-метионином составила 94,4% и 83,3% соответственно. Пороговое значение $SUV_{max} > 5,6$ ($p < 0,0001$), позволяет дифференцировать лимфомы согласно степени злокачественности.

Заключение. Применение ПЭТ/КТ с ¹¹С-метионином при обследовании больных лимфомами позволяет визуализировать образования с различным уровнем метаболической активности. Уровень накопления обоих РФП был достоверно выше при лимфоме Ходжкина (ЛХ) и агрессивных неходжкинских лимфомах (НХЛ). Физиологическая гиперфиксация ¹¹С-метионина в паренхиме печени, селезенки и поджелудочной железе затрудняет обнаружение в них опухолевого процесса.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, ¹⁸F-ФДГ, ¹¹С-метионин, лимфомы

Введение

¹⁸F-ФДГ является основным РФП, который используется в визуализации больных лимфомами. Вместе с тем, данный препарат не обладает исключительной тропностью к опухолям, так как активно накапливается в очагах воспаления и инфекции, таких как туберкулез, абсцессы и саркоидоз. Этот фактор иногда затрудняет дифференциальную диагностику злокачественного новообразования от воспалительного процесса [1—4]. Также известно, что информативность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у больных с нарушениями углеводного обмена снижена и требует определенной подготовки пациента к исследованию. Применение другого неспецифического РФП, в данном случае ¹¹С-метионина, для диагностики опухолей основывается на высоком уровне аминокислотного обмена в активно пролиферирующих клетках злокачественных опухолей. ¹¹С-метионин преимущественно используется при диагностике злокачественных новообразований шеи и головы. По своей структуре этот препарат является аналогом незаменимой серо-содержащей аминокислоты метионина [5]. Метаболизм аминокислот в опухоли зависит от катаболических процессов, которые способствуют ее росту. В частности, повышенное накопление ¹¹С-метионина клетками отражает повышенный уровень транспорта, скорость транسمетилирования и синтез белков злокачественной опухоли. Таким образом, мы предположили, что применение ¹¹С-метионина в диагностике лимфом и повышенный его захват клетками может быть взаимосвязан со степенью агрессивности и неблагоприятным прогнозом заболевания.

Цель исследования: изучить роль ПЭТ/КТ с ¹¹С-метионином в диагностике больных лимфомами различной степени злокачественности.

Материал и методы

В исследование включены результаты ПЭТ/КТ 24 пациентов с гистологически верифицированными лимфомами. Всем больным были выполнены исследования с двумя РФП: ¹⁸F-ФДГ и ¹¹С-метионином, всего проведено 48 исследований. Распределение обследованных пациентов соот-

ветственно различным вариантам злокачественных лимфом представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных по типам лимфом

Тип лимфомы Абсолютное	Число больных	
	(%)	
Агрессивные НХЛ (n=9, 37,5%)	ДВКЛ	7 29,2
	Лимфома Беркитта	1 4,2
	ФЛ Gr3b	1 4,2
Индолентные НХЛ (n=6, 25%)	ФЛ Gr1-2	3 12,5
	MALT-лимфома орбиты	1 4,2
	Мелкоклеточная лимфо- цитарная лимфома	2 8,3
ЛХ		9 37,5
Всего		24

Критериями включения пациентов в исследование являлись возраст старше 18 лет, наличие впервые выявленной, гистологически верифицированной и не подвергшейся лечению ЛХ и НХЛ. Диагноз лимфомы устанавливался на основании морфологического (включая иммуногистохимическое) исследования биопсийного или операционного материала.

ПЭТ/КТ выполнена на совмещенном позитронно-эмиссионном и компьютерном томографе Discovery™ PET/CT 690 (GE Medical Systems, LLC). Проведение исследования для каждого пациента состояло из нескольких этапов: подготовка пациента, введение РФП, проведение сканирования и анализ полученных изображений.

Исследование выполнялось натощак, последний прием пищи был рекомендован за 6 часов до обследования с ограничением употребления белковых продуктов накануне сканирования при применении ¹¹C-метионина и углеводов при использовании ¹⁸F-ФДГ. ПЭТ/КТ проводилась в режиме «всего тела». Сканирование начинали через 90 мин. при исследовании с ¹⁸F-ФДГ и через 15 мин. после внутривенного введения ¹¹C-метионина.

Результаты ПЭТ/КТ оценивали визуально и с применением количественной методики SUV_{max}. При визуальном анализе очаг повышенного накопления РФП расценивали как патологический, если он был обнаружен в областях, не имеющих отношения к физиологическому накоплению РФП. С целью количественной характеристики результатов ПЭТ/КТ использовался показатель стандартизованного уровня захвата (SUV_{max}), который вычислялся автоматически с помощью специализированной программы.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ MedCalc—Version 12.3.0. for Windows, фирмы MedCalc Software bvba (Бельгия); Excel из пакета Microsoft Office 2007 (США). Результаты представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины (M ± m). Статистически достоверные различия между показателями определялись по t-критерию Стьюдента. Для вычисления показателей чувствительности, специфичности и диагностической точности применялся ROC-анализ.

Результаты

У всех пациентов были выявлены очаги патологического накопления РФП как при выполнении ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, так и при применении ¹¹C-метионина. Локализация метаболически активных образований, визуализируемых при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, совпадала с локализа-

цией очагов, определяемых при исследовании с ¹¹C-метионином. Согласно данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ значения SUV_{max} у больных злокачественными лимфомами всех гистологических типов находились в пределах от 1,7 до 25,5, среднее значение составило 9,45 ± 1,3. Среднее значение уровня накопления РФП у больных агрессивными НХЛ было равно 11,8 ± 1,7 (варьировал в пределах от 2,1 до 19,1), у больных индолентными НХЛ—5,7 ± 1,0 (варьировал в пределах от 2,8 до 9,6), у больных ЛХ—9,6 ± 2,8 (варьировал в пределах от 1,7 до 25,5). Анализ уровня накопления ¹¹C-метионина в общей группе больных лимфомами показал, что среднее значение его составило 6,7 ± 0,4, минимальный показатель был равен 2,0, максимальный—10,6. При сравнении средних значений интенсивности накопления ¹⁸F-ФДГ и ¹¹C-метионина определяется достоверная разница (p = 0,05), свидетельствующая о более высоком накоплении ¹⁸F-ФДГ в патологических очагах. Так же, как и при исследовании с ¹⁸F-ФДГ при ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином, уровень метаболической активности образований, обнаруженных у пациентов с ЛХ и агрессивными НХЛ, в сравнении с больными индолентными НХЛ был выше (табл. 2).

Таблица 2. Значения SUV_{max} у больных злокачественными лимфомами при ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином

Вариант лимфомы	SUVmax
Агрессивные НХЛ	7,5 ± 1,4
Индолентные НХЛ	4,6 ± 1,4
ЛХ	7,4 ± 1,5

При статистической обработке результатов методом дисперсионного анализа была получена достоверная разница в средних значениях SUV_{max}, полученных у больных трех групп при исследовании с ¹¹C-метионином (p = 0,001). Аналогичные результаты были получены при сравнении средних значений SUV_{max}, полученных по данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ (p = 0,01). Применение ROC-анализа позволило определить чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином, а также определить пороговое значение SUV_{max}, позволяющее дифференцировать лимфомы по степени злокачественности. Таким образом, чувствительность метода составила 94,4%, специфичность—83,3%, пороговое значение SUV_{max} > 5,6 (p < 0,0001).

При выполнении исследования с ¹¹C-метионином у всех пациентов наблюдалось диффузно-повышенное физиологическое накопление РФП в паренхиматозных органах брюшной полости: печень, селезенка, поджелудочная железа. В группе обследованных больных у па-

циента с ДВКЛ при исследовании с ^{18}F -ФДГ было выявлено поражение селезенки. Уровень накопления РФП в этом очаге составил $\text{SUV}_{\text{max}} = 17,1$. Однако при выполнении исследования с ^{11}C -метионином, очаг в селезенке трудно дифференцировался и определялся в виде участка с невысоким уровнем накопления РФП, с нечеткими контурами и максимальным уровнем накопления РФП в нем $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,95$ (рис. 1). Кроме этого, при исследовании с ^{18}F -ФДГ было выявлено поражение лимфатического узла ворот селезенки. Однако, по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином, накопление РФП в этом лимфатическом узле было идентично аккумуляции препарата в паренхиме селезенки, что не позволяет однозначно утверждать о вовлечении его в опухолевый процесс (рис. 2). Таким образом, повышенное физиологическое накопление ^{11}C -метионина в паренхиматозных органах брюшной полости затрудняло обнаружение патологического процесса в них и в абдоминальных лимфатических узлах.

С другой стороны, достоинством ^{11}C -метионина является отсутствие его физиологического накопления в местах отложения бурого жира. По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больной ЛХ было выявлено активное накопление РФП в местах отложения бурого жира (шейная и надключичные области), что затрудняло визуализацию данных областей. При выполнении обследования с ^{11}C -метионином накопление РФП в вышеуказанных областях отсутствовало (рис. 3).

Обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что применение ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином в визуализации больных злокачественными лимфомами при локализации поражения выше уровня диафрагмы, не уступало по своей диагностической значимости ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Так

же, как и при использовании ^{18}F -ФДГ, все опухолевые очаги имели различный уровень метаболической активности, особенно выраженный при агрессивных НХЛ и ЛХ. Интенсивность накопления РФП у больных индолентными НХЛ была достоверно ниже при работе с двумя препаратами, что свидетельствует об информативности ^{11}C -метионина в дифференциальной диагностике степени злокачественности лимфом. В мировой литературе присутствуют единичные публикации, сравнивающие информативность двух РФП, и они достаточно противоречивы. Например, S. Leskinen-Kallio et al. анализируя исследования 14 пациентов с НХЛ при помощи двух препаратов, выявили, что чувствительность ^{11}C -метионина в обнаружении опухолевых очагов была выше, чем при использовании ^{18}F -ФДГ. У 3 больных из 5 с индолентными НХЛ и у 2 пациентов из 5 со средней степенью злокачественности лимфомы не отмечалось патологического накопления ^{18}F -ФДГ. Однако, при этом, информативность ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике агрессивных и индолентных опухолей была выше в сравнении с ^{11}C -метионином [6]. Другая группа авторов J. Nuutinen et al., выполнивших исследования 28 больным НХЛ, также не обнаружили значимой разницы в накоплении ^{11}C -метионина у больных НХЛ различной степени агрессивности [7]. Данные наших исследований свидетельствуют о противоположных результатах: интенсивность накопления ^{11}C -метионина в опухолевых образованиях была ниже в сравнении с ^{18}F -ФДГ, но, несмотря на это, отмечалась достоверно значимая разница в уровне метаболической активности образований различной степени злокачественности ($p = 0,001$).

По нашему мнению, оба РФП могут быть использованы в диагностике лимфом. Как было отмечено выше, недостатком ^{18}F -ФДГ являются трудности в использовании этого препарата у

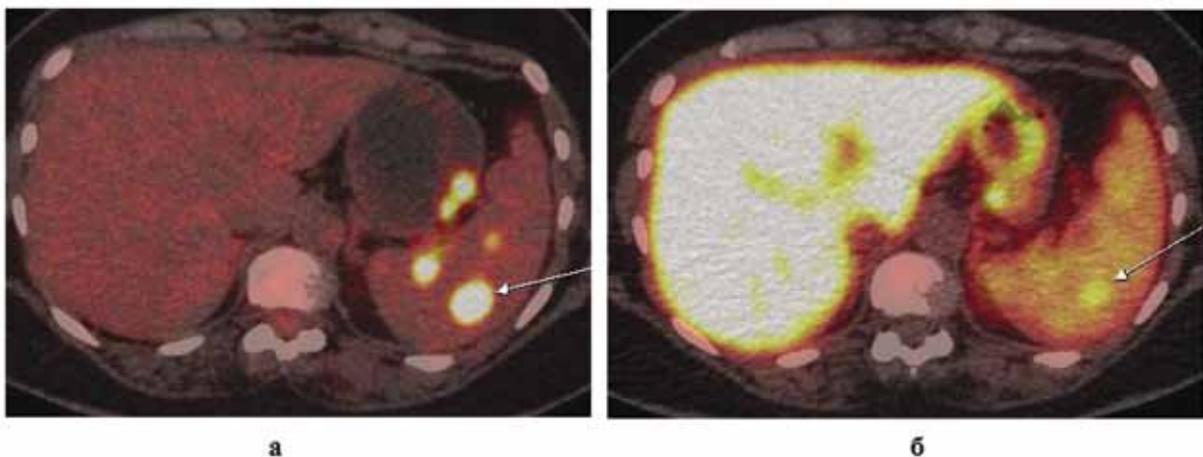


Рис. 1. ПЭТ/КТ-томограммы больной С., 57 лет. Диагноз: ДВКЛ. При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (а) выявлены метаболически активные образования в селезенке. При ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином (б), в паренхиме селезенки регистрируется очаг патологического накопления РФП, трудно дифференцируемый на фоне физиологического накопления ^{11}C -метионина в паренхиме селезенки

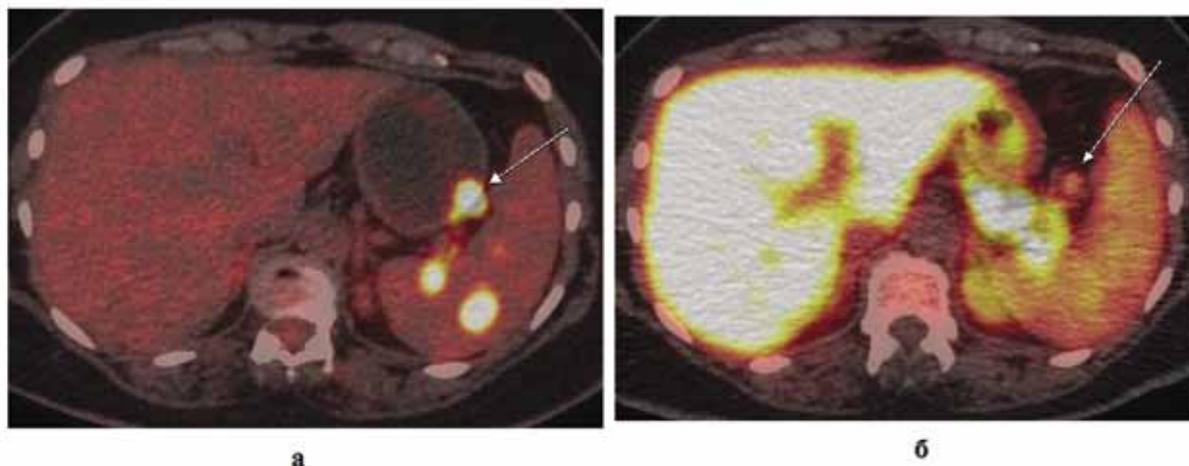


Рис. 2. ПЭТ/КТ-томограммы больной С., 57 лет. Диагноз: ДВКЛ. При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (а) выявлен метаболически активный лимфатический узел ворот селезенки. При ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином (б), в лимфатическом узле ворот селезенки аккумуляция РФП идентична его накоплению в паренхиме селезенки, что затрудняет его оценку на предмет опухолевого поражения

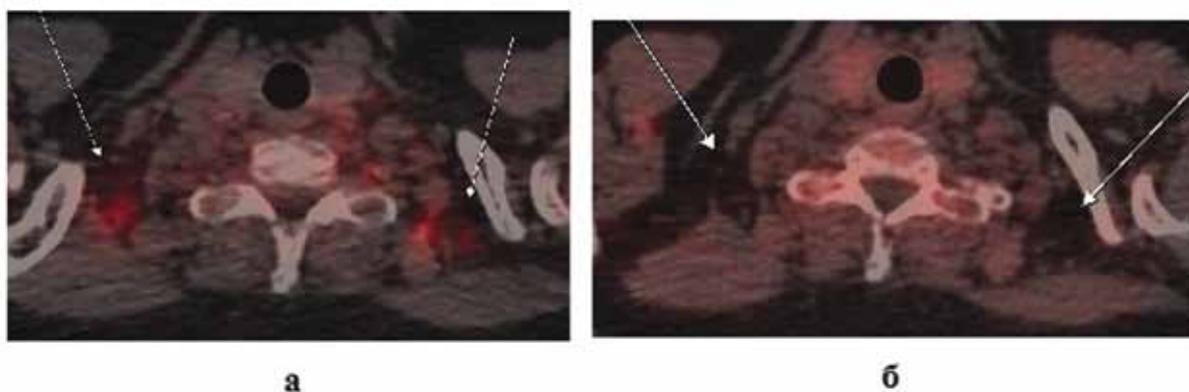


Рис. 3. При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (а), в шейной и надключичных областях отмечается физиологическое накопление РФП в буром жире, затрудняющее визуализацию данных областей. При ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином гиперфиксация РФП в буром жире отсутствует, что улучшает визуализацию области шеи и надключичных областей

больных сахарным диабетом, а также недостаточная точность в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов, физиологическое накопление в буром жире (рис. 3). Кроме того, повышенное накопление РФП в коре головного мозга не позволяет обнаружить его метастатическое поражение у больных злокачественными лимфомами. ^{11}C -метионин является одним из наиболее эффективных РФП в визуализации поражения головного мозга объемными образованиями. Это связано с тем, что физиологическое накопление данного препарата в коре головного мозга отсутствует, и поэтому с его помощью можно точно очерчивать границы опухолевого поражения. Однако, к недостаткам ^{11}C -метионина относится его повышенное физиологическое накопление в паренхиме печени, селезенки и поджелудочной железы, что затрудняет визуализацию этих паренхиматозных органов на предмет их злокачественного поражения. Также короткий период полураспада РФП, требующий сканирования пациента в пределах пер-

вых 20 минут после его введения, затрудняет сканирование всего тела, которое в большинстве случаев необходимо для стадирования больных лимфомами.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином в визуализации больных лимфомами и возможность дифференциальной диагностики степени злокачественности заболевания. Учитывая недостатки и преимущества ^{11}C -метионина, требуется избирательный подход в выборе пациентов для данного исследования. Основной контингент больных, в обследовании которых может быть успешно применен ^{11}C -метионин, являются лица с метастатическим поражением головного мозга лимфопролиферативным заболеванием, в том числе с лимфомой ЦНС, а также пациенты с сахарным диабетом. Больным с опухолевым поражением, локализующимся в области брюшной полости, проведение ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cerci J.J., Trindade E., Buccheri V. et al. Consistency of FDG-PET accuracy and cost-effectiveness in initial staging of patients with hodgkin lymphoma across jurisdictions // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. — 2011. — Vol. 11 (4). — P. 314–320.
2. Cheson B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29 (14). — P. 1844-1854.
3. Wood K.A., Hoskin P.J., Saunders M.I. Positron emission tomography in oncology: a review // *Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 19 (4). — P. 237-255.
4. Zaroni L., Cerci J.J., Fanti S. Use of PET/CT to evaluate response to therapy in lymphoma // *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. — 2011. — Vol. 55 (6). — P. 633–647.
5. Basu S., Alavi A. Molecular imaging (PET) of brain tumors // *Neuroimaging Clin. N. Amer.* — 2009. — Vol. 19 (4). — P. 625–646.
6. Leskinen-Kallio S., Ruotsalainen U., Nagren K. et al. Uptake of carbon 11-methionine and fluorodeoxyglucose in non-Hodgkin's lymphoma: a PET study // *J. Nucl. Med.* — 1991. — Vol. 32 (6). — P. 1211-1218.
7. Nuutinen J., Leskinen S., Lindholm P., et al. Use of carbon-11 methionine positron emission tomography to assess malignancy grade and predict survival in patients with lymphomas // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25 (7). — P. 729-735.

higher in patients with aggressive NHL and HL. However it's utility in the abdomen is limited by uptake in normal structures.

Key words: PET/CT, ¹⁸F-FDG, ¹¹C-methionine, lymphoma

*M.M. Khodzhbekova, Yu.N. Vinogradova, N.V. Il'in,
N.A. Kostenikov, A.A. Stanzhevskiy*

Diagnostic utility of PET/CT with ¹¹C-methionine in patients with lymphoma

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies
St. Petersburg

Aim: to study the role of combined positron emission and computed tomography (PET/CT) with ¹¹C-methionine in the diagnosis of patients with different types of lymphoma.

Material and methods. Uptake of ¹¹C-methionine and ¹⁸F-FDG was studied with PET/CT in 24 patients with histologically verified lymphoma. All patients underwent studies with both radiopharmaceuticals. A total of 48 studies were performed.

Results. All 24 patients had abnormal sites of pathological uptake of ¹¹C-methionine and ¹⁸F-FDG. Regions of abnormal sites of metabolic activity were coinciding in examinations with both radiopharmaceuticals. The average uptake rate of ¹⁸F-FDG and ¹¹C-methionine were $9,45 \pm 1,3$ and $6,7 \pm 0,4$, ($p = 0,05$) respectively. In patients with Hodgkin's lymphoma (HL) and aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in comparison with indolent NHL patients the metabolic activity of the pathological focuses in examinations with both radiopharmaceuticals had a significant difference in the accumulation rate, depending on the degree of malignancy— $p = 0,01$ and $p = 0,001$, respectively. The sensitivity and specificity of PET/CT with ¹¹C-methionine was 94,4% and 83,3%, respectively. The threshold value of $SUV_{max} > 5,6$ ($p < 0,0001$), allows to differentiate lymphomas according to the degree of malignancy.

Conclusion. Most sites of tumor involvement in patients with HL and NHL well visualized using ¹¹C-metnionine PET/CT. All tumor sites had a different level of metabolic activity,