

# Новые подходы к количественной обработке результатов позитронной эмиссионной томографии с [<sup>18</sup>F]фтордезоксиглюкозой у пациентов с различными заболеваниями бронхолегочной системы

М.С.Тлостанова<sup>1</sup>, П.К.Яблонский<sup>2,5</sup>, В.Г.Пищик<sup>4,5</sup>, Е.В.Левченко<sup>3</sup>, А.О.Аветисян<sup>2</sup>, А.С.Петров<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург (директор — акад. РАМН, проф. А.М.Гранов);

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии (директор — проф. П.К.Яблонский);

<sup>3</sup>НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург (директор — проф. А.М.Беляев);

<sup>4</sup>Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова, Санкт-Петербург (главный врач — Я.А.Накатис);

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский государственный университет (ректор — проф. Н.М.Кропачев)

Цель исследования — изучение диагностической эффективности позитронной эмиссионной томографии с [<sup>18</sup>F]фтордезоксиглюкозой у пациентов с различными заболеваниями бронхолегочной системы с учетом размеров патологического образования и уровня метаболической активности. Проведен ретроспективный анализ данных 615 больных с очаговыми или инфильтративными изменениями в легких. У 443 из 615 больных с очаговым гиперметаболизмом глюкозы измерен максимальный уровень стандартизованного показателя захвата (Standardized Uptake Value — SUV). Предложен новый способ расчета пороговых значений SUV в зависимости от размера патологического образования. С учетом размера выявленного очага вычислены чувствительность, специфичность, отрицательное и положительное прогностические значения метода. Установлено, что в интервале значений SUV от 1,9 до 4,3 может быть получено наибольшее число ложноположительных и ложноотрицательных результатов. В зависимости от величины SUV методом построения классификационных деревьев определены уровни метаболической активности, при которых частота выявления рака легкого наиболее высока.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, [<sup>18</sup>F]фтордезоксиглюкоза, [<sup>18</sup>F]ФДГ, рак легкого, пороговые значения SUV

## The New Approaches to Quantitative Analysis of Positron Emission Tomography with [<sup>18</sup>F]-Fluorodeoxyglucose Data in Patients with Various Diseases of the Bronchopulmonary System

M.S.Tlostanova<sup>1</sup>, P.K.Yablonsky<sup>2,5</sup>, V.G.Pishchik<sup>4,5</sup>, E.V.Levchenko<sup>3</sup>, A.O.Avetisyan<sup>2</sup>, A.S.Petrov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>The Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg (Director — Acad of RAMS, Prof. A.M.Granov);

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, (Director — Prof. P.K.Yablonsky);

<sup>3</sup>N.N.Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg (Director — Prof. A.M.Belyaev);

<sup>4</sup>L.G.Sokolov Clinical Hospital № 122, Saint-Petersburg (Chief Doctor — Ya.A.Nakatis);

<sup>5</sup>Saint-Petersburg State University (Rector — Prof. N.M.Kropachev)

The aim of the investigation was to study the efficiency of positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose in diagnosis of various bronchopulmonary diseases taking into account the mass size of a pathological formation and the level of metabolic activity. A retrospective analysis of 615 patients with focal or infiltrative changes in the lungs was performed. The maximum level of Standardized Uptake Value (SUV) was measured in 443 of 615 patients with focal glucose hypermetabolism uptake. There was proposed the new method of calculating the SUV threshold depending on the size of the pathological formation. On the basis of the size of the pathological formation the new method of SUV threshold calculating was proposed depending on the mass size. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the method were calculated taking into account the mass size. The greatest number of false-positive and false-negative results was obtained in the SUV range from 1.9 to 4.3. The optimal SUV threshold for lung cancer revelation was defined by trees classification method.

Key words: positron emission tomography, [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose, [<sup>18</sup>F]FDG, lung cancer, SUV threshold

В последнее десятилетие вследствие непрерывного совершенствования методов лучевой диагностики происходит постоянная корректировка в алгоритмах неинвазивного обследования больных с заболеваниями легких. Все чаще как в зарубежных, так и в российских клиниках при подозрении на рак легкого (РЛ), наряду с обязательной рентгеновской компьютерной томографией, применяют позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) с [<sup>18</sup>F]фтордезоксиглюкозой ([<sup>18</sup>F]ФДГ). По мнению большинства авторов, к главным преимуществам ПЭТ относится не только возможность выявления метаболически активного патологического процесса в легком, но и высокая диагностическая точность метода в дифференциальной диагностике РЛ и большинства доброкачественных опухолей [1–4]. При этом существенным недостатком использования неспецифического радиофармпрепарата [<sup>18</sup>F]ФДГ при выполнении ПЭТ остается отсутствие патогномичных признаков РЛ и воспалительных заболеваний. К сожалению, как РЛ, так и некоторые воспалительные заболевания могут сопровождаться гиперфиксацией [<sup>18</sup>F]ФДГ. Результаты многочисленных исследований, посвященных этой проблеме, свидетельствуют о том, что наиболее распространенным дифференциально-диагностическим критерием РЛ при ПЭТ является уровень стандартизованного показателя захвата (Standardized Uptake Value — SUV) более 2,5 [5–7].

В данной работе проанализирована информативность ПЭТ с [<sup>18</sup>F]ФДГ в выявлении РЛ при использовании общепринятого порогового SUV  $\geq 2,5$ , а также предложены новые подходы к количественной обработке полученных результатов для повышения эффективности метода в разграничении опухолевого и воспалительных процессов.

### Материал и методы

В основу исследования положены результаты ретроспективного анализа данных ПЭТ с [<sup>18</sup>F]ФДГ 615 больных с различными заболеваниями легких, которые были получены в период 2005–2012 гг. на базе РНЦ РХТ при непосредственном участии нескольких торакальных клиник г. Санкт-Петербурга. Распределение больных в зависимости от морфологического диагноза представлено в табл. 1.

ПЭТ во всех случаях проводилась по стандартной программе через 100–120 мин после внутривенного введения радиофармпрепарата и заключалась в сканировании шеи, грудной клетки, брюшной полости, таза. Количественная обработка полученных результатов включала определение наибольшего сцинтиграфического размера патологического очага и вычисление SUV.

Помимо ПЭТ в алгоритм комплексного обследования больных были включены бактериологическое исследование мокроты или промывных вод бронхов, проведение диаскинтеста, серологических реакций и полимеразной

цепной реакции для выявления антигенов компонентов плазмы крови и ДНК микобактерии туберкулеза, а также выполнение фибробронхоскопии, рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки. Для установления морфологического диагноза использовали различные способы забора гистологического материала. В случаях, когда патологическое образование располагалось вблизи крупных бронхов, проводили чрезбронхиальную биопсию. При этом в 23,5% случаев гистологический материал оказался малоинформативным. Трансторакальную биопсию легких выполняли при субплевральном расположении образований. При этом у 11,3% больных полученный материал был признан неинформативным. При невозможности исключения злокачественного процесса больным с периферическим расположением инфильтрата и небольшим (менее 2,0 см) размером патологического очага с лечебно-диагностической целью проведены оперативные вмешательства со срочным гистологическим исследованием. В случаях подтверждения РЛ объем операции был расширен до радикального. Пациентам с пневмонией диагноз устанавливали на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных, которые оценивали в динамике на фоне антибактериальной терапии.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета «MedCalc 11.0.1 for Windows», при этом использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического ( $M$ ) и стандартной ошибки среднего арифметического ( $m$ ) для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также определение частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от диагноза ( $n = 615$ )

Диагноз	Число больных
<b>Злокачественные опухоли (<math>n = 309</math>)</b>	
Плоскоклеточный рак	144
Аденокарцинома	111
Бронхиолоальвеолярный рак	15
Мелкоклеточный рак	19
Крупноклеточный рак	5
Мукоэпидермоидный рак	2
Диморфный рак	4
Типичный карциноид	8
Базалоидная карцинома	1
<b>Доброкачественные опухоли (<math>n = 156</math>)</b>	
Гамартома	150
Ангиолейомиома	1
Ангиперицитома	1
Невринома	4
<b>Неопухольевые заболевания (<math>n = 150</math>)</b>	
Различные клинические формы туберкулеза	89
Пневмосклероз (посттуберкулезный)	30
Острая пневмония	4
Хроническая (карнифицирующая) пневмония, гранулематоз Вегенера	8
Альвеолит	8
Саркоидоз	7
Тромбозомболия мелких ветвей легочной артерии	1
Грибковое поражение, эхинококковая киста	2
Гиперплазия внутрилегочного узла	1

#### Для корреспонденции:

Тлостанова Марина Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радиоизотопной позитронной эмиссионной томографии, старший научный сотрудник отдела магнитно-резонансной и компьютерной томографии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий  
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70  
Телефон: (812) 596-6649  
E-mail: lipex69@yandex.ru

Статья поступила 05.09.2012, принята к печати 31.10.2012

факторных влияний) принимали равным 0,05. Чувствительность, специфичность, диагностическая точность (ДТ), положительное и отрицательное прогностические значения (ППЗ, ОПЗ) метода определялись с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) характеристических кривых. При этом точками отсечения (cut-off value) или числовыми классификаторами были пороговые показатели SUV.

### Результаты исследования и их обсуждение

При проведении ПЭТ патологическое накопление [<sup>18</sup>F]ФДГ было зарегистрировано у 305 из 309 больных злокачественными опухолями. В 4 случаях у пациентов с карциноидами были получены ложноотрицательные результаты, которые, по-видимому, были обусловлены низкой степенью злокачественности опухолевых клеток. В группе больных с доброкачественными опухолями легких повышенное накопление радиофармпрепарата было обнаружено лишь в 1 из 156 случаев — у пациентки с доброкачественной ангиолейомиомой, характеризующейся высоким пролиферативным индексом опухолевых клеток. У пациентов с неопухолевыми заболеваниями патологический захват радиофармпрепарата был выявлен в 137 из 150 случаев.

В табл. 2 представлены средние значения SUV у больных РЛ и воспалительными бронхолегочными заболеваниями, рассчитанные в группах с наибольшим количеством наблюдений.

Сравнительный анализ значений SUV в группе больных РЛ выявил достоверно более высокий уровень метаболической активности при плоскоклеточной карциноме ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с воспалительными заболеваниями максимальные значения SUV зарегистрированы при туберкулезе, саркоидозе, гранулематозе Вегенера и карнифицирующих пневмониях. Сопоставление стандартизированных показателей захвата при различных морфологических типах РЛ и воспалительных заболеваниях во всех случаях выявило статистически значимые различия в пользу злокачественных опухолей ( $p < 0,05$ ).

Сопоставление зарегистрированной нами метаболической активности в выявленных патологических очагах и общепринятого порогового критерия SUV  $\geq 2,5$  показало, что у больных РЛ в 280 из 305 случаев стандартизированный показатель захвата радиофармпрепарата превышал указанное значение. В то же время у 25 больных РЛ уровни SUV были ниже заданного показателя, что привело к по-

лучению ложноотрицательных результатов. В группе пациентов с неопухолевыми заболеваниями в 66 из 137 случаев уровень метаболической активности, так же как и у большинства больных РЛ, был выше 2,5. Основную группу среди этих больных составили пациенты с различными заболеваниями легких, сопровождающимися гранулематозным воспалением. Лишь у пациентов с пневмосклерозом уровни SUV во всех случаях не превышали пороговое значение 2,5. Проведенный анализ морфологической картины ложноположительных и ложноотрицательных результатов позволил установить интервал наиболее трудно классифицируемых, перекрестных значений SUV, встречающихся как при РЛ, так и при неопухолевых заболеваниях. Именно в диапазоне SUV от 1,9 до 4,3 нами были получены ошибочные данные с наибольшей частотой в обеих исследуемых группах. Это объясняет низкие показатели диагностической эффективности ПЭТ, полученные нами при использовании общепринятого порогового значения SUV  $\geq 2,5$ . Так, чувствительность ПЭТ в нашем исследовании составила 91,8%, специфичность не превысила 52,2%, ДТ — 79,5%, ППЗ — 80,9%, ОПЗ — 74,2% ( $p < 0,001$ ).

Обобщая изложенные результаты, хотелось бы отметить, что в условиях, когда средний уровень захвата [<sup>18</sup>F]ФДГ при туберкулезе, гранулематозе Вегенера, альвеолитах и других часто встречающихся неопухолевых заболеваниях легких значительно превышает заявленное пороговое значение SUV  $\geq 2,5$ , дифференциальная диагностика с использованием универсального критерия представляется не корректной. Применение данного уровня отсечки, по нашим данным, является эффективным лишь в случаях разграничения пневмосклероза и РЛ.

Одним из способов повышения дифференциально-диагностических возможностей метода может быть использование значений SUV в качестве категориальных предикторных переменных. В основу предлагаемого нами способа легли результаты проведенного статистического анализа, который позволил установить прямую сильную статистическую взаимосвязь между уровнями SUV и частотой выявления онкологической патологии ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ). Путем построения «классификационного дерева», позволяющего определять принадлежность наблюдений к тому или иному классу, нами были установлены пороговые уровни SUV, при которых частота диагностики РЛ наиболее высока. Анализ рисков выявления онкологической патологии в сформированных группах проводили по сравнению с группой благоприятного интервала, в которую вошли больные со значениями SUV  $\leq 1,9$  (табл. 3).

Приведенные в табл. 3 данные убедительно демонстрируют рост частоты онкологической патологии в исследуемых группах при уровнях SUV, превышающих значения, вошед-

Морфологический диагноз	SUV ( $M \pm m$ )
Злокачественные опухоли	
Плоскоклеточный рак, $n = 144$	9,80 $\pm$ 0,50
Аденокарцинома, $n = 111$	8,20 $\pm$ 0,62
Бронхиолоальвеолярный рак, $n = 15$	4,65 $\pm$ 0,72
Мелкоклеточный рак, $n = 19$	8,68 $\pm$ 1,93
Воспалительные заболевания	
Туберкулез, $n = 89$	4,01 $\pm$ 0,22
Пневмосклероз, $n = 30$	1,40 $\pm$ 0,06
Карнифицирующая пневмония, гранулематоз Вегенера, $n = 8$	3,96 $\pm$ 0,45
Саркоидоз, $n = 7$	3,13 $\pm$ 0,25
Альвеолит, $n = 8$	3,41 $\pm$ 0,11

Интервал пороговых значений SUV	Отношение рисков обнаружения РЛ по сравнению с группой благоприятного интервала
$\leq 1,9$	1,0
2,0–2,5	5,84
2,6–4,3	8,97
4,4–6,2	24,50
$\geq 7,0$	141,30

Таблица 4. Эффективность ПЭТ с [<sup>18</sup>F]ФДГ в диагностике РЛ при использовании пороговых значений SUV, рассчитанных в зависимости от размеров очагов

Размер очага, см	Пороговое значение SUV	Чувствительность, %	Специфичность, %	ДТ, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
≤2	≥2,9	77,6	74,4	76,2	80,4	71,1
2,1–3,5	≥4,3	75,5	88,6	79,2	94,3	59,1
3,6–5,0	≥5,25	74,6	85,7	76,5	96,4	40,0
≥5,1	≥8,5	72,7	89,2	78,6	92,3	64,7

шие в благоприятный интервал. Следует подчеркнуть, что частота выявления РЛ при общепринятых пороговых значениях SUV от 2,0 до 2,5, по нашим данным, возрастает в 5,84 раза по сравнению с группой благоприятного интервала. При пороговом значении SUV более 7,0 риск злокачественного новообразования увеличивается в 141,3 раза.

Другим способом повышения эффективности ПЭТ с [<sup>18</sup>F]ФДГ в дифференциальной диагностике заболеваний легких является использование пороговых значений SUV, рассчитанных в зависимости от размера очагов. Некоторые авторы указывают на имеющуюся статистическую взаимосвязь между значениями SUV и размером патологических очагов [8, 9]. По нашим данным, коэффициент корреляции между указанными параметрами у больных РЛ составил 0,41, у пациентов с воспалительными заболеваниями — 0,21 ( $p < 0,001$ ). В табл. 3 представлены показатели диагностической эффективности ПЭТ с [<sup>18</sup>F]ФДГ в выявлении РЛ при использовании пороговых значений SUV, рассчитанных в зависимости от сцинтиграфических размеров очагов.

Из табл. 4 видно, что ранжирование данных в зависимости от размера патологических очагов привело к снижению чувствительности ПЭТ с 91,8 (при общепринятом SUV ≥2,5) до 72,7% (при SUV ≥8,5). В то же время повышение минимального значения порогового уровня SUV с 2,5 до 2,9 и выше обеспечило значимое увеличение показателя специфичности с 52,2 до 89,2% (при SUV ≥8,5).

Таким образом, оптимальный выбор пороговых значений SUV, осуществляемый с учетом размера и интенсивности зарегистрированного метаболического процесса, позволяет существенно повысить эффективность ПЭТ с [<sup>18</sup>F]ФДГ в дифференциальной диагностике различных заболеваний бронхолегочной системы. Использование предикторного значения показателя SUV даст возможность в ряде случаев отказаться от длительного рентгенологического наблюдения за больным и послужит дополнительным аргументом для проведения инвазивной диагностики.

## Литература

1. Chun E.J., Lee H.J., Kang W.J. et al. Differentiation between malignancy and inflammation in pulmonary ground-glass nodules: The feasibility of integrated (18)F-FDG PET/CT // *Lung Cancer*. 2009. V. 65 (2). P.180–186.
2. Mavi A., Lakhani P., Zhuang H. et al. Fluorodeoxyglucose-PET in characterizing solitary pulmonary nodules, assessing pleural diseases, and the initial staging, restaging, therapy planning, and monitoring response of lung cancer // *Radiol Clin North Am*. 2005. V.43 (1). P.1–21.

3. Barger R.L. Jr, Nandalur K.R. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis // *Acad Radiol*. 2012. V.19 (2). P.153–158.
4. Li Y., Su M., Kuang A., Tian R. The value of 18F-FDG PET/KT in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules in areas with a high incidence of tuberculosis // *Ann Nucl Med*. 2011. V.25 (10). P.804–811.
5. Hashimoto Y., Tsujikawa T., Kondo C. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5 // *Eur J Nucl Med*. 2006 Mar. V.47 (3). P.426–431.
6. Chen C., Lee B., Yao W. Dual-phase 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5 // *AJR*. 2008 Aug. V.191 (2). P.475–479.
7. Macdonald K., Searle J., Lyburn I. The role of dual time point FDG PET imaging in the evaluation of solitary pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5 // *Clin Radiol*. 2011 Mar. V.66 (3). P.244–250.
8. Khalaf M., Abdel-Nabi H., Baker J. et al. Relation between nodule size and 18F-FDG-PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules // *J Hematol Oncol*. 2008 Sep. V.22 (1). P.13.
9. Hatt M., Cheze-le Rest C., van Baardwijk A. Impact of tumor size uptake heterogeneity in 18F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation // *J Nucl Med*. 2011 Nov. V.52 (11). P.1690–1697.

## Информация об авторах:

Яблонский Петр Казимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета  
Адрес: 193036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, 2/4, корп. 4  
Телефон: (812) 579-2554  
E-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru

Пищик Вадим Григорьевич, доктор медицинских наук, врач-хирург, руководитель центра торакальной хирургии Клинической больницы № 122 им. Л.Г.Соколова, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета  
Адрес: 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4  
Телефон: (812) 558-8745  
E-mail: vadim.pischik@mail.ru

Левченко Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова  
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68  
Телефон: (812) 596-6645  
E-mail: onco.lev@gmail.com

Аветисян Армен Оникович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-хирург, заведующий отделением торакальной хирургии и дифференциальной диагностики НИИ фтизиопульмонологии  
Адрес: 193036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, 2, корп. 4  
Телефон: (812) 579-2222  
E-mail: avetisyan.armen7@gmail.com

Петров Андрей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета  
Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, 8А  
Телефон: (812) 591-8295  
E-mail: petrovan15@mail.ru