

Использование ^{199}Tl -хлорида и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ для индикации и дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата

Куражов А.П.¹, Завадовская В.Д.¹, Килина О.Ю.¹, Зоркальцев М.А.¹,
Чойнзонов Е.Л.², Чернов В.И.², Слонимская Е.М.², Богоутдинова А.В.²,
Анисеня И.И.², Тицкая А.А.², Зельчан Р.В.², Фролова И.Г.²,
Сапунова Л.С.², Удодов В.Д.¹

Using of ^{199}Tl -chloride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in indications and differential diagnostics inflammatory and neoplastic processes of musculoskeletal system

Kourazhov A.P., Zavadovskaya V.D., Kilina O.Yu., Zorkaltsev M.A.,
Choinzonov Ye.L., Chernov V.I., Slonimskaya Ye.M., Bogoutdinova A.V.,
Anisenya I.I., Titskaya A.A., Zelchan R.V., Frolova I.G.,
Sapunova L.S., Udodov V.D.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

© Куражов А.П., Завадовская В.Д., Килина О.Ю. и др.

Изучались возможности сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в диагностике воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. Неспецифическая индикация их осуществлена в 92,6 и 98,5% соответственно. Точность сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в диагностике воспаления — 83,7 и 73,2%, опухолей — 88,8 и 75,6% соответственно. Оба маркера пригодны для их индикации, а ^{199}Tl -хлорид — для дифференцирования.

Ключевые слова: сцинтиграфия, ^{199}Tl -хлорид, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, воспалительные процессы, опухолевые процессы, индекс ретенции, диагностическая эффективность.

Potentialities of ^{199}Tl -chloride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy in diagnostics of musculoskeletal system inflammatory and tumor processes were assessed. Nonspecific indications of inflammations and tumors were obtained in 92.6 and 98.5% respectively. Accuracy ^{199}Tl -chloride and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy in diagnostics inflammations were 83.7 and 73.2% respectively, tumors were 88.8 and 75.6% respectively. These markers both are available for indications, and ^{199}Tl -chloride for differentiations of them.

Key words: scintigraphy, ^{199}Tl -chloride, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, inflammatory processes, neoplastic processes, retention index, diagnostic efficiency.

УДК 616.7-002-006-073.916-079.4

Введение

Диагностика и дифференциальная диагностика опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата (ОДА) — одна из важных задач, стоящих перед современной лучевой диагностикой. Для ее решения успешно используются методы ядерной медицины, поскольку позволяют непосредственно визуализировать патофизиологический процесс.

В последние десятилетия возможности радионуклидной индикации неопластических и воспалительных процессов значительно расширились благодаря внедрению в клиническую практику однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), повышающей пространственное разрешение диагностических изображений. С другой стороны, появление позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в арсенале средств ядерной медицины революционизировало воз-

возможности лучевых методов в диагностике и дифференцировании опухолевых и воспалительных процессов [3, 7], особенно в сочетании ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ. Однако к дифференциальной диагностике опухолевых и воспалительных процессов предъявляются гораздо большие требования, чем к индикации данных процессов без их дифференцирования.

В то же время, несмотря на огромный потенциал новых сцинтиграфических технологий, их широкое использование в России пока ограничено. В первую очередь это касается специфической радионуклидной индикации патологических процессов, требующей больших экономических затрат на производство радиофармацевтических препаратов (РФП) и дорогостоящего оборудования. Поэтому перспективным направлением в отечественной ядерной медицине является развитие более доступных, простых и недорогих методик неспецифической индикации опухолевых и воспалительных процессов. Одной из таких методик является сцинтиграфия с отечественным РФП — ^{199}Tl -хлоридом. Другим РФП, представляющим интерес в плане индикации данных процессов, является более доступный и недорогой $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. В иностранной литературе широко обсуждается вопрос сравнительной оценки возможностей сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом (зарубежного аналога ^{199}Tl -хлорида) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в диагностике опухолевых поражений [9, 12].

В предыдущих исследованиях показано, что сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом может быть успешно использована для диагностики и дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных процессов ОДА [1]. Однако возможности $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в диагностике воспалительных процессов подробно не изучались, а тем более в дифференцировании опухолей и воспаления.

Цель исследования — сравнительная оценка возможностей сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в диагностике и дифференциальной диагностике опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата.

Материал и методы

Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом выполнялась у 77 пациентов (40 мужчин, 37 женщин в возрасте от 10 до 88 лет, в среднем $43,8 \pm 18,6$ года), исследовали 98 локализаций патологических процессов. Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ проводилась у 31 больного (20

мужчин, 11 женщин в возрасте от 20 до 84 лет, в среднем $55,2 \pm 16,1$ года), исследовалась 41 локализация патологических процессов.

Все больные в зависимости от характера предполагаемого патологического процесса были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты (55 человек) с воспалительными заболеваниями ОДА или обоснованным подозрением на их наличие (сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом: 41 человек — 16 мужчин, 25 женщин в возрасте от 10 до 88 лет, в среднем $47,4 \pm 19,9$ года, 46 локализаций; сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 14 человек — 10 мужчин, 4 женщины в возрасте от 20 до 83 лет, в среднем $52,0 \pm 14,1$ года, 16 локализаций). Вторую группу составили пациенты (53 человека) с имеющимся или предполагаемым неопластическим процессом ОДА на разных стадиях диагностики и лечения (сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом: 36 человек — 24 мужчины, 12 женщин в возрасте от 18 до 79 лет, в среднем $44,6 \pm 20,1$ года, 52 локализации; сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 17 человек — 10 мужчин, 7 женщин в возрасте от 20 до 84 лет, в среднем $55,1 \pm 17,5$ года, 25 локализаций). При комплексном клинико-лабораторном и лучевом исследовании больных воспалительный процесс окончательно подтвержден в 54 наблюдениях (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 38/16), отвергнут в остальных 8 (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 8/0). Наличие неопластического процесса подтверждено в 68 случаях (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 48/20), отвергнуто в остальных 9 (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 4/5).

У 2 пациентов (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 1/1) с двумя локализациями патологического процесса один из них оказался представленным воспалением, другой — опухолью. Клинические формы воспалительных процессов и гистологические типы опухолевых процессов, послужившие основанием для проведения сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, представлены в табл. 1 и 2.

Опухолевые процессы верифицировались гистологически или цитологически (при выявлении метастазов опухоли известного гистологического типа) (41, ^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 32/9). Наличие отдаленных метастазов в кости озлокачествленной аденомы паращитовидной железы (9, ^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 9/0), рака толстой кишки (4, ^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 4/0), предстательной железы (3, ^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 3/0), рака легкого (3, ^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 0/3),

рака мочевого пузыря (2, ¹⁹⁹Tl-хлорид/^{99m}Tc-МИБИ: 0/2), низкодифференцированной аденокарциномы (6, ¹⁹⁹Tl-хлорид/^{99m}Tc-МИБИ: 0/6) устанавливалось при гистологической верификации первичной опухоли и соответствующей рентгенологической картине костных поражений (при рентгенографии и компью-

терной томографии) за исключением метастазов низкодифференцированной аденокарциномы, которые диагностировались без найденной первичной опухоли по цитологическому исследованию одного из метастазов.

Таблица 1

Клинические формы заболеваний у пациентов с воспалительными процессами опорно-двигательного аппарата

Клиническая форма заболевания	Количество локализаций	
	¹⁹⁹ Tl-хлорид	^{99m} Tc-МИБИ
Гангрена стоп с признаками сопутствующего воспаления	6	2
Диабетическая стопа с подозрением на воспалительный процесс в костях или мягких тканях	11	2
Остеомиелит:		
длинных и коротких трубчатых костей	3	2
плоских костей	2	1
после эндопротезирования тазобедренного сустава	2	—
на фоне сенсорной нейропатии	1	—
Воспалительные заболевания мягких тканей:		
предплечья	2	—
кисти	1	—
бедра	2	1
коленного сустава (периартикулярных)	1	—
стопы	3	1
Артриты различных локализаций	2	2
Состояние после ампутации нижней конечности	2	3
Воспалительные заболевания мягких тканей и костей у больных после радикального удаления первичной опухоли с последующим эндопротезированием	8	2
<i>Всего</i>	46	16

Таблица 2

Морфологические формы подтвержденных новообразований у пациентов с опухолевыми процессами опорно-двигательного аппарата

Гистологический тип опухоли	Первичная опухоль		Рецидив или продолженный рост		Метастазы	
	¹⁹⁹ Tl-хлорид	^{99m} Tc-МИБИ	¹⁹⁹ Tl-хлорид	^{99m} Tc-МИБИ	¹⁹⁹ Tl-хлорид	^{99m} Tc-МИБИ
Остеогенная саркома	1	1	2	—	1	—
Фиброзная гистиоцитома злокачественная	—	1	3	—	—	—
Плеоморфная саркома	3	—	—	—	—	—
Хондросаркома	2	1	3	3	—	—
PNET (саркома Юинга)	2	—	—	—	—	—
Озлокачествленная остеобластокластома	1	—	—	—	—	—
Фибросаркома	1	—	—	—	1	—
Фибромиксоидная саркома	1	—	—	—	—	—
Синовиальная саркома	1	—	—	—	—	—
Веретеноклеточная саркома	—	1	—	—	—	—
Лейомиосаркома	—	1	—	—	—	—
Злокачественная гемангиоперицитома	—	—	1	—	—	—
Высокодифференцированная липосаркома	1	—	—	—	—	—
Капиллярная гемангиома	—	1	—	—	—	—
Десмоид	1	—	—	—	—	—
Рак толстой кишки	—	—	—	—	4	—
Рак предстательной железы	—	—	—	—	3	—
Рак легкого	—	—	—	—	1	3
Рак почки	—	—	—	—	3	—
Рак мочевого пузыря	—	—	—	—	—	2
Рак щитовидной железы	—	—	—	—	1	—
Меланома кожи	—	—	—	—	1	—
Аденома паращитовидной железы озлокачествленная	—	—	—	—	9	—

Недифференцированная аденокарцинома	—	—	—	—	—	6
Остеобластокластома неозлокачественная	1	—	—	—	—	—
<i>Всего</i>	15	6	9	3	24	11

Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ выполнялась на гамма-камере LFOV Searl в планарном режиме (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 55/26 человек, 76/36 локализаций), на двухдетекторной гамма-камере E.cam-180 Siemens (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 22/0 человек, 22/0 локализаций) и на двухдетекторном ОЭКТ-томографе Philips brightview (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 0/5 человек, 0/5 локализаций) в планарном и ОЭКТ-режимах. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ проводилась с использованием коллиматоров на 300 и 185 кэВ соответственно, набором импульсов 0,3—1,0 млн в зависимости от величины объекта исследования. ^{199}Tl -хлорид активностью 185 МБк взрослым и 1,85 МБк/кг массы тела детям до 16 лет или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ активностью 740 МБк вводился внутривенно, после чего проводилась полипозиционная сцинтиграфия в раннюю и отсроченную фазы (через 20 и 180 мин соответственно). Оценка результатов проводилась качественно и количественно. Качественно (визуально, по полуколичественной шкале) определялось изменение интенсивности аккумуляции РФП в зоне интереса в зависимости от фазы исследования (выраженное; незначительное повышение; снижение; отсутствие изменения интенсивности), изменение четкости контуров очагов гиперфиксации маркера в зависимости от фазы исследования (выраженное; незначительное возрастание; снижение четкости, отсутствие изменения четкости), структура (однородная; неоднородная), геометрическая форма (правильная; неправильная). Геометрическую форму участка гиперфиксации РФП считали правильной, если она была овальной или округлой. Количественная оценка результатов сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом включала определение отношений «зона поражения — интактная контрлатеральная или прилежащая область», полученных в раннюю (early ratio — ER) и отсроченную (delayed ratio — DR) фазы исследования, и индекса ретенции (retention index — RI), $\text{RI} = \text{DR}/\text{ER}$. Для оценки результатов сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ по аналогии количественно определялись коэффициенты дифференцированного накопления (КДН), полученные в раннюю (КДН₂₀) и отсроченную (КДН₁₈₀) фазы исследования, и их отношение (КДН₁₈₀/КДН₂₀).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Statistica 8.0 и MedCalc 12.1.14.0. Поскольку нормальных распределений величин вариационных рядов не выявлено, использовались методы непараметрической статистики (проверка на нормальность распределения проводилась по критерию согласия Колмогорова—Смирнова). Поиск взаимосвязи изучаемых величин проводился путем корреляционного анализа по Спирмену, при величине ошибки $p < 0,05$ выявленные различия считались статистически значимыми. 95%-е доверительные интервалы вычислялись по методу Вальда. Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми независимыми выборками (cut-off value) проводился ROC-анализ.

Результаты

Опухолевые и воспалительные процессы визуализировались аналогично при использовании сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ.

В 35 из 38 (92,1%; 78,5—98,0%) случаев сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и в 15 из 16 (93,8%; 69,7—100,0%) с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ получена визуализация воспалительных процессов, определяемых по наличию повышенного накопления маркеров в зоне интереса. Особенности сцинтиграфической картины позволили выделить два типа визуализации воспаления — частый очаговый и редкий диффузный. Очаговый тип возникал вследствие ограничения области воспаления от интактных тканей (^{199}Tl -хлорид: 33 из 35, 94,3%; 80,4—99,4%); $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 15, 100%). Диффузный тип патологической гиперфиксации РФП регистрировался, если такого ограничения не наблюдалось (^{199}Tl -хлорид: 2 из 35, 5,7%; 0,6—19,6%); $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 0 из 15, 0%).

Отсутствие повышенного накопления ^{199}Tl -хлорида в зоне интереса наблюдалось при хронических остеомиелитах (3, 100%), а $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ (1, 100%) — у пациента с разлитым рожистым воспалением мягких тканей бедра, возможно, вследствие его диффузного характера (ложноотрицательные результаты индикации воспаления).

В итоге оценки неспецифической индикации воспалительных процессов с помощью ^{199}Tl -хлорида по-

лучено 35 истинно положительных (ИП), 13 истинно-отрицательных (ИО), 47 ложноположительных (ЛП) и 3 ложноотрицательных (ЛО) результата (чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 92,1; 21,7; 42,7; 81,3 и 38,8% соответственно). В неспецифической диагностике воспаления при использовании $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ получено 15 ИП, 1 ИО, 20 ЛП и 1 ЛО результат (чувствительность, специфичность, положи-

тельный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 93,8; 20,0; 42,9; 83,3 и 48,8% соответственно).

В итоге на основании только наличия патологической аккумуляции ^{199}Tl -хлорида и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в зоне интереса установлена высокая чувствительность, но низкая специфичность индикации воспаления с помощью данных маркеров (рис. 1).

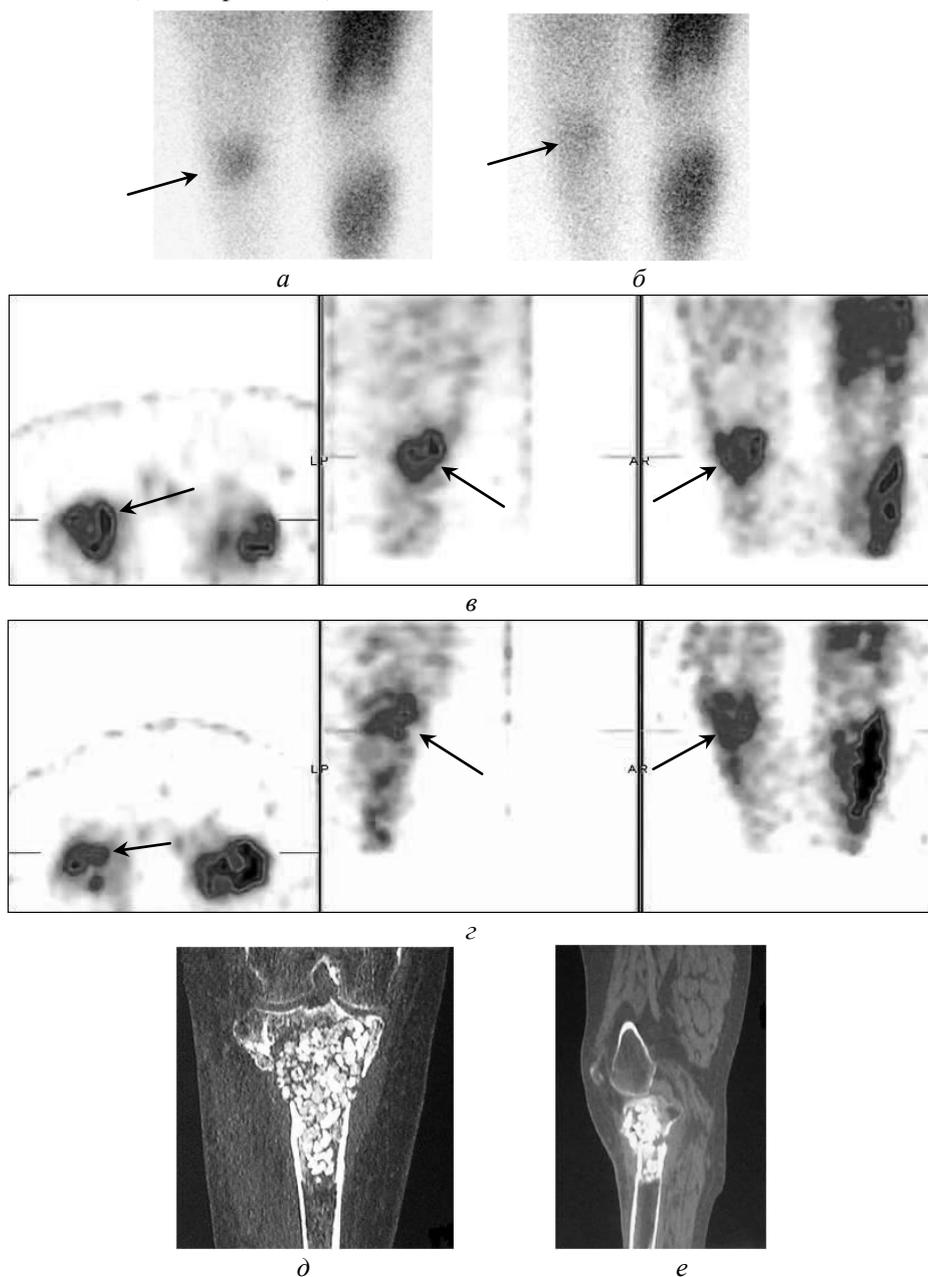


Рис. 1. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом: визуализация воспалительного процесса. Больная Д., 57 лет. Состояние после резекции проксимального эпиметафиза правой большеберцовой кости по поводу недифференцированной саркомы G₃, аллопластика, патологический перелом вследствие остеомиелита, свищ с гнойным отделяемым. На планарной (а) и томосцинтиграммах (в) коленных суставов в раннюю фазу исследования в проксимальном метаэпифизе правой большеберцовой кости определяется очаг гиперфиксации ^{199}Tl -хлорида неправильной формы, с нечеткими контурами. Выраженное снижение интенсивности аккумуляции РФП в отсроченную фазу у исследования (б, г). На КТ-реконструкциях (д, е) в послеоперационной внутрикостной полости — множественные костной плотности инородные тела после аллопластики, перелом проксимального метаэпифиза правой большеберцовой кости. КТ-диагностика послеоперационного остеомиелита проблематична

Опухолевые процессы визуализировались в 47 из 48 (97,9%; 88,1—100,0%) случаев сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и в 20 (100%) — с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. В одном случае отсутствие визуализации рецидива злокачественной гемангиоперитомы, по-видимому, обусловлено депонированием ^{199}Tl -хлорида как в опухоли, так и в окружающих ее мышцах в равной степени, что приводило к невозможности их различения (ЛО результат).

В то же время сцинтиграфическая семиотика опухолевых процессов оказалась более разнообразной, чем воспалительных. В зависимости от наличия и характера аккумуляции РФП в неоплазмах выделяли три типа их визуализации.

Первый из них, позитивный тип, характеризовался наличием участка гиперфиксации маркеров в зоне интереса и встречался наиболее часто (^{199}Tl -хлорид: 40 из 47, 85,1%; 72,0—92,9%; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 16 из 20, 80,0%; 57,8—92,5%) (рис. 2).

Реже опухоли выявлялись как стойкие фотопенические очаги, видимые на фоне физиологического накопления РФП в смежных органах и тканях (^{199}Tl -хлорид: 4 из 47, 8,5%; 2,8—20,5%; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 2 из 20, 10,0%; 1,6—31,3%) (негативный тип) или как сочетание участков повышенного и пониженного накопления маркеров (^{199}Tl -хлорид: 3 из 47, 6,4%; 1,6—17,8%; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 2 из 20, 10,0%; 1,6—31,3%) (смешанный тип). Позитивный тип встречался у пациентов с разнообразными вариантами гистологического строения опухолей (раков, сарком и их метастазов) и какой-либо специфики не имел. Негативный тип на-

блюдался у пациентов с хондросаркомами (5/6 всех наблюдений; ^{199}Tl -хлорид: 3 из 4, 75,0%; 28,9—96,6%; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 2, 100%) и в одном случае — у пациента с высокодифференцированной липосаркомой (^{199}Tl -хлорид: 1 из 4, 25,0%; 3,4—71,1%) (рис. 3). Примечательно, что в двух других наблюдениях хондросаркомы накапливали индикатор (^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 1/1).

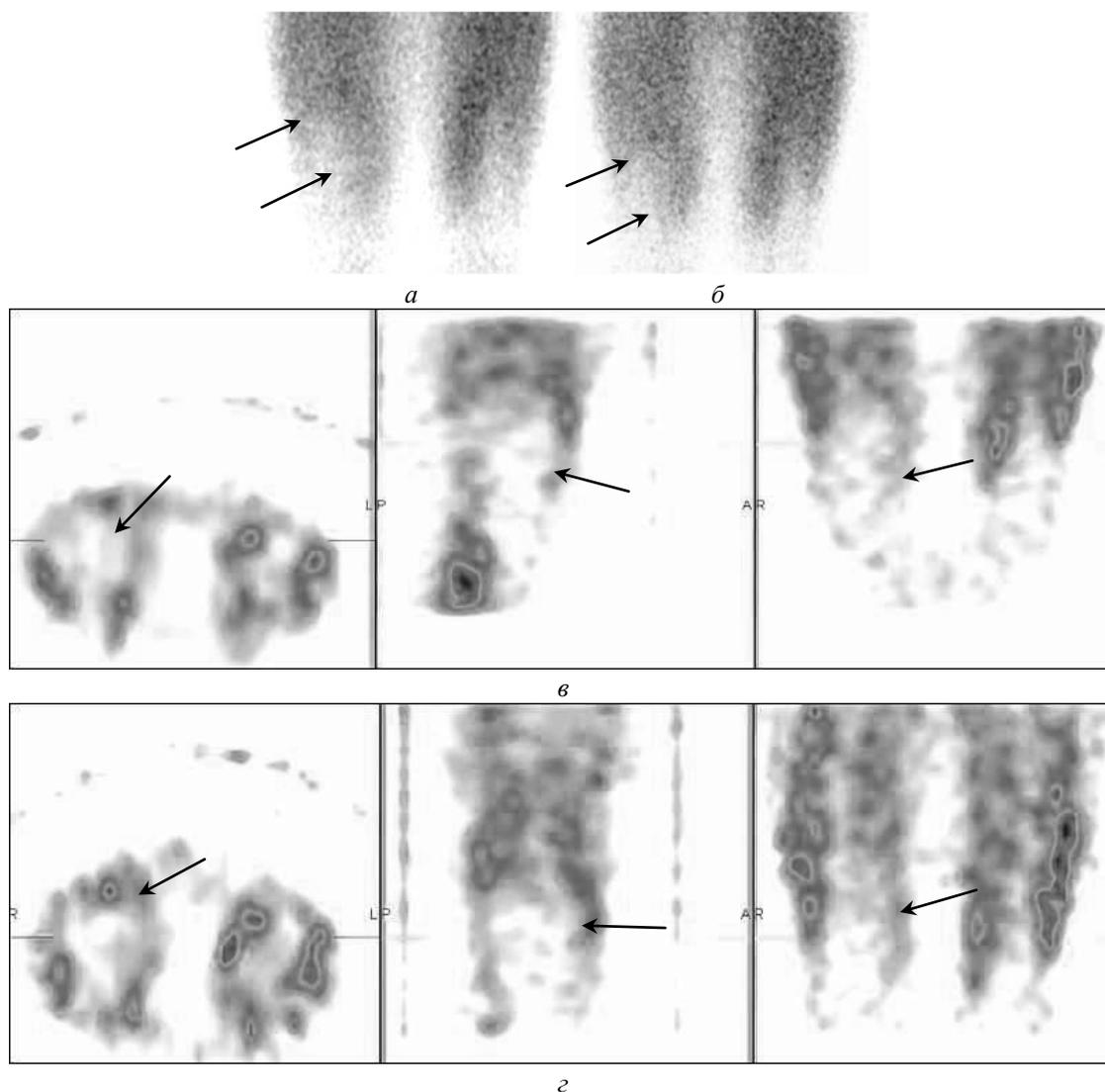
Смешанный тип имел место у пациентов с метастазами меланомы (1, ^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 1/0), рака мочевого пузыря (1, ^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 0/1) (рис. 4), хондросаркомой G₁ (1, ^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 0/1) и хондросаркомой G₂ (1, ^{199}Tl -хлорид/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 1/0) (рис. 4). В зависимости от фазы исследования изменения одного типа визуализации на другой не наблюдалось ни в одном случае.

В итоге при проведении неспецифической индикации опухолевых процессов с помощью ^{199}Tl -хлорида получено 47 ИП, 15 ИО, 35 ЛП и 1 ЛО результат (чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 97,9; 25,0; 57,3; 93,8 и 63,3% соответственно). В неспецифической диагностике неоплазм с помощью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ получено 20 ИП, 6 ИО, 15 ЛП и 0 ЛО результатов (чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 100,0; 40,0; 57,1; 100,0 и 63,4% соответственно). Так же как и в индикации воспаления, при высокой чувствительности обоих методов специфичность диагностики опухолевых процессов оказалась низкой.



а б в г

Рис. 2. Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: визуализация опухолевого процесса. Больной К., 57 лет. Состояние после широкого удаления левой лопатки по поводу хондросаркомы G₃, рецидив. На планарных сцинтиграммах в раннюю (а) и отсроченную (б) фазы исследования в проекции левой подмышечной области определяется очаг гиперфиксации РФП овальной формы, однородной структуры с четкими контурами, интенсивность которого уменьшается в динамике. На рентгенограмме данной области (в) в проекции мягких тканей правого плеча определяется группа кальцинатов, достоверно визуализировать рецидив опухоли не удалось. На нативной КТ (г) определяется мягкотканное объемное образование с включением кальцинатов. Рецидив хондросаркомы верифицирован гистологически



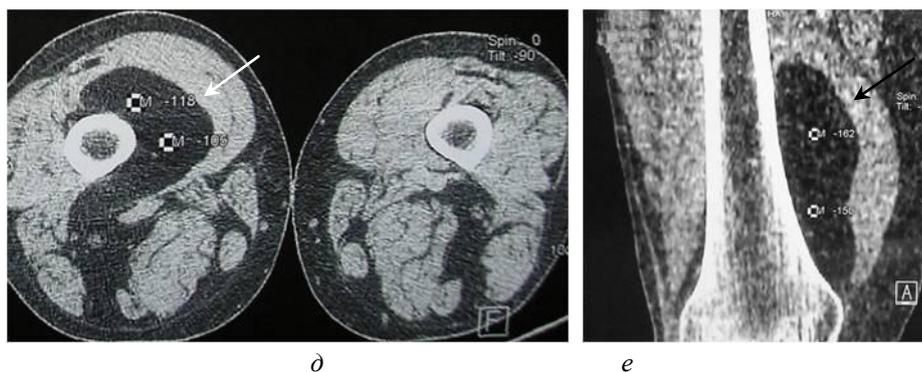


Рис. 3. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом: негативная визуализация опухолевого процесса. Больной Г., 54 года. Высокодифференцированная липосаркома мягких тканей нижней трети правого бедра. На планарных сцинтиграммах бедер в раннюю (а) и отсроченную (б) фазы в нижней трети правого бедра патологический участок пониженного включения РФП, соответствующий опухоли, виден сомнительно. На ранних (с) и отсроченных (г) томосцинтиграммах в мягких тканях, прилегающих к диафизу правой бедренной кости, определяется фотопенический участок, соответствующий новообразованию. На аксиальной КТ (д) и КТ-реконструкции (е) — опухолевое образование жировой плотности (от -105 до -162 Нu),

широким основанием прилежащее к диафизу правой бедренной кости без признаков инвазивного роста

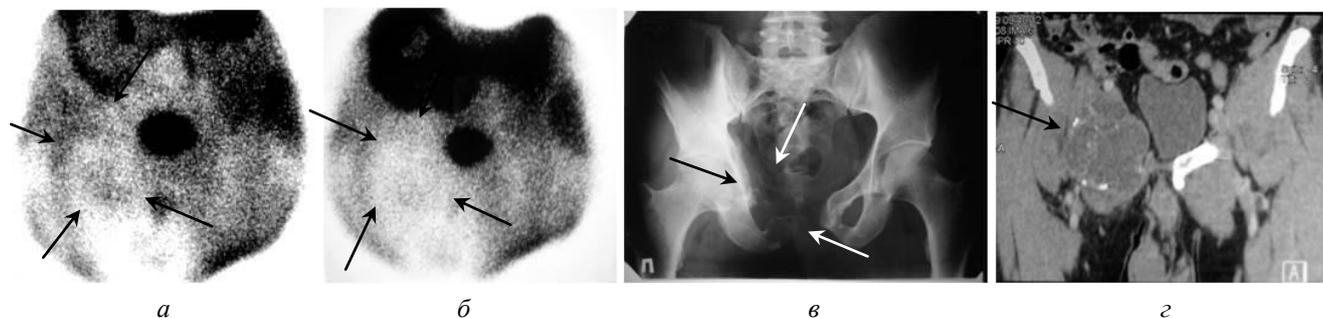


Рис. 4. Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: визуализация опухолевого процесса. Больной И., 56 лет. Хондросаркома правой лонной кости, состояние после комбинированного лечения, рецидив. На планарных сцинтиграммах таза в раннюю (а) и отсроченную (б) фазы определяется фотопеническая область, соответствующая рецидиву опухоли, с наличием очага гиперфиксации РФП низкой интенсивности в его центре с нечеткими контурами и снижением гиперфиксации маркера в динамике. На рентгенограмме (в) костей таза определяются деструктивно-литические изменения в области резецированных ветвей седалищной кости, мягкотканый компонент не визуализирован. На КТ-реконструкции (г) в области резецированных костей таза определяется неоднородное по структуре мягкотканое объемное образование с неровными, бугристыми контурами и включением

кальцинатов. Рецидив хондросаркомы подтвержден гистологически

Таким образом, и воспалительные, и опухолевые поражения чаще визуализировались как очаги гиперфиксации РФП и не могли быть дифференцированы только по этому признаку. Поэтому детально изучалась сцинтиграфическая семиотика воспалительных и неопластических процессов для выяснения их качественных и количественных признаков.

Качественные сцинтиграфические признаки воспалительных процессов оказались одинаковыми при использовании ^{199}Tl -хлорида и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. Характерной особенностью воспалительных процессов явилось существенное снижение интенсивности гиперфиксации РФП в очагах поражения в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней (47 из 50 (94,0%; 83,2—98,6%) случаев; ^{199}Tl -хлорид: 32 из 35

(91,4%; 76,9—97,8%), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 15 (100%)). В 3 случаях интенсивность аккумуляции ^{199}Tl -хлорида в воспалительных очагах в зависимости от фазы исследования не изменялась, оставаясь низкой. Другим важным признаком воспаления явилось значительное возрастание нечеткости контуров очагов депонирования РФП в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней (42 из 50 (84,0%; 71,2—91,9%) случаев; ^{199}Tl -хлорид: 29 из 35 (82,9%; 66,9—92,3%), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 13 из 15 (86,7%; 60,9—97,5%) (см. рис. 1). Повышение интенсивности гиперфиксации РФП в очагах воспаления и возрастание четкости их контуров в отсроченную фазу по сравнению с ранней не наблюдалось ни в одном случае.

Качественные скintiграфические признаки опухолевых процессов обладали бóльшим разнообразием и не всегда совпадали при использовании в качестве РФП ^{199}Tl -хлорида или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ.

Общими наиболее значимыми качественными скintiграфическими признаками неоплазм явились неоднородное включение РФП в опухоль (25 из 61 (41,0%; 29,5—53,5%) случаев «позитивного» и смешанного типов; ^{199}Tl -хлорид: 15 из 43 (34,9%; 22,4—49,9%), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 10 из 18 (55,6%; 33,7—75,5%)) и неправильная геометрическая форма очага гиперфиксации индикатора (38 из 61 (62,3%; 49,7—73,4%) случаев «позитивного» и смешанного типов; ^{199}Tl -хлорид: 26 из 43 (60,5%; 45,6—73,7%), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 12 из 18 (66,7%; 43,6—83,9%)) в раннюю фазу исследования (см. рис. 2). В ряде случаев неправильная геометрическая форма очагов гиперфиксации РФП в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней становилась более правильной (^{199}Tl -хлорид: 2 из 26 (7,7%; 1,0%—25,3%), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: 1 из 12 (8,3%; 0,2%—37,5%).

При изучении количественных признаков воспалительных и опухолевых процессов установлена обратная корреляционная связь RI и ER как при воспалении ($r = -0,78$; $p < 0,05$), так и новообразованиях ($r = -0,65$; $p < 0,05$). В результате статистической обработки получена дифференциально-диагностическая граница этих процессов в соответствии с формулой $RI_{\text{крит}} = -0,066(ER) + 0,996$, где $RI_{\text{крит}}$ — критическое значение RI, для каждого ER, дифференцирующее воспалительные и опухолевые процессы (рис. 5).

По аналогии обнаружены статистические связи $KДН_{20}$ и $KДН_{180}/KДН_{20}$ при воспалительных ($r = -0,58$; $p < 0,05$) и опухолевых ($r = -0,81$; $p < 0,05$) процессах (рис. 6), однако получить дифференциально-диагностическую границу этих процессов в виде эффективной формулы не удалось.

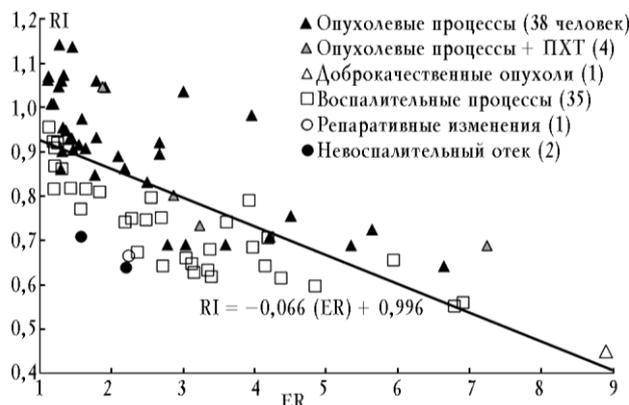


Рис. 5. Скintiграфия с ^{199}Tl -хлоридом: взаимосвязи ER и RI в группах пациентов с воспалительными и опухолевыми процессами, количественная дифференциально-диагностическая граница между ними — график функции $RI = -0,066(ER) + 0,996$

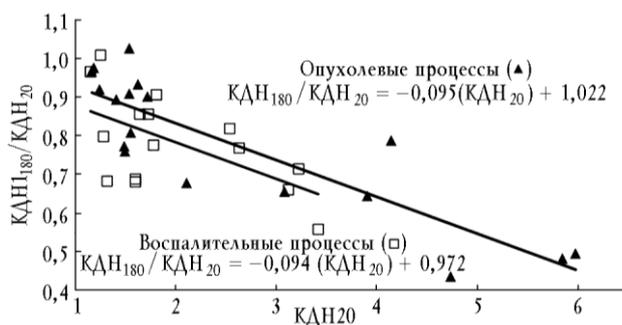


Рис. 6. Скintiграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ: Взаимосвязи $KДН_{20}$ и $KДН_{180}/KДН_{20}$ в группах пациентов с воспалительными и опухолевыми процессами, количественную дифференциально-диагностическую границу между ними провести невозможно

Таким образом, показатели диагностической эффективности наиболее значимых качественных и количественных признаков воспалительных и опухолевых процессов при использовании скintiграфии с ^{199}Tl -хлоридом оказались относительно высокими (табл. 3). В то же время высокоэффективных скintiграфических дифференциально-диагностических признаков воспалительных и опухолевых процессов при использовании в качестве РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ не выявлено (табл. 4).

Анализируя результаты скintiграфии с ^{199}Tl -хлоридом, установлено, что при выявлении хотя бы двух из трех следующих признаков целесообразно диагностировать воспаление: 1) выраженное снижение четкости контуров участка гиперфиксации РФП в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней; 2) однородность структуры участка патологической гиперфиксации РФП и 3) $RI < -0,066(ER) + 0,996$. На-

против, для индикации опухолевых процессов достаточно хотя бы двух из трех признаков: 1) отсутствие выраженного снижения четкости контуров участка гиперфиксации РФП в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней; 2) неоднородность структуры участка гиперфиксации РФП и 3) $RI > -0,066(ER) + 0,996$ (табл. 3). Негативный или смешанный типы депонирования РФП в зоне интереса явились высокоспецифичными для опухолей.

Для сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ признаками воспаления явились: 1) нечеткость контуров участка гиперфиксации РФП в раннюю фазу исследования; 2) однородная структура очага гиперфиксации индикатора; 3) правильная геометрическая форма очага гиперфиксации РФП. Признаками опухолей, соответственно, явились: 1) четкость контуров участка гиперфиксации

Таблица 3

Сцинтиграфия с ^{99m}Tl -хлоридом: показатели диагностической эффективности сцинтиграфических признаков воспалительных и опухолевых процессов*

Признак	Показатели диагностической эффективности				
	Ч, %	С, %	ППУ, %	ОПУ, %	Т, %
Воспаление:					
выраженное снижение четкости контуров участка аккумуляции РФП в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней	82,9	86,0	82,9	86,0	84,6
однородность структуры участка патологической гиперфиксации РФП	91,4	34,9	53,3	83,3	60,3
правильная геометрическая форма участка гиперфиксации РФП	74,3	60,5	60,5	74,3	66,7
$RI < -0,066(ER) + 0,996$	85,7	67,4	68,2	85,3	75,6
Опухоли:					
отсутствие выраженного снижения четкости контуров участка аккумуляции РФП в отсроченную фазу по сравнению с ранней	86,0	82,9	86,0	82,9	84,6
неоднородность структуры участка патологической гиперфиксации РФП	34,9	91,4	83,3	53,3	60,3
неправильная геометрическая форма участка гиперфиксации РФП	60,5	74,3	74,3	60,5	66,7
$RI > -0,066(ER) + 0,996$	67,7	85,7	85,3	68,2	75,6

* Только для позитивного или смешанного типов накопления РФП.

Таблица 4

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ: показатели диагностической эффективности сцинтиграфических признаков воспалительных и опухолевых процессов*

Признак	Показатели диагностической эффективности				
	Ч, %	С, %	ППУ, %	ОПУ, %	Т, %
Воспаление:					
нечеткость контуров участка гиперфиксации РФП в раннюю фазу исследования	80,0	61,1	63,2	78,6	69,7
однородность структуры участка патологической гиперфиксации РФП	73,3	55,6	57,8	71,4	63,6
правильная геометрическая форма участка гиперфиксации РФП	33,3	66,7	45,5	54,5	51,5
Опухоли:					
четкость контуров участка гиперфиксации РФП в раннюю фазу исследования	61,1	80,0	78,6	63,2	69,7
неоднородность структуры участка патологической гиперфиксации РФП	55,6	73,3	71,4	57,8	63,6
неправильная геометрическая форма участка гиперфиксации РФП	66,7	33,3	54,5	45,5	51,5

* Только для позитивного или смешанного типов накопления РФП.

РФП в раннюю фазу исследования; 2) неоднородная структура очага гиперфиксации индикатора; 3) неправильная геометрическая форма очага гиперфиксации РФП (табл. 4). Дополнительными признаками неоплазм явились негативный или смешанный тип аккумуляции индикатора. В то же время невысокая надежность данных признаков не позволила предложить

эффективный комплексный дифференциально-диагностический критерий.

В итоге в индикации воспаления с помощью сцинтиграфии ^{99m}Tl -хлоридом получено 34 ИП, 48 ИО, 12 ЛП и 4 ЛО результатов (чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 89,5; 80,0; 73,9; 92,3 и 83,7% соответственно), в диагностике опухолей

— 38 ИП, 49 ИО, 1 ЛП, 10 ЛО результатов (чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 79,2; 98,0; 97,4; 83,1 и 88,8% соответственно).

При использовании наиболее информативного дифференциально-диагностического признака сцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ «четкость, нечеткость контуров участка гиперфиксации РФП», а для опухолевых процессов дополнительного признака — «смешанный или негативный тип депонирования РФП» в диагностике воспалительных процессов получено 12 ИП, 18 ИО, 7 ЛП и 4 ЛО результата (чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательный уровни и точность составили 75,0; 72,0; 63,2; 81,8 и 73,2% соответственно), в диагностике неоплазм — 13 ИП, 18 ИО, 3 ЛП и 7 ЛО результатов (чувствительность, специфичность, положительный, отрицательный предсказательные уровни и точность составили 65,0; 85,7; 81,3; 72,0 и 75,6% соответственно) (табл. 4).

Обсуждение

В процессе сравнительной оценки возможностей сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и ^{99m}Tc -МИБИ в индикации воспалительных и опухолевых процессов установлено, что оба маркера могут успешно использоваться для их неспецифической визуализации. Выделено два типа гиперфиксации РФП в областях воспаления в зависимости от демаркации его от прилежащих интактных тканей — очаговый и диффузный. Отсутствие депонирования РФП имело место при хроническом воспалении, что связано с развитием грубой соединительной ткани и редукцией локального кровотока, являющегося одним из важных механизмов доставки данных индикаторов к очагам воспаления [5]. Эта причина ЛО результатов сцинтиграфии подробно обсуждена в литературе [5]. Особенностью фармакокинетики ^{199}Tl -хлорида или ^{201}Tl -хлорида явилось «вымывание» их из воспалительных очагов со временем благодаря усилению локального кровотока в соответствии с литературными данными [2, 10]. Фармакокинетика ^{99m}Tc -МИБИ оказалась аналогичной. Это определяло выраженное снижение интенсивности гиперфиксации РФП в зоне воспаления в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней. Другой сцинтиграфический признак воспалительных процессов — выраженное снижение четкости контуров участков

гиперфиксации обоих индикаторов в отсроченную фазу исследования по сравнению с ранней — обусловлен диффузией межклеточно накопившихся маркеров в смежные с очагом воспаления области ко времени отсроченной фазы исследования. Активное «вымывание» обоих РФП из области воспалительных процессов подчинялось статистически значимым закономерностям.

Эффективная неспецифическая визуализация опухолей подтвердила общепринятую в ядерной медицине точку зрения о высокой чувствительности сцинтиграфии с данными РФП в индикации неоплазм [9, 11]. В отличие от воспаления сцинтиграфическая семиотика новообразований оказалась более разнообразной. В зависимости от наличия и характера депонирования РФП в опухолях выделили три типа визуализации неоплазм — позитивный, негативный и смешанный. Это связано с особенностями гистологического строения и кровоснабжения новообразований. Так, позитивный тип в соответствии с литературными данными встречался в случаях неоплазм с высокой степенью васкуляризации, опухолевая масса которых была представлена преимущественно жизнеспособными клетками [11]. К такому типу опухолей относятся большинство злокачественных новообразований костей и мягких тканей. Негативный тип визуализации наблюдался чаще при наличии в опухолевой ткани множества неопухолевых элементов и низком уровне кровотока или полном его отсутствии. Отчасти это было обусловлено наличием кальцинатов в хондросаркомах (8 из 9 (88,9%; 54,3—100%) всех хондросарком; ^{199}Tl -хлорид: 4 из 5 (80,0%; 35,9—98,0%); ^{99m}Tc -МИБИ: 5 (100%) по данным КТ).

Смешанный тип визуализации новообразований наблюдался в случаях опухолей с резко разнородной гистологической структурой и кровоснабжением. Одной из причин смешанного типа визуализации неоплазм явился самопроизвольный или индуцированный химиолучевым лечением некроз центральных отделов опухоли. Он обуславливал феномен центральной опухолевой фотопении [8] и представлял собой центрально расположенный фотопенический участок, окруженный зоной кольцевидной гиперфиксации РФП, соответствующей активно кровоснабжающейся и метаболизирующей опухолевой ткани (см. рис. 4). Негативный и смешанный типы визуализации, обусловленные некрозами опухоли, по данным зарубежных авторов, наблюдались после химиотерапевтического лечения новообра-

зований или без видимой внешней причины [8, 12]. Однако позитивный, а в ряде случаев смешанный тип накопления РФП в опухолях требовали дифференциальной диагностики с воспалением. Установлено, что основными качественными признаками новообразований явились неоднородное включение РФП в опухоль и неправильная геометрическая форма очага гиперфиксации в раннюю фазу исследования. Неоднородность структуры очагов патологической аккумуляции РФП в опухолях, в том числе на фоне химиотерапии, ранее описана в литературе, касающейся сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом [6] и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ [12], но не рассматривалась как важный дифференциально-диагностический признак неоплазм. По мнению авторов, она обусловлена неравномерными васкуляризациями и метаболизмом опухолевых элементов на различных участках неоплазм. Неправильная геометрическая форма очагов включения РФП в новообразования обусловлена неравномерным ростом опухоли по разным направлениям. В то же время данные признаки выявляются при достаточно больших размерах опухолей и могут отсутствовать при малых размерах первичных или рецидивных новообразований и особенно метастатических. Это обусловило невысокую чувствительность и иногда специфичность этих признаков (см. табл. 3 и 4).

При изучении фармакокинетики новообразований установлено, что они подчиняются статистическим закономерностям видов $\text{RI} = k(\text{ER}) + C$ для ^{199}Tl -хлорида и $\text{КДН}_{180}/\text{КДН}_{20} = k(\text{КДН}_{20}) + C$ для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ. Они хорошо объяснимы механизмом доставки и выведения РФП из области воспалительных или опухолевых процессов, включающим усиление локального кровотока. В то же время близкие по значению величины коэффициентов k указывают на тождественный вклад кровотока в накопление РФП в патологических очагах. Однако воспалительные и опухолевые процессы при использовании в качестве РФП ^{199}Tl -хлорида различались по величине C (0,911 и 1,081 соответственно). Это обусловлено захватом и депонированием маркера в жизнеспособных опухолевых клетках по давно изученным механизмам [10] и «вымыванием» РФП из очагов воспаления [1, 2, 10]. Это позволило предложить формулу $\text{RI}_{\text{крит}} = -0,066(\text{ER}) + 0,996$ как дифференциально-диагностическую границу воспалительных и опухолевых процессов. Но при использовании в качестве РФП

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ величины C при воспалительных и неопластических процессах существенно не различались (0,972 и 1,022 соответственно). Это не позволило использовать $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ для дифференцирования данных процессов. В то же время более высокая величина C в группе новообразований, вероятно, обусловлена наличием в выборке неоплазм с низким уровнем Р-гликопротеина, способствующего быстрому выведению РФП из опухолевой ткани [4].

Заключение

На основании проведенного исследования установлено, что сцинтиграфия как с ^{199}Tl -хлоридом, так и с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ обладает высокой чувствительностью неспецифической индикации воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата. Дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых процессов может быть успешно осуществлена с помощью ^{199}Tl -хлорида, особенно у пациентов с металлоконструкциями, исключающими возможность проведения МРТ или КТ или получения с их помощью надежной диагностической информации. На основании невысокой диагностической эффективности возможности сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата ограничены.

Литература

1. Завадовская В.Д., Куражов А.П., Килина О.Ю. и др. Дифференциальная диагностика воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата с помощью сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом // Мед. визуализация. 2009. № 4. С. 55—65.
2. Куражов А.П., Иванова Т.В., Завадовская В.Д. и др. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в диагностике неспецифических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // Бюл. сиб. медицины. 2005. Т. 4, № 3. С. 86—93.
3. Федорова О.С., Кузнецова О.Ф., Шатик С.В. и др. Применение 2-[^{18}F]фтор-L-тирозина для дифференцированной диагностики опухолей и очагов воспаления // Материалы науч. конф. «Новые технологии в ядерной медицине», г. Санкт-Петербург. 2006. С. 40.
4. Ballinger J., Sheldon K., Boxen I. et al. Differences between accumulation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI and ^{201}Tl -thallous chloride in tumor cells: role of P-glycoprotein // Q. J. Nucl. Med. 1995. V. 39, № 2. P. 122—128.
5. Besset P.R., Hanson M.J., Ozarpechi D.J. Evaluation of postoperative osteomyelitis of the sternum comparing CT and dual $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP and $^{111\text{In}}$ WBC SPCT // Clin. Nucl. Med. 1993. V. 18, № 3. P. 197—202.
6. Kajihara M., Sugawara Y., Hirata M. et al. Extraskelletal os-

- teosarcoma in the thigh: a case report // Radiat. Med. 2005. V. 23, № 2. P. 142—146.
7. Love C., Tomas M., Tronco G. et al. FDG PET of infection and inflammation // Radiographics. 2005. V. 25, № 5. P. 1357—1368.
8. McCarville M.B., Barton E.H., Cameron J.R. et al. The cause and clinical significance of central tumor photopenia on thallium scintigraphy of pediatric osteosarcoma of the extremity // Am. J. Roentgenol. 2007. V. 188, № 2. P. 572—578.
9. Nishiyama Y., Yamamoto Y., Fukunaga K. et al. Comparison of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI with ^{201}Tl chloride SPET in patients with malignant brain tumors // Nucl. Med. Commun. 2001. V. 22. P. 631—639.
10. Suga K., Nishigauchi K., Fujita T. Difference of thallium-201 kinetics between VX-2 tumors and inflammatory lesions in rabbits // Kaku Igaku. 1994. V. 31, № 2. P. 151—161.
11. Sugawara Y., Kikuchi T., Kajihara M. et al. Thallium-201 scintigraphy in bone and soft-tissue tumors: a comparison of dynamic, early and delayed scans // Ann. Nucl. Med. 2005. V. 19, № 6. P. 461—468.
12. Taki J., Higuchi T., Sumiya H. et al. Prediction of final tumor response to preoperative chemotherapy by Tc-99m MIBI imaging at the middle of chemotherapy in malignant bone and soft tissue tumors: comparison with Tl-201 imaging // J. Orthop. Res. 2008. V. 26, № 3. P. 411—418.

Поступила в редакцию 19.12.2011 г.

Утверждена к печати 05.03.2012 г.

Сведения об авторах

А.П. Куражов — канд. мед. наук, СибГМУ (г. Томск).

В.Д. Завадовская — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

О.Ю. Килина — д-р мед. наук, СибГМУ (г. Томск).

М.А. Зоркальцев — канд. мед. наук, СибГМУ (г. Томск).

Е.Л. Чойзонов — д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, директор НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

В.И. Чернов — д-р мед. наук, профессор НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Е.М. Слонимская — д-р мед. наук, профессор НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

А.В. Богоутдинова — канд. мед. наук, НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

И.И. Анисеня — канд. мед. наук, НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

А.А. Тицкая — канд. мед. наук, НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Р.В. Зельчан — врач-радиолог НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

И.Г. Фролова — д-р мед. наук, профессор НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Л.С. Сапунова — врач-рентгенолог НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

В.Д. Удодов — врач-рентгенолог СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Куражов Алексей Петрович, тел. (8-382-2) 53-26-74; e-mail: Kurazhovap@mail.RU, radiology@ssmu.ru