

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ОДНОФОТОННАЯ ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ С «99mTc-1-ТИО-D-ГЛЮКОЗОЙ» – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СТАДИРОВАНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Муравлева А.В., Чернов В.И., Дудникова Е.А., Симолина Е.И., Высоцкая В.В., Лукина Н.М., Рыбина А.Н., Гольдберг А.В., Табакаев С.А.

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. г. Томск, Россия.

Цель исследования. Демонстрация клинического случая ведения пациентки с верифицированным диагнозом Лимфома Ходжкина на этапах первичной диагностики и стадирования с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с новым радиофармацевтическим препаратом (РФП) «99mTc-1-тио-D глюкоза» (99mTc-ТГ).

Материалы и методы. Пациентке с диагнозом Лимфома Ходжкина для оценки распространенности процесса выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастированием, ОФЭКТ/КТ с 99mTc-ТГ и магнитно-резонансная томография. Контрольное обследование по завершении медикаментозного лечения включало ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

Результаты. Комплексное обследование пациентки с применением ОФЭКТ с 99mTc-ТГ позволило диагностировать изменения в костной ткани головки левой плечевой кости, обусловленные лимфомой Ходжкина, при этом стандартный метод обследования (компьютерная томография с болюсным внутривенным контрастированием) в данном случае был не информативен. Полученные результаты ОФЭКТ полностью соответствовали данным магнитно-резонансной томографии.

Обсуждение. Продемонстрирована возможность современных методов ядерной медицины в стадировании злокачественных лимфом. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с использованием инновационного РФП на основе производной глюкозы, меченной теchnetium-99m «99mTc-1-тиоD-глюкоза» позволила визуализировать метаболически активную опухоль. Выявленный с помощью ОФЭКТ/КТ очаг лимфомы в головке плечевой кости повлиял на стадирование процесса, соответственно была скорректирована программа лечения. Учитывая проблему обеспечения регионов РФ оборудованием ПЭТ/КТ, сложности технологического процесса синтеза РФП, данный метод диагностики может являться хорошей альтернативой стандартной 18F-ФДГ ПЭТ/КТ.

Заключение. Таким образом, ОФЭКТ с новым отечественным радиофармпрепаратом 99mTc-ТГ обладает большим потенциалом применения для метаболической визуализации лимфомы Ходжкина на этапах первичной диагностики.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, 11C-метионин, очаги в легких, стандартизированные показатели захвата, коэффициенты восстановления, эффект частичного объема, фантом NEMA IEC PET Body.

Контактный автор: Муравлева А.В., e-mail: albina_danilova7487@mail.ru

Для цитирования: Муравлева А.В., Чернов В.И., Дудникова Е.А., Симолина Е.И., Высоцкая В.В., Лукина Н.М., Рыбина А.Н., Гольдберг А.В., Табакаев С.А. Метаболическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография с «99mTc-1-ТИО-D-глюкозой» – новые возможности стадирования лимфомы ходжкина. REJR 2021; 11(3):171-177. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-171-177.

Статья получена: 18.05.21

Статья принята: 09.09.21

METABOLIC SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY WITH "99mTc-1-THIO-D-GLUCOSE" – NEW POSSIBILITIES FOR HODGKIN'S LYMPHOMA STAGING

Muravleva A.V., Chernov V.I., Dudnikova E.A., Simolina E.I., Vysockaja V.V., Lukina N.M., Ribina A.N., Goldberg A.V., Tabakaev S.A.

Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia.

Purpose. To demonstrate a clinical case using single-photon emission computed tomography (SPECT) with a new radiopharmaceutical (RP) "99mTc-1-thio-D glucose" (99mTc-TG) for managing a patient with a verified diagnosis of Hodgkin's lymphoma.

Material and methods. To assess the disease stage the Hodgkin's lymphoma patient was underwent computed tomography with intravenous contrast, SPECT/CT with 99mTc-TG and magnetic resonance imaging. Follow-up examination at the end of treatment included 18F-FDG PET/CT.

Results. A comprehensive examination of the patient using 99mTc-TG SPECT made it possible to diagnose bone lesion in the head of the left humerus caused by Hodgkin's lymphoma, while the standard examination method (computed tomography with bolus intravenous contrast enhancement), in this case, was not informative. The SPECT results were in complete agreement with the data of magnetic resonance imaging.

Discussion. The possibility of modern nuclear medicine methods in staging malignant lymphomas has been demonstrated. Single-photon emission computed tomography using an innovative radiopharmaceutical based on a glucose derivative labeled with technetium-99m "99mTc-1-thioD-glucose" made it possible to visualize a metabolically active tumor. The focus of lymphoma in the head of the humerus revealed by SPECT/CT influenced the staging of the process, and the treatment program was adjusted accordingly. Taking into account the problem of providing the regions of the Russian Federation with PET/CT equipment, the complexity of the technological process of RP synthesis, this diagnostic method can be a good alternative to the standard 18F-FDG PET/CT.

Conclusion. Thus, SPECT with a new domestic radiopharmaceutical 99mTc-TG has great potential for metabolic imaging of Hodgkin's lymphoma for staging of the disease.

Keywords: SPECT, 99mTc-1-thio-D glucose, Hodgkin's lymphoma.

Corresponding author: Muravleva A.V., e-mail: albina_danilova7487@mail.ru

For citation: Muravleva A.V., Chernov V.I., Dudnikova E.A., Simolina E.I., Vysockaja V.V., Lukina N.M., Ribina A.N., Goldberg A.V., Tabakaev S.A. Metabolic single-photon emission computed tomography with "99mTc-1-thio-D-glucose" – new possibilities for hodgkin's lymphoma staging. REJR 2021; 11(3):171-177. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-171-177.

Received: 18.05.21

Accepted: 09.09.21

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточное злокачественное лимфопротиферативное заболевание с выраженным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции лимфомы Ходжкина относят клетки Ходжкина, клетки Березовского-Штернберга-Рид, лакунарные, муцифицированные, LP-клетки [1].

Заболеваемость лимфомой Ходжкина варьируется от 0,1 до 2,8 на 100000 населения, с минимальной заболеваемостью в азиатской популяции и максимальной в западно-европейской. В Российской Федерации заболеваемость составляет 2,1 на 100000

населения, с пиками в возрасте 16-30 лет и старше 55 лет [1, 2].

Лимфома Ходжкина является высококурабельным заболеванием с частотой излечения до 90% [2].

Немаловажную роль в исходе заболевания и качестве жизни пациента играет корректное стадирование заболевания. Объем поражения определяет стадию ЛХ. С учетом полученных данных выбирается тактика ведения пациента и протоколы химиотерапии.

До недавнего времени стадирование лимфом основывалось на результатах клинических исследований и данных компьютерной томографии (КТ). Но возможности КТ-

диагностики ограничены. Невозможно дифференцировать специфическое поражение органов от неспецифических изменений. Кроме того, в ходе химиотерапии необходимо проведение рестадирирования заболевания и оценки активности опухолевой ткани. Применение КТ-диагностики не позволяет дифференцировать метаболически активную опухолевую ткань от остаточной фиброзной ткани. Внедрение в практику позитронной эмиссионной компьютерной томографии с 18F-дезоксиглюкозой (18F-ФДГ ПЭТ/КТ) значительно облегчило решение поставленных задач. В тоже время, применение данного вида исследования в регионах РФ значительно ограничено.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 1 млн. населения необходим, по меньшей мере, один ПЭТ-сканер. В России, исходя из этих рекомендаций, необходимо не менее 145 ПЭТ-сканеров. Сейчас этот показатель обеспеченности высокотехнологичным диагностическим оборудованием составляет около 0,5 на 1 млн. населения [8].

Альтернативой ПЭТ может стать однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Этот метод широко используется в регионах РФ, где по экспертным оценкам функционирует около 280 ОФЭКТ-сканеров. Более того, в мировой ядерной медицине около 85% диагностических процедур выполняется с 99mTc. К его преимуществам относится невысокая стоимость, удобство генераторного получения, короткий пе-

риод полураспада и оптимальный для визуализации на гамма-камерах спектр излучения. Создание радиофармацевтических препаратов (РФП) на основе производных глюкозы, меченных 99mTc может существенно расширить возможности высокоинформативной радионуклидной диагностики лимфопролиферативных заболеваний [3, 4].

В НИИ онкологии Томского НИМЦ в кооперации с Томским политехническим университетом был разработан новый радиофармацевтический препарат на основе производной глюкозы, меченной технецием-99m «99mTc-1-тиоD-глюкоза» (99mTc-ТГ). Работы выполнялись в рамках ФЦП «Фарма-2020». Было показано, что 99mTc-ТГ характеризуется высокой аккумуляцией в опухолевых клетках *in vitro* и *in vivo*. Пилотные клинические исследования показали принципиальную возможность использования ОФЭКТ с 99mTc-ТГ для диагностики и оценки эффективности лечения злокачественных лимфом [3 - 5].

Цель исследования.

Демонстрация возможности использования ОФЭКТ с 99mTc-ТГ на этапах первичной диагностики и стадирования у пациентки с верифицированным диагнозом Лимфома Ходжкина.

Данные истории болезни.

Пациентка М., 1984 г.р. С весны 2020 г. стали беспокоить боли в области левого плечевого сустава, увеличение аксиллярных лимфоузлов справа, повышение температуры тела до 38,50 С. При проведении гисто-



Рис. 1 а (Fig. 1 а)

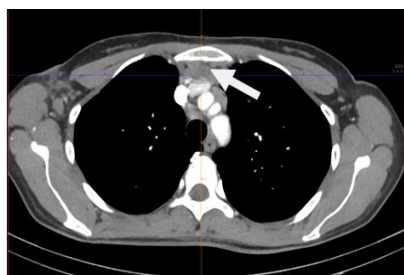


Рис. 1 б (Fig. 1 б)



Рис. 1 в (Fig. 1 с)

Рис. 1. КТ органов грудной полости с контрастированием, аксиальная плоскость.

а, б – Увеличенные паравазальные до 16x11 мм, паратрахеальные до 19x14 мм, парааортальные до 14x6 мм, правые бронхопульмональные до 14x9 мм, пекторальные и правые аксиллярные лимфатические узлы до 21x15 мм.

в – Объемное образование размером до 42x30x45 мм верхнего переднего средостения.

Fig. 1. MSCT, chest, with contrast, axial view.

а, б – enlarged paravasal up to 16x11 mm, paratracheal up to 19x14 mm, para-aortic up to 14x6 mm, right bronchopulmonary up to 14x9 mm, pectoral and right axillary lymph nodes up to 21x15 mm.

с – space-occupying mass up to 42x30x45 mm.

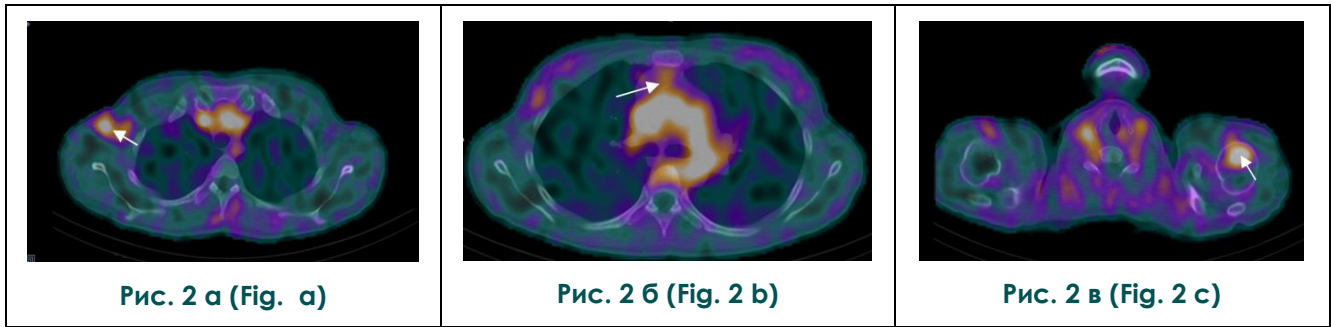


Рис. 2. Совмещенное ОФЭКТ/КТ-изображение с ^{99m}Tc -ТГ.

а – Визуализируется повышенная аккумуляция РФП в увеличенном лимфатическом узле справа (SUVmax=0,99); б – в объемном образовании верхнего этажа переднего средостения (SUVmax=1,29); в – в головке левой плечевой кости (SUVmax=1,21).

Fig. 2. Combined SPECT/CT image with ^{99m}Tc -TG.

а – an increased accumulation of RP is visualized in the enlarged lymph node on the right (SUVmax = 0.99); б – in the space-occupying mass of the upper floor of the anterior mediastinum (SUVmax = 1.29); в – the head of the left humerus (SUVmax = 1.21).



Рис. 3. МРТ левого плечевого сустава.

а – В метаэпифизе плечевой кости по медиальной поверхности определяется участок изменения сигнала, неоднородно изо-/гипоинтенсивный на T1-ВИ; б, в – неоднородно гиперинтенсивный на изображениях, взвешенных по протонной плотности с подавлением сигнала от жировой ткани (PD FS), неровными, нечеткими контурами, размерами 30x28x28 мм. Кортикальный слой не прерывается на уровне участка поражения.

Fig. 3. MRI of the left shoulder joint.

а – in the metaepiphysis of the humerus along the medial surface, an area of signal change is determined, nonuniformly iso-/hypointense on T1 weighted images; б, с – nonuniformly hyperintense on proton density weighted images with suppression of the signal from adipose tissue (PD FS) uneven, indistinct contours, dimensions 30x28x28 mm. The cortical layer is not interrupted at the level of the lesion site.

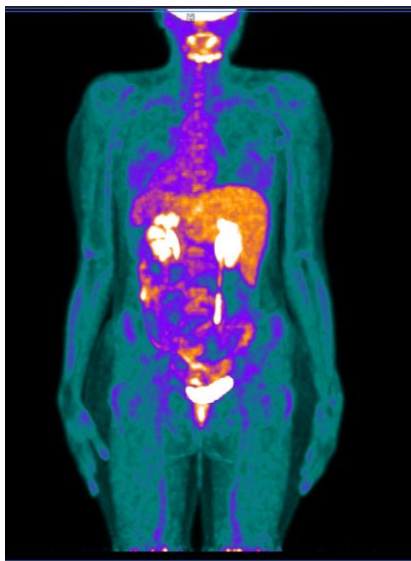


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. ПЭТ-КТ.

Очагов патологической гиперфиксации радиофармпрепарата ^{18}F -ФДГ не выявлено.

Fig. 4. PET-CT.

No foci of pathological hyperfixation of the ^{18}F -FDG radiopharmaceutical were detected.

логического и иммуногистохимического исследования удаленного аксиллярного лимфоузла верифицирована Лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза. В общеклинических анализах крови обращал на себя внимание лейкоцитоз – 11×10^9 , эозинофилия – 7%, высокая СОЭ – 56 мм/ч, что является относительно неблагоприятным прогностическим признаком [7]. В биохимическом анализе крови, коагулограмме – без особенностей.

Данные лучевого обследования.

При детальном обследовании выявлено следующее (по данным компьютерной томографии с болюсным внутривенным контрастированием): в переднем этаже верхнего средостения визуализируется объемное образование (конгломерат лимфатических узлов с вилочковой железой). На фоне уплотненной клетчатки определяются отдельные увеличенные паравазальные, паратрахеальные, парааортальные, бронхопульмональные (справа), пекторальные и аксиллярные (справа) лимфатические узлы (рис. 1).

Для оценки распространенности процесса выполнена ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{mTc}}$ -ТГ. Исследование проводили через 120 мин после

внутривенного введения РФП в дозе 500 МБк по стандартному протоколу. Осуществляли запись 64 проекций в матрицу 256×256 пикселей без аппаратного увеличения.

При выполнении исследования регистрировалась гиперфиксация туморотропного радиофармпрепарата в увеличенном аксиллярном лимфатическом узле справа, в объемном образовании верхнего этажа переднего средостения, головке левой плечевой кости (рис. 2).

Повышенная метаболическая активность в опухолевой инфильтрации в головке плечевой кости по данным ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{mTc}}$ -ТГ по времени предшествует развитию структурных изменений в кости, поэтому признаки поражения проявляются раньше, чем рентгенологические [10].

С учетом предъявляемых жалоб на боли в области левого плечевого сустава, отсутствия в анамнезе травмы, наличия гиперфиксации РФП в головке плечевой кости (по данным ОФЭКТ), с целью подтверждения локализации очага лимфомы выполнено МРТ левого плечевого сустава.

В метаэпифизе плечевой кости по медиальной поверхности определялся участок изменения сигнала, неоднородно изо-/гиперпо T2, изо-/гипо- по T1, неоднородно гиперинтенсивный по FS, с неровными, нечеткими контурами. Прерывания кортикального слоя не визуализировалось (рис. 3).

Таким образом, диагностический диапазон ОФЭКТ с применением инновационного РФП $^{99\text{mTc}}$ -ТГ оказался чувствительнее стандартного метода КТ-диагностики и стадия патологического процесса была изменена с III В стадии на IV В.

По результатам комплексного обследования был установлен диагноз: Лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза, с поражением аксиллярных л/узлов справа, ВГЛУ, пекторальных лимфоузлов, тимуса, головки левой плечевой кости. КС IVB.

В отделении химиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ пациентке проведены курсы полихимиотерапии в соответствии с установленным диагнозом. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде значительного уменьшения опухолевой массы, улучшения общего самочувствия, перестали беспокоить боли в области левого плечевого сустава. Пациентка прошла полный курс предложенной терапии. По данным контрольного обследования, включающего ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, констатирована ремиссия (рис. 4). В настоящее время пациентка находится под наблюдением гематолога Томского НИМЦ.

Обсуждение полученных результатов.

Продемонстрирована возможность современных методов ядерной медицины в стадировании злокачественных лимфом. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с использованием инновационного РФП на основе производной глюкозы, меченной технецием-99m «99mTc-1-тиоD-глюкоза», позволила визуализировать метаболически активную опухоль. В данном клиническом случае очаг лимфомы в головке плечевой кости, выявленный с помощью ОФЭКТ/КТ, повлиял на стадирование процесса, соответственно была скорректирована программа лечения. Немаловажным аспектом является доступность РФП, включая экономическую сторону вопроса. Учитывая проблему обеспечения регионов РФ оборудованием ПЭТ-КТ,

сложности технологического процесса синтеза РФП, данный метод диагностики может являться хорошей альтернативой стандартной 18F-ФДГ ПЭТ/КТ.

Заключение.

Таким образом, ОФЭКТ с новым отечественным радиофармпрепаратом 99mTc-ТГ обладает большим потенциалом применения для метаболической визуализации лимфомы Ходжкина на этапах первичной диагностики.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний под редакцией академика И.В. Поддубной, академика В.Г. Савченко. Москва, 2018. С. 28-38
2. Савченко В.Г. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови под редакцией академика РАН Москва. 2018; 2: 41-42.
3. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Goldberg V.E., Goldberg A.V., Frolova I.G. The first experience of using 99mTc-1-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17 (4): 81-87.
4. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Попова Н.О., Гольдберг А.В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018; 63 (6): 41-50.
5. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Белевич Ю.В., Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Королева Е.С.

- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64 (3): 58-63.
6. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES *Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era Br J Haematol* . 2019; 184 (1): 45-59. doi: 10.1111/bjh.15614. Epub 2018 Nov 8.
7. Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. *Annals of Oncology*. 2002; 13 (sup 1): 75-78.
8. Чанчикова Н.Г., Дудникова Е.А., Карлова Е.А., Савельева А.С., Силкина О.А., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Медведева А.А., Чернов В.И. Возможности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в диагностике и стадировании лимфом *Вопросы онкологии*. 2019; 65 (1): 147-153.
9. Новиков С.Н., Гиришович М.М. Диагностика и стадирование лимфомы Ходжкина. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2007; 8 (2): 65-72.
10. Barrington S, Trotman J *The role of PET in the first-line treatment of the most common subtypes of non-Hodgkin lymphoma Lancet Haematol*. 2021; 8 (1): e80-e93. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30365-3. Epub 2020 Dec 22.

References:

1. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases, edited by Academician I.V. Poddubnaya, academician V.G. Savchenko. Moscow, 2018. PP. 28-38 (in Russian).
2. Savchenko V.G. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system, edited by Academician of the Russian Academy of Sciences V.G. Savchenko. Moscow. 2018; 2: 41-42 (in Russian).
3. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Goldberg V.E., Goldberg A.V., Frolova I.G. The first experience of using 99mTc-1-thio-d-glucose for single-photon emission

- computed tomography imaging of lymphomas *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17 (4): 81-87.
4. Chernov V.I., Dudnikova E.A., Goldberg V.E., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Popova N.O., Goldberg A.V. Positron emission tomography in the diagnosis and monitoring of lymphoproliferative diseases *Medical radiology and radiation safety*. 2018; 63 (6): 41-50 (in Russian).
5. Zelchan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., Bragina O.D., Belevich Yu.V., Chernov V.I., Dudnikova E.A., Goldberg V.E., Kravchuk T.L., Danilova A.V., Koroleva E.S. Single-photon emission computed tomography in the diagnosis and monitor-

- ing of lymphoproliferative diseases *Medical radiology and radiation safety*. 2019; 64 (3): 58-63 (in Russian).
6. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES *Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era Br J Haematol*. 2019; 184 (1): 45-59. doi: 10.1111/bjh.15614. Epub 2018 Nov 8.
7. Hasenclever D. *The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease. Annals of Oncology*. 2002; 13 (sup 1): 75-78.
8. Chanchikova N.G., Dudnikova E.A., Karlova E.A., Savelyeva A.S., Silkina O.A., Zelchan R.V., Sinilkin I.G., Bragina O.D., A.A. Medvedeva, V.I. Chernov *Possibilities of PET/CT with 18F-FDG in the diagnosis and staging of lymphomas Oncological issues*. 2019; 65 (1): 147-153 (in Russian).
9. Novikov S.N., Girshovich M.M. *Diagnosis and staging of Hodgkin's lymphoma. Problems of tuberculosis and lung disease*. 2007; 8 (2): 65-72 (in Russian).
10. Barrington S, Trotman J *The role of PET in the first-line treatment of the most common subtypes of non-Hodgkin lymphoma Lancet Haematol*. 2021; 8 (1): e80-e93. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30365-3. Epub 2020 Dec 22.