

КОЛИЧЕСТВЕНАТА SPECT - НОВА СЪПКА В РАЗВИТИЕТО НА КОСТНАТА СЦИНТИГРАФИЯ

Н. Георгиев, А. Ботушанова

*Катедра по клинична онкология, Медицински факултет, Медицински Университет –
Пловдив, УМБАЛ “Св. Георги” – ЕАД, 4000 Пловдив, България*

Абстракт

Целта на проучването е да анализира и систематизира данните за приложението на количествената еднофотонна емисионна компютърна томография - SPECT (QSPECT) и приложението ѝ в костната сцинтиграфия. QSPECT е нова съпка в развитието на нуклеарно-медицинската техника и може да има голямо значение в клинична практика. Тя представлява числов показател за локалната концентрация на радиомаркера и може да се използва като обективен критерий в диференцирането на нормалното от патологичното му натрупване. Проучването на възможностите за клиничното приложение на QSPECT при костната сцинтиграфия е в начален стадий и все още липсват дефинирани стандартизирани и гранични стойности за обективно разграничаване на различните патологични находки. Необходими са проучвания за хармонизирането и стандартизирането на резултатите от количествените тестове. От друга страна, за успешното клинично приложение на QSPECT е необходимо и да се установят нормалните стойности при здрави кости. Съществуват данни, които показват клиничното значение на QSPECT за диференцирането на костни метастази от дегенеративни костни заболявания, но са необходими допълнителни изследвания преди QSPECT да може да се използва рутинно в диагностицирането на костно-метастатична болест.

Ключови думи: *Нуклеарна медицина SPECT/CT, QSPECT, SUVmax, костни метастази*

Abstract

The aim of the study is to analyze and systematize data on the application of quantitative single-photon emission computed tomography - SPECT (QSPECT) and its application in bone scintigraphy. QSPECT is a new step in the development of nuclear medicine technique and may have a great importance in clinical practice. This is a numerical indicator of the local concentration of the radiomarker and can be used as an objective criterion in differentiating the normal from pathological accumulation. The research of the possibilities for the clinical application of QSPECT in bone scintigraphy is at an early stage and there are still no defined standardized values for objective differentiation of the various pathological findings. More studies are needed to harmonise and standardise the results of quantitative tests. On the other hand, for the successful clinical administration of QSPECT, it is necessary to establish normal values in healthy bones. There is evidence to suggest the clinical relevance of QSPECT for the differentiation of bone metastases from degenerative bone disease, but further research is needed before QSPECT can be used routinely in the diagnosis of bone metastatic disease.

Key words: *Nuclear medicine, SPECT/CT, QSPECT, SUVmax, bone metastases*

Костната сцинтиграфия е еднофотонна диагностика в нуклеарната медицина, която представлява “златен стандарт” за откриване на костни лезии с различна етиология. Това е високочувствителен и относително евтин метод, който позволява цялостно изследване на скелета. Най-често използвания радиофармацевтик за това изследване е ^{99m}Tc белязан дифосфонат, който се натрупва във всички кости с нормална или патологична остеобластна активност. Ето защо методът има слаба специфичност и потенциално може да доведе до фалшиво положителни резултати. Това може да наложи разширяване на изследването с еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) или използването на SPECT, комбиниран с компютърномографски образи (SPECT/CT) (16). За разлика от двуизмерния образ, ограничен от наслагването на анатомични структури, SPECT метода дава образ в три равнини, което осигурява по-добра локализация при нетипично натрупване на радиофармацевтика (5,6). Хибридният метод SPECT/CT комбинира функционално-морфологичния образ с точна анатомична локализация. Използването на SPECT/CT подобрява контраста, позволява локализиране на анатомичните лезии, премахва наслагването на

анатомични структури и осигурява морфологични данни, като по този начин увеличава специфичността и положителната прогнозна стойност (2,3).

В костната сцинтиграфия диференциацията между лезии и нормална костна тъкан, както и прогресията или регресията на костно метастатичната болест се базира главно на визуална диагностика (субективен метод). Това създава трудности при разграничаването на различните лезии. Например на злокачествени от дегенеративни промени, защото и двете водят до повишено натрупване на радиомаркера. Тези проблеми създават необходимостта от обективизиране на получените данни, което може да се направи чрез количествени методи за оценка на изображението при костната сцинтиграфия (15).

Настоящият напредък на технологиите направи възможно включването на количествени параметри, като стандартизираната стойност на поглъщане *standardized uptake value (SUV)*, максималната стойност на воксел (*SUVmax*) и средният *SUV* в целия обем (*SUVmean*) при изследванията с гама камера. *SUV* е нормализирана стойност на натрупване към хабитуса на тялото. *SUVmean*, може да бъде изчислен, но размерът и формата на обема ще зависят от избора на техника за сегментиране, например ръчно очертаване. Вместо това може да се използва *SUVmax*. Това е най-често използваният показател в SPECT. Наличието на фонова активност, обаче може да компроментира неговите стойности. Алтернативна метрична стойност е *SUVpeak*. Изчисляването му включва изразяване на максималната средна/осреднена стойност на воксел, в рамките на сферичен обем от 1 cm³, намалявайки неблагоприятното влияние на шума. Възможността за изчисляване/измерване на тази стойност често не е налична в широко разпространените софтуери. При наличност на целотелесен SPECT, метастатичното костно натоварване (*metastatic bone burden*), т.е средно поглъщане × обем може да предложи допълнителна представа за широко разпространеното заболяване чрез предоставяне на количествени оценки на натоварването на цялото тяло, преди и след радионуклидна терапия (17).

SUV е достъпен и лесен за използване количествен показател за натрупването на радиомаркера в SPECT изображения и би могло да има важно клинично приложение в костната сцинтиграфия. Целта на количественото измерване е числено да се оцени локалната концентрация на радиоактивния индикатор. Поглъщането на радиофармацевтика в костите се определя от два фактора: кръвотока и скоростта на образуване на костна тъкан. Повишено натрупване, например, може да се дължи на както на травма, в резултат от увеличения локален кръвен ток, необходим за възстановяване на костната тъкан, но също така може да се дължи на други доброкачествени или злокачествени заболявания на костите, с патологично завишена остеобластна активност (15). Основният проблем е, че все още липсват дефинирани стандартизирани и гранични стойности за обективно разграничаване на различните патологични находки.

В последните години активно се проучва възможността за изработването на такива стандарти за приложението на количествената SPECT (QSPECT) в медицинската практика. Необходима предпоставка за това е хармонизирането на количествените SPECT/CT скенери в различните нуклеарно-медицински центрове (13). Различията в калибрирането на тези системи, методите за реконструкция, прилаганите техники за корекция и използването на различен софтуер може да доведе до различни количествени резултати при една и съща находка. SPECT е техника за количествено изобразяване и следователно изисква обща процедура за контрол на качеството за поддържане на точността и прецизността на количественото измерване. Повторяемостта и възпроизводимостта са основни изисквания за всяко количествено измерване. Възпроизводимостта се отнася до вариацията, която се получава, когато се използват различни условия за извършване на измерванията, например различни гама камери. Повторяемостта в SPECT се отнася до несигурността при получаване на същия резултат при един и същ пациент, изследван повече от веднъж на една и съща система. Kuji и съавтори (10) съобщават за почти перфектна корелация от повтарящи се стойности на *SUVmax* и *SUVpeak* при костна SPECT/CT, проведена два пъти в различни дни

на пациенти с рак на простатата, което показва, че количествените стойности могат да бъдат надеждни индикатори.

Всъщност такъв количествен подход в нуклеарно-медицинските изследвания до този момент е постигнат само при позитронно емисионна томография (PET и PET/CT), където хармонизирането и стандартизирането на резултатите от количествените тестове са приложени успешно. Muzahir et al. съобщава, че ^{18}F -натрий флуорид (NaF) PET/CT е в състояние да разграничи метастатични от дегенеративни ставно заболяване от SUV_{max} при резистентни на кастрация пациенти с рак на простата (12). По същия начин SUV изчислен при костна скintiграфия има потенциал да бъде добър биомаркер на остеобластния метаболитизъм, въпреки че размерът на тялото, бъбречната функция и стадия на заболяването могат да повлияят неговата стойност.

През 2006 г. Европейската асоциация по нуклеарна медицина (EANM) стартира многоцентрова програма за стандартизация, хармонизация и акредитация на PET/CT скенери. Програмата е разработена с цел да се улесни сравнението на количествените PET параметри, измерени от различни центрове или в медицински центрове, оборудвани с няколко PET системи (15). Стандартизацията включва уеднаквяването на процедурите за подготовка на пациента, самото сканиране, реконструкция на изображението и настройки за анализ на данни. Хармонизиращите стандарти се основават на точното калибриране на PET скенери с помощта на NEMA NU2-2007 Body Phantom (13).

Избрани и доказани процедури, тестове за контрол на качеството и утвърдените методи за хармонизиране при PET скенерите, могат да бъдат използвани и за хармонизиране на QSPECT. В настоящо изследване Piwowarska-Bilska и съавтори (13), показват, че абсолютното количествено определяне при SPECT/CT е клинично постижимо, а вариацията на резултатите от количествените анализи в различните центрове е свързана основно с използването на различни методи за реконструкция. Авторите предлагат използването на пет подходящи параметъра на качеството на изображението (коефициент на калибриране на фона, ΔTot - отклонение на общата активност, COV- коефициент на вариация, използван за оценка на шума на изображението, QH-горещ контраст, АМ-точност на измервания или коефициент на RC- възстановяване) за валидиране на производителността по отношение на правилната количествена оценка при QSPECT.

При сравнително изследване Arvola et al. (1), доказват, че стандартизираната стойност на поглъщане, изчислена от SPECT изображенията на костните метастази при пациенти с карцином на гърда и простата, сигнификантно корелират с тези от PET образите. Тези данни показват, че количествения SPECT с помощта на SUV може да има приложение в клиничната практика.

От друга страна, за успешното клинично приложение на QSPECT е необходимо да се установят нормалните стойности на SUV_{max} при здрави кости. Натрупването на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP е пропорционално на кръвния ток и остеобластната активност (14), следователно, различните кости ще имат различен SUV . Kaneta и съавтори (8) доказват че SUV_{max} има най-нисък вариационен коефициент, което го прави подходящ показател за количествена оценка на костния метаболитизъм. Костните метастази са често усложнение при злокачествени заболявания (14,17), а гръбначният стълб е най-често засегната област (14,15), ето защо установяването на референтната граница на SUV на различните прешлени при здрави хора има важно клинично значение. В ретроспективно изследване на 221 пациента Qi и съавтори (14) проучват стойностите на поглъщане на $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP в нормални прешлени, оценени с помощта на количествен SPECT/CT за диференциална диагноза на доброкачествени и злокачествени костни лезии. Данните показват, че стойностите на SUV_{max} и SUV_{mean} в нормалните прешлени при мъжете са значително по-високи от тези при жените. SUV_{max} на нормалните прешлени показва значителна корелация с теглото, височината и индекс на телесната маса (ИТМ) при мъжете и значима корелация с теглото и ИТМ при жените. SUV_{max}

за контролна група, група с доброкачествени костни лезии и група огнища на злокачествени костни метастази показват статистически разлики както при мъжете, така и при жените.

Данни показват широка вариация на SUV, дори при здрави кости, като има градиент на неговите стойности от шийните към лумбалните прешлени. Най-ниският SUV се регистрира в шийните прешлени, най-високият SUV в лумбалните, а черепът има по-нисък SUV от шийните прешлени (9). Изглежда, че възрастта корелира отрицателно с SUV, докато плътността на костите като единица на Hounsfield при CT може да корелира положително с SUV (4).

Независимо от липсата на хармонизиране и стандартизиране, изследвания показват, че QSPECT/CT може да се използва самостоятелно за подобряване на оценката на активните костни метастази, така че да може да бъдат разграничени от скелетни дегенеративни промени. По време на стареенето, възпалението и тъканното ремоделиране хрущялната тъкан около костта претърпява калцификация и осификация, като различният остеобластен механизъм може да повлияе на измерените стойности на SUV. При изследване на 170 пациента с простатен карцином се установява, че стойности на SUV измерени от активни костни метастаза са значимо по-високи от тези, измерени при дегенеративни костно-ставни изменения. Следователно SUVs и особено SUVmax измерени чрез QSPECT/CT на костна сцинтиграфия могат да бъдат полезни индекси за прогнозиране на костното метастатична болест, подобрявайки диференцирането на активни костни остеобластни метастази от често съпътстващи дегенеративни промени при пациенти с рак на простатата (10). Други проучвания потвърждават, че има статистически значимо по-висок SUVmax и SUVmean при костни метастази, в сравнение с тези измерени при остеоартрити (11,16). При оптимална граница на SUVmax от 19.5 за определяне на метастатични лезии в гръбначния стълб и таза, сканирането на костите чрез SPECT/CT показва 87% чувствителност, 92% специфичност, 99% положителна и 49% отрицателна прогнозна стойност (16). В друго изследване авторите установяват, че граничната стойност на SUVmax от ≥ 20 може да се използва за диференциране на костни метастази от дегенеративни ставни заболявания при простатен карцином (11). Аналогични данни се съобщават и при жени стойността SUVmax е значително по-висока при метастатични костни лезии, отколкото при дегенеративни лезии и при жени с рак на гърдата, като диагностичната точност на количествения анализ на SPECT-CT показва чувствителност от 91.5% и специфичност от 93.3% при гранична стойност на SUVmax от 16.6 g/mL (7). Тези данни доказват че количествената SPECT/CT може да подпомогне диференцирането на малигнени от бенигнени фокални лезии на костите.

Приложението на QSPECT не се изчерпва само до диференцията на костни метастази от дегенеративно заболяване. Всъщност за първи път клинично приложение на количествената SPECT/CT е съобщено при оценка на абсолютната радиоактивна концентрация в костите, а по-късно и за оценка на тиреоидната функция и гломерулната филтрация (4,9).

В заключение количествената SPECT е нова стъпка в развитието на нуклеарно-медицинската техника, която може да има голямо значение в клинична практика. Количествената SPECT при костната сцинтиграфия може да подпомогне диференцирането на нормалното от патологичното натрупване на радиомаркера. Това ще повиши точността на изследването, правилното стадиране и терапия на онкологичното заболяване. До момента не са дефинирани стандартизирани и гранични стойности за обективно разграничаване на различните патологични находки в костната сцинтиграфия, което е основната причина тя да не е утвърдена в клиничната практика. Проучването на ролята на QSPECT е в начален стадии, но независимо от това данни показват клиничното му значение за диференцирането на костни метастази от дегенеративни костни заболявания. Необходими са допълнителни изследвания преди QSPECT да може да се използва рутинно в диагностицирането на костно-метастатична болест.

Благодарности

Това проучване е финансирано по национална програма НП „МУПД-2“

Библиография

1. Arvola S, Jambor I, Kuisma A, Kemppainen J, Kajander S, Seppanen M, Noponen T. Comparison of standardized uptake values between (99m)Tc-HDP SPECT/CT and (18)F-NaF PET/CT in bone metastases of breast and prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2019;9(1)
2. Brenner A, Koshy J, Morey J, et al. The bone scan. *Semin Nucl Med* 2012; 42(1):11–26
3. Buck A, Nekolla S, Ziegler S, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med* 2008; 49:1305–19
4. Cachovan M, Vija A, Hornegger J, Kuwert T. Quantification of 99mTc-DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT. *EJNMMI Res* 2013; 3:45
5. Choi, J., Raghavan, M., Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. *Cancer Control* 2012; 19:102–12
6. Costelloe C, Rohren E, Madewell J, et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol* 2009; 10:606–14
7. Gherghe M, Mutuleanu MD, Stanciu AE, Irimescu I, Lazar A, Bacinschi X, Anghel RM. Quantitative analysis of SPECT-CT Data in metastatic breast cancer patients - the clinical significance. *Cancers (Basel)* 2022 Jan 6;14(2):273.
8. Kaneta T, Ogawa M, Daisaki H, Nawata S, Yoshida K, Inoue T. SUV measurement of normal vertebrae using SPECT/CT with Tc-99m methylene diphosphonate. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;6(5):262–268.
9. Kitajimaa K, Tsuchitanib T, Takahashib T, et al. Usefulness of quantitative bone single-photon emission computed tomography/computed tomography for evaluating the treatment response of bone metastasis in a lung cancer patient. *Case Rep Oncol* 2021; 14:391–396
10. Kuji I, Yamane T, Seto A, Yasumizu Y, Shirotake S, Oyama M. Skeletal standardized uptake values obtained by quantitative SPECT/CT as an osteoblastic biomarker for the discrimination of active bone metastasis in prostate cancer. *Eur J Hybrid Imaging.* 2017;1(1):art 2.
11. Mohd Rohani MF, Mat Nawi N, Shamim SE, Wan Sohaimi WF, Wan Zainon WMN, Musarudin M, Said MA, Hashim H. Maximum standardized uptake value from quantitative bone single-photon emission computed tomography/computed tomography in differentiating metastatic and degenerative joint disease of the spine in prostate cancer patients. *Ann Nucl Med.* 2020 Jan;34(1):39-48.
12. Muzahir S, Jeraj R, Liu G, Hall LT, Rio AM, Perk T, Jaskowiak C, Perlman SB. Differentiation of metastatic vs degenerative joint disease using semi-quantitative analysis with (18)F-NaF PET/CT in castrate resistant prostate cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jan 15;5(2):162-8.
13. Piwowarska-Bilska, H., Supińska, A. & Birkenfeld, B. What validation tests can be done by the clinical medical physicist while waiting for the standardization of quantitative SPECT/CT imaging?. *EJNMMI Phys* 2022; 9: art. 8
14. Qi N, Meng Q, You Z, Chen H, Shou Y, Zhao J. Standardized uptake values of 99mTc-MDP in normal vertebrae assessed using quantitative SPECT/CT for differentiation diagnosis of benign and malignant bone lesions. *BMC Med Imaging.* 2021 Feb 27;21(1):39.
15. Ross, J.C., Vilić, D., Sanderson, T. et al. Does quantification have a role to play in the future of bone SPECT?. *European J Hybrid Imaging* 2019; 3: art 8
16. Tabotta, F., Jreige, M., Schaefer, N., et al. Quantitative bone SPECT/CT: high specificity for identification of prostate cancer bone metastases. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20:art 619
17. Umeda T, Koizumi M, Fukai S, Miyaji N, Motegi K, Nakazawa S et al Evaluation of bone metastatic burden by bone SPECT/CT in metastatic prostate cancer patients: defining threshold value for total bone uptake and assessment in radium-223 treated patients. *Ann Nucl Med* 2018; 32:105–113