

Роль позитронной эмиссионной и компьютерной томографии с ¹⁸F-флуоро-2-дезоксид-глюкозой в оценке эффективности терапии и прогнозе лимфом

Чанчикова Н.Г.¹, Чернов В.И.^{2,3}, Дудникова Е.А.², Карлова Е.А.¹,
Савельева А.С.¹, Силкина О.А.¹, Зельчан Р.В.^{2,3}, Брагина О.Д.^{2,3},
Медведева А.А.², Березнеева Е.В.³

¹ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства (ФСНКЦ ФМБА)

Россия, 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26, а/я 6213

² Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)

Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

РЕЗЮМЕ

Цель. Определение диагностической значимости позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с меченой ¹⁸F-флуоро-2-дезоксид-глюкозой (¹⁸F-ФДГ) в оценке эффективности и прогнозе лечения лимфом.

Материалы и методы. Проанализированы ретроспективные данные ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ 30 человек со злокачественными лимфомами: до лечения (ПЭТ1), через два курса (ПЭТ2) и после завершения полихимиотерапии (ПЭТ3).

Результаты. При анализе результатов ПЭТ2 полный метаболический ответ на два курса химиотерапии (ПЭТ2-) наблюдался у 21 (70%) пациента. У 9 пациентов через два цикла химиотерапии были установлены: частичный метаболический ответ (6 человек), отсутствие метаболического ответа (2 человека) или метаболическое прогрессирование (1 человек). Эти больные составили группу ПЭТ2+.

После окончания химиотерапии полный метаболический ответ (ПЭТ3-) был диагностирован у 26 (87%) пациентов. Такой эффект был достигнут у 21 (100%) больного с ПЭТ2- и 5 (66%) человек с ПЭТ2+. Из 9 пациентов группы ПЭТ2+ у 4 (44%) пациентов после завершения химиотерапии был диагностирован частичный метаболический ответ или его отсутствие. Дальнейшее наблюдение за этими пациентами показало, что в двух случаях было диагностировано прогрессирование, а у 2 больных последующее лечение привело к полной ремиссии.

При двухлетнем наблюдении за пациентами обнаружено, что ремиссия наблюдалась у 20 (67%) пациентов. Анализ результатов ПЭТ2 показал, что при ПЭТ2+ рецидив заболевания наблюдался в 6 (67%) случаях, ремиссия – в 3 (33%). В то время как при ПЭТ2- рецидив диагностирован у 4 (19%) человек, ремиссия установлена у 17 (81%).

Заключение. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, выполненная на ранних этапах химиотерапии, позволяет предсказать эффект лечения у пациентов со злокачественными лимфомами. Метод показан к широкому использованию в клинической практике на этапах терапии этой патологии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, Неходжкинские лимфомы, компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, мониторинг терапии лимфом, прогноз терапии лимфом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 075-15-2019-1925, Постановление Правительства РФ 220.2019).

Для цитирования: Чанчикова Н.Г., Чернов В.И., Дудникова Е.А., Карлова Е.А., Савельева А.С., Силкина О.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Медведева А.А., Березнеева Е.В. Роль позитронной эмиссионной и компьютерной томографии с ¹⁸F-флуоро-2-дезоксид-глюкозой в оценке эффективности терапии и прогнозе лимфом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 120–129. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-120-129>.

The role of ¹⁸F-FDG PET/CT in evaluation of therapy effectiveness and prognosis of lymphomas

Chanchikova N.G.¹, Chernov V.I.^{2,3}, Dudnikova E.A.², Karlova E.A.¹, Savelyeva A.S.¹, Silkina O.A.¹, Zelchan R.V.^{2,3}, Bragin O.D.^{2,3}, Medvedeva A.A.², Berezneeveva E.V.³

¹ *Federal Siberian Research Clinical Center, Federal Medical Biological Agency
PO Box 6213, 26, Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation*

² *Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС) Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation*

³ *National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)
30 Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To determine the diagnostic value of positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) with F-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) for monitoring the effectiveness and prognosis of lymphoma therapy.

Materials and methods. Retrospective data of ¹⁸F-FDG PET/CT (before treatment (PET1), after two cycles (PET2), and after completion of chemotherapy (PET3)) in 30 people with lymphomas were analyzed.

Results. A complete metabolic response in PET2 (PET2–) was observed in 21 patients (70%). In 9 patients in PET2–, a partial metabolic response (6 people), lack of metabolic response (2 people), or metabolic progression (1 person) were detected. These patients comprised the PET2+ group.

After chemotherapy, a complete metabolic response (PET3–) was diagnosed in 26 patients (87%). This effect was achieved in 21 patients (100%) with PET2– and in 5 patients (66%) with PET2+. Of the 9 patients in the PET2+ group, in 4 (44%) patients, a partial metabolic response or no metabolic response was diagnosed. Further monitoring of these patients showed that progression was diagnosed in 2 cases, and in 2 patients, further treatment resulted in complete remission.

A two-year follow-up of patients revealed that remission was observed in 20 (67%) patients. The analysis of the results of PET2 showed that a relapse of the disease was observed in 6 (67%) PET2+ patients and remission was noted in 3 (33%) patients. In PET2– patients, a relapse was diagnosed in 4 (19%) persons, and remission was established in 17 (81%) patients.

Conclusion. Early PET/CT with ¹⁸F-FDG allows to predict the effect of lymphoma treatment. The method can be recommended for monitoring lymphoma therapy.

Key words: Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, computed tomography, positron emission tomography, monitoring of lymphoma therapy, prognosis of lymphoma therapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project No. 075-15-2019-1925, Resolution of the Government of the Russian Federation 220.2019).

For citation: Chanchikova N.G., Chernov V.I., Dudnikova E.A., Karlova E.A., Savelyeva A.S., Silkina O.A., Zelchan R.V., Bragin O.D., Medvedeva A.A., Berezneeva E.V. The role of ^{18}F -FDG PET/CT in evaluation of therapy effectiveness and prognosis of lymphomas. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 120–129. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-120-129>.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в России доля злокачественных новообразований лимфатической и кровеносной ткани составляет 5% от выявленных за год опухолей у мужчин и 4,6% – у женщин. В 2016 г. в Российской Федерации заболеваемость этой патологией была равна 19,58 на 100 тыс. населения, при этом среднегодовой темп прироста составлял 1,78% [1]. Каждый год лимфопролиферативные процессы становятся причиной смерти 5% пациентов от всех опухолевых заболеваний. Лимфома Ходжкина (ЛХ) является наиболее распространенной среди лимфопролиферативных заболеваний (30%). Из Неходжкинских лимфом (НХЛ) наиболее часто диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома и фолликулярная лимфома (33 и 22% соответственно). Частота встречаемости других типов лимфом – менее 10% [1].

Мониторинг эффективности лечения лимфом, как правило, выполняют с помощью динамической оценки размера опухоли с использованием методов анатомической визуализации, чаще всего компьютерной томографии (КТ). В то же время КТ не является оптимальной для этой цели. Так, после завершения терапии более чем у 60% больных ЛХ и 40% пациентов с агрессивными НХЛ по данным КТ визуализируется остаточная опухолевая масса, в которой могут содержаться участки фиброза и некроза, а также опухолевые клетки [2]. При этом КТ не может дифференцировать жизнеспособную опухолевую массу от остаточной рубцовой ткани. Кроме того, анатомические методы визуализации, как правило, не позволяют определить ответ опухоли на ранних стадиях лечения, поскольку уменьшение объема новообразования требует времени [3].

В связи с изложенным растет интерес к новым методам диагностики лимфопролиферативных заболеваний. В полной мере это относится к позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с меченной ^{18}F -флуоро-2-дезоксид-глюкозой (^{18}F -ФДГ) [4, 5] и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-тио-Д-глюкозой [6–8]. Данные современных исследований показывают высокую эффективность и подтверждают прогностическую значимость методов ядерной медицины, позволяющих определять степень распространенно-

сти лимфом, а также оценивать эффективность проводимой терапии и определять наличие либо отсутствие показаний для проведения лучевой терапии. Так, согласно литературным данным, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ дает возможность визуализировать повышенную метаболическую активность у 30–64% пациентов с остаточным опухолевым объемом после завершения терапии [4]. Наличие таких гиперметаболических образований в 62–100% случаев сопровождается рецидивом после первой линии химиотерапии [9].

Следует отметить, что широкое применение ПЭТ в Российской Федерации в настоящее время ограничено в связи с высокой стоимостью процедуры и недостаточным числом ПЭТ-центров, которые располагаются в основном в европейской части страны. Учитывая высокую эффективность и востребованность этого метода, в последние годы в восточной части России были построены современные центры ПЭТ, в их числе – Центр ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России в г. Красноярске. Открытие этого центра сделало доступной высокотехнологичную диагностическую помощь для жителей Сибирского федерального округа.

Целью настоящего исследования явилось определение диагностической значимости позитронной эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности и прогнозе лечения лимфом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы ретроспективные данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ 30 человек со злокачественными лимфомами: до лечения (ПЭТ1), через два курса (ПЭТ2) и после завершения (6–8 циклов) полихимиотерапии (ПЭТ3). При этом ПЭТ2 проводили перед введением третьего цикла химиотерапии, а ПЭТ3 – через 2 нед после введения последней дозы. В 12 случаях выполнялась дополнительная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (ПЭТ4) на этапах динамического наблюдения за пациентами (6–12 мес после завершения лечения). Обследование выполнялось в г. Красноярске, в Центре ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России с 2015 по 2017 г.

В исследовании приняли участие 13 мужчин и 17 женщин 19–74 лет (средний возраст 42 года). Всем пациентам проводили иммуногистохимическое исследование, по данным которого у 12 чело-

век была диагностирована ЛХ, а у оставшихся 18 – агрессивные НХЛ: диффузная В-крупноклеточная лимфома (11 случаев) и фолликулярная лимфома (7 случаев). В соответствии с данными исходных клинико-инструментальных исследований (клинический осмотр, КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), биопсия костного мозга) I стадия заболевания была выставлена 3 (10%) пациентам, II – 8 (27%), III – 8 (27 %) и IV – 11 (36%) пациентам.

Референтными методами верификации полученных результатов были гистологическое исследование или, при невозможности его выполнения, длительное (не менее 1 года) клиническое наблюдение за пациентом с чередой контрольных инструментальных исследований (КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ).

Большинство пациентов получали лечение по схеме R-CHOP (14 пациентов) (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон). У 9 больных использовали схему BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон), у 4 – RB (ритуксимаб, бендамустин), 3 – ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин).

Традиционные методы оценки эффективности лечения включали: тщательный осмотр пациента, лабораторные исследования и компьютерную томографию органов грудной стенки и брюшной полости. Такая оценка проводилась после 2–3 циклов химиотерапии и после завершения всей программы лечения. В соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфоопролиферативных заболеваний» [10] состояние пациента оценивалась как полная ремиссия (ПР), неуверенная полная ремиссия (ПРН), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация (Ст), рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст).

Процедуру ПЭТ выполняли в режиме whole body (от уровня глазниц до средней трети бедра) с одновременным низкодозным КТ-сканированием для коррекции аттенуации. Исследование осуществляли на ПЭТ/КТ сканере Discovery PET/CT 600. Прием пищи допускался не позднее, чем за 6 ч до проведения исследования. Внутривенно выполняли введение радиофармпрепарата (РФП) ^{18}F -ФДГ в дозе 300–550 МБк, а спустя 60–90 мин осуществляли сканирование. При помощи стандартных программ проводили реконструкцию полученных изображений. Результаты всех исследований интерпретировали и анализировали специалисты по радиологии и рентгенологии.

Результаты ПЭТ2 и ПЭТ3 расценивали: как полный метаболический ответ (1, 2 и 3 балла по пяти-

балльной шкале Довиль в лимфатических узлах или экстранодальных участках с остаточной массой опухоли или без нее); частичный метаболический ответ (4 или 5 баллов по шкале Довиль с визуально уменьшенным поглощением РФП по сравнению с исходным уровнем и остаточной массой опухоли любого размера); отсутствие метаболического ответа (4 или 5 баллов по шкале Довиль без значительного изменения поглощения по сравнению с исходным уровнем) и метаболическое прогрессирование (4 или 5 баллов по шкале Довиль с увеличением поглощения РФП по сравнению с исходным уровнем и (или) появлением метаболически активных новых очагов, связанных с лимфомой) [11].

Для изучения прогностической значимости результатов обследования пациентов на этапах лечения в качестве конечной точки была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП) – время от постановки диагноза до первых признаков прогрессирования или рецидива или до смерти, связанной с заболеванием. Кривые выживания были получены с использованием метода Каплана – Мейера. Различия между группами были проанализированы с использованием лог-рангового теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно референтным методам верификации, у 30 больных злокачественными лимфомами был обнаружен 191 лимфатический узел, вовлеченный в патологический процесс. Чаще всего имело место поражение шейных (21%), над- и подключичных (20%), медиастинальных (13%), аксиллярных (10%) и бронхопульмональных (10%) лимфатических узлов. Реже диагностировали изменения мезентериальных (6%), паховых (6%) и парааортальных (5%) узлов.

По данным ПЭТ/КТ, патологическое включение ^{18}F -ФДГ в лимфатические узлы наблюдали у всех вошедших в исследование пациентов. Гиперметаболическими оказались 169 (88%) из 191 пораженного узла. Метод ПЭТ/КТ оказался наиболее эффективен при диагностике состояния подвздошных, медиастинальных, мезентериальных и паховых лимфатических узлов, когда его чувствительность превышала 90%.

У 16 пациентов с помощью референтных методов верификации были диагностированы 33 экстранодальных очага поражения. Чаще всего имела место диссеминация злокачественных лимфом в легкие (10 человек), селезенку (11 пациентов) и красный костный мозг (7 больных), в единичных случаях – в печень и мягкие ткани.

По данным ПЭТ/КТ, патологическое включение ^{18}F -ФДГ наблюдали в 30 (91%) из 33 экстранодаль-

ных очагов. Метод ПЭТ/КТ оказался наиболее эффективным при диагностике состояния красного костного мозга, мягких тканей, легких и селезенки, когда его чувствительность составляла 90% и более. При оценке состояния печени удалось визуализировать два патологических очага из трех.

При анализе результатов ПЭТ2 полный метаболический ответ на два курса химиотерапии (ПЭТ2-) наблюдался у 21 (70%) пациента: у 9 (75%) боль-

ных ЛХ и 12 (67%) пациентов с НХЛ (рис. 1). В этой группе больных чаще встречались пациенты с ранними стадиями лимфом (I-II стадии) – 9 (82%) из 11 и лица без признаков экстранодального поражения 11 (79%) из 14. При III-IV стадиях лимфом и наличии распространения злокачественного процесса экстранодально ПЭТ2- имела место у 12 (63%) и 10 (62%) пациентов соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Ранняя ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ (ПЭТ2) и результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ после окончания химиотерапии (ПЭТ3) у больных лимфомами							
Пациенты	ЛХ		НХЛ		ЛХ + НХЛ		Всего
	ПЭТ2-	ПЭТ2+	ПЭТ2-	ПЭТ2+	ПЭТ2-	ПЭТ2+	
Всего по группе:	9	3	12	6	21	9	30
ПЭТ3-	9	2	12	3	21	5	26
ПЭТ3+	0	1	0	3	0	4	4
Ранние стадии (I-II):	3	1	6	1	9	2	11
ПЭТ3-	3	1	6	0	9	1	10
ПЭТ3+	0	0	0	1	0	1	1
Распространенные стадии (III-IV):	6	2	6	5	12	7	19
ПЭТ3-	6	1	6	3	12	4	16
ПЭТ3+	0	1	0	2	0	3	3
Экстранодальное поражение-:	5	1	6	2	11	3	14
ПЭТ3-	5	1	6	2	11	3	14
ПЭТ3+	0	0	0	0	0	0	0
Экстранодальное поражение+:	4	2	6	4	10	6	16
ПЭТ3-	4	1	6	1	10	2	12
ПЭТ3+	0	1	0	3	0	4	4

У 9 пациентов через два цикла химиотерапии были установлены: частичный метаболический ответ (6 человек), отсутствие метаболического ответа (2 человека) или метаболическое прогрессирование (1 человек) (рис. 2). Эти больные составили группу ПЭТ2+. В указанную группу вошли 3 (25%) пациента с ЛХ и 6 (33%) больных НХЛ. Признаки метаболической активности опухоли на промежуточных ПЭТ/КТ сканах наблюдались в 2 (18%) случаях при ранних стадиях лимфом и у 7 (37%) пациентов при распространенных стадиях. Кроме того, положительная промежуточная ПЭТ чаще встречалась при наличии экстранодальных поражений (6 (38%) больных), чем при их отсутствии – 3 (21%) пациента (см. табл. 1).

После окончания химиотерапии полный метаболический ответ (ПЭТ3-) был диагностирован у 26 (87%) пациентов. Такой эффект был достигнут у 21 (100%) больного с ПЭТ2- и у 5 (66%) человек с ПЭТ2+ (рис. 3, см. табл. 1).

Из 9 пациентов группы ПЭТ2+ у 4 (44%) пациентов после завершения химиотерапии был диагностирован частичный метаболический ответ (3 человека) или отсутствие метаболического ответа (1 человек)

(см. рис. 1, табл. 1). Дальнейшее наблюдение за этими пациентами показало, что в 2 случаях было диагностировано прогрессирование, а у 2 больных дальнейшее лечение привело к полной ремиссии.

При двухлетнем наблюдении за пациентами было обнаружено, что ремиссия наблюдалась у 20 (67%) пациентов (полная ремиссия у 15 человек, неуверенная полная ремиссия у 5 больных). В группу «ремиссия» вошли 10 (83%) пациентов с ЛХ и 10 (56%) с НХЛ. Группу «рецидив» составили 10 (40%) случаев, при этом у 6 пациентов был установлен рецидив заболевания, у 4 – прогрессирование (рис. 4, 5, табл. 2). Чаще рецидив или прогрессирование наблюдалось при НХЛ – 8 (56%) случаев, реже – при ЛХ, у 2 (17%) пациентов (рис. 6, см. табл. 2). Пациенты с ранними стадиями лимфом чаще, чем больные с распространенными стадиями, попадали в группу «ремиссия» – 72 и 63% соответственно. Следует также отметить, что ремиссия чаще наблюдалась у больных с отсутствием экстранодальных поражений (76%), чем у лиц с распространением патологического процесса экстранодально (56%) (см. табл. 2).

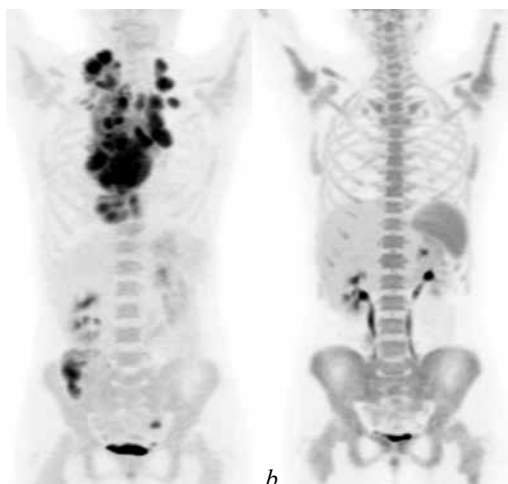


Рис. 1. Больная Т., 25 лет. Диагноз: лимфома Ходжкина: *a* – ПЭТ1 (признаки лимфопролиферативного заболевания с множественным метаболически активным поражением лимфатических узлов переднего и заднего средостения, шейных, над- и подключичных, бронхопульмональных, внутрибрюшных); *b* – ПЭТ2 (полная метаболическая регрессия)

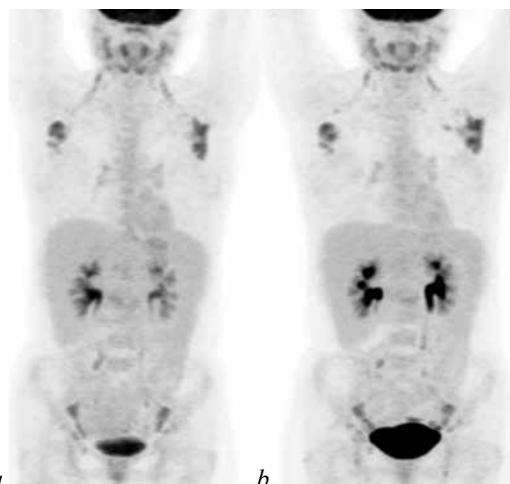


Рис. 2. Больная Ц., 38 лет. Диагноз: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз: *a* – ПЭТ1 (признаки лимфопролиферативного заболевания с метаболически активным поражением шейных, подмышечных, подвздошных и паховых лимфатических узлов); *b* – ПЭТ2 (по сравнению с ПЭТ1 – без динамики)

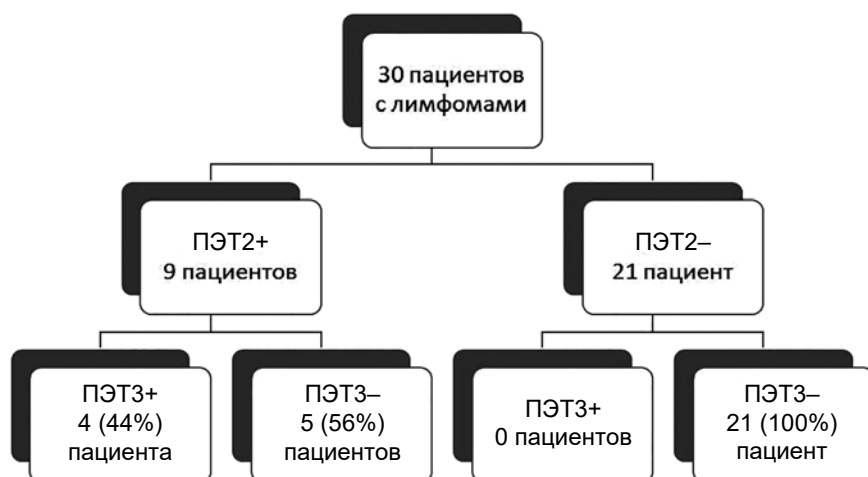


Рис. 3. Результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ после окончания химиотерапии лимфом в группах ПЭТ2+ и ПЭТ2–



Рис. 4. Результаты долгосрочного наблюдения за группами ПЭТ2+ и ПЭТ2–

Таблица 2

Ранняя ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ (ПЭТ2) и отдаленный прогноз у больных лимфомами							
Пациенты	ЛХ		НХЛ		ЛХ+НХЛ		Всего
	ПЭТ2-	ПЭТ2+	ПЭТ2-	ПЭТ2+	ПЭТ2-	ПЭТ2+	
Всего по группе:	9	3	12	6	21	9	30
ремиссия	9	1	8	2	17	3	20
рецидив	0	2	4	4	4	6	10
Ранние стадии (I-II):	3	1	6	1	9	2	11
ремиссия	3	0	4	1	7	1	8
рецидив	0	1	2	0	2	1	3
Распространенные стадии (III-IV):	6	2	6	5	12	7	19
ремиссия	6	1	4	1	10	2	12
рецидив	0	1	2	4	2	5	7
Экстранодальное поражение-:	5	1	6	2	11	3	14
ремиссия	4	1	5	1	9	2	11
рецидив	1	0	1	1	2	1	3
Экстранодальное поражение+:	4	2	6	4	10	6	16
ремиссия	3	0	4	2	7	2	9
рецидив	1	2	2	2	3	4	7

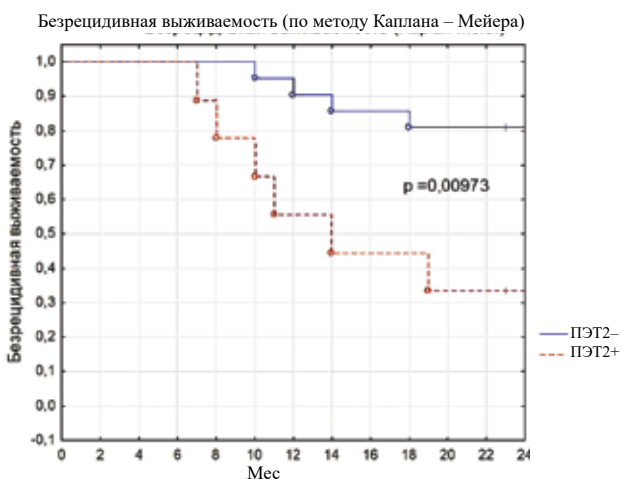


Рис. 5. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с лимфомами с наличием (ПЭТ2-) и отсутствием (ПЭТ2+) метаболического ответа на два курса химиотерапии

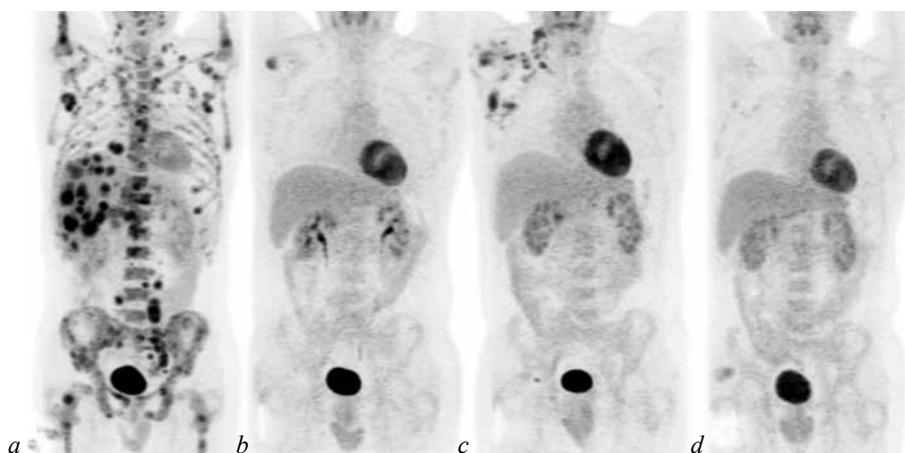


Рис. 6. Больной К., 31 год. Диагноз «Лимфома Ходжкина с поражением периферических лимфоузлов, кожи»: а – ПЭТ1 (признаки лимфопролиферативного заболевания с множественным метаболически активным поражением печени, лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы, костного мозга); б – ПЭТ2 (признаки лимфопролиферативного заболевания с метаболически активным поражением акромиального отростка правой лопатки; по сравнению с ПЭТ1 – положительная динамика); в – ПЭТ3 (метаболическая активность в шейных, надключичных и подмышечных лимфатических узлах справа, единичном паховом лимфатическом узле справа, в акромиальном отростке правой лопатки; по сравнению с ПЭТ2 – отрицательная динамика); г – ПЭТ4 (метаболическая активность РФП в единичных подмышечных лимфатических узлах справа, расценена как проявление основного заболевания; по сравнению с ПЭТ3 – положительная динамика)

Анализ результатов ПЭТ2 показал, что при ПЭТ2+ рецидив заболевания наблюдался в 6 (67%) случаях, а ремиссия – в 3 (33%). В то время как при ПЭТ2– имела место обратная закономерность: у 4 (19%) человек был диагностирован рецидив и у 17 (81%) – установлена ремиссия (см. рис. 4, 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтверждают мировой опыт применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. При лимфомах метаболическая активность опухоли меняется довольно быстро после начала лечения, еще до того, как обнаруживается изменение размера опухоли [12]. Во многих исследованиях показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненная на ранних этапах проведения химиотерапии (промежуточная ПЭТ с ^{18}F -ФДГ) позволяет предсказать эффективность лечения. В свою очередь, такая стратификация пациентов дает возможность персонализировать стратегию лечения и положительно влияет на исход заболевания [13]. У пациентов с лимфомой промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обычно проводится после завершения 1–4 курсов химиотерапии (чаще двух) из 6–8 запланированных циклов лечения.

Промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет дифференцировать пациентов с благоприятным течением лимфомы, которым достаточно выполнения стандартной терапии, и больных высокого риска, которым требуется более интенсивное лечение с применением высокодозных режимов химиотерапии. Метод хорошо зарекомендовал себя в определении чувствительности опухолевой ткани к химиотерапии, особенно у пациентов с распространенной стадией заболевания и неблагоприятным вариантом течения лимфопролиферативного процесса, которым может понадобиться выполнение дополнительной лучевой терапии [14]. Кроме того, у больных низкого риска промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет уменьшить побочные эффекты и ненужную токсичность, связанную с лечением, давая возможность выбрать наиболее щадящие протоколы и сократить количество курсов. Согласно рекомендациям ESMO, у пациентов с ЛХ [15] промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ уже после проведения 1–2 циклов химиотерапии может выделить группу с высокой вероятностью достижения полного метаболического ответа после завершения лечения и отсутствием показаний к консолидирующей лучевой терапии [13]. На более поздних стадиях заболевания указанный метод применяется с целью выявления лиц, нуждающихся в изменении режима химиотерапии.

В исследовании J. Radford и соавт. [13], выполненном на основе анализа результатов ПЭТ/КТ с

^{18}F -ФДГ у 602 пациентов с ранней стадией ЛХ, получавших химиотерапию по схеме ABVD, было показано, что если после проведения трех курсов не выявляется метаболическая активность в опухолевых очагах, то в дальнейшей лучевой терапии нет необходимости. При этом ВБП остается неизменным. Ретроспективное исследование 260 пациентов с ЛХ, получавших терапию в режиме ABVD, подтвердило прогностическую роль промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с использованием критериев Довиля для прогнозирования ответа на лечение [16].

В другом исследовании наблюдение за больными с распространенной стадией ЛХ было отмечено, что полный метаболический ответ опухоли после двух циклов химиотерапии по схеме ABVD имеет высокий уровень отрицательной прогностической значимости (ОПЗ) (94%) и положительной прогностической значимости (ППЗ) (73%) при прогнозировании 3-летней ВБП [17]. Сходные данные были представлены в статье J. Markova и соавт., в которой анализ результатов промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных с распространенными стадиями ЛХ после проведения четырех курсов химиотерапии по программе BEACOPP продемонстрировал, что полный метаболический ответ при прогнозировании 4-летней ВБП имеет уровень ОПЗ и ППЗ 98 и 96% соответственно [18]. Помимо высокого прогностического значения для оценки ВБП промежуточный ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может использоваться для определения показаний к проведению консолидирующей лучевой терапии [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненная на ранних этапах проведения химиотерапии, с высокой точностью позволяет предсказать эффект лечения заболевания у пациентов со злокачественными лимфомами. Метод показан к широкому использованию в клинической практике на этапах терапии этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018: 250.
- Рукавицин О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015: 776.
- Zucca E., Copie-Bergman C., Ricardi U., Thieblemont C., Raderer M., Ladetto M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24: 144–148. DOI: 10.1093/annonc/mdt343.
- Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синил-

- кин 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. DOI: 10.12737/article_5c0b8d72a8bb98.40545646.
5. 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 ^{18}F -ФДГ в диагностике и стадировании лимфом. *Вопросы онкологии*. 2019; 65 (1): 147–153. DOI: 10.37469/0507-3758-2019-65-1-147-153.
6. 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 $^{99\text{mTc}}$ -l-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. *Siberian Journal of Oncology*. 2018; 17 (4): 81–87. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87.
7. 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., Белевич Ю.В., Королева Е.С. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64 (3): 58–63. DOI: 10.12737/article_5cf3dfef60b13.90120976.
8. Zelchan R., Chernov V., Medvedeva A., Sinilkin I., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Skuridin V., Bragina O. Study of a glucose derivative labeled with technetium-99m as potential radiopharmaceutical for cancer diagnosis EP634. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016; 43 (1): S466.
9. Sasaki M., Kuwabara Y., Koga H., Nakagawa M., Chen T., Kaneko K., Havashi K., Nakamura K., Masuda K. Clinical impact of whole body FDG-PET on the staging and therapeutic decision making for malignant lymphoma. *Annals of Nuclear Medicine*. 2002; 16 (5): 337–345. DOI: 10.1007/BF02988618.
10. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: МедиаМедика, 2013: 104.
11. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., Lister T.F. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (27): 3059–3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
12. Romer W., Hanauske A.R., Ziegler S., Thodtmann R., Weber W., Fuchs C., Enne W., Herz M., Nerl C., Garbrecht M., Schwaiger M. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. 1998; 91 (12): 4464–4471.
13. Radford J., Illidge T., Counsell N., Hancock B., Pettengell R., Johnson P., Wimperis J., Culligan D., Popova B., Smith P., McMillan A., Brownell A., Kruger A., Lister A., Hoskin P., O'Doherty M., Barrington S. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372 (17): 1598–1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648.
14. Kostakoglu L., Cheson B.D. State-of-the-art research on "Lymphomas: Role of molecular imaging for staging, prognostic evaluation, and treatment response". *Front. Oncol.* 2013; 3: 212. DOI: 10.3389/fonc.2013.00212.
15. Dreyling M., Ghielmini M., Marcus R., Salles G., Vitolo U., Ladetto M., ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014; 25 (3): 76–82. DOI: 10.1093/annonc/mdl200.
16. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A., Chauvie S., Kostakoglu L., Gregianin M., Meignan M., Mikhael G.N., Loft A., Zaucha J.M., Seymour J.F., Hofman M.S., Rigacci L., Pulsoni A., Coleman M., Dann E.J., Trentin L., Casasnovas O., Rusconi C., Brice P., Bolis S., Viviani S., Salvi F., Luminari S., Hutchings M. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. 2014; 99 (6): 1107–1113. DOI: 10.3324/haematol.2013.103218.
17. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S., Hutchings M., Kostakoglu L., Gregianin M., Meignan M., Malkowski B., Hofman M.S., Barrington S.F. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (5): 683–690. DOI: 10.2967/jnumed.112.110890.
18. Markova J., Kahraman D., Kobe C., Skopalova M., Mocikova H., Klaskova K., Dedeckova K., Eich H., Böll B., Dietlein M., Kozak T. Role of ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk. Lymphoma*. 2012; 53 (1): 64–70. DOI: 10.3109/10428194.2011.603444.

Вклад авторов

Чанчикова Н.Г. – окончательное утверждение рукописи для публикации. Чернов В.И. – разработка концепции и дизайн. Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., Брагина О.Д., Медведева А.А., Березнесова Е.В. – анализ и интерпретация данных. Карлова Е.А., Савельева А.С., Силкина О.А. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сведения об авторах

Чанчикова Наталья Геннадьевна, врач-радиолог, директор Центра ядерной медицины, ФСНКЦ ФМБА, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-7079-4067.

Чернов Владимир Иванович, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением радионуклидной диагностики, зам. директора по научной работе и инновационной деятельности, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, зам. директора по научной работе и инновационной деятельности Томского НИМЦ; вед. науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-8753-7916.

Дудникова Екатерина Александровна, мл. науч. сотрудник, отделение химиотерапии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-8218-8515.

Карлова Елена Анатольевна, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, Центр ядерной медицины, ФСНКЦ ФМБА, г. Красноярск. ORCID-0000-0002-3179-1381.

Савельева Анастасия Сергеевна, врач-рентгенолог, Центр ядерной медицины, ФСНКЦ ФМБА, г. Красноярск. ORCID-0000-0001-7013-1143.

Силкина Ольга Анатольевна, радиолог-онколог, Центр ядерной медицины, ФСНКЦ ФМБА, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-5280-943X.

Зельчан Роман Владимирович, канд. мед. наук, врач-рентгенолог, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4568-1781.

Брагина Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; науч. сотрудник, НИЦ «Онкотераностика», НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-5281-7758.

Медведева Анна Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-5840-3625.

Березнеева Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0003-3989-493X.

(✉) **Чернов Владимир Иванович**, e-mail: chernov@tnimc.ru

Поступила в редакцию 03.03.2020

Подписана в печать 29.09.2020