

Применение ПЭТ у больных лимфомами

О.В.Мухортова О.В., Асланиди И.П., И.В.Екаева И.В., Демина Е.А.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – один из современных методов радионуклидной диагностики, позволяющий оценить активность различных метаболических процессов. Для этой цели наиболее широко используется фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором (18F-ФДГ). Клетки многих злокачественных опухолей в больших количествах используют глюкозу, так как она является источником энергии, необходимым для их быстрого деления и роста. Уровень гликолиза в клетках злокачественных опухолей, а значит и интенсивность накопления 18F-ФДГ в них при ПЭТ, пропорциональны степени агрессивности опухоли, то есть более агрессивные опухоли характеризуются более активным накоплением препарата.

Однако 18F-ФДГ не является туморотропным препаратом. В физиологических условиях препарат активно накапливается в головном мозге, работающих мышцах, в функционирующих яичниках, желудке, кишечнике, чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Также препарат активно накапливается в очагах воспаления и инфекции. Это может являться причиной сложностей дифференциальной диагностики указанных процессов и злокачественных опухолей. Кроме того, точность ПЭТ с применением 18F-ФДГ снижена у больных с нарушениями углеводного обмена (сахарным диабетом, выраженным метаболическим синдромом).

Предел разрешающей способности современных ПЭТ сканеров 5-7 мм, поэтому метаболическая активность структур меньших размеров не может быть оценена. Стандартное ПЭТ исследование у онкологических больных выполняется от мочки уха до верхней трети бедра, при необходимости указанный объем исследования может расширяться.

Точность ПЭТ в диагностике лимфом различных гистологических вариантов неодинакова: лимфома Ходжкина, фолликулярная (преимущественно 3-го цитологического типа), а также ряд других агрессивных неходжкинских лимфом (диффузная крупноклеточная В-клеточная, из клеток мантии, Беркитта, иммунобластная, анапластическая крупноклеточная) характеризуются интенсивным накоплением 18F-ФДГ и высокой точностью ПЭТ диагностики. Последние данные свидетельствуют о высокой точности ПЭТ с 18F-ФДГ также у больных агрессивными Т-клеточными (в частности, НК/Т-клеточными) лимфомами.

Для индолентных лимфом типичной является низкая интенсивность накопления 18F-ФДГ, а значит невысокая точность ПЭТ-диагностики. У больных индолентными лимфомами ПЭТ не нашла широкого применения: отдельные работы свидетельствуют о возможности использования метода для диагностики трансформации лимфомы – появление очагов накопления 18F-ФДГ высокой интенсивности у больного индолентной лимфомой с высокой вероятностью свидетельствует о ее трансформации и целесообразности выполнения биопсии из очагов максимального накопления препарата.

Больным с лимфомой Ходжкина и агрессивными неходжкинскими лимфомами ПЭТ рекомендуется выполнять:

1. до начала лечения для уточнения стадии заболевания;

2. для оценки эффективности лечения (химиотерапии или химиолучевого);
3. для оценки распространенности процесса при рецидиве (рестадирирования);
4. для оценки эффективности лечения рецидива;
5. при подозрении на трансформацию лимфомы;

У больных с ВИЧ-инфекцией дифференциальная диагностика активного процесса, обусловленного лимфомой и ВИЧ-инфекцией, по результатам ПЭТ с 18F-ФДГ невозможна.

За исключением отдельных групп больных, ПЭТ не рекомендуется использовать для наблюдения за пациентами после первичного индукционного лечения, так как метод не имеет убедительных преимуществ по сравнению с традиционно используемым диагностическим комплексом.

Возможность использования результатов ПЭТ, выполненной в процессе лечения, для коррекции терапии, а также для отбора пациентов на проведение трансплантации аутологичных стволовых клеток крови и прогноза ее эффективности в настоящее время только изучается.

1. ПЭТ до начала лечения

Результаты ПЭТ, выполненной до начала лечения, позволяет уточнить стадию процесса в сторону как повышения, так и понижения примерно у трети больных. Частота активных воспалительных или инфекционных процессов у больных до начала лечения обычно невысока, поэтому количество ложноположительных результатов ПЭТ, выполненной до начала лечения, также невелико.

Наиболее эффективно применение ПЭТ для точного стадирования у больных с исходно выявленными ранними стадиями заболевания для исключения более распространенного процесса или с наличием в органах или тканях единичных очагов неясной этиологии, но с подозрением на опухолевое поражение.

Выполнение ПЭТ до начала лечения позволяет не только уточнить стадию заболевания, но и повышает точность оценки результатов последующих ПЭТ исследований, выполненных для оценки эффективности лечения и определяющих возможность его завершения; также это важно для планирования объема лучевой терапии.

ПЭТ необходимо выполнять у больных с предположительным диагнозом перед проведением дополнительных инвазивных диагностических вмешательств, потому что негативные результаты ПЭТ могут исключить необходимость проведения инвазивных вмешательств, а позитивные ПЭТ-данные могут помочь в выборе оптимального опухолевого очага для биопсии. Такой порядок обследования существенно повышает точность ПЭТ-диагностики, т.к. исключает ложноположительные результаты, обусловленные постманипуляционным воспалительным процессом.

У больных лимфомами, которые характеризуются интенсивным накоплением 18F-ФДГ (лимфома Ходжкина и перечисленные выше агрессивные неходжкинские лимфомы), по точности

диагностики поражения костного мозга ПЭТ превосходит трепанобиопсию костного мозга. Использование совмещенных технологий (ПЭТ/КТ) у большинства больных позволяет точно дифференцировать поражение костей скелета и костного мозга, что проблематично по результатам изолированного ПЭТ сканирования.

При включении ПЭТ в план первичного обследования больных указанными типами лимфом необходимо учитывать, что:

1. проведение ПЭТ должно предшествовать выполнению трепанобиопсии костного мозга – при данной последовательности исследований результаты ПЭТ, как позитивные, так и негативные, обеспечивают клиницистов важной дополнительной информацией;
2. негативные результаты ПЭТ с высокой точностью свидетельствуют об отсутствии поражения костного мозга. Поэтому больным лимфомой Ходжкина с ПЭТ-подтвержденными ранними стадиями заболевания и поражением выше диафрагмы нет необходимости выполнять трепанобиопсию костного мозга;
3. позитивные результаты ПЭТ:
 - диффузный тип поражения костного мозга по данным ПЭТ свидетельствует о высокой вероятности получения позитивных результатов трепанобиопсии костного мозга при выполнении процедуры из типичного места (крыла подвздошной кости).
 - очаговый тип поражения, выявленный при ПЭТ, почти исключает вероятность получения позитивных результатов трепанобиопсии костного мозга при выполнении процедуры из типичного места. При необходимости верификации результатов ПЭТ (при выявлении единственного очага поражения в костном мозге) следует выполнять прицельную МРТ или трепанобиопсию костного мозга из очагов поражения, соответственно данным ПЭТ.

У больных индолентными лимфомами для оценки состояния костного мозга «золотым» стандартом остается трепанобиопсия костного мозга.

2. ПЭТ для оценки эффективности лечения

В настоящее время у больных с лимфомами является стандартом выполнение ПЭТ после завершения лечения (химио- или химиолучевого) для подтверждения полноты ремиссии. Особенно это важно для пациентов с наличием резидуальных опухолевых масс: ПЭТ позволяет идентифицировать больных с фиброзными резидуальными массами (не накапливают препарат – ПЭТ-негативные результаты) и с резидуальными массами с наличием остаточной опухоли (накапливает препарат – ПЭТ-позитивные результаты).

Высокоинформативны и свидетельствуют о полной ремиссии заболевания ПЭТ-негативные результаты, независимо от отсутствия или наличия резидуальных масс любого размера, у больных лимфомой Ходжкина, агрессивными неходжкинскими и фолликулярной (3 типа) лимфомами. В настоящее время проводится большое количество исследований, изучающих возможность отмены консолидационной лучевой терапии у больных с наличием резидуальной массы и ПЭТ-

негативными результатами после завершения химиотерапии. Окончательные результаты большинства исследований еще не опубликованы.

У больных лимфомами редких типов с вариабельной или неизвестной гликолитической активностью оценка эффективности лечения по результатам ПЭТ проводится только при наличии информации об исходном высоком или умеренном накоплении препарата в опухоли. В данной подгруппе больных ПЭТ-негативные результаты после завершения лечения также свидетельствуют о полной ремиссии. Если ПЭТ до начала лечения не проводилась или данные ПЭТ были негативны, оценка эффективности терапии больных указанной подгруппы по результатам ПЭТ неправомерна.

Выявление при ПЭТ интенсивного накопления препарата в крупной резидуальной массе после завершения лечения может быть обусловлено не только прогрессированием заболевания, но и наличием в ней некроза. Поэтому одиночные очаги интенсивного накопления препарата, выявленные при ПЭТ у больных после завершения лечения, без наличия других признаков прогрессирования заболевания должны подвергаться биопсии.

После лечения прогностическое значение позитивных результатов ПЭТ существенно ниже из-за высокого процента ложноположительных результатов, обусловленных высокой частотой воспалительных (асептических, микробных и грибковых) процессов, а также свойствами самой терапии (ложноположительные результаты ПЭТ в оценке состояния частичной ремиссии после лечения ритуксимабом).

3. Промежуточное ПЭТ исследование

Промежуточное ПЭТ исследование выполняется только больным, включенным в научные исследования, так как результаты многочисленных исследований коррекции терапии по результатам ПЭТ еще не опубликованы.

При неосложненном течении заболевания и лечения ПЭТ исследование после завершения терапии может не проводиться пациентам без наличия резидуальных масс.

4. ПЭТ при рецидивах

ПЭТ для оценки распространенности рецидивного процесса и эффективности его лечения применяется по тем же показаниям и имеет те же сложности трактовки, что и у первичных больных. У больных с поздними рецидивами точность ПЭТ-диагностики в оценке распространенности рецидивного процесса высокая и не отличается от таковой при первичном стадировании. Исключение составляют больные с ранним рецидивом заболевания, у которых наличие посттерапевтических воспалительных изменений может снижать точность ПЭТ-диагностики (диагностика рецидивного процесса в легких, желудочно-кишечном тракте, подчелюстных лимфоузлах, миндалинах).

5. ПЭТ при подозрении на трансформацию лимфомы.

Результаты ПЭТ дают возможность выявить наиболее метаболически активные, то есть наиболее агрессивные очаги заболевания. При подозрении на трансформацию лимфомы именно очаги с максимальным накоплением препарата должны являться объектом для проведения последующей биопсии.

6. Оценка результатов ПЭТ.

У больных лимфомами в рутинной клинической практике наиболее точной является визуальная оценка результатов ПЭТ.

В настоящее время большое внимание уделяется стандартизации оценки ПЭТ данных. Это особенно важно для анализа результатов больных, включенных в научные исследования по изучению возможности коррекции лечения на основании данных промежуточного ПЭТ сканирования. Результаты промежуточной ПЭТ больных, включенных в научные исследования, также оцениваются визуально, но с использованием 5-бальной шкалы (Deauville, 2009 г.):

1 балл – нет накопления ¹⁸F-ФДГ в резидуальной массе;

2 балла – накопление препарата в резидуальной массе ниже, чем в средостении;

3 балла – накопление препарата в резидуальной массе выше, чем в средостении, но ниже, чем в правой доле печени;

4 балла – накопление препарата в резидуальной массе умеренно выше, чем в печени;

5 баллов – накопление ¹⁸F-ФДГ в резидуальной массе значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов.

Применение указанной шкалы подразумевает, что результаты, оцененные в 1 и 2 балла, однозначно являются ПЭТ-негативными, тогда как 4 и 5 баллов – однозначно ПЭТ-позитивными. Оценка результатов в 3 балла (когда активность накопления препарата в резидуальной массе выше, чем в средостении, но ниже, чем в печени) остается неоднозначной и дискуссия по данному вопросу остается открытой. Использование указанной 5-бальной шкалы подразумевает сопоставление результатов исходного и промежуточного ПЭТ-сканирования – анализу подлежат патологические очаги, выявленные в областях исходного поражения.

Результаты полуколичественной оценки ПЭТ (показатель SUVmax) зависят от различных факторов, связанных не только с эффективностью лечения. Результаты полуколичественной оценки при выполнении исследований на различных сканерах несопоставимы и поэтому не могут использоваться клиницистами для принятия решений.

Необходимо помнить, что одиночные очаги, выявленные при ПЭТ и имеющие принципиальное значение для выбора лечения, должны быть верифицированы другими методами диагностики.

7. Сроки выполнения ПЭТ после лечения

Правильный выбор времени выполнения ПЭТ исследования существенно влияет на точность полученных результатов.

Оптимальными признаны следующие сроки проведения ПЭТ: не ранее, чем через 2 недели после завершения химиотерапии и через 3 месяца после завершения лучевой терапии. Соблюдение указанных сроков обследования позволяет существенно повысить точность ПЭТ-диагностики в оценке резидуальных опухолевых процессов, что является ключевым моментом для принятия решения о возможности завершения терапии.

Официальные рекомендации о сроках выполнения ПЭТ больным после трансплантации стволовых клеток крови в настоящее время не опубликованы. Первоначальный опыт свидетельствует о целесообразности соблюдения интервала не менее 3 месяцев.

При планировании инвазивных диагностических процедур ПЭТ должна им предшествовать. При необходимости выполнения ПЭТ после инвазивных процедур следует выдержать интервал 10–14 дней для стихания постманипуляционных воспалительных процессов (в том числе в региональных лимфатических узлах).

В настоящее время ПЭТ стала неотъемлемой частью диагностического алгоритма у больных лимфомами, которые характеризуются стабильно высокой интенсивностью накопления 18F-ФДГ (лимфома Ходжкина, фолликулярная, диффузная крупноклеточная В-клеточная, из клеток мантии, Беркитта, иммунобластная, анапластическая, NK/Т-клеточные лимфомы).

Библиография

1. Abdulqadhr G, Molin D, Astrum G, et al. Whole-body diffusion-weighted imaging compared with FDG-PET/CT in staging of lymphoma patients. *Acta Radiol*, 2011; 52(2):173-180
2. Adams HJ, Kwee TC, Vermoolen MA, et al. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET. *Eur Radiol*, 2013; 23(8):2271-2278
3. Akkas BE, Vural GU. Standardized uptake value for 18F-fluorodeoxyglucose is correlated with a high International Prognostic Index and the presence of extranodal involvement in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*, 2013;1
4. Ansell SM, Armitage JO. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(6): 571-580
5. Araf S, Montoto S. The use of interim 18F-fluorodeoxyglucose PET to guide therapy in lymphoma. *Future Oncol*, 2013; 9(6):807-15
6. Barrington SF, Mikhaeel NG. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *British Journal of Haematology*, 2014; 164:315-328
7. Bodet-Milin C, Eug`ene T, Gastinne T. FDG-PET in Follicular Lymphoma Management *Journal of Oncology*, 2012; Article ID 370272, 8 p., doi:10.1155/2012/370272
8. Bodet-Milin C, Kraeber-Bod´er´e F, Moreau P, et al. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. *Haematologica*, 2008; 93(3):471-472
9. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, et al. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:1633-1642

10. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:181-200
11. Cahu X, Bodet-Milin C, Brissot E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group. *Ann Oncol*. 2011;22:705-711
12. Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2013; 34(1):25-31
13. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-586
14. Cortés-Romera M, Sabaté-Llobera A, Mercadal-Vilchez S, et al. Bone marrow evaluation in initial staging of lymphoma: 18F-FDG PET/CT versus bone marrow biopsy. *Clin Nucl Med*. 2014;39(1):e46-52
15. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:4508-4514.
16. El-Galaly TC, Hutchings M, Mylam KJ, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT Staging in Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma: Less Cases with Stage I Disease and More with Skeletal Involvement. *Leuk Lymphoma*, 2013; 19.
17. Gallamini A, Kostakoglu L. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with lymphoma: a fox hunt? *Haematologica* 2012; 97(6): 797-799.
18. Hamilton R, Andrews I, McKay P, et al. Loss of utility of bone marrow biopsy as a staging evaluation for Hodgkin lymphoma in the positron emission tomography-computed tomography era: a West of Scotland study. *Leuk Lymphoma*, 2013; 5.
19. Hosein PJ, Lossos IS. The Evolving Role of 18F-FDG PET Scans in Patients with Aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Eur J Clin Med Oncol*, 2009.
20. Hutchings M. FDG-PET response-adapted therapy: is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography a safe predictor for a change of therapy? *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014; 28(1):87-103.
21. Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *J Nucl Med*, 2009; 50:21S-30S.
22. Kashyap R, Lau E, George A, et al. High FDG activity in focal fat necrosis: a pitfall in interpretation of posttreatment PET/CT in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013; 40:1330-1336.
23. Kluge R, Kurch L, Montravers F, et al. FDG PET/CT in children and adolescents with lymphoma. *Pediatr Radiol*, 2013; 43(4):406-17.
24. Kostakoglu L, Cheson BD. State-of-the-art research on Lymphomas: role of molecular imaging for staging, prognostic evaluation, and treatment response. *Frontiers in Oncology, Cancer Imaging and Diagnosis*, September 2013; 3, Article 212.
25. Lee H, Kim SK, Kim YI, et al. Early Determination of Prognosis by Interim 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med*, 2013; 23.
26. Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37(12):2307-2314.
27. Lin C, Itti E, Haioun C, et al. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med*, 2007; 48:1626-1632.

28. Lopci E, Zanoni L, Chiti A, et al. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; 39(5):864-871.
29. Moulin-Romsee G, Hindie E, Cuenca X, et al. (18) F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37:1095- 1105.
30. Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*, 2014; 6.
31. Omür O, Baran Y, Oral A, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-CT for extranodal staging of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Diagn Interv Radiol*, 2014; 10.
32. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved field radiotherapy vs no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD: results of the UK NCRI RAPID trial. *Blood*, 2012; 120(21).
33. Safar V, Dupuis J, Itti E, et al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*, 2012; 30(2):184-190.
34. Scott AM, Gunawardana DH, Wong J et al. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009; 36(3):347-353.
35. Storto G, Di Giorgio E, De Renzo A, et al. Assessment of metabolic activity by PET-CT with F-18-FDG in patients with T-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2010; 151:195-197.
36. Von Tresckow B, Engert A. The emerging role of PET in Hodgkin lymphoma patients receiving autologous stem cell transplant. *Expert Rev Hematol*, 2012; 5(5):483-6.
37. Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V. et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012; 39(1):4-12.