

Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах

*И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, Т.А. Катунина,
И.В. Екаева, М.Г. Шавман*

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Рублевское ш., д. 135, Москва, Российская Федерация, 121552

РЕФЕРАТ

В статье рассматриваются наиболее эффективные направления использования позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) со фтордезоксиглюкозой, меченной 18-фтором (¹⁸F-ФДГ), у больных лимфомами.

ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ стала неотъемлемой частью диагностического алгоритма у больных лимфомами, которые характеризуются активным накоплением ¹⁸F-ФДГ. Высокая точность ПЭТ у пациентов с некоторыми типами лимфом позволяет эффективно использовать метод в клинической практике для определения стадии заболевания, оценки эффективности лечения, уточнения распространенности рецидива, результатов противорецидивного лечения, а также при подозрении на трансформацию лимфомы. Применение ПЭТ на других этапах лечения больных лимфомами находится в процессе научных разработок. При индолентных лимфомах с известной низкой гликолитической активностью или лимфомах редких гистологических типов ПЭТ для оценки эффективности лечения используется только при наличии исходных (до начала лечения) результатов исследования. Для оценки результатов лечения рекомендуется использовать 5-балльную шкалу Deauville. Соблюдение сроков обследования в процессе противоопухолевой терапии позволяет существенно повысить точность ПЭТ-диагностики. Одиночные очаги, выявленные при ПЭТ и имеющие принципиальное значение для выбора лечения, должны быть верифицированы другими методами диагностики. Выполнение ПЭТ при наблюдении за больными в состоянии ремиссии признается нецелесообразным.

Таким образом, ПЭТ является «золотым стандартом» стадирования и оценки эффективности лечения больных лимфомами, которые характеризуются активным накоплением ¹⁸F-ФДГ.

Ключевые слова: ПЭТ, лимфомы, международные рекомендации, 5-балльная шкала Deauville.

Получено: 14 ноября 2014 г.

Принято в печать: 18 ноября 2014 г.

Positron Emission Tomography in Modern Management of Lymphomas

*I.P. Aslanidi, O.V. Mukhortova, T.A. Katunina,
I.V. Ekaeva, M.G. Shavman*

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, 135 Rublevskoe sh., Moscow, Russian Federation, 121552

ABSTRACT

The objective was to determine areas of effective application of positron emission tomography (PET) with fluorodeoxyglucose labeled with 18-fluorine (¹⁸F-FDG) in patients with lymphomas.

¹⁸F-FDG PET has become an essential part of a diagnostic algorithm for patients with lymphomas which are characterized by active accumulation of ¹⁸F-FDG. High precision of PET in patients with some types of lymphomas permit to use this method effectively in clinical practice for staging of the disease, assessment of the treatment efficacy, more precise diagnosis of the relapse prevalence, assessment of results of the anti-relapse therapy, as well as in case of suspected lymphoma transformation. The use of PET at other stages of treatment of lymphoma patients is still pending further scientific research. In case of indolent lymphomas with known low glycolytic activity or lymphomas of rare histological types, PET is used for assessment of the treatment efficacy only if baseline study results (before initiation of treatment) are available. The Deauville five-score scale criteria should be used for assessment of the treatment efficacy. Timely examination during antitumor treatment permits to increase the precision of the PET diagnosing significantly. Solitary foci found by PET are crucial for the choice of treatment and they should be verified by other diagnostic techniques. It is considered unreasonable to use PET for follow-up observation over patients in remission.

PET is a gold standard for staging and assessing the treatment efficacy of lymphomas characterized by active accumulation of ¹⁸F-FDG.

Keywords: PET, lymphoma, international guidelines, Deauville five-score scale.

Received: November 14, 2014

Accepted: November 18, 2014

Для переписки: Ольга Валентиновна Мухортова, д-р мед. наук, Рублевское ш., д. 135, Москва, Российская Федерация, 121552; тел.: +7(495)414-77-31; e-mail: olgamukhortova@yandex.ru

Для цитирования: Асланиди И.П., Мухортова О.В., Катунина Т.А., Екаева И.В., Шавман М.Г. Современные аспекты применения позитронно-эмиссионной томографии при лимфомах. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(1): 13–25.

For correspondence: Ol'ga Valentinovna Mukhortova, MD, DSci, 135 Rublevskoe sh., Moscow, Russian Federation, 121552; Tel.: +7(495)414-77-31; e-mail: olgamukhortova@yandex.ru

For citation: Aslanidi I.P., Mukhortova O.V., Katunina T.A., Ekaeva I.V., Shavman M.G. Positron Emission Tomography in Modern Management of Lymphomas. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(1): 13–25 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — это один из современных методов радионуклидной диагностики, позволяющий оценить активность различных метаболических процессов. Одним из наиболее широко используемых радиофармпрепаратов для ПЭТ-диагностики является фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором (^{18}F -ФДГ). Данный препарат включается в процесс гликолиза, поэтому ткани, характеризующиеся повышенным уровнем гликолиза, визуализируются при ПЭТ в виде участков его накопления. Известно, что клетки многих злокачественных опухолей активно потребляют глюкозу, т. к. она является источником энергии, необходимой для их быстрого деления и роста. Уровень гликолиза в клетках злокачественных опухолей, а значит, и интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ пропорциональны степени их агрессивности. Более агрессивные опухоли характеризуются более активным накоплением препарата [1, 2].

Однако ^{18}F -ФДГ не является исключительно тропным к опухолям препаратом. Целый ряд физиологических и патофизиологических неопухолевых процессов также характеризуется повышенным или очень высоким уровнем

гликолиза. В физиологических условиях препарат активно накапливается в головном мозге, работающих мышцах (например, в голосовых связках, миокарде, желудке и кишечнике), в функционирующих яичниках. ^{18}F -ФДГ выводится из организма почками и поэтому концентрируется в чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Кроме того, препарат активно накапливается в очагах воспаления и инфекции. Это может служить причиной сложностей дифференциальной диагностики указанных процессов и злокачественных опухолей (рис. 1 и 2) [2].

Кроме того, необходимо помнить, что точность ПЭТ при использовании ^{18}F -ФДГ будет снижена у больных с нарушениями углеводного обмена (сахарным диабетом, выраженным метаболическим синдромом [син.: синдром резистентности к инсулину]) [3].

В последние годы в ПЭТ-диагностике используются совмещенные технологии (ПЭТ/КТ — ПЭТ с рентгеновской компьютерной томографией, ПЭТ/МРТ — ПЭТ с магнитно-резонансной томографией). Их применение позволяет существенно повысить точность локализации патологического процесса, определить его структурные параметры (размер, плотность и т. д.), взаимоотношение с окружающими тканями. Предел разрешающей спо-

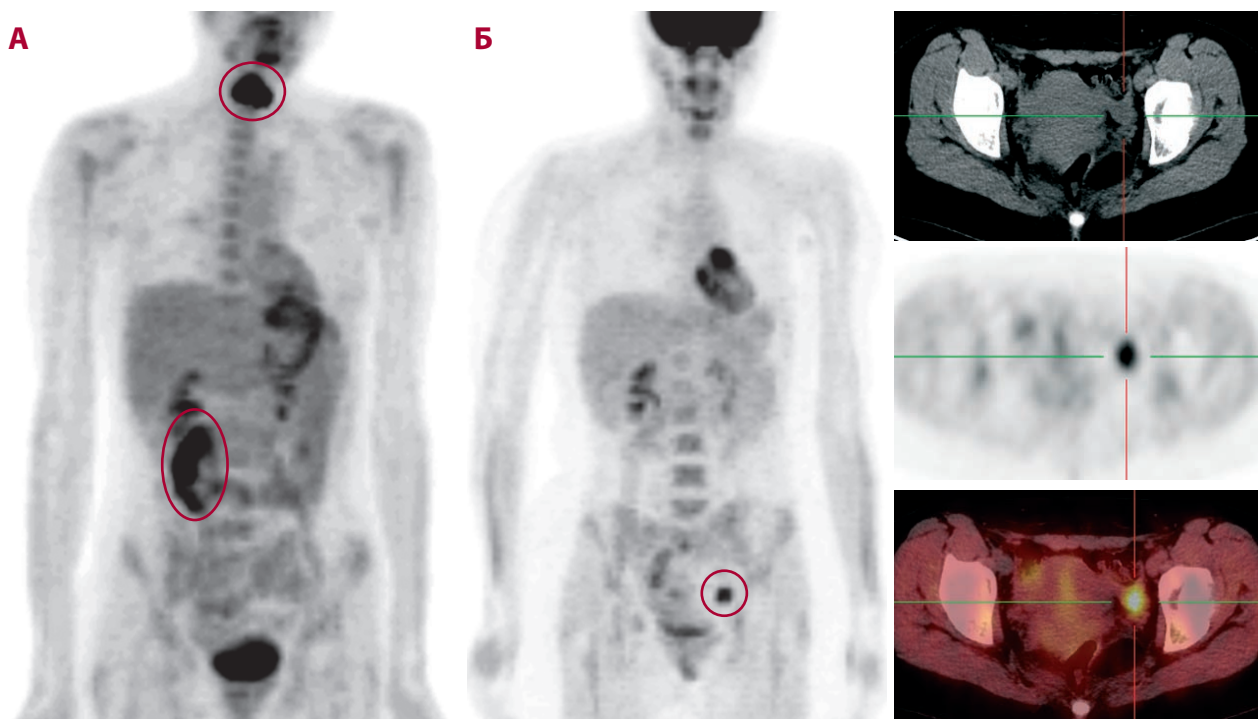


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография. Активное накопление ^{18}F -ФДГ: А — в голосовых связках и спазмированном кишечнике; Б — в физиологически активном яичнике

Fig. 1. Positron emission tomography. Active accumulation of ^{18}F -FDG: А — in vocal cords and in intestine affected by spasms; Б — in a physiologically active ovary

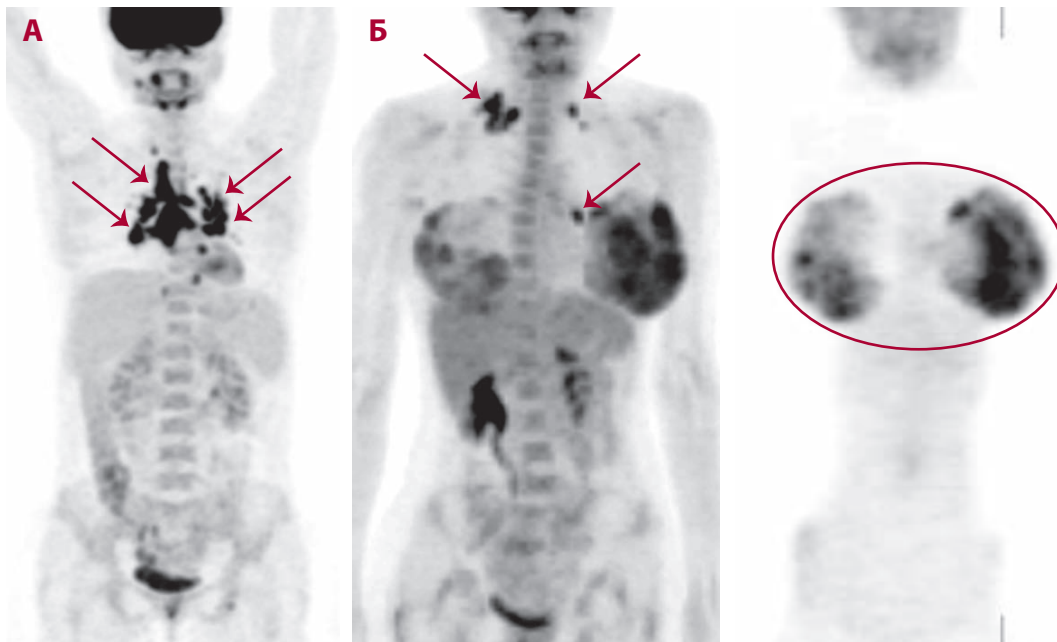


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография. Активное накопление ^{18}F -ФДГ:

А — при саркоидозе в лимфатических узлах средостения; *Б* — в молочных железах у пациентки с лимфомой Ходжкина до лечения (очаги лимфомы, обозначенные стрелками, по интенсивности накопления соизмеримы с накоплением препарата в молочных железах при лактации, обозначено кругом)

Fig. 2. Positron emission tomography. Active accumulation of ^{18}F -FDG:

A — in sarcoidosis in mediastinal lymph nodes; *B* — in mammary glands in a patient with Hodgkin's lymphoma before treatment (the intensity of accumulation in foci of lymphoma marked with arrows is comparable with that in mammary glands during lactation marked by circle)

способности ПЭТ в современных совмещенных сканерах 5–7 мм, поэтому метаболическая активность структур меньших размеров не может быть оценена.

Стандартное ПЭТ-исследование у онкологических больных выполняется от козелка уха до верхней трети бедра. Однако при необходимости указанный объем исследования может расширяться [4].

Все вышперечисленное определяет преимущества и ограничения использования ПЭТ у больных лимфомами.

Точность ПЭТ в оценке лимфом различных гистологических типов различается. Лимфома Ходжкина, а также ряд агрессивных неходжкинских лимфом, как Т-, так и В-клеточного происхождения (диффузная В-крупноклеточная, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная, из клеток мантии, нодальная маргинальная зона, Беркитта, ангиоиммунобластная Т-клеточная, анапластическая крупноклеточная, НК/Т-клеточные, фолликулярная 3-го цитологического типа и др.), отличаются интенсивным накоплением ^{18}F -ФДГ и, соответственно, высокой точностью ПЭТ-диагностики [5].

Индолентные лимфомы обычно характеризуются более низкой интенсивностью накопления ^{18}F -ФДГ, а значит, недостаточной достоверностью ПЭТ-диагностики. У больных индолентными лимфомами ПЭТ с ^{18}F -ФДГ не нашла широкого применения. Однако последние данные свидетельствуют о возможности использования метода для диагностики трансформации лимфом. Появление очагов накопления ^{18}F -ФДГ высокой интенсивности у больного индолентной лимфомой с высокой вероятностью указывает на ее трансформацию. В таких ситуациях целесообразно выполнить биопсию очагов максимального накопления препарата [5, 6].

У больных лимфомами, которые характеризуются активным накоплением ^{18}F -ФДГ, ПЭТ стала неотъем-

лемой частью современного диагностического алгоритма. В последней редакции международных рекомендаций по стадированию и оценке эффективности лечения лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом, опубликованной в сентябре 2014 г. (далее — международные рекомендации), перечислены этапы, на которых применение ПЭТ имеет преимущества по сравнению с другими методами диагностики [7, 8].

В рутинной клинической практике у больных лимфомами, активно накапливающими ^{18}F -ФДГ, ПЭТ следует использовать:

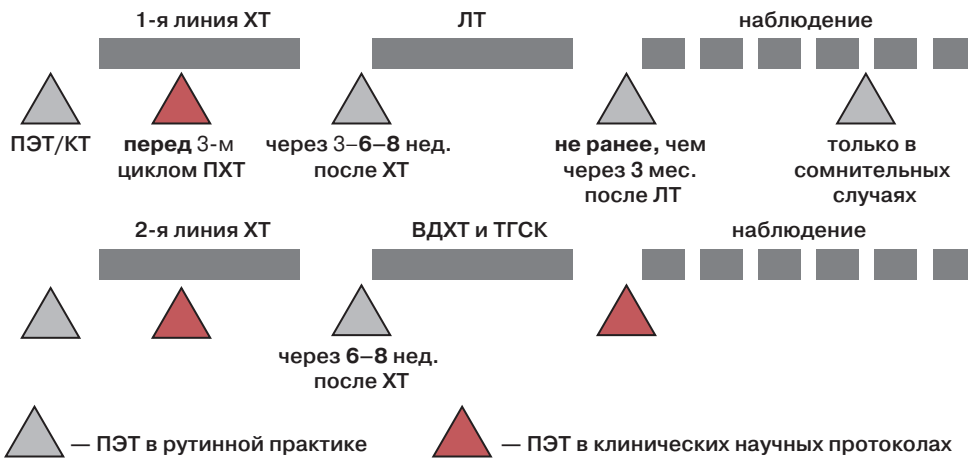
- 1) до начала лечения для уточнения стадии заболевания;
- 2) для оценки эффективности первичного лечения (химиотерапии или химиолучевого) после его завершения;
- 3) для оценки распространенности опухоли при рецидивах (рестадирования);
- 4) для оценки эффективности противорецидивного лечения;
- 5) при подозрении на трансформацию лимфомы.

Следует отметить, что у больных, включенных в клинические исследования, ПЭТ используется (рис. 3):

- 1) в процессе первичного лечения для раннего определения прогноза заболевания и возможности его коррекции по результатам промежуточной ПЭТ, выполненной перед 3-м циклом полихимиотерапии;
- 2) в процессе противорецидивного лечения для раннего выявления химиорезистентности, а также возможности своевременной коррекции лечения по результатам промежуточной ПЭТ, выполненной перед 3-м циклом противорецидивной полихимиотерапии;

Рис. 3. Этапы использования ПЭТ в рутинной практике и у больных, включенных в клинические научные исследования (детальное объяснение в тексте)
ВДХТ — высокодозная химиотерапия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЛТ — лучевая терапия; ПХТ — полихимиотерапия

Fig. 3. Positron emission tomography in routine clinical practice and in patients enrolled in clinical trials
ВДХТ — high-dose chemotherapy; ТГСК — hematopoietic stem cells transplantation; ЛТ — radiation therapy; ПХТ — polychemotherapy



- 3) для отбора пациентов на аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и прогноза ее эффективности;
- 4) для оценки эффективности высокодозной химиотерапии и аутоТГСК.

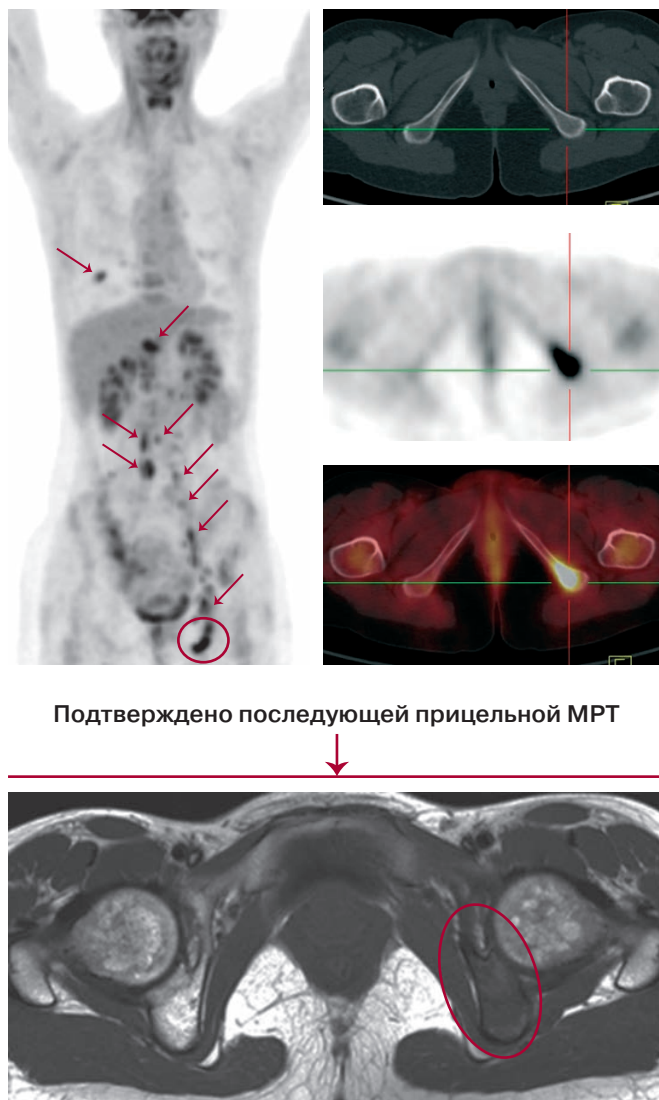
Следует подчеркнуть, что окончательные данные об эффективности использования результатов ПЭТ по перечисленным выше научным направлениям еще не получены и поэтому не могут использоваться в рутинной клинической практике [7, 9–12].

ПЭТ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Применение ПЭТ для уточнения стадии заболевания в настоящее время является стандартом обследования всех больных лимфомами, активно накапливающими ¹⁸F-ФДГ [7, 8, 13]. Результаты ПЭТ позволяют уточнить распространенность опухолевого процесса примерно у 1/3 больных и изменить стадию заболевания как в сторону повышения, так и понижения примерно у 10–15 % пациентов [13–15]. Полученные на этом этапе ПЭТ-данные превосходят по точности все другие методы диагностической визуализации: УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфию с цитратом галлия-67, остеосцинтиграфию. Это относится к оценке параметров, принципиальных для стадирования: состояния лимфатических узлов как выше, так и ниже диафрагмы, вовлечения различных тканей и органов, в частности печени и селезенки (как при диффузном, так и очаговом поражении), скелета и костного мозга (рис. 4) [16–20].

Следует помнить, что точность оценки состояния органов, накапливающих препарат в физиологических условиях (головной мозг, желудок, кишечник, яичники, почки, мочевого пузыря), может быть сниженной, особенно при их изолированном поражении. Это важно для больных неходжкинскими лимфомами с экстранодальным опухолевым процессом (в т. ч. и Т-клеточными), при которых поражение указанных органов не является редкостью. В данной подгруппе больных ПЭТ не может заменить необходимость проведения эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, МРТ головного мозга и других традиционно используемых методов диагностики [2, 21, 22].

У больных с ВИЧ-инфекцией дифференциальная диагностика активного процесса, обусловленного лимфомой или ВИЧ-инфекцией, по результатам ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ невозможна, т. к. оба заболевания характеризуются активным накоплением препарата в очагах поражения [23].



Подтверждено последующей прицельной МРТ

Рис. 4. Возможности ПЭТ в диагностике поражений скелета и костного мозга. У больной с рецидивом лимфомы Ходжкина в забрюшинных лимфатических узлах (черные стрелки) при ПЭТ дополнительно выявлено поражение VII ребра справа и костного мозга левой седалищной кости (не определяется по КТ, но подтверждено результатами последующей МРТ)

Fig. 4. Potential of PET in diagnosis of skeletal and bone marrow lesions. PET additionally demonstrated an injury of the VII rib on the right and a bone marrow lesion of the left ischial bone (they are not visualized by CT but are confirmed by subsequent MRI) in a patient with a relapse of Hodgkin's lymphoma in retroperitoneal lymph nodes (black arrows)

Отметим, что на этапе первичного обследования результаты ПЭТ, как положительные, так и отрицательные, имеют высокую (около 95 %) точность [6, 14–16, 23]. В связи с этим на этапе стадирования наиболее эффективно применение ПЭТ у больных с исходно выявленными ранними стадиями заболевания (для исключения более распространенного процесса) или с очагами неясной этиологии, но подозрительными на опухолевое поражение, наличие которых влияет на выбор лечения. Именно в этих подгруппах больных результаты ПЭТ имеют большое значение для выбора адекватного лечения. Последние исследования показали, что у пациентов с локальными стадиями заболевания, подтвержденными данными ПЭТ в подгруппе благоприятного прогноза, возможно сокращение объема лечения без снижения его эффективности [11, 12, 15, 24, 25].

Следует помнить, что ПЭТ лучше выполнять перед проведением каких-либо инвазивных диагностических вмешательств. Отрицательные результаты ПЭТ могут исключить необходимость инвазивных вмешательств, а положительные данные ПЭТ — помочь в выборе оптимального опухолевого очага для биопсии. Кроме того, такая последовательность обследования существенно повышает точность ПЭТ-диагностики, т. к. исключаются ложноположительные результаты, обусловленные постманипуляционным воспалительным процессом.

Оценка состояния костного мозга

У больных лимфомами, которые характеризуются интенсивным накоплением ^{18}F -ФДГ, ПЭТ имеет важное значение в диагностике поражений костного мозга [26–30]. Следует отметить, что использование современных совмещенных технологий (ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ) у большинства больных позволяет точно дифференцировать поражение костей скелета и костного мозга, что было проблематично по результатам изолированного ПЭТ-сканирования.

При включении ПЭТ в план первичного обследования больных лимфомами указанных типов необходимо учитывать, что проведение ПЭТ всегда должно предшествовать трепанобиопсии костного мозга. При такой последовательности исследований результаты ПЭТ, как положительные, так и отрицательные, обеспечивают клиницистов важной информацией:

- 1) отрицательные результаты ПЭТ с высокой точностью свидетельствуют об отсутствии поражения костного мозга и, по мнению ряда исследователей, исключают необходимость выполнения трепанобиопсии костного мозга [7, 8, 31, 32];
- 2) положительные результаты ПЭТ выявляют различные типы поражения костного мозга:
 - диффузный, выявленный методом ПЭТ, как правило, подтверждается и при трепанобиопсии костного мозга;
 - очаговый, выявленный методом ПЭТ, почти исключает вероятность поражения костного мозга при трепанобиопсии. В случае необходимости верификации результатов ПЭТ (обнаружение единственного очага поражения в костном мозге) следует выполнять прицельную МРТ или трепанобиопсию очагов поражения соответственно их локализации по данным ПЭТ [33].

Известно, что ложноотрицательные результаты ПЭТ при оценке поражения костного мозга могут встречаться у больных лимфомами из мелких клеток, в связи с этим при мелкоклеточных лимфомах выполнение трепанобиопсии костного мозга обязательно [7, 8, 13, 32].

У больных лимфомами, характеризующимися низким или нестабильным уровнем накопления ^{18}F -ФДГ, для оценки состояния костного мозга «золотым стандартом» также остается трепанобиопсия костного мозга [6, 8, 23].

Отметим, что проведение 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 [7, 13, 34–36]. Кроме того, результаты исходной ПЭТ очень важны для определения целесообразности проведения лучевой терапии, а также для планирования ее объема. Данные ПЭТ о метаболической активности остаточных опухолевых масс необходимо учитывать при расчете полей облучения [8, 12, 23].

Согласно последним международным рекомендациям, на этапе определения стадии заболевания ПЭТ необходимо проводить всем больным лимфомами, которые характеризуются активным накоплением ^{18}F -ФДГ. Исследование выполняют до начала лечения, в объеме ПЭТ/КТ, подразумевающим проведение и ПЭТ, и КТ от уровня козелка уха до верхней трети бедра. Данный объем обследования исключает необходимость отдельного КТ-исследования, которое ранее считалось обязательным [7].

У больных лимфомами, характеризующимися низким или нестабильным уровнем накопления ^{18}F -ФДГ, стадирование проводится по-прежнему на основании данных традиционно используемых методов диагностики [7, 8].

ПЭТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Поиск оптимального соотношения между эффективностью и токсичностью лечения является целью современных клинических исследований. Реализация этой лечебной стратегии требует учета всех факторов риска, причем ключевое значение в решении этой задачи могут иметь результаты ПЭТ [11, 24, 25].

Как известно, выбор лечения больных лимфомами определяется стадией заболевания и прогностическими факторами. Ранее отмечалось, что ПЭТ зачастую превосходит по точности другие традиционно используемые методы диагностики в определении стадии заболевания. Кроме того, у больных лимфомами ПЭТ является точным методом ранней оценки эффективности лечения и прогноза. Это связано с тем, что метаболические изменения, возникающие в опухоли в процессе терапии, которые оцениваются при ПЭТ, наступают существенно раньше, чем структурные изменения, которые регистрируются при УЗИ, КТ, МРТ. Именно этот факт дает возможность раннего выявления химиочувствительности и химиорезистентности и, соответственно, корректировки лечения на ранних сроках, т. е. именно тогда, когда это наиболее актуально [1, 3, 9, 11, 24, 25].

Кроме того, результаты ПЭТ позволяют уже в начале лечения оценить прогноз заболевания. Хорошо известно, что именно ответ опухоли на индукционную терапию имеет решающее прогностическое значение с точки зрения курбельности опухоли [24, 25, 37–44]. В одной из последних

работ итальянской группы исследователей проведен анализ выживаемости больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина согласно международному прогностическому индексу (IPS — International Prognostic Score) и результатам промежуточной ПЭТ после 2-го цикла полихимиотерапии. По результатам промежуточной ПЭТ были выявлены существенные различия в 3-летней выживаемости без прогрессирования. В ПЭТ-отрицательной группе она составила 95 %, а в ПЭТ-положительной — 28 %. По IPS на этом этапе лечения идентифицировать больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом оказалось невозможно (рис. 5) [37].

И наконец, результаты ПЭТ позволяют подтвердить полноту ремиссии после завершения лечения [8, 11, 13, 36, 40, 45].

В связи с этим для оценки эффективности лечения больных лимфомами кроме исходной ПЭТ для стадирования она проводится перед 3-м курсом полихимиотерапии (промежуточное ПЭТ-исследование) пациентам, включенным в клинические исследования. Результаты промежуточной ПЭТ позволяют индивидуализировать лечение. Это достигается путем выделения больных с химиочувствительностью, которым терапия может быть редуцирована, и с химиорезистентностью, которые нуждаются в интенсификации лечения. Положительные результаты промежуточной ПЭТ являются одним из основных независимых факторов риска в отношении рецидивов заболевания [24, 25, 37, 38, 41, 44, 46].

Коррекция лечения на основании результатов промежуточной ПЭТ проводится только у пациентов, включенных в клинические исследования. В рутинной клинической прак-

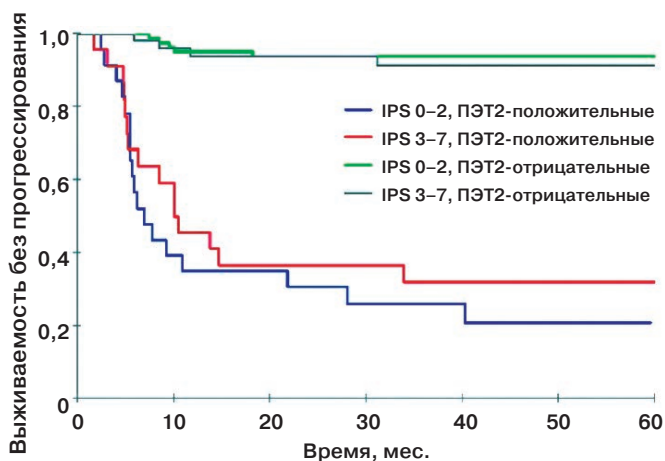


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина согласно международному прогностическому индексу (IPS) и результатам промежуточной ПЭТ после 2-го цикла полихимиотерапии [37]. Результаты промежуточной ПЭТ позволили с высокой точностью идентифицировать больных с хорошим прогнозом (ПЭТ-отрицательных, у которых 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 95 %) и прогностически неблагоприятных (ПЭТ-позитивных, у которых 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 28 %)

Fig. 5. Progression-free survival of patients with disseminated Hodgkin's lymphoma in accordance with the International Prognostic Score (IPS) and based on intermediate PET findings after the second cycle of polychemotherapy [37]. Intermediate PET findings permitted to identify patients with favorable prognosis (PET-negative patients with a 3-year progression-free survival equal to 95 %) and with an unfavorable one (PET-positive patients with a 3-year progression-free survival equal to 28 %)

тике данные промежуточной ПЭТ могут использоваться для подтверждения появления ответа на противоопухолевое лечение (констатации химиочувствительности) и для исключения прогрессирования заболевания на фоне терапии (наличия химиорезистентности) [7, 8].

Выполнение ПЭТ после завершения программного лечения (химио- или химиолучевого) для определения полноты ремиссии у больных лимфомами, которые характеризуются активным накоплением ^{18}F -ФДГ, в настоящее время является стандартом [7, 8, 11, 13]. Это особенно важно для пациентов с наличием резидуальных масс после завершения лечения. ПЭТ позволяет идентифицировать остаточную опухоль в резидуальных массах по накоплению препарата (ПЭТ-положительные результаты) и фиброзные резидуальные массы, когда нет накопления препарата (ПЭТ-отрицательные результаты). Данные ПЭТ после окончания химиотерапии помогают принять решение о завершении противоопухолевого лечения и исключении консолидирующей лучевой терапии. ПЭТ также позволяет оценить необходимость проведения лучевой терапии у ПЭТ-положительных больных с резидуальной активностью заболевания или интенсификации химиотерапии при неэффективном лечении (у ПЭТ-положительных больных с высокой активностью заболевания или его прогрессированием) [9, 11, 13, 23, 36].

В настоящее время большое внимание уделяется стандартизации оценки данных ПЭТ. Сопоставление результатов особенно важно при анализе данных клинических исследований по изучению возможности коррекции лечения у больных лимфомами на основании результатов ПЭТ [37, 47, 48].

Общепризнано, что у больных лимфомами наиболее достоверной является визуальная оценка результатов ПЭТ. Использование полуколичественной оценки данных ПЭТ с расчетом показателя SUVmax в патологическом очаге считается нецелесообразным, поскольку указанный показатель зависит от различных факторов, связанных не только с эффективностью лечения. Его величина существенно колеблется при выполнении исследований на различных сканерах, что делает результаты ПЭТ несопоставимыми [1, 2, 7].

Согласно последним международным рекомендациям, для оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ используется 5-балльная шкала визуальной оценки (Deauville, 2009) [7, 8], которая подразумевает сравнение интенсивности накопления препарата в резидуальной массе с фоновым в средостении и печени:

- 1 балл — нет накопления препарата 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 правой доле печени;
- 5 баллов — накопление препарата в резидуальной массе значительно выше, чем в печени, или определяется появление новых патологических очагов.

Важно, что оценка результатов ПЭТ по 5-балльной шкале Deauville и их трактовка должны осуществляться исключительно с учетом клинических данных и проводимого лечения (рис. 6) [7, 8].

Шкала Deauville, 5-балльная — интерпретация в контексте исходных результатов ПЭТ, этапа и вида лечения, клинических данных

| | |
|-------------|---|
| ПЭТ- | 1 балл — нет накопления |
| | 2 балла — накопление в очаге ниже, чем в средостении |
| | 3 балла — накопление в очаге выше, чем в средостении, но ниже, чем в печени |
| | |
| ПЭТ+ | 4 балла — накопление в очаге умеренно выше, чем в печени |
| | 5 баллов — накопление в очаге значительно выше, чем в печени, или появление новых патологических очагов |

Оценке подлежат только патологические очаги, выявленные при исходной (выполненной до лечения) ПЭТ.

Рис. 6. Оценка эффективности лечения больных лимфомами по результатам ПЭТ в соответствии с 5-балльной шкалой Deauville. Результаты 1 и 2 балла (ПЭТ-отрицательные), полученные как в процессе лечения, так и после его завершения, свидетельствуют о полном метаболическом ответе, благоприятном прогнозе и соответствуют полной ремиссии независимо от наличия или отсутствия резидуальной массы. Результаты 4 и 5 баллов (ПЭТ-положительные) после завершения лечения в большинстве случаев свидетельствуют о его неэффективности. Трактовка результатов ПЭТ 3 балла зависит от вида лечения и его этапа. Детальное объяснение в тексте

Fig. 6. Assessment of the efficacy of treatment of lymphoma patients based on PET findings in accordance with the 5-score Deauville scale. 1 and 2 scores (PET negative) obtained both during treatment and after its completion demonstrate a complete metabolic response and a favorable prognosis; they also correspond to a complete remission irrespective of the presence and the absence of the residual mass. 4 and 5 scores (PET positive) obtained after the treatment demonstrate its ineffectiveness in most cases. Interpretation of the result equal to 3 scores depends on the type of the treatment and its stage. For details, see the text

Использование указанной выше шкалы подразумевает, что результаты 1 и 2 балла всегда свидетельствуют о полном метаболическом ответе, хорошем прогнозе и соответствуют полной ремиссии независимо от наличия или отсутствия резидуальной массы.

Оценка результатов 3 балла (активность накопления препарата в резидуальной массе выше, чем фоновое в средостении, но ниже, чем в печени) различна и зависит от проводимого лечения и его этапа.

При проведении стандартной противоопухолевой терапии и выполнении ПЭТ после полного завершения первичного лечения (химио- или химиолучевой терапии) для оценки его эффективности результаты 1, 2 и, вероятно, 3 балла характеризуют полный метаболический ответ и соответствуют полной ремиссии независимо от наличия или отсутствия резидуальной массы. Следует отметить, что больные после завершения химиолучевой терапии с результатами ПЭТ 3 балла, безусловно, требуют более пристального наблюдения по сравнению с теми, у кого достигнут полный метаболический ответ 1 и 2 балла.

При проведении риск-адаптированной терапии пациентам, включенным в клинические исследования, критерии оценки раннего ответа на лечение более жесткие. Только результаты 1 и 2 балла соответствуют полному метаболическому ответу и свидетельствуют о хорошем прогнозе. Выбранный порог обеспечивает высокий уровень (> 95 %) прогностического значения

отрицательных результатов ПЭТ [11, 13]. В связи с этим оценка 1–2 балла на этапе промежуточного ПЭТ-исследования (перед 3-м курсом полихимиотерапии) позволяет редуцировать первоначально запланированное лечение (рис. 7). Результаты промежуточной ПЭТ 3 балла в данной подгруппе больных характеризуют частичный метаболический ответ, свидетельствуют о недостаточной эффективности лечения и исключают возможность снижения его интенсивности.

Независимо от характера лечения (стандартного или риск-адаптированного) трактовка результатов ПЭТ 4 и 5 баллов проводится в зависимости от этапа терапии и в сопоставлении с исходными ПЭТ-данными.

Результаты ПЭТ 4 и 5 баллов (без появления новых очагов) **со снижением интенсивности накопления препарата** в патологических очагах по сравнению с исходными в процессе химиотерапии (при промежуточной ПЭТ) характеризуют частичный метаболический ответ и свидетельствуют о чувствительности опухоли к проводимой химиотерапии. Такие результаты возможны у пациентов, которые после завершения первичного лечения достигают полной ремиссии.

Результаты 4 и 5 баллов после завершения лечения (химио- или химиолучевой терапии) свидетельствуют о резидуальной активности заболевания и неэффективности лечения (рис. 8).

Результаты 4 и 5 баллов (без появления новых очагов) **без снижения интенсивности накопления препарата** в патологических очагах по сравнению с исходными данными в процессе химиотерапии (при промежуточной ПЭТ) свидетельствуют о недостаточной чувствительности к проводимому лечению, а после завершения химиотерапии — о стабилизации заболевания, характеризуя неэффективное лечение.

Результаты 4 и 5 баллов **с увеличением интенсивности накопления препарата** в патологических очагах по сравнению с исходными данными или **с появлением новых очагов** в процессе химиотерапии, и тем более после завершения лечения, также подтверждают неэффективность терапии и прогрессирование заболевания [7, 8].

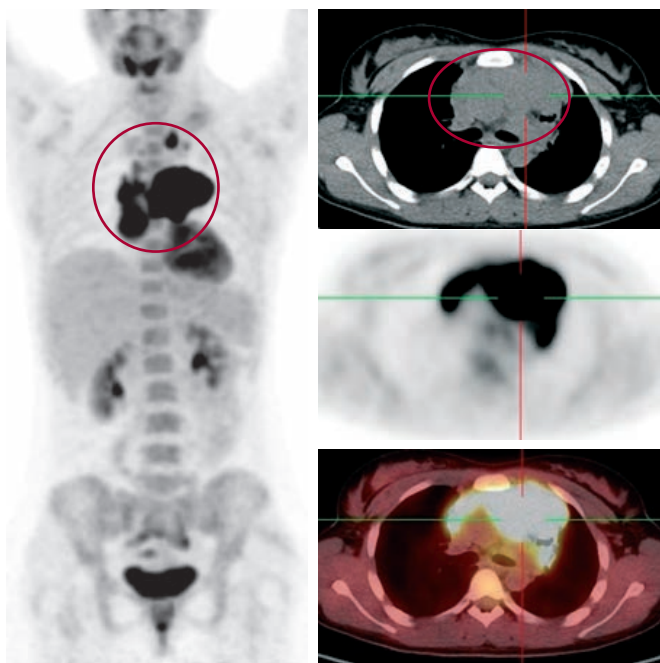
Прогностическое значение ПЭТ-отрицательных результатов после завершения программного лечения высокое — от 95 до 100 %, т. е. они с высокой достоверностью свидетельствуют о хорошем прогнозе [11, 13]. Прогностическое значение ПЭТ-положительных результатов после завершения лечения существенно ниже (от 50 до 90 % в зависимости от варианта лимфомы). Высокая частота ложноположительных результатов ПЭТ обусловлена большой долей воспалительных (асептических, бактериальных и грибковых) процессов, возникающих при проведении лечения, а также свойствами самой терапии [2, 23, 49]. Так, последние исследования свидетельствуют о возможности умеренного по интенсивности накопления препарата в фиброзных резидуальных массах у больных после иммунотерапии, в частности после использования ритуксимаба, обусловленного активацией пула иммунных клеток [50–52].

Необходимо помнить, что **одиночный ПЭТ-положительный очаг, выявленный после завершения противоопухолевого лечения, требует осторожности в трактовке.** Подобный результат ПЭТ не всегда свидетельствует о неэффективности терапии, а может быть обусловлен асептическим воспалением в зоне некроза, который нередко обнаруживается в крупных резидуальных массах, или

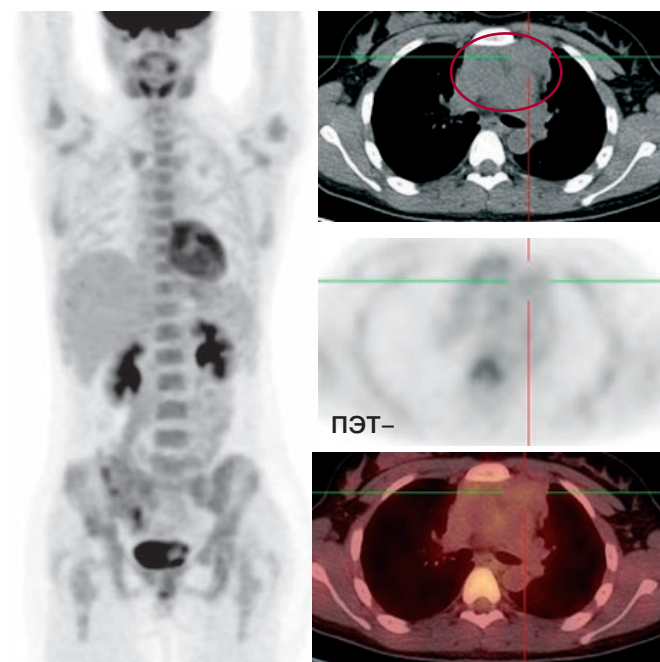
активацией пула иммунных клеток. Одиночный очаг накопления препарата, выявленный при ПЭТ и влияющий на дальнейшую лечебную тактику, должен подвергаться либо биопсии (предпочтительнее), либо оценке в динамике при повторной ПЭТ через 1–1,5 мес. [7].

У пациентов, которым исследование проводится в режиме ПЭТ/КТ, выполнение дополнительного отдельного КТ теряет смысл и только увеличивает лучевую нагрузку.


До лечения



После 2 курсов полихимиотерапии



Уменьшение размеров опухоли более чем на 50 % по КТ без метаболической активности резидуальной массы по ПЭТ

2 балла по Deauville = полный метаболический ответ =  Деэскалация лечения

На рис. 9 и 10 приведены примеры оценки эффективности лечения лимфом по результатам ПЭТ при неинформативности данных КТ.

У больных лимфомами редких типов с вариабельной или неизвестной гликолитической активностью опухолевых клеток оценка эффективности лечения по результатам ПЭТ проводится только при наличии ПЭТ-положительных данных до начала лечения (т. е. при наличии информации об исходном высоком или умеренном накоплении препарата в опухоли). У данной категории больных ПЭТ-отрицательные результаты после завершения противоопухолевого лечения также свидетельствуют о полной ремиссии. При исходных отрицательных ПЭТ-данных (т. е. когда до лечения опухоль не накапливала препарат) или если ПЭТ до начала лечения не проводилась, оценка эффективности лечения больных указанной подгруппы по результатам ПЭТ неправомерна [7, 8, 13].

ПЭТ в период наблюдения за больными в состоянии ремиссии

Данных, свидетельствующих о целесообразности выполнения ПЭТ в процессе наблюдения за больными лимфомами в состоянии ремиссии с целью ранней диагностики рецидивов заболевания, в настоящее время нет. Метод не имеет убедительных преимуществ по сравнению с традиционно используемым диагностическим комплексом [7, 13, 49].

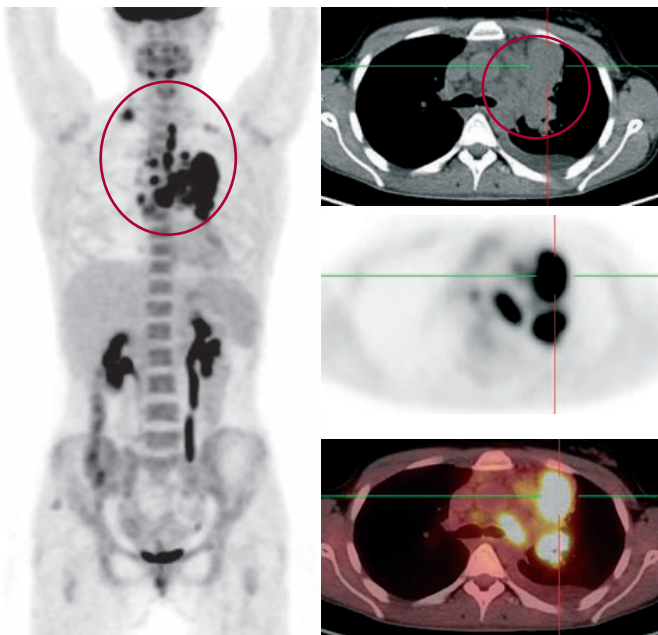
Современные рекомендации не подразумевают использование ПЭТ в процессе наблюдения за больными в состоянии ремиссии, за исключением отдельных групп пациентов:

- сомнительные результаты ПЭТ, выполненной после завершения первичного лечения (3 балла после завершения химиолучевого лечения);
- изолированное поражение скелета;

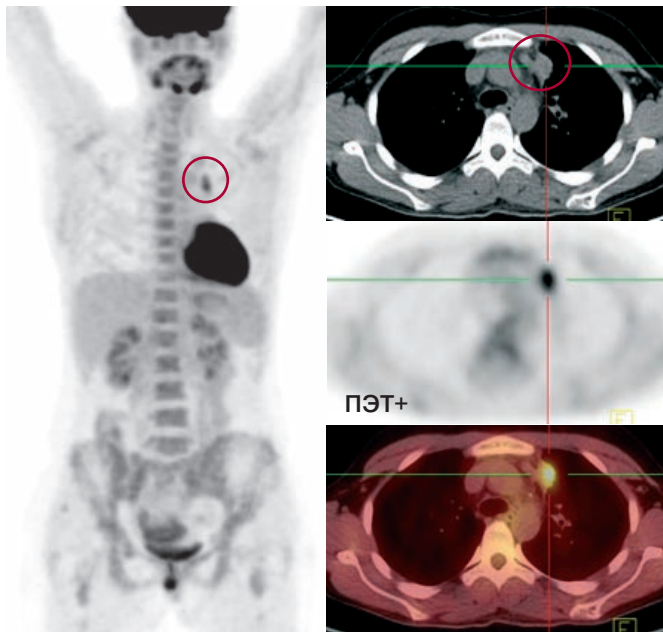
Рис. 7. Пример оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ. У больного лимфомой Ходжкина данные ПЭТ до лечения подтвердили II стадию заболевания с массивным поражением средостения (поперечный диаметр опухоли 84 мм). После 2 циклов полихимиотерапии: по КТ определялось существенное уменьшение опухоли (до 40 мм в поперечном диаметре); результаты ПЭТ оценены в 2 балла по шкале Deauville, что свидетельствовало о полном метаболическом ответе на лечение и благоприятном прогнозе, т. е. метаболическая активность резидуальной массы не превышала уровень метаболизма в других отделах средостения. Для больных, включенных в клинические исследования, подобный результат (1 или 2 балла) подразумевает возможность деэскалации первоначально запланированного лечения. Получение аналогичных данных ПЭТ после завершения лечения (химио- или химиолучевой терапии) подтверждает полную ремиссию

Fig. 7. An example of assessment of the treatment efficacy based on PET findings. In a patient with Hodgkin's lymphoma, baseline PET findings demonstrated the II stage of the disease with massive involvement of the mediastinum (transverse diameter of the tumor is 84 mm). The following was found after 2 courses of the polychemotherapy: CT demonstrated significant reduction of the tumor (to 40 mm in the transverse diameter); PET findings were equal to 2 scores in the Deauville scale meaning a complete metabolic response to the treatment and a favorable prognosis, i.e. the metabolic activity of the residual mass did not exceed that in other parts of the mediastinum. For patients enrolled into clinical trials, such results (1 or 2 scores) imply de-escalation of the initially scheduled treatment. Similar PET findings obtained after the treatment (chemo- or chemoradiation therapy) confirms a complete remission

До лечения



После 2 курсов полихимиотерапии



Уменьшение размеров опухоли более чем на 50 % по КТ с метаболической активностью по ПЭТ

4 балла по Deauville  Интенсификация лечения

- лимфомы с исходно неблагоприятным прогнозом, при которых раннее начало противорецидивного лечения определяет его эффективность;
- индолентные лимфомы с наличием резидуальных опухолевых масс внутрибрюшной или забрюшинной локализации [7, 8, 13, 23].

ПЭТ для оценки распространенности лимфом при рецидивах

Для оценки лимфом при рецидивах (рестадирование) показания к проведению ПЭТ такие же, как и при первичном стадировании. Метод имеет высокую точность при лимфомах, характеризующихся высоким уровнем гликолиза, и низкую достоверность у больных индолентными лимфомами [7, 8].

Рис. 8. Пример оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ. У больного лимфомой Ходжкина данные ПЭТ до лечения подтвердили II стадию заболевания с поражением лимфатических узлов в правой надключичной области и средостения (bulky), поперечный диаметр опухоли составил 72 мм. После 2 циклов полихимиотерапии: по КТ определялось существенное уменьшение опухоли (до 32 мм в поперечном диаметре); результаты ПЭТ оценены в 4 балла по шкале Deauville, т. е. метаболическая активность резидуальной массы умеренно превышала уровень метаболизма не только в средостении, но и в печени. Для больных, включенных в клинические исследования, подобный результат подразумевает необходимость интенсификации лечения. Получение такого эффекта в рутинной клинической практике вне клинических исследований после 2 циклов полихимиотерапии свидетельствует о чувствительности к проводимому лечению и не исключает вероятности достижения полного метаболического ответа, т. е. полной ремиссии, после его завершения. В случае, если подобный результат ПЭТ получен после завершения первичного лечения, он с высокой вероятностью подтверждает наличие активности в резидуальной опухоли, т. е. его неэффективность. Однако необходимо помнить, что выявление одиночного ПЭТ-позитивного очага, наличие которого влияет на дальнейшую лечебную тактику, требует либо биопсии, либо его оценки в динамике

Fig. 8. An example of assessment of the treatment efficacy based on PET findings. In a patient with Hodgkin's lymphoma, baseline PET findings confirmed the II stage of the disease with involvement of lymph nodes in the right supraclavicular area and in the mediastinum (bulky); the transverse diameter was 72 mm. The following was found after 2 courses of the polychemotherapy: CT demonstrated significant reduction of the tumor (to 32 mm in the transverse diameter); PET findings were equal to 4 scores in the Deauville scale, i.e. the metabolic activity of the residual mass increased the metabolism level moderately not only in the mediastinum, but also in the liver. For patients enrolled into clinical trials, such results imply the need in more intense treatment. Similar effect observed in the routine clinical practice outside clinical trials after two cycles of polychemotherapy demonstrates the susceptibility to the treatment performed and does not exclude the possibility of a complete metabolic response, i.e., complete remission after its completion. If such PET results are obtained after completion of the primary treatment, they confirm activity in the residual tumor with a high degree of probability, i.e. demonstrating its ineffectiveness. Diagnosis of a single PET positive focus affecting further therapeutic management requires either a biopsy or its follow-up assessment

Необходимо помнить, что у больных с ранними рецидивами наличие посттерапевтических воспалительных изменений в отдельных случаях может снижать точность ПЭТ-диагностики. В частности, это относится к рецидивам в легких, ЖКТ, подчелюстных лимфатических узлах, носо- и ротоглотке [3, 23, 34].

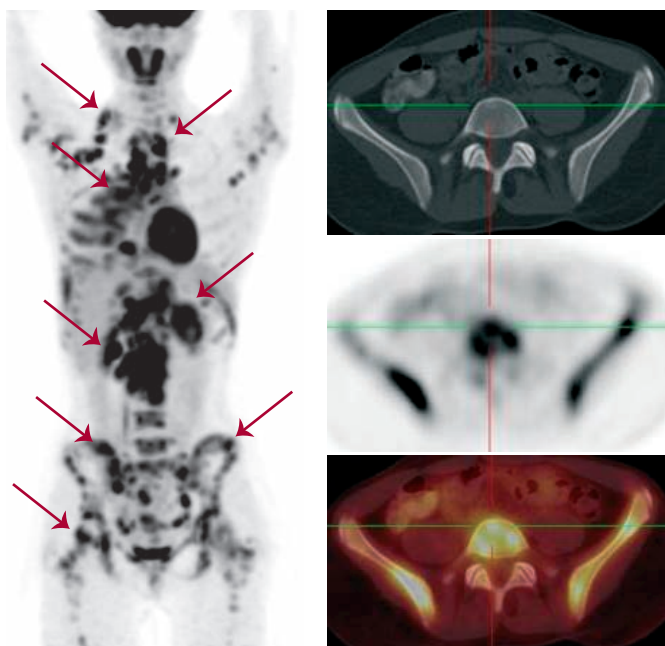
У больных с поздними рецидивами точность ПЭТ-диагностики в оценке распространенности опухоли при рецидиве не отличается от таковой при первичном стадировании [8, 13, 23].

ПЭТ для оценки эффективности противорецидивного лечения

Оценка эффективности противорецидивного лечения по результатам ПЭТ проводится по тем же принципам, что и первичной терапии.

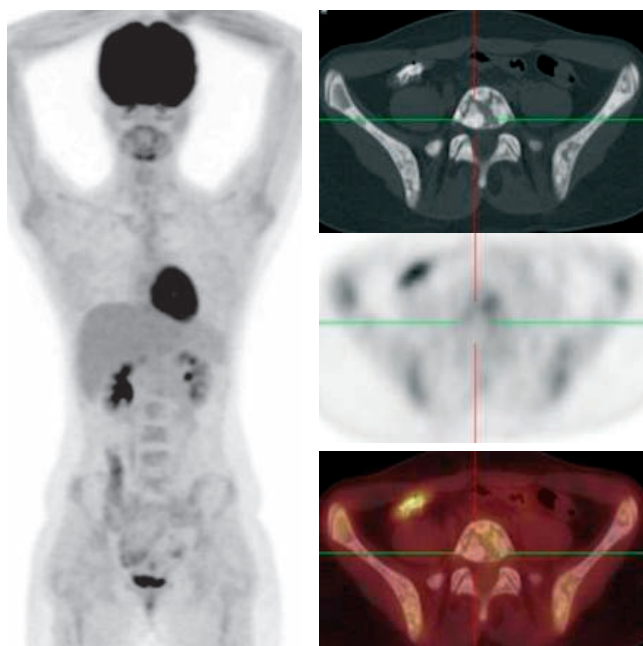
Более высокая интенсивность противорецидивного лечения по сравнению с терапией первой линии служит причиной высокой частоты разнообразных осложнений, в т. ч. воспалительных. Наличие очагов воспаления бактериальной, вирусной или грибковой природы существенно затрудняет интерпретацию данных ПЭТ. Сопоставление результатов ПЭТ до начала противорецидивного лечения

До лечения



Активный опухолевый процесс (ПЭТ+, КТ-)

Через 1,5 года после эффективного лечения



Ремиссия (ПЭТ-, КТ+)

Рис. 9. Оценка эффективности лечения по результатам ПЭТ и исключение рецидива заболевания. Больная ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой с поражением периферических, медиастинальных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов, а также костного мозга, что подтверждено результатами исходной ПЭТ до лечения. Через 1,5 года после завершения лечения заподозрен рецидив заболевания. По результатам КТ в скелете отмечено появление множественных полиморфных, преимущественно склеротического типа, очагов. Результаты ПЭТ — отсутствие метаболической активности в очагах остеосклероза (ПЭТ-отрицательные и КТ-положительные данные) — позволили исключить рецидив и подтвердили сохранение полной ремиссии (1 балл по шкале Deauville). Появление очагов, выявленных при КТ, обусловлено развитием склеротических процессов в костном мозге в местах предшествующего его специфического поражения

Fig. 9. Assessment of the treatment efficacy based on PET findings and exclusion of a disease relapse. A patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma with involvement of peripheral, mediastinal, intraperitoneal, and retroperitoneal lymph nodes, as well as bone marrow confirmed by baseline PET. A relapse was suspected 1.5 years after completion of the treatment. Based on CT findings, numerous polymorphous, mainly sclerotic, foci were found in bones. PET findings (such as absence of metabolic activity in foci of osteosclerosis (PET negative and CT positive data)) permitted to exclude a relapse and confirmed maintenance of complete remission (1 Deauville score). Foci (found by CT) were caused by sclerotic process in the bone marrow, at sites of its previous specific lesions

и после его завершения позволяет более точно проанализировать состояние областей поражения и значительно снизить число ложноположительных результатов при оценке эффективности терапии [3, 6]. Кроме того, для повышения точности ПЭТ-диагностики на данном этапе обследования необходимо четко соблюдать рекомендуемые сроки выполнения ПЭТ.

ПЭТ в системе отбора пациентов на аутоТГСК и прогноза ее эффективности

Применение результатов ПЭТ для отбора пациентов на проведение аутоТГСК и прогноза ее эффективности, а также оценка непосредственных данных ТГСК в настоящее время находятся в процессе разработки. Первоначальные данные подтверждают возможность использования ПЭТ с указанными целями. Результаты ПЭТ, полученные перед высокодозной химиотерапией и аутоТГСК, имеют прогностическое значение. У пациентов с положительными ПЭТ-данными прогрессирование заболевания наступает в 3–7 раз чаще, чем у больных с отрицательными результатами ПЭТ [10, 53]. Анализируются данные о целесообразности проведения аутоТГСК больным, не достигшим полного метаболического ответа (3 балла по шкале Deauville). Обсуждается возможность использования результатов

ПЭТ для отбора кандидатов на проведение аллогенной ТГСК — нового направления применения ПЭТ при лимфомах [54, 55]. Основная проблема ПЭТ-диагностики на данном этапе лечения связана с тем, что с повышением интенсивности проводимой химиотерапии существенно снижается точность положительных результатов ПЭТ. На этом этапе лечения высокую точность имеют только отрицательные результаты этого метода [2, 6, 13]. Указанные направления исследований требуют серьезного анализа и еще далеки от завершения.

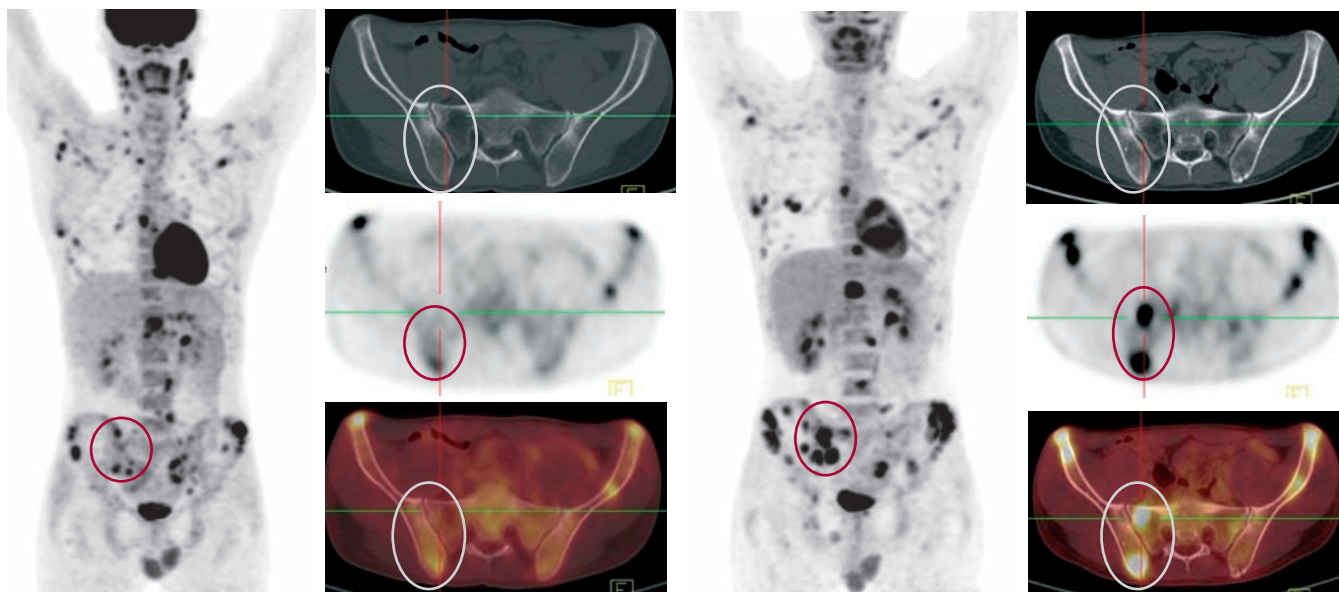
ПЭТ при подозрении на трансформацию лимфомы

При подозрении на трансформацию лимфомы ПЭТ целесообразно выполнять для:

- решения вопроса о необходимости проведения биопсии (отсутствие очагов интенсивного накопления препарата при ПЭТ с высокой вероятностью исключает трансформацию и, соответственно, необходимость выполнения биопсии);
- выбора опухолевого узла, оптимального для биопсии (результаты ПЭТ дают возможность выявить метаболически наиболее активные, т. е. наиболее агрессивные, очаги заболевания). При подозрении на трансформацию лимфомы именно очаги с мак-

До лечения

После 4 циклов противорецидивной полихимиотерапии



Активный опухолевый процесс (ПЭТ+, КТ–)

Активный опухолевый процесс (ПЭТ++, КТ–)

Рис. 10. Оценка эффективности лечения по результатам ПЭТ. У больного с повторным рецидивом лимфомы Ходжкина результаты ПЭТ, выполненной до начала лечения, подтвердили поражение периферических, забрюшинных и подвздошных лимфатических узлов, а также повторное множественное очаговое поражение костного мозга. По результатам КТ в костном мозге костей таза определялись нечеткие участки «замелованности», обусловленные склеротическими процессами в местах его предшествующего поражения (ПЭТ-положительные и сомнительные КТ-отрицательные данные). После 4 циклов противорецидивного лечения результаты ПЭТ свидетельствовали о прогрессировании заболевания (5 баллов по шкале Deauville). При частичной резорбции опухоли в лимфатических узлах выявлено нарастание метаболической активности специфической ткани в определяемых ранее очагах в костном мозге и появление новых. По результатам КТ эффект лечения был расценен как положительный за счет уменьшения размеров лимфатических узлов, тогда как отрицательная динамика процесса в костном мозге по результатам КТ оценена быть не могла и осталась нераспознанной (ПЭТ-положительные и КТ-отрицательные данные)

Fig. 10. Assessment of the treatment efficacy based on PET findings. In a patient with repeated relapse of Hodgkin’s lymphoma, baseline PET confirmed involvement of peripheral, retroperitoneal and iliac lymph nodes, as well as multiple repeated bone marrow injury. Based on CT findings, indistinct areas of calcium salt deposits were found in the bone marrow of pelvic bones; they were caused by sclerotic processes at sites of its previous specific lesions (PET positive and doubtful CT negative data). After 4 cycles of an anti-relapse treatment, PET findings demonstrated disease progression (5 Deauville scores). After partial tumor resorption in lymph nodes, increasing metabolic activity of the specific tissue was found in foci diagnosed previously in the bone marrow; new foci were also found. Based on CT findings, the treatment efficacy was considered positive due to decreased size of lymph nodes, whereas the worsening occurred in the bone marrow might be (and had not been) demonstrated by the CT (PET positive and CT negative data)

симальным накоплением препарата должны быть объектом биопсии [56].

Сроки выполнения ПЭТ для оценки эффективности лечения

Правильный выбор времени выполнения ПЭТ существенно влияет на точность полученных результатов. Посттерапевтические воспалительные процессы являются одной из основных причин ложноположительных результатов ПЭТ, полученных в процессе или после завершения химио- либо лучевой терапии [2, 6, 23].

Согласно новым рекомендациям, оптимальные сроки проведения ПЭТ изменены в сторону увеличения интервала между завершением химиотерапии и выполнением ПЭТ. Исследование выполняется не ранее чем через 3 нед. после завершения химиотерапии (у больных, которым не планируется лучевая терапия, — предпочтительнее через 6–8 нед.) и через 3 мес. после завершения лучевой терапии. Промежуточная ПЭТ проводится непосредственно перед началом 3-го цикла химиотерапии, т. е. следует выдерживать максимальный временной интервал после последнего введения химиопрепаратов [4, 7].

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 [7, 8].

Официальные рекомендации о сроках выполнения ПЭТ больным после ТГСК к настоящему времени не опубликованы. Первоначальный опыт свидетельствует о целесообразности соблюдения интервала не менее 3 мес. [13, 23, 55].

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 т. ч. в регионарных лимфатических узлах при биопсии очагов экстранодального поражения).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ПЭТ стала неотъемлемой частью диагностического алгоритма у больных лимфомами, которые характеризуются активным накоплением ¹⁸F-ФДГ (лимфома Ходжкина и агрессивные неходжкинские лимфомы — диффузная В-крупноклеточная, первичная

медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная, из клеток мантии, нодальная маргинальной зоны, Беркитта, ангиоиммунобластная Т-клеточная, анапластическая крупноклеточная, НК/Т-клеточные, фолликулярная 3-го цитологического типа и др.). Высокая точность ПЭТ у больных с указанными типами лимфом позволяет использовать метод для определения стадии заболевания, оценки эффективности лечения и полноты ремиссии (после завершения химио- или химиолучевой терапии), планирования лучевой терапии, определения распространенности опухоли при рецидивах (рестадирование), оценки эффективности противорецидивного лечения, а также при подозрении на трансформацию лимфомы. Использование ПЭТ на других этапах лечения больных лимфомами находится в процессе научных разработок.

У больных лимфомами, активно накапливающими ^{18}F -ФДГ, результаты ПЭТ имеют высокую точность в диагностике поражений как лимфатических узлов (в т. ч. до 7–10 мм в диаметре), так и органов и тканей (экстранодальных поражений), например печени, селезенки, скелета, а также костного мозга.

При индолентных лимфомах с известной низкой гликолитической активностью или лимфомах редких гистологических типов с неизвестной гликолитической активностью использование ПЭТ для оценки эффективности лечения возможно, но только при наличии результатов исходного (до начала лечения) ПЭТ-сканирования. Высокая или умеренная интенсивность накопления препарата в опухолевых очагах при ПЭТ до лечения гарантирует точную оценку эффективности лечения по результатам данного метода, тогда как у больных с исходно низким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ дальнейшее использование ПЭТ будет неинформативным. Оценка состояния больных лимфомами с низкой или неизвестной гликолитической активностью проводится на основании данных традиционно используемых методов диагностики.

В соответствии с последними международными рекомендациями у больных лимфомами, активно накапливающими ^{18}F -ФДГ, использование ПЭТ на этапе определения стадии заболевания и для оценки эффективности первичного лечения (химио- или химиолучевой терапии) является «золотым стандартом».

Высокая точность стадирования на основании результатов ПЭТ позволяет определить объем первичного лечения. При использовании стратегии риска-адаптированной терапии у пациентов, включенных в клинические исследования, ранняя и точная оценка ответа на лечение по результатам промежуточной ПЭТ позволяет принять решение о возможности своевременной редукции или необходимости эскалации первоначально запланированной противоопухолевой терапии. В рутинной клинической практике использовать данные промежуточного ПЭТ-сканирования для коррекции лечения не допускается, они могут учитываться только для раннего подтверждения появления ответа на лечение и исключения резистентности к химиотерапии.

После завершения химиотерапии результаты ПЭТ позволяют выделить пациентов с полной ремиссией, у которых лечение может быть завершено, больных с рецидивной активностью заболевания, которым должна проводиться консолидирующая лучевая терапия, а также больных, у которых первичное лечение оказалось неэффективным и требуется интенсификация химиотерапии.

Для оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ используется 5-балльная шкала Deauville, трактовка которой проводится в сравнении с оценкой ПЭТ до лечения, с учетом этапа лечения и в контексте клинических данных:

- 1–2 балла всегда (как в процессе лечения, так и после его завершения) свидетельствуют о полном метаболическом ответе на противоопухолевое лечение и подтверждают его эффективность;
- 4–5 баллов после завершения лечения свидетельствуют о его неэффективности;
- трактовка результатов лечения (4–5 баллов в процессе химиотерапии, а также 3 балла) различная и определяется целым комплексом факторов, указанных выше.

Соблюдение рекомендуемых сроков обследования (не ранее чем через 3 нед., а лучше — через 6–8 нед. после завершения химиотерапии и через 3 мес. после завершения лучевой терапии) позволяет существенно повысить точность ПЭТ-диагностики.

Выполнять ПЭТ при наблюдении за больными в состоянии ремиссии нецелесообразно, исключение могут составлять только пациенты из группы высокого риска, у которых ранняя диагностика рецидива и, как следствие, раннее начало лечения определяют его эффективность.

Необходимо помнить, что одиночные очаги, выявленные при ПЭТ и имеющие принципиальное значение для выбора лечения, должны быть верифицированы другими методами диагностики, включая биопсию с последующим морфоиммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.П. Асланиди.

Сбор и обработка данных: О.В. Мухортова.

Анализ и интерпретация данных: И.П. Асланиди, Т.А. Катунина, И.В. Екаева, М.Г. Шавман, О.В. Мухортова.

Подготовка рукописи: О.В. Мухортова.

Окончательное одобрение рукописи: И.П. Асланиди, О.В. Мухортова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wood K.A., Hoskin P.J., Saunders M.I. Positron Emission Tomography in Oncology: A Review. *Clin. Oncol.* 2007; 19: 237–55.
2. Cheson B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1844–54.
3. Collins C.D. PET in lymphoma. *Cancer Imaging* 2006; 6: S63–S70.
4. Boellaard R., O'Doherty M.J., Weber W.A. et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumor PET imaging: version 1.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 181–200.
5. Weiler-Sagie M., Bushelov O., Epelbaum R. et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: A study of 766 patients. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 25–30.
6. Kostakoglu L., Cheson D. State-of-the-art research on Lymphomas: role of molecular imaging for staging, prognostic evaluation, and treatment response. *Front. Oncol. Cancer Imaging Diagn.* 2013; 3: Article 212.
7. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3059–67.
8. Barrington S.F., Mikhael N.G., Kostakoglu L. et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Interna-

tional Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3048–58.

9. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): A randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 379: 1791–9.

10. Thomson K.J., Kayani I., Ardeshna K. et al. A response-adjusted PET-based transplantation strategy in primary resistant and relapsed Hodgkin lymphoma. *Leukemia.* 2013; 27: 1419–22.

11. Hutchings M. FDG-PET response-adapted therapy: is ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography a safe predictor for a change of therapy? *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2014; 28(1): 87–103.

12. 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): 547.

13. Barrington S.F., Mikhaeel N.G. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? *Br. J. Haematol.* 2014; 164: 315–28.

14. Omur 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: 185–92.

15. Luminari S., Biasoli I., Arcaini L. et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2108–12.

16. Pelosi E., Pregno P., Penna D. et al. Role of whole-body [¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol. Med.* 2008; 113: 578–90.

17. Casulo C., Schoder H., Feeney J. et al. FDG PET in the staging and prognosis of T cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* 2013; 54: 2163–7.

18. Scott A.M., Gunawardana D.H., 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 multi-centre prospective study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36(3): 347–53.

19. Cortes-Romera M., Sabate-Lobera 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.

20. Adams H.J., Kwee T.C., Vermoolen M.A. 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): 2271–8.

21. Castellucci P., Nanni C., Farsad M. et al. Potential pitfalls of ¹⁸F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nuc. Med. Comm.* 2005; 26: 689–94.

22. 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: 195–7.

23. Ansell S.M., Armitage J.O. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87(6): 571–80.

24. Araf S., Montoto S. The use of interim ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET to guide therapy in lymphoma. *Future Oncol.* 2013; 9(6): 807–15.

25. Zinzani P.L., 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: 4–12.

26. 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: 1095–105.

27. 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; Aug 5 [Epub ahead of print].

28. Berthet L., Cochet A., Kanoun S. et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with ¹⁸F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 1244–50.

29. El-Galaly T.C., d'Amore F., Mylam K.J. 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: 4508–14.

30. El-Galaly T.C., Hutchings M., Mylam K.J. 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.* 2014; 55(10): 2349–55.

31. 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.

32. Chen Y.K., Yeh C.L., Tsui C.C. et al. F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis. *Clin. Nucl. Med.* 2011; 36: 553–9.

33. Мухортова О.В., Асланиди И.П., Шурупова И.В. и др. Применение позитронно-эмиссионной томографии для оценки поражения костного мозга у больных злокачественными лимфомами. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2010; 2: 43–52.

[Mukhortova O.V., Aslanidi I.P., Shurupova I.V. et al. Use of positron emission tomography for assessment of bone marrow damage in patients with malignant lymphomas. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2010; 2: 43–52. (In Russ.)]

34. 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: 1330–6.

35. Hutchings M., Barrington S.F. PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *J. Nucl. Med.* 2009; 50: 21S–30S.

36. Dabaja B.S., Phan J., Mawlawi O. et al. Clinical implications of positron emission tomography — negative residual computed tomography masses after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* 2013; 54: 2631–8.

37. Gallamini A., Barrington S., Biggi A. et al. 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): 1107–13.

38. Fuertes S., Setoain X., Lopez-Guillermo A. et al. Interim FDG PET/CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013; 40: 496–504.

39. Bodet-Milin C., Touzeau C., Leux C. et al. Prognostic impact of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 37: 1633–42.

40. 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: 705–11.

41. Lee H., Kim S.K., Kim Y.I. et al. Early Determination of Prognosis by Interim 3'-Deoxy-3'-¹⁸F-Fluorothymidine PET in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *J. Nucl. Med.* 2014; 55(2): 216–22.

42. 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): 2307–14.

43. Lopci E., Zanon L., Chiti A. et al. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39(5): 864–71.

44. 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; 165(1): 112–6.

45. Bodet-Milin C., Eugene T., Gastinne T. FDG-PET in Follicular Lymphoma Management. *J. Oncol.* 2012; Article ID 370272. doi: 10.1155/2012/370272.

46. Sucak G.T., Ozkurt Z.N., Suyani E. et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann. Hematol.* 2011; 90: 1329–36.

47. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S. et al. 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: 683–90.

48. Nols N., Mounier N., Bouazza S. et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim PET-scan combined with IPI is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* 2014; 55: 773–80.

49. Gallamini A., Kostakoglu L. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with lymphoma: a fox hunt? *Haematologica* 2012; 97(6): 797–9.

50. Yoo C., Lee D.H., Kim J.E. et al. Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Ann. Hematol.* 2011; 90: 797–802.

51. Pregno P., Chiappella A., Bello M. et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood.* 2012; 119: 2066–73.

52. 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): 184–90.

53. Terasawa T., Dahabreh I.J., Nihashi T. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2010; 15: 750–9.

54. Sucak G.T., Ozkurt Z.N., Suyani E. et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann. Hematol.* 2011; 90: 1329–36.

55. 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.

56. Bodet-Milin C., Kraeber-Bodere 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): 471–2.