

Прогностическое значение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в ранней оценке эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами

М.М. Ходжибекова, к. м. н., врач-радиолог;

Л.А. Тютин, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе;

Н.А. Костеников, д. м. н., заведующий отделением радиоизотопной позитронной эмиссионной томографии;

Н.В. Ильин, д. м. н., профессор, руководитель отделения лучевой терапии системных заболеваний;

Ю.Н. Виноградова, к. м. н., с. н. с.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»

Министерства здравоохранения РФ,

пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация

Prognostic value of ^{18}F -FDG positron emission tomography in the early evaluation of the efficiency of treatment in patients with non-Hodgkin lymphomas

M.M. Khodzhibekova, MD, PhD, Radiologist;

L.A. Tyutin, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science;

N.A. Kostenikov, MD, PhD, DSc, Head of Department of Radioisotope Positron Emission Tomography;

N.V. Il'in, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Radiation Therapy of Systemic Diseases;

Yu.N. Vinogradova, MD, PhD, Senior Research Associate

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies,

Ministry of Health of the Russian Federation,

poselok Pesochnyy, ul. Leningradskaya, 70, St. Petersburg, 197758, Russian Federation

Цель исследования – определение роли позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ, выполненной после 2–3 циклов химиотерапевтического лечения, в прогнозировании течения заболевания и определении группы больных, требующих более интенсивного лечения.

Материал и методы. Обследован 71 пациент с неходжкинскими лимфомами различных гистологических типов. Позитронная эмиссионная томография проводилась на различных этапах диагностики и первичного лечения больных.

Результаты. После 2–3 циклов полихимиотерапии (ПХТ) у 36 (50,7%) пациентов сохранялись признаки метаболической активности лимфопролиферативного заболевания (ПЭТ-позитивная группа), у 35 (49,3%) больных очаги патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) не определялись (ПЭТ-негативная группа). На протяжении всего периода наблюдения (медиана 405 дней) 29 (82,9%) больных ПЭТ-негативной группы продолжали оставаться в стадии полной ремиссии. У 6 (17,1%) пациентов на отдаленных этапах были выявлены очаги патологической гиперфиксации РФП, свидетельствующие о рецидиве заболевания. Только у 8 больных ПЭТ-позитивной группы отмечался полный метаболический ответ на полученное лечение в конце 1-й линии ПХТ. У остальных больных сохранялась метаболическая активность заболевания. Результаты ПЭТ, проведенной на отдаленных этапах наблюдения, показали, что у 20 (55,6%) пациентов продолжали визуализироваться метаболически активные опухолевые очаги, у 16 (44,4%) больных дальнейшее лечение привело к полной ремиссии.

Заключение. Данные ПЭТ позволили на ранних этапах химиотерапевтического лечения прогнозировать дальнейшее течение заболевания и дифференцировать пациентов, требующих более интенсивного лечения.

Objective: to define the role of ^{18}F -FDG positron emission tomography (PET) performed after 2–3 chemotherapy cycles in the prediction of disease prognosis and to identify a group of patients requiring more intensive treatment.

Material and methods. Seventy-one patients with non-Hodgkin lymphoma of different histological types were examined. PET was carried out at different stages of diagnosis and primary treatment in the patients.

Results. The examinations made after 2–3 polychemotherapy (PCT) cycles indicated that 36 (50.7%) patients continued to have signs of metabolic activity of lymphoproliferative disease (a PET-positive group) and 35 (49.3%) patients were found to have no abnormal tracer accumulation foci (a PET-negative group). Twenty-nine (82.9%) patients from the PET-negative group continued to remain in complete remission throughout the follow-up (the median follow-up was 405 days). At late stages, 6 (17.1%) patients were identified to have abnormal tracer hyperfixation foci that were indicative of disease recurrence. Only 8 patients from the PET-positive group were observed to show a complete metabolic response to treatment at the end of first-line PCT. The metabolic activity of the disease was maintained in the remaining patients. The results of PET conducted at the late stages of the follow-up indicated that metabolically active tumor foci continued to be visualized in 20 (55.6%) patients and further treatment resulted in complete remission in 16 (44.4%) patients.

Conclusion. PET findings could predict the further course of the disease and differentiate more intensive treatment-requiring patients at the early stages of chemotherapy.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ, неходжкинская лимфома, химиотерапевтическое лечение
Index terms: ^{18}F -FDG positron emission tomography, non-Hodgkin lymphoma, chemotherapy

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой разнородную группу злокачественных опухолей, различающихся между собой по гистопатологическому строению, клиническому течению, ответу на терапию и прогнозу. Для лечения НХЛ применяются все виды противоопухолевой терапии – хирургическое лечение, лучевая терапия, гормонотерапия и химиотерапия. Основой плана лечения являются степень злокачественности лимфом и стадия опухолевого поражения. Химиотерапия – основной универсальный метод лечения, применяемый при всех гистологических вариантах, стадиях и локализациях НХЛ. Основной целью полихимиотерапии (ПХТ) 1-й линии является достижение полной ремиссии. Достижение полной ремиссии, в свою очередь, ассоциируется с длительной безрецидивной выживаемостью. Наступление же частичной ремиссии является признаком плохого прогноза заболевания и требует коррекции лечебной тактики, а также регулярного наблюдения за пациентом [1, 2].

Известно, что дифференциация активной опухолевой и фиброзной ткани является актуальной и часто сложной задачей. С помощью лучевых методов диагностики, в частности рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) во многих случаях не удается отличить активные опухолевые узлы от фиброзной ткани, тем более что приблизительно у 60% пациентов отмечается наличие остаточной опухолевой ткани после получения полихимиотерапевтического лечения 1-й линии [3–5].

Первым методом метаболической визуализации для оценки остаточной опухолевой ткани у больных лимфомами была сцинтиграфия с ⁶⁷Ga-цитратом. Однако основными ограничениями данного метода радиоизотопной диагностики являются низкая разрешающая способность даже при условии получения то-

мографических срезов интересующей анатомической области, низкие показатели чувствительности и специфичности, затрудненная визуализация опухолевых очагов, локализующихся ниже уровня диафрагмы в связи с физиологической гиперфиксацией радиофармпрепарата (РФП) в печени, селезенке и кишечнике [6].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁸F-ФДГ в настоящее время является основным методом метаболической визуализации и успешно применяется в стадировании и оценке эффективности лечения различных онкологических заболеваний, в том числе злокачественных лимфом [7–11]. По сравнению с сцинтиграфией с ⁶⁷Ga-цитратом ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике лимфопрлиферативных заболеваний [12–15]. Благодаря усовершенствованию позитронных эмиссионных томографов разрешающая способность метода достигает 2 мм, что значительно упрощает интерпретацию ПЭТ-изображений. Известно, что ¹⁸F-ФДГ – ультракороткоживущий радионуклид с периодом полураспада 109 мин, что позволяет сократить время исследования и уменьшить радиационную нагрузку на больного.

Основным достоинством ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ является возможность получить изображение всего тела и провести количест-

венный анализ метаболизма в патологических очагах с использованием показателя стандартизованного уровня захвата, оценить состояние лимфатических узлов практически всех анатомических областей с одновременным анализом состояния экстралимфатических органов. Таким образом, при помощи позитронной томографии уже на ранних этапах имеется принципиальная возможность изучить метаболические изменения, происходящие в опухоли и объективно отображающие ее ответ на проведенное лечение. Однако до настоящего времени крупных исследований в этом направлении не проводилось.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение возможностей позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸F-ФДГ в определении реакции опухоли на полученное лечение и на этой основе выделение двух групп пациентов – с благоприятным прогнозом и больных с высоким возможным рецидива заболевания, требующих перехода на более интенсивное химиотерапевтическое лечение.

Материал и методы

Обследован 71 пациент (51 женщина и 20 мужчин) в возрасте от 21 года до 79 лет с неходжкинской лимфомой различных гистологических типов (см. таблицу).

Большинство обследованных больных получили химиотерапевтическое лечение по схемам

Распределение обследованных больных по гистологическим типам НХЛ

Гистологический тип лимфомы	Число больных	
	абс.	%
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	39	54,9
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны	9	12,7
Медиастиальная крупноклеточная В-клеточная лимфома	6	8,45
Фолликулярная лимфома Gr1-2	5	7,0
Фолликулярная лимфома Gr3	4	5,6
Лимфома Беркитта	2	2,8
Анапластическая крупноклеточная лимфома	1	1,4
Лимфома зоны мантии	1	1,4
Лимфома плазмочитарная лимфома	1	1,4
Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома	1	1,4
НХЛ подкожной клетчатки	1	1,4
Хронический В-клеточный лимфолейкоз	1	1,4

СНОР (доксорубин + винкристин + преднизолон + циклофосфамид) и R-СНОР (схема СНОР + мабтера) в зависимости от стадии заболевания и агрессивности НХЛ.

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выполнялась до начала лечения, после 2–3 цикла полихимиотерапии, после окончания 1-й линии ПХТ и на различных этапах в отдаленные периоды наблюдения (от 46 до 2292 дней). Исследование проводили натощак, с предварительным измерением уровня глюкозы в крови. Внутривенно пациентам вводили от 370 до 555 МБк ^{18}F -ФДГ. Регистрацию данных начинали через 60–90 мин после введения РФП. Сканирование проводили от орбитометальной линии до верхней трети бедра. Изображения ПЭТ оценивались визуально и полуколичественно. В автоматическом режиме рассчитывался показатель стандартизованного накопления ^{18}F -ФДГ (standardized uptake value, SUV) для каждой исследуемой области.

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы MedCalc. Выживаемость определяли по методу Каплана–Мейера. Результат считали достоверным при $p < 0,05$. С целью сравнения кривых выживаемости между исследуемыми группами применяли тест логарифмического рангового критерия (log-rank test).

Результаты и обсуждение

По результатам позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ, проведенной у 71 больного НХЛ после 1-й линии химиотерапевтического лечения, очагов патологического накопления РФП у 43 (60,6%) пациентов не выявлено, что свидетельствовало о полном метаболическом ответе лимфопролиферативного заболевания на полученную терапию. При этом у 35 (81,4%) больных данной группы отдаленные результаты с медианой периода наблюдения 434 дня (диапазон от 46 до 2292 дней) свидетельствовали о сохранении противоопу-

холевого эффекта. Однако у оставшихся 8 (18,6%) пациентов был зафиксирован рецидив заболевания. Также по результатам ПЭТ после 1-й линии ПХТ были выявлены 28 (39,4%) больных, у которых сохранялись очаги патологической гиперфиксации РФП в проекции ранее визуализируемых опухолевых очагов. При этом у 15 (53,6%) больных имелись признаки прогрессирования или стабилизации заболевания, а у 13 (46,4%) определялся частичный метаболический регресс, проявляющийся снижением уровня метаболической активности в патологических очагах более чем на 25% или уменьшением количества опухолевых очагов. При длительных наблюдениях за больными с признаками прогрессирования и частичного регресса заболевания было отмечено, что только у 10 (35,7%) пациентов был достигнут полный противоопухолевый эффект по результатам ПЭТ. При этом 7 из них ранее имели признаки частичного регресса опухолевого поражения.

Результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, выполненной на ранних этапах, в промежутке между циклами (после 2–3 цикла) химиотерапевтического лечения, показали, что 36 (50,7%) пациентов из 71 обследованного имели признаки метаболической активности лимфопролиферативного заболевания – ПЭТ-позитивная группа. У 35 (49,3%) пациентов очаги патологического накопления РФП уже на раннем этапе лечения не определялись – ПЭТ-негативная группа.

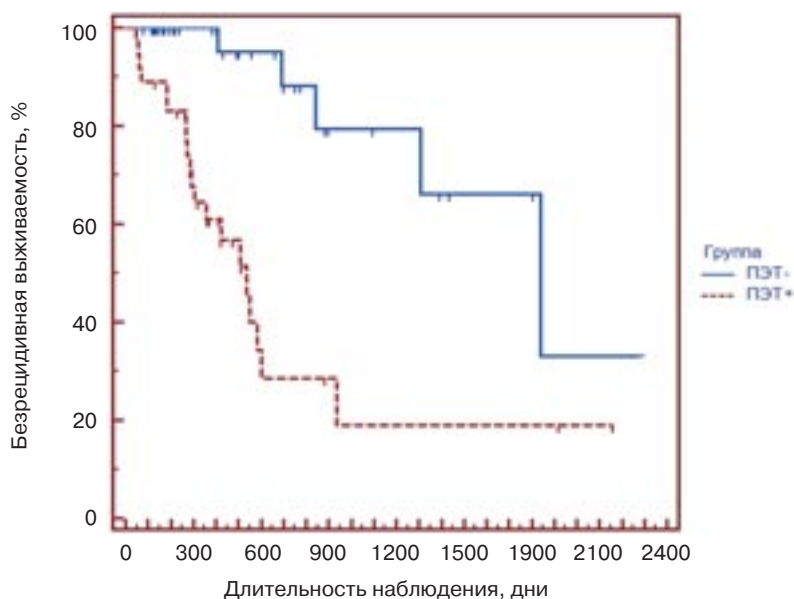
При анализе отдаленных результатов лечения больных ПЭТ-негативной группы обнаружено, что 29 (82,9%) больных оставались в стадии полной ремиссии на протяжении всего периода наблюдения (медиана периода наблюдения составила 405 дней, диапазон от 78 до 2292 дней). Таким образом, уже после 2–3 цикла ПХТ все эти пациенты, пребывающие в длительной ремиссии по результатам ПЭТ, не имели

очагов патологического накопления РФП. Тогда как у 6 (17,1%) пациентов данной группы, имеющих полный ответ на противоопухолевую терапию как на ранних этапах ПХТ, так и по ее окончании, вновь были выявлены очаги патологической гиперфиксации РФП, свидетельствующие о рецидиве заболевания.

Анализ результатов позитронной эмиссионной томографии ПЭТ-позитивной группы больных показал, что только у 8 пациентов из 36 отмечался полный метаболический ответ на полученное лечение в конце 1-й линии ПХТ. У остальных 28 человек сохранялась метаболическая активность заболевания. При этом у 15 пациентов отмечены признаки прогрессирования заболевания, у 13 – зафиксирован частичный метаболический регресс. Результаты ПЭТ, проведенной на отдаленных этапах наблюдения (медиана периода наблюдения составила 585 дней, диапазон от 46 до 2160 дней) за больными данной группы, показали, что у 20 (55,6%) из них продолжали визуализироваться метаболически активные опухолевые очаги, которые у 12 пациентов свидетельствовали о прогрессировании заболевания. У 16 (44,4%) пациентов дальнейшее лечение привело к полной ремиссии.

Оценка выживаемости по методу Каплана–Мейера также подтвердила отрицательную тенденцию в ПЭТ-позитивной группе. Сравнение средних показателей безрецидивной выживаемости в ПЭТ-негативной и ПЭТ-позитивной группах показало, что медиана выживаемости у больных ПЭТ-позитивной группы была почти в 3,5 раза короче, чем у больных ПЭТ-негативной группы, – 537 и 1841 день соответственно. Также при помощи метода Каплана–Мейера нами были получены кривые выживаемости двух исследуемых групп (см. рисунок).

Сравнение кривых выживаемости при помощи логарифмиче-



Кривые выживаемости больных НХЛ в соответствии с данными ПЭТ после 2–3 цикла ПХТ.

ского рангового критерия позволило выявить статистически значимую связь между результатами ПЭТ и безрецидивной выживаемостью ($p=0,0002$). При этом 2-летняя безрецидивная выживаемость больных НХЛ ПЭТ-негативной группы составила 83,8%, а ПЭТ-позитивной группы – 25,15%.

Заключение

Результаты проведенного исследования показывают, что позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ уже на ранних этапах химиотерапевтического лечения позволяет классифицировать группы пациентов с хорошим ответом на терапию и больных, резистентных к выбранной тактике лечения. Наличие метаболической активности заболевания после 2–3 циклов полихимиотерапии свидетельствует о высоком риске рецидива и является основанием для проведения более агрессивной терапии. Таким образом, наличие или отсутствие метаболически активных опухолевых очагов после 2–3 цикла ПХТ является надежным прогностическим фактором течения заболевания и выживаемости больных.

Литература/References

1. Lymphoma 2000. The first international symposium on biology and treatment of aggressive lymphomas. The stagnation seems to be over. *Ann. Hematol.* 2001; 80 (Suppl. 3): B1-B2.
2. Coiffier B. How to interpret the radiological abnormalities that persist after treatment in non-Hodgkin's lymphoma patients? *Ann. Oncol.* 1999; 10 (10): 1141.
3. Coiffier B., Gisselbrecht C., Vose J.M., Tilly H., Herbrecht R., Bosly A. et al. Prognostic factors in aggressive malignant lymphomas: description and validation of prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9 (2): 211–9.
4. Rankin S.C. Assessment of response to therapy using conventional imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30 (1): 56–64.
5. Hill M., Cunningham D., MacVicar D., Roldan A., Husband J., McCready R. et al. Role of magnetic resonance imaging in predicting relapse in residual masses after treatment of lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11(11): 2273–8.
6. Even-Sapir E., Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30 (1): 65–81.
7. Kostakoglu L., Goldsmith S.J. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27 (10): 1564–78.
8. Karam M., Novak L., Cyriac J., Ameera A., Tipu N., Nugent F. Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer.* 2006; 107 (1): 175–83.
9. Kostakoglu L., Coleman M., Leonard J.P., Kuji I., Zoe H., Stanley J.G. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J. Nucl. Med.* 2002; 43 (8): 1018–27.
10. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F., Belhocine T., Hustinx R., Rigo P. et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 2003; 14 (1): 123–30.
11. Jerusalem G., Warland V., Najjar F., Paulus P., Fassotte M.F., Fillet G. et al. Whole-body ^{18}F -FDG PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl. Med. Comm.* 1999; 20 (1): 13–20.
12. Friedberg J.W., Fischman A., Neuberger D., Kim H., Takvorian T., Andrea K. et al. FDG-PET is superior to gallium scintigraphy in staging and more sensitive in the follow-up of patients with de novo Hodgkin lymphoma: a blinded comparison. *Leuk. Lymphoma.* 2004; 45 (1): 85–92.
13. Wirth A., Seymour J.F., Hicks R.J., Ware R., Fisher R., Prince M. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Med.* 2002; 4 (112): 262–8.
14. Tsukamoto N., Kojima M., Hasegawa M., Oriuchi N., Matsushima T., Yokohama A. et al. The usefulness of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET) and a comparison of ^{18}F -FDG-PET with ^{67}Ga scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer.* 2007; 110 (3): 652–9.
15. Kostakoglu L., Leonard J.P., Kuji I., Coleman M., Vallabhajosula Sh., Stanley J.G. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and ^{67}Ga scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer.* 2002; 94 (4): 879–88.

Поступила 13.03.2014