

DOI: 10.12737/article_5c0b8d72a8bb98.40545646

**В.И. Чернов^{1,2}, Е.А. Дудникова¹, В.Е. Гольдберг¹, Т.Л. Кравчук¹, А.В. Данилова¹, Р.В. Зельчан¹,
А.А. Медведева¹, И.Г. Синилкин¹, О.Д. Брагина¹, Н.О. Попова¹, А.В. Гольдберг¹**

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1. Национальный исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск. E-mail: chernov@tnimc.ru;
2. Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

В.И. Чернов – зам. директора, зав.отделением, д.м.н., проф.; Е.А. Дудникова – м.н.с.; В.Е. Гольдберг – зам. директора, зав. отделением, д.м.н., проф.; Т.Л. Кравчук – врач-гематолог, к.м.н.; А.В. Данилова – врач-гематолог; Р.В. Зельчан – врач-радиолог, к.м.н.; А.А. Медведева – с.н.с., к.м.н.; И.Г. Синилкин – с.н.с., к.м.н.; О.Д. Брагина – м.н.с., к.м.н.; Н.О. Попова – с.н.с., к.м.н.; А.В. Гольдберг – м.н.с.

Реферат

В настоящее время ПЭТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ входят в стандарты диагностики и мониторинга лимфопрولیферативных заболеваний. Для большинства лимфом характерно повышение метаболической активности и, как следствие этого, усиленная аккумуляция ¹⁸F-ФДГ. Применение ПЭТ/КТ позволяет уточнить стадию заболевания у 10–30 % пациентов, при этом чаще выявляются дополнительные опухолевые очаги, характерные для более распространенных стадий лимфом, что, в свою очередь, оказывает влияние на выбор тактики лечения и прогноз заболевания. Метод ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ обладает преимуществом перед другими методами лучевой диагностики при выявлении поражений костного мозга у больных лимфомами. Показано, что ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, выполненная на ранних этапах проведения химиотерапии, позволяет дифференцировать пациентов с благоприятным течением лимфомы, которым достаточно проведение стандартной терапии, и больных высокого риска, которым требуется более интенсивное лечение с применением высокодозных режимов химиотерапии.

После завершения стандартной программной терапии у более чем 60 % пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и 40 % с агрессивными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) обнаруживается остаточная опухолевая масса, содержащая некротическую и/или фиброзную ткань и опухолевые клетки. Согласно литературным данным, ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ позволяет выявлять остаточный опухолевый объем как стойкое повышение метаболической активности у 30–64 % таких пациентов. При этом у 62–100 % пациентов с гиперметаболическими очагами наблюдается рецидив после первой линии химиотерапии. Выявление пациентов с частичным ответом на химиотерапию говорит о необходимости продолжения лечения.

На сегодняшний день ведутся разработки новых РФП для диагностики лимфом и оценки эффективности терапии. К таким перспективным РФП относится меченный фтором-18 фтортимидин, который отражает пролиферативную активность лимфомы и ⁶⁸Ga-СХСР4 тропный к хемокиновому пептиду СХСР4.

Ключевые слова: лимфопрولیферативные заболевания, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, ПЭТ/КТ, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, ¹⁸F-фтортимидин, ⁶⁸Ga-СХСР4

Поступила: 27.06.2018. Принята к публикации: 01.11.2018

Введение

Ежегодно в РФ регистрируется более 13 тыс. случаев злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани, при этом за последние десять лет количество заболевших увеличилось на 20 % [1]. В структуре онкологической заболеваемости эта патология занимает 8-е ранговое место и составляет 4,8 %, уступая злокачественным новообразованиям кожи, молочной железы, легких, кишечника, предстательной железы и желудка. Наиболее часто среди лимфопрولیферативных заболеваний встречаются «агрессивные» лимфома Ходжкина (ЛХ) и В-диффузно крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), составляя 30 и 21–28 % от всех лимфом соответственно [2].

ПЭТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ

До начала 2000-х гг. диагностика и стадирование лимфом основывались на результатах клинического исследования, данных КТ и биопсии [3]. При этом следует отметить, что диагностические возможности КТ ограничены при визуализации лимфатических узлов нормальных размеров, а также при наличии диффузного поражения печени, селезенки и костного мозга [2, 4]. Множество исследований показали убедительное превосходство ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ по сравнению с вы-

полненных изолированно ПЭТ или КТ с контрастированием в диагностике и стадировании лимфопрولیферативных заболеваний [4–6]. Применение ПЭТ/КТ позволяет уточнить стадию заболевания у 10–30 % пациентов, при этом чаще выявляются дополнительные опухолевые очаги, характерные для более распространенных стадий лимфом, что, в свою очередь, оказывает влияние на выбор тактики лечения и прогноз заболевания [7].

Для большинства лимфом характерно повышение метаболической активности и, как следствие этого, – усиленная аккумуляция ¹⁸F-ФДГ. По данным метаанализа 766 пациентов, в 100 % случаев ЛХ и у 97 % больных ДВКЛ отмечалось повышенное накопление ¹⁸F-ФДГ при использовании метода ПЭТ/КТ [8].

Следует отметить, что при ЛХ неопластические клетки Ходжкина и Березовского–Рида–Штернберга составляют от 0,1 до 10 % клеточного инфильтрата, который преимущественно представлен лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами, плазматическими клетками и фибробластами в различных пропорциях [8]. Редким исключением является гистологический вариант лимфоидного истощения, встречающийся менее чем в 1 % случаев ЛХ, при которой в лимфоцитарном инфильтрате преобладают неопластические клетки [8]. Таким образом, при лим-

фомах, как и при воспалении, ^{18}F -ФДГ накапливается в активированных лимфоцитах, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитах, гистиоцитах и плазматических клетках.

В исследовании Swerdlow S.H. et al была изучена экспрессия белка-переносчика глюкозы 1 типа (GLUT_1), участвующего в прохождении ^{18}F -ФДГ через клеточную мембрану [9]. Было показано, что в 49 % неопластических клеток Ходжкина и Березовского-Рида-Штернберга отмечалась повышенная экспрессия GLUT_1 , однако авторы не выявили корреляционной связи между указанной экспрессией и уровнем аккумуляции ^{18}F -ФДГ в опухолевых клетках [9]. При этом гиперэкспрессия GLUT_1 наблюдалась также в реактивных В-клетках герминальных центров и гиперпластических фолликулах, что также подтверждает гипотезу о том, что клетки воспаления вносят значительный вклад в захват ^{18}F -ФДГ при ЛХ [9]. В исследовании Armitage J.O. et al сравнивалась экспрессия транспортных белков GLUT_1 и GLUT_3 с уровнем поглощения ^{18}F -ФДГ у 31 пациента с ЛХ и НХЛ. Было показано, что хотя во всех случаях наблюдалась гиперэкспрессия GLUT_1 и GLUT_3 , только уровень GLUT_1 коррелировал с аккумуляцией ^{18}F -ФДГ в опухоли [10]. При этом в 52 % случаев только неопухолевые клетки обладали выраженной экспрессией GLUT_1 или GLUT_3 , что также свидетельствует о важной роли реактивного инфильтрата в метаболической визуализации лимфом.

Клеточный состав фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы из клеток мантии (ЛКМ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) и лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ) обычно характеризуется преобладанием неопластических лимфоидных клеток над клетками воспаления [8]. Исключением является довольно редкая (10 % от всех случаев ДВКЛ) первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома, для которой характерно небольшое количество рассеянных крупных неопластических В-клеток на фоне Т-клеток и гистиоцитов [11]. Активная аккумуляция ^{18}F -ФДГ обычно наблюдается при лимфоме Беркитта, ФЛ, ЛКМ и лимфомах Т-клеточного происхождения (Т-клеточная лимфома и анапластическая Т-крупноклеточная лимфома). Диагностическая значимость ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при кожных лимфомах, ЛКМ и экстранодальной лимфоме маргинальной зоны существенно ниже, поскольку частота встречаемости метаболически активных опухолей в этих случаях, по данным разных авторов, колеблется от 50 до 83 % [8, 10].

Определение стадии у больных лимфомами осуществляется в соответствии с классификацией Ann Arbor (1971 г.) в модификации Cotswold, которая условно выделяет ограниченную (I и II) и распространенную (III и IV) группы [5]. Для установления стадии имеют значение поражение одной или нескольких лимфатических зон, экстралимфатического органа или ткани и их расположение по отношению к диафрагме [12]. От объема опухоли зависит установление стадии лимфопролиферативного заболевания и правильный выбор

тактики лечения. В диагнозе должны учитываться распространенность процесса, морфологическая верификация и ряд различных прогностических факторов. Большой объем опухоли является отрицательным прогностическим фактором на ранних стадиях ЛХ и ДВКЛ [13]. В настоящее время классификация Ann Arbor включает большинство показателей, имеющих прогностическое значение [14]. Тем не менее, методы визуализации остаются актуальными для определения групп риска пациентов с лимфомами и играют важную роль для выбора наилучшей тактики лечения, а также для оценки терапевтического эффекта.

Согласно рекомендациям Международного проекта по гармонизации (International Harmonization Project), ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ следует выполнять перед началом лечения метаболически активных и потенциально излечимых лимфом (например, ДВКЛ и ЛХ), с целью уточнения стадии заболевания [15]. При этом помимо визуальной оценки изображений ПЭТ и ПЭТ/КТ, оптимальным считается вычисление SUV. Для ПЭТ-семиотики агрессивных лимфом типичным считается наличие очагов повышения метаболической активности в лимфатических узлах и/или экстранодальных участках, в сочетании с диффузным увеличением поглощением ^{18}F -ФДГ в селезенке, печени или костном мозге [15]. Следует отметить, что анализ КТ-изображений позволяет снизить число диагностических ошибок при сомнительных результатах ПЭТ, дает возможность точно определить размеры очагов поражения и оценить их изменения в ответ на лечение. В ряде случаев ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ применяют с целью определения наилучшего места для выполнения биопсии [15].

В связи с высоким физиологическим накоплением ^{18}F -ФДГ в сером веществе головного мозга, ПЭТ не используют для диагностики лимфом центральной нервной системы [5]. Методом выбора в этой клинической ситуации считается МРТ. Кроме того, не доказана клиническая эффективность применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при индолентных лимфомах (например, ФЛ) и лимфопротеративных заболеваниях с невысокой частотой встречаемости метаболически активных опухолей: лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), хронического лимфоцитарного лейкоза а(ХЛЛ), лимфоцитоплазматической лимфомы (макроглобулинемия Вальденстрема) и грибковидного микоза [5].

Метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает преимуществом перед КТ и остеосцинтиграфией с фосфатными комплексами в выявлении поражений костного мозга при лимфопротеративных заболеваниях [16]. Дело в том, что КТ позволяет визуализировать такие патологические изменения лишь при наличии деструкции костной ткани. Аккумуляция ^{18}F -ФДГ дает возможность выявлять истинную метаболическую активность костного мозга, а анатомическая визуализация с помощью КТ позволяет исключить ложноположительный захват РФП, связанный с биопсией. В метаанализе Adams H.J. et al на основании исследования 955 пациентов с впервые установленным диагнозом ЛХ была

показана высокая чувствительность 96,9 % и специфичность 99,7 % при выявлении поражения костного мозга с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [17]. В аналогичном метаанализе, включающем 654 больных с ДВКЛ, было установлено, что чувствительность и специфичность метода в диагностике изменений костного мозга составили 88,7 и 99,8 % соответственно [18]. В метаанализе, проведенном Wu C.M. et al. у пациентов с ЛХ и НХЛ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показала чувствительность 91,6 % и специфичность 90,3 % при выявлении поражения костного мозга до начала терапии [19]. Также в данной работе было продемонстрировано преимущество ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ по сравнению с МРТ и самостоятельной ПЭТ с ^{18}F -ФДГ.

Поражение костного мозга является одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз заболевания и тактику лечения у пациентов с лимфомой, и чаще встречается при индолентных НХЛ и ЛКМ (20–30 %) по сравнению с ЛХ (<10 %) или ДВКЛ (11–17 %) [18, 19]. На ранних стадиях у пациентов с ЛХ и ДВКЛ с отрицательными результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ поражение костного мозга встречается редко, поэтому указанное исследование может явиться альтернативой биопсии костного мозга при данных заболеваниях [20, 21]. Сказанное в полной мере справедливо и для распространенных стадий ЛХ [22, 23], в то же время ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не позволяет заменить биопсию при распространенных стадиях ДВКЛ из-за высокой частоты (10–20 %) ложноотрицательных результатов при диффузном поражении костного мозга [19, 22, 24]. Следовательно, у пациентов с распространенной стадией ДВКЛ и отрицательными результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показана биопсия костного мозга для исключения его поражения и выбора оптимальной тактики лечения [19, 22]. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении диффузного поражения костного мозга при индолентных НХЛ невысока и составляет около 50 %, поэтому биопсия костного мозга с последующей иммуногистохимией и проточной цитометрией остается «золотым стандартом» диагностики этой патологии [5]. Литературные данные свидетельствуют о том, что сходный диагностический алгоритм следует применять и при лимфомах из клеток мантийной зоны [5].

Важно помнить о том, что диффузная гиперметаболическая активность костного мозга часто является последствием предшествующей химиотерапии и не должна приниматься за проявление лимфопролиферативного заболевания [5]. Кроме того, метаболическую активность костного мозга повышает введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), поэтому чтобы свести к минимуму риск получения ложноположительных результатов, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ следует проводить не ранее чем через 4–6 нед после терапии ГКСФ. Таким образом, для корректной интерпретации результатов исследования врач-радиолог должен тщательно проанализировать историю болезни и терапию, полученную пациентом.

После завершения терапии лимфопролиферативных заболеваний у более чем 60 % пациентов с ЛХ и

40 % с агрессивными НХЛ обнаруживается остаточная опухолевая масса, содержащая некротическую и/или фиброзную ткань и остаточные опухолевые клетки [25]. Согласно литературным данным, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявлять остаточный опухолевый объем как стойкое повышение метаболической активности у 30–64 % таких пациентов [25]. При этом у 62–100 % пациентов с гиперметаболическими очагами наблюдается рецидив после первой линии химиотерапии [26]. Выявление пациентов с частичным ответом на химиотерапию говорит о необходимости продолжения лечения. В то же время, пациентам, которым выполняется «терапия спасения» (индукционная терапия второй линии), рекомендуется проведение биопсии для подтверждения результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [26].

Согласно рекомендациям Интернациональной рабочей группы (International Working Group), ПЭТ с ^{18}F -ФДГ обладает преимуществом перед КТ в оценке остаточного опухолевого объема при неподтвержденной полной ремиссии после проведения химиотерапии [27]. По данным мета-анализа Zijlstra J.M. et al, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при исследовании остаточного объема при ЛХ составляет 84 и 90 % соответственно, а для НХЛ эти показатели соответственно равняются 72 и 100 % [28]. Эти данные показывают, что отрицательные результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после проведенного лечения не исключают наличия минимального остаточного опухолевого процесса. По данным длительного наблюдения за пациентами, рецидив заболевания происходит у 16–25 % пациентов с полным метаболическим ответом на терапию [29]. Учитывая тот факт, что у 80 % пациентов рецидив происходит во вновь выявленном очаге, ПЭТ/КТ следует выполнять в режиме whole body (сканирование всего тела) [29].

Причиной ложноположительных результатов ПЭТ/КТ могут явиться состояния, которые не связаны с лимфопролиферативными процессами, но также сопровождаются повышенной метаболической активностью (воспаление, реактивная гиперплазия тимуса, гистиоцитарная инфильтрация, локальные и системные инфекции, введение ГКСФ, лучевая терапия, хирургические вмешательства и др.). Важно помнить о том, что ПЭТ/КТ следует выполнять не ранее чем через 4–6 нед после проведенного лечения, чтобы в процессе интерпретации исследования избежать ложноположительных и ложноотрицательных результатов [30].

Как правило, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не используют для регулярных контрольных обследований пациентов в динамике. Это связано с высокой вероятностью получения ложноположительных результатов (более 20 %), и, как следствие этого, – с ненужными обследованиями, дополнительным облучением больного и выполнением инвазивных процедур, включая биопсии, что, в свою очередь, повышает стоимость динамического наблюдения и вызывает психологический дискомфорт пациентов [31]. Несмотря на то, что теоретически такие регулярные исследования могут позволить обнаружить возникновение раннего рецидива у небольшой

группы пациентов, в клинической практике это не нашло подтверждения [32].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)), использование КТ предпочтительно для оценки эффективности терапии лимфопролиферативных заболеваний в случаях низкой метаболической активности лимфом или при отсутствии возможности выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [13, 33]. В основу современных рекомендаций анализа ПЭТ-изображений с ^{18}F -ФДГ у пациентов с ЛХ и ДВКЛ легли критерий Deauville (5-балльная шкала для визуального анализа) [5]. При этом для сравнения аккумуляции ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах используется пул крови средостения и печени. Критерий Deauville широко применяется в клинической практике для предсказания ответа на лечение (промежуточная ПЭТ с ^{18}F -ФДГ) и для определения метаболической активности остаточной опухолевой ткани после завершения терапии [34]. По данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выделяют 4 категории ответа у пациентов с лимфомой: полный метаболический ответ, частичный метаболический ответ, стабилизация и прогрессирование заболевания [5].

При лимфомах метаболическая активность опухоли изменяется довольно быстро после начала лечения, еще до того, как обнаруживается изменение размера опухоли [35]. Во многих исследованиях показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненная на ранних этапах проведения химиотерапии (промежуточная ПЭТ с ^{18}F -ФДГ), позволяет предсказать эффективность лечения. В свою очередь, такая стратификация пациентов дает возможность персонализировать стратегию лечения и положительно влияет на исход заболевания [36]. У пациентов с лимфомой промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обычно проводится после завершения от одного до четырех (чаще двух) курсов химиотерапии из шести – восьми запланированных циклов лечения. Промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет дифференцировать пациентов с благоприятным течением лимфомы, которым достаточно выполнения стандартной терапии, и больных высокого риска, которым требуется более интенсивное лечение с применением высокодозных режимов химиотерапии. Метод хорошо зарекомендовал себя в определении чувствительности опухолевой ткани к химиотерапии, особенно у пациентов с распространенной стадией заболевания и неблагоприятным вариантом течения лимфопролиферативного процесса, которым показана дополнительная лучевая терапия. Кроме того, у больных низкого риска промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет уменьшить побочные эффекты и избыточную токсичность, связанную с лечением, давая возможность выбрать наиболее щадящие протоколы и сократить количество курсов. Согласно рекомендациям ESMO, у пациентов с ЛХ промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ уже после проведения 1–2 циклов химиотерапии позволяет выделить группу с высокой вероятностью достижения полного метаболического ответа после завершения лечения и отсутствием показаний к консолидирую-

щей лучевой терапии [36, 37]. На последующих этапах лечения указанный метод применяется с целью выявления пациентов, нуждающихся в изменении режима химиотерапии.

Согласно исследованию Radford J. et al. [36], выполненном на основе анализа результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у 602 пациентов с ранней стадией ЛХ, получавших химиотерапию по схеме ABVD, было показано, что если после проведения 3 курсов не выявляется метаболическая активность в опухолевых очагах, то в дальнейшей лучевой терапии нет необходимости, при этом показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) остается неизменным. Ретроспективное исследование 260 пациентов с ЛХ, получавших терапию в режиме ABVD, подтвердило прогностическую роль промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с использованием критериев Deauville для прогнозирования ответа на лечение [38]. Наблюдение за больными с распространенной стадией ЛХ показало, что полный метаболический ответ опухоли после двух циклов химиотерапии по схеме ABVD имеет высокие уровни отрицательной прогностической значимости (ОПЗ) (94 %) и положительной прогностической значимости (ППЗ) (73 %) при предсказании 3-летней ВБП [39]. Сходные данные были представлены в статье Markova J. et al, в которой анализ результатов промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных с распространенными стадиями ЛХ после проведения 4 курсов химиотерапии по программе BEACOPP продемонстрировал, что полный метаболический ответ при прогнозировании 4-летней ВБП характеризуется уровнями ОПЗ и ППЗ 98 и 96 % соответственно [40]. Помимо высокого прогностического значения для оценки ВБП, промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может использоваться для определения показаний к проведению консолидирующей лучевой терапии [42]. В нескольких исследованиях было показано, что больные ЛХ с медленным уменьшением опухолевого объема в ответ на лечение имеют более высокий риск прогрессирования заболевания или рецидива [5].

Комбинация химиотерапии с ритуксимабом (анти-CD20 моноклональные антитела) значительно улучшила клинический исход заболевания у больных с НХЛ [43]. У молодых и пожилых пациентов с благоприятным вариантом течения ДВКЛ (низкий и промежуточный риск в соответствии со скорректированным по возрасту Международным прогностическим индексом (age-adjusted International Prognostic Index)) доказана высокая эффективность химиотерапии первой линии R-CHOP с ритуксимабом. Метаанализ Zhu Y. et al подтвердил прогностическую ценность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с ДВКЛ, получавших химиотерапию по программе R-CHOP [44]. В частности, было показано, что промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может успешно использоваться для раннего выявления неэффективности терапии у пациентов и назначения им альтернативного лечения, например, высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией костного мозга [44]. При агрессивных формах НХЛ ПЭТ с ^{18}F -ФДГ показала высокие уровни ОПЗ (80–100 %) и

ПЭТ (50–100 %) для прогнозирования исхода заболевания [45]. Тем не менее, остается не доказанным влияние смены режимов химиотерапии на прогноз лимфомы, основанный на результатах промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Остается дискуссионным вопрос об использовании количественного параметра SUV для определения эффективности лечения вместо или в дополнение к визуальному анализу изображения [30]. Такой подход требует дальнейшей стандартизации методологии ПЭТ. В частности, необходимо определить пороговое значение уменьшения SUV опухоли, которое могло бы предсказать эффективность терапии. Такое пороговое значение SUV, в свою очередь, может зависеть от типа заболевания, времени визуализации после терапии и режима лечения.

Определенные виды лимфом, такие как ФЛ, ЛМЗ и хронический лимфолейкоз, со временем могут прогрессировать и трансформироваться в ДВКЛ с сопутствующим увеличением скорости пролиферации клеток. Было показано, что клетки агрессивной лимфомы имеют более высокую скорость пролиферации и гликолиза по сравнению с индолентными подтипами, что приводит к более высокому уровню поглощения ^{18}F -ФДГ [46]. Кроме того, оказалось, что количественный уровень аккумуляции ^{18}F -ФДГ (SUV) коррелирует с пролиферативным индексом (Ki-67) как в пораженных лимфатических узлах, так и экстранодально у пациентов с НХЛ [47]. Трансформация обычно происходит в 5–10 % случаев индолентной лимфомы, что сопровождается увеличением метаболической активности опухоли. В клинической практике рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при постановке диагноза для того, чтобы иметь возможность оценить динамику изменения метаболической активности при подозрении на агрессивную трансформацию индолентной лимфомы [48]. Ряд авторов указывает на то, что SUV, равный 14 и выше, свидетельствует о наличии злокачественной трансформации и является показанием для проведения биопсии с целью верификации диагноза [10].

ПЭТ/КТ с другими радиофармпрепаратами

В настоящее время разработан ряд позитронно-излучающих радиофармпрепаратов, показавших свою эффективность для диагностики лимфом и оценки эффективности терапии. Одним из таких перспективных РФП стал меченный фтором-18 фтортимидин (^{18}F -ФЛТ). Поскольку тимидин непосредственно участвует в синтезе ДНК, аккумуляция ^{18}F -ФЛТ отражает пролиферативную активность опухоли, а уровень его поглощения клетками хорошо коррелирует с экспрессией Ki-67 [49]. В работе Wang R. M. et al было показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЛТ превосходит КТ в диагностике и стадировании ДВКЛ [50]. При исследовании с этим РФП реже встречаются ложноположительные результаты. Кроме того, метод позволяет выявлять раннюю трансформацию относительно доброкачественных лимфом в агрессивные формы и дифференцировать

индолентные и агрессивные лимфопрлиферативные заболевания [51].

Основной нишей применения ^{18}F -ФЛТ является ранняя оценка терапевтического эффекта. В большей степени это касается современных таргетных препаратов (например, ритуксимаб), обладающих цитостатическим механизмом действия [51]. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЛТ хорошо зарекомендовала себя в выявлении потенциально не восприимчивых к терапии R-СНОР агрессивных В-клеточных НХЛ, которые характеризуются высоким коэффициентом поглощения ^{18}F -ФЛТ, а, следовательно, активной пролиферацией опухолевых клеток [52, 53]. У таких пациентов метод позволяет скорректировать тактику лечения на более эффективную. Было показано, что быстрое снижение поглощения ^{18}F -ФЛТ при промежуточной ПЭТ/КТ является предиктором улучшения общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с агрессивными лимфомами [54]. При этом у пациентов с острым миелобластным лейкозом аккумуляция РФП в костном мозге снижается уже через два дня после начала химиотерапии [55].

Еще одним перспективным ПЭТ-индикатором является ^{68}Ga -CXCR4 (Pentixafor), тропный к рецепторам CXCR4 [56]. Хемокиновый пептид CXCR4 участвует в регулировании хемотаксиса лимфоцитов. Активация этого рецептора, влияющего на канцерогенез, пролиферацию опухолевых клеток и метастазирование, имеет место как в солидных, так и гематологических злокачественных опухолях [51]. В частности, при лимфомах отмечается экспрессия рецепторов CXCR4. Этот факт лег в основу пилотного исследования, показавшего активное накопление ^{68}Ga -CXCR4 у пациентов с такими диагнозами как CD30-положительная агрессивная Т-клеточная лимфома, рецидивирующая ДВКЛ, хронический лимфоцитарный лейкоз с подозрением на трансформацию в ДВКЛ и в множественную миелому (ММ) с обширным вовлечением в патологический процесс костного мозга. При этом в двух последних случаях аккумуляция ^{68}Ga -CXCR4 была выше по сравнению с ^{18}F -ФДГ [56]. В норме незначительное неспецифическое накопление ^{68}Ga -CXCR4 отмечается в мышцах, легких, печени и красном костном мозге, поскольку CXCR4 играет определяющую роль в хоуминге гемопоэтических клеток. Низкая радиоактивность пула крови при исследовании с этим РФП позволяет получить высококонтрастное изображение патологических образований.

Еще в одном исследовании с ^{68}Ga -CXCR4, выполненном на 14 пациентах с распространенной ММ, было показано, что использование этого РФП позволяет получить дополнительную информацию по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в 64 % случаев [57]. Этот факт свидетельствует о перспективности применения ^{68}Ga -CXCR4 для неинвазивной визуализации экспрессии CXCR4 в опухолевых очагах, и, следовательно, для отбора пациентов на соответствующую таргетную терапию. Следует отметить быстрый клиренс этого РФП и его оптимальные фармакокинетические характери-

стики. Так, расчет лучевых нагрузок при использовании ^{68}Ga -CXCR4 показал заметно более низкие эквивалентные дозы на критические органы (стенка мочевого пузыря, селезенка, почки) [58] по сравнению с часто используемыми агонистами и антагонистами сомато-статинных рецепторов, такими как ^{68}Ga -DOTATOC и ^{68}Ga -DOTATATE. В настоящее время ведутся исследования по созданию тераностических РФП для таргетной радионуклидной терапии. При этом предлагается применение терапевтической дозы агонистов CXCR4, меченных β - или α -излучающими радионуклидами, после количественной оценки экспрессии CXCR4 с использованием ПЭТ-изображений [58].

Заключение

В настоящее время ПЭТ и ПЭТ/КТ широко используются на этапах диагностики и лечения лимфо-пролиферативных заболеваний [59]. Применение данного метода входит алгоритм обследования больных лимфомами согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России [60], Американской ассоциации клинической онкологии (The American Society of Clinical Oncology (ASCO)), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)), Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) и Интернациональной рабочей группы (International Working Group (IWG)). Для большинства лимфом характерно повышение метаболической активности и, как следствие этого, усиленная аккумуляция ^{18}F -ФДГ. Применение ПЭТ/КТ позволяет уточнить стадию заболевания у 10–30 % пациентов, при этом чаще выявляются дополнительные опухолевые очаги, характерные для более распространенных стадий лимфом, что, в свою очередь, оказывает влияние на выбор тактики лечения и прогноз заболевания. Метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает преимуществом перед другими методами лучевой диагностики при выявлении поражений костного мозга у больных лимфомами.

Показано, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненная на ранних этапах проведения химиотерапии, позволяет дифференцировать пациентов с благоприятным течением лимфомы, которым достаточно выполнения стандартной терапии, и больных высокого риска, которым требуется более интенсивное лечение с применением высокодозных режимов химиотерапии.

После завершения терапии лимфо-пролиферативных заболеваний у более чем 60 % пациентов с ЛХ и 40 % с агрессивными НХЛ обнаруживается остаточная опухолевая масса, содержащая некротическую и/или фиброзную ткань и остаточные опухолевые клетки. Согласно литературным данным, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявлять остаточный опухолевый объем как стойкое повышение метаболической активности у 30–64 % таких пациентов. При этом у 62–100 % пациентов с гиперметаболическими очагами наблюдается рецидив после первой линии химиотерапии. Выявление па-

циентов с частичным ответом на химиотерапию говорит о необходимости продолжения лечения.

На сегодняшний день ведутся разработки новых РФП для диагностики лимфом и оценки эффективности терапии. К таким перспективным РФП относится меченный фтором-18 фтортимидин, который отражает пролиферативную активность лимфомы, и ^{68}Ga -CXCR4, тропный к хемокиновому пептиду CXCR4.

Источник финансирования

Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы».

Соглашение о предоставлении субсидии от 23.10.2017 г. № 14.601.21.0015 между Министерством образования и науки Российской Федерации и Томским НИМЦ на выполнение научно-исследовательской работы по теме: «Разработка прогноза реализации приоритета научно-технологического развития, определенного пунктом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». Уникальный идентификатор работ (проекта) RFMEF160117X0015. Идентификатор государственного соглашения 0000000007417PE10002.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018. 250 с.
- Рукавицина О.А. Гематология: национальное руководство. – М.: Геотар-Медиа. 2015. 912 с.
- Pelosi E., Pregno P., Penna D. et al. Role of whole-body [^{18}F] 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. Vol. 113. P. 578–90.
- Новиков С.Н., Гиршович М.М. Диагностика и стадирование лимфомы Ходжкина // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2007. Т. 8. № 2. С. 65–72.
- Valls L., Badve C., Avril S., et al. FDG-PET Imaging in hematological malignancies // *Blood Rev.* 2016. Vol. 30. № 4. P. 317–331.
- Elstrom R.L., Leonard J.P., Coleman M., Brown R.K. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 1770–1773.
- Cheson B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 1844–1854.
- Weiler-Sagie M., Bushelev O., Epelbaum R. et al. ^{18}F -FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients // *J. Nucl. Med.* 2010. Vol. 51. P. 25–30.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues // In: WHO Classification of Tumours. – Lyon: IARC. 2008.
- Armitage J.O., Weisenburger D.D. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major

- histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. P. 2780–2795.
11. Lim M.S., Beatty M., Sorbara L. et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a heterogeneous entity with derivation from germinal center B cells // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2002. Vol. 26. P. 1458–1466.
 12. Rosenberg S.A. Validity of the Ann. Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas // *Cancer Treat. Rep.* 1977. Vol. 61. P. 1023–1027.
 13. Eichenauer D.A., Engert A., Andre M. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. № 3. P. 70–75.
 14. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma // *Blood.* 2008. Vol. 111. P. 558–565.
 15. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 579–586.
 16. Moog F., Kotzerke J., Reske S.N. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40. P. 1407–1413.
 17. Adams H.J., Kwee T.C., de Keizer B. et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 921–927.
 18. Adams H.J., Kwee T.C., de Keizer B. et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Vol. 41. P. 565–574.
 19. Wu L.M., Chen F.Y., Jiang X.X. et al. ¹⁸F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Radiol.* 2012. Vol. 81. P. 303–311.
 20. Adams H.J., de Klerk J.M., Fijnheer R. et al. Bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: useful or redundant test? // *Acta Oncol.* 2015. Vol. 54. P. 67–72.
 21. Lim S.T., Tao M., Cheung Y.B. et al. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. P. 215–218.
 22. 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. Vol. 54. P. 1244–1250.
 23. Richardson S.E., Sudak J., Warbey V. et al. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era // *Leuk. Lymphoma.* 2012. Vol. 53. P. 381–385.
 24. Adams H.J., Kwee T.C., Nievelstein R.A. Prognostic implications of imaging-based bone marrow assessment in lymphoma: ¹⁸F-FDG PET, MR imaging, or ¹⁸F-FDG PET/MR imaging? // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. P. 2017–2018.
 25. Dupuis J., Berriolo-Riedinger A., Julian A. et al. Impact of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 4317–4322.
 26. Lowe V.J., Wiseman G.A. Assessment of Lymphoma Therapy Using ¹⁸F-FDG PET // *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 43. P. 1028–1030.
 27. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The non-Hodgkin's lymphoma classification project // *Blood.* 1997. Vol. 89. P. 3909–3918.
 28. Zijlstra J.M., Lindauer-van der Werf G., Hoekstra O.S. et al. ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review // *Haematologica.* 2006. Vol. 91. P. 522–529.
 29. Naumann R., Vaic A., Beuthien-Baumann B. et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma // *Brit. J. Haematol.* 2001. Vol. 115. P. 793–800.
 30. Jerusalem G., Beguin Y. The place of positron emission tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma // *Haematologica.* 2006. Vol. 91. P. 442–444.
 31. Thompson C.A., Ghesquieres H., Maurer M.J. et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 3506–3512.
 32. Bodet-Milin C., Eugène T., Gastinne T. et al. The role of FDG-PET scanning in assessing lymphoma in 2012 // *Diagnostic and Interventional Imaging.* 2013. Vol. 94. P. 158–168.
 33. Dreyling M., Ghielmini M., Marcus R. et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25. № 3. P. 76–82.
 34. Casasnovas R.O., Meignan M., Berriolo-Riedinger A. et al. SUV_{max} reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma // *Blood.* 2011. Vol. 118. P. 37–43.
 35. Romer W., Hanauske A.R., Ziegler S. et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose // *Blood.* 1998. Vol. 91. P. 4464–4471.
 36. Radford J., Illidge T., Counsell N. et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma // *New Eng. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 1598–1607.
 37. Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A. et al. ESMO consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. P. 857–877.
 38. Gallamini A., Barrington S.F., Biggi A. et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin's lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale // *Haematologica.* 2014. Vol. 99. P. 1107–1113.
 39. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S. et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers // *J. Nucl. Med.* 2013. Vol. 54. P. 683–690.
 40. Markova J., Kahraman D., Kobe C. et al. Role of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone // *Leuk. Lymphoma.* 2012. Vol. 53. P. 64–70.
 41. Kobe C., Kuhnert G., Kahraman D. et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 1776–1781.
 42. 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. Vol. 30. P. 184–190.
 43. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trumper L. et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. P. 1013–1022.
 44. Zhu Y., Lu J., Wei X. et al. The predictive value of interim and final ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after rituximab-chemotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 275805.
 45. Nols N., Mounier N., Bouazza S. et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index

- is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. 2014. Vol. 55. P. 773–780.
46. Okada J., Oonishi H., Yoshikawa K. et al. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma // *Ann. Nucl. Med.* 1994. Vol. 8. P. 187–191.
47. Watanabe R., Tomita N., Takeuchi K. et al. SUV_{max} in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. 2010. Vol. 51. P. 279–283.
48. Tsimberidou A.M., Keating M.J. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies // *Cancer*. 2005. Vol. 103. P. 216–228.
49. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T. et al. A pilot study to evaluate 3'-deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine PET for initial and early response imaging in mantle cell lymphoma // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 1898–1902.
50. Wang R.M., Zhu H.Y., Li F. et al. Value of ^{18}F -FLT positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of diffuse large B-cell lymphoma // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012. Vol. 20. P. 603–607.
51. Hummel S., Van Aken H., Zarbock A. Inhibitors of CXC chemokine receptor type 4: putative therapeutic approaches in inflammatory diseases // *Curr. Opin. Hematol.* 2014. Vol. 21. P. 29–36.
52. Hutchings M. Pre-transplant positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in relapsed Hodgkin's lymphoma: time to shift gears for PET-positive patients? // *Leuk. Lymphoma*. 2011. Vol. 52. P. 1615–1616.
53. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T. et al. Predictive value of initial ^{18}F -FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 690–696.
54. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T. et al. Week one FLT-PET response predicts complete remission to R-CHOP and survival in DLBCL // *Oncotarget*. 2014. Vol. 5. P. 4050–4059.
55. Vanderhoek M., Juckett M.B., Perlman S.B. et al. Early assessment of treatment response in patients with AML using ^{18}F -FLT PET imaging // *Leuk. Res.* 2011. Vol. 35. P. 310–316.
56. Gourni E., Demmer O., Schottelius M. et al. PET of CXCR4 expression by a ^{68}Ga -labeled highly specific targeted contrast agent // *J. Nucl. Med.* 2011. Vol. 52. P. 1803–1810.
57. Philipp-Abbrederis K., Herrmann K., Knop S. et al. *In vivo* molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma // *EMBO Mol. Med.* 2015. Vol. 7. P. 477–487.
58. Herrmann K., Lapa C., Wester H.J. et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the chemokine receptor CXCR4-targeting probe ^{68}Ga -pentixafor // *J. Nucl. Med.* 2015. Vol. 56. P. 410–6.
59. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и соавт. Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010. Т. 3. № 2. С. 119–129.
60. Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э. и соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний // *Современная онкология*. 2014. № 3. С. 6–126.

Для цитирования: Чернов В.И., Дудникова Е.А., Гольдберг В.Е., Кравчук Т.Л., Данилова А.В., Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Брагина О.Д., Попова Н.О., Гольдберг А.В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике и мониторинге лимфопролиферативных заболеваний // *Мед. радиология и радиационная безопасность*. 2018. Т. 63. № 6. С. 42–50.

DOI: 10.12737/article_5c0b8d72a8bb98.40545646

Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas

V.I. Chernov^{1,2}, E.A. Dudnikova¹, V.E. Goldberg¹, T.L. Kravchuk¹, A.V. Danilova¹, R.V. Zelchan¹, A.A. Medvedeva¹, I.G. Sinilkin¹, O.D. Bragina¹, N.O. Popova¹, A.V. Goldberg¹

1. Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia. E-mail: chernov@tnimc.ru; 2. National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia.

V.I. Chernov – Deputy Director, Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; E.A. Dudnikova – Junior Researcher; V.E. Goldberg – Deputy Director, Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; T.L. Kravchuk – hematologist, PhD Med.; A.V. Danilova – hematologist; R.V. Zelchan – radiologist, PhD Med.; A.A. Medvedeva – Senior Researcher, PhD Med.; I.G. Sinilkin – Senior Researcher, PhD Med.; O.D. Bragina Junior Researcher, PhD Med.; N.O. Popova – Senior Researcher, PhD Med.; A.V. Goldberg – Junior Researcher, PhD Med.

Abstract

Currently, ^{18}F FDG-PET and ^{18}F FDG-PET/CT are widely used for diagnosis and monitoring of lymphomas. The majority of aggressive lymphomas are characterized by high glycolytic activity, which enables the visualization by using ^{18}F FDG-PET/CT. The use of PET/CT makes it possible to clarify the stage of the disease in 10–30 % of patients, with additional tumor sites typical for advanced stage of lymphomas, which in turn effects on treatment and disease prognosis. The ^{18}F FDG-PET/CT has the advantage over other methods of radiation diagnosis in detecting bone marrow lesions in patients with lymphomas. It has been shown that ^{18}F FDG-PET/CT performed at early stages of chemotherapy allows differentiating patients with favorable lymphoma, which is sufficient for standard therapy and high-risk patients who require more intensive treatment with high-dose regimens of chemotherapy.

After completion of therapy over 60 % of patients with HL and 40 % with aggressive non-Hodgkin's lymphomas, have residual masses containing necrotic and/or fibrotic tissue and residual neoplastic cells. ^{18}F FDG-PET and ^{18}F FDG-PET/CT has been shown to be useful in identifying residual masses in 30–64 % of patients, by demonstration of persistent metabolic activity on FDG-PET. Between 62–100 % of patients with residual FDG-positive masses have been shown to relapse after first-line chemotherapy. Identification of patients with partial response to chemotherapy indicates the need for continued treatment.

New radiopharmaceuticals for the diagnosis of lymphoma and evaluation of therapy effectiveness are developed. Such promising radiopharmaceuticals are ^{18}F fluorothymidine, a biomarker of cellular proliferation and Ga-68 CXCR4, a chemokine receptor imaging biomarker.

Key words: lymphomas, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, PET/CT, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -fluorothymidine, ^{68}Ga -CXCR4

REFERENCES

- Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). – Moscow. 2018. 250 p. (Russian).
- Rukavitsina OA. Hematology: national leadership. Moscow: Geotar-Media. 2015. 912 p. (Russian).
- Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandrei D, Chiappella A, Lime-rutti G, et al. Role of whole-body ^{18}F -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.
- Novikov SN, Girshovich MM. Diagnosis and staging of Hodgkin's lymphoma. *Problems of tuberculosis and lung diseases*. 2007;8(2):65–72. (Russian).
- Valls L, Badve C, Avril S, Herrmann K, Faulhaber P, O'Donnell J, Avril N. FDG-PET Imaging in Hematological Malignancies. *Blood Rev*. 2016;30(4):317–331.
- Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19:1770–3.
- Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1844–54.
- Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, et al. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010;51:25–30.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Bosman, FT, Jaffe, ES, Lakhani, SR, Ohgaki, H, editors. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC. 2008.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16:2780–95.
- Lim MS, Beaty M, Sorbara L, Cheng RZ, Pittaluga S, Raffeld M, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a heterogeneous entity with derivation from germinal center B cells. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1458–66.
- Rosenberg SA. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1977;61:1023–7.
- Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(3):70–5.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558–65.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579–86.
- Moog F, Kotzerke J, Reske S.N. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 1999;40:1407–13.
- Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Lit-tooi AS, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?. *Ann Oncol*. 2014;25:921–7.
- Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Nievelstein RA. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:565–74.
- Wu LM, Chen FY, Jiang XX, Gu HY, Yin Y, Xu JR. ^{18}F -FDG PET, combined FDG-PET/CT and MRI for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012;81:303–11.
- Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R, Heggelman BG, Dubois SV, Nievelstein RA, et al. Bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma: useful or redundant test? *Acta Oncol*. 2015;54:67–72.
- Lim ST, Tao M, Cheung YB, Rajan S, Mann B. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? *Ann Oncol*. 2005;16:215–8.
- Berthet L, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubeau M, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with ^{18}F -FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med*. 2013;54:1244–50.
- Richardson SE, Sudak J, Warbey V, Ramsay A, McNamara CJ. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the ^{18}F -fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:381–5.
- Adams HJ, Kwee TC, Nievelstein RA. Prognostic implications of imaging-based bone marrow assessment in lymphoma: ^{18}F -FDG PET, MR imaging, or ^{18}F -FDG PET/MR imaging? *J Nucl Med*. 2013;54:2017–8.
- Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, Brice P, Tychy-Pinel C, Tilly H, et al. Impact of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immuno-chemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol*. 2012;30:4317–22.
- Lowe VJ, Wiseman GA. Assessment of Lymphoma Therapy Using (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2002;43:1028–30.
- A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89:3909–18.
- Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. ^{18}F -fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica*. 2006;91:522–9.
- Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;115:793–800.
- Jerusalem G, Beguin Y. The place of positron emission tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma. *Haematologica*. 2006;91:442–4.
- Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:3506–12.
- Bodet-Milin C, Eugène T, Gastinne T, Bailly C, Le Gouill S, Dupas B, et al. The role of FDG-PET scanning in assessing lymphoma in 2012. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013;94:158–68.
- Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;2(3):76–82.
- Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, et al. SUV_{max} reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:37–43.
- Romer W, Hanauske AR, Ziegler S, Thodtmann R, Weber W, Fuchs C, et al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood*. 1998;91:4464–71.
- Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:1598–607.

37. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24:857–77.
38. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregianin M, 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;99:1107–13.
39. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, 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.
40. Markova J, Kahraman D, Kobe C, Skopalova M, Mocikova H, Klaskova K, et al. Role of ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:64–70.
41. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, Haverkamp H, Eich HT, Franke M, et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:1776–81.
42. Safar V, Dupuis J, Itti E, Jardin F, Fruchart C, Bardet S, et al. Interim ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol*. 2012;30:184–90.
43. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12:1013–22.
44. Zhu Y, Lu J, Wei X, Song S, Huang G. The predictive value of interim and final ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography after rituximab-chemotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:275805.
45. Nols N, Mounier N, Bouazza S, Lhommel R, Costantini S, Vander Borgh T, et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:773–80.
46. Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Itami J, Uno K, Imaseki K, et al. FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma. *Ann Nucl Med*. 1994;8:187–91.
47. Watanabe R, Tomita N, Takeuchi K, Sakata S, Tateishi U, Tanaka M, et al. SUV_{max} in FDG-PET at the biopsy site correlates with the proliferation potential of tumor cells in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:279–83.
48. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*. 2005;103:216–28.
49. Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Rudelius M, Wester HJ, Graf N, et al. A pilot study to evaluate $3'$ -deoxy- $3'$ - ^{18}F -fluorothymidine PET for initial and early response imaging in mantle cell lymphoma. *J Nucl Med*. 2011;52:1898–902.
50. Wang RM, Zhu HY, Li F, Liu CB, Guan ZW, Yao SL. Value of ^{18}F -FLT positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of diffuse large B-cell lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012;20:603–7.
51. Hummel S, Van Aken H, Zarbock A. Inhibitors of CXC chemokine receptor type 4: putative therapeutic approaches in inflammatory diseases. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:29–36.
52. Hutchings M. Pre-transplant positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in relapsed Hodgkin lymphoma: time to shift gears for PET-positive patients? *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1615–6.
53. Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Junger A, Wieder HA, Graf N, et al. Predictive value of initial ^{18}F -FLT uptake in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma receiving R-CHOP treatment. *J Nucl Med*. 2011;52:690–6.
54. Herrmann K, Buck AK, Schuster T, Junger A, Wieder HA, Graf N, et al. Week one FLT-PET response predicts complete remission to R-CHOP and survival in DLBCL. *Oncotarget*. 2014;5:4050–9.
55. Vanderhoeck M, Juckett MB, Perlman SB, Nickles RJ, Jeraj R. Early assessment of treatment response in patients with AML using ^{18}F -FLT PET imaging. *Leuk Res*. 2011;35:310–6.
56. Gourni E, Demmer O, Schottelius M, D'Alessandria C, Schulz S, Dijkgraaf I, et al. PET of CXCR4 expression by a ^{68}Ga -labeled highly specific targeted contrast agent. *J Nucl Med*. 2011;52:1803–10.
57. Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S, Schottelius M, Eiber M, Luckerath K, et al. In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol Med*. 2015;7:477–87.
58. Herrmann K, Lapa C, Wester HJ, Schottelius M, Schiepers C, Eberlein U, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for the chemokine receptor CXCR4-targeting probe ^{68}Ga -pentixafor. *J Nucl Med*. 2015;56:410–6.
59. Aslanidi IP, Mukhortova OV, Shurupova IV, Derevyanko EP, Katunina TA, Pivnik AV, Stroyakovskii DL. Positron emission tomography: clarifying the stage of the disease in malignant lymphomas. *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice*. 2010;3(2):119–129. (Russian).
60. Al-Radi LS, Baryakh EA, Belousova IE, Bessmeltsev SS, Vorobiev VI, Votyakova OM, et al. Russian Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. *Modern Oncology*. 2014;3:6–126. (Russian).

For citation: Chernov VI, Dudnikova EA, Goldberg VE, Kravchuk TL, Danilova AV, Zelchan RV, Medvedeva AA, Similkin IG, Bragina OD, Popova NO, Goldberg AV. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Lymphomas. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2018;63(6):42–50. (Russian).

DOI: 10.12737/article_5c0b8d72a8bb98.40545646