

Особенности метаболической ПЭТ-визуализации у больных лимфомами

И.П. Асланиди, О.В. Мухортובה, И.В. Шурупова, Е.П. Дервянко, И.В. Екаева

РЕФЕРАТ

Metabolic information of PET in patients with lymphomas

*I.P. Aslanidis, O.V. Mukhortova, I.V. Shurupova,
E.P. Derevyanko, I.V. Ekaeva*

SUMMARY

Positron emission tomography (PET) is a rapidly evolving metabolic imaging tool which becomes increasingly used in clinical practice. This review attempts to discuss the role of PET for staging, grading, to determine treatment response, prognosis and follow-up in patients with lymphomas. The advantages and limitations of metabolic PET are also described.

Keywords: malignant lymphomas, positron emission tomography (PET), metabolic image.

Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery RAMS, Moscow

Контакты: olgamukhortova@yandex.ru

Принято в печать: 19 января 2011 г.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — это современный метод метаболической визуализации. Последнее десятилетие ПЭТ широко используется в клинической медицине. У пациентов со злокачественными лимфомами ПЭТ эффективно применяется с различными целями: для уточнения стадии заболевания, определения прогноза, планирования лечения и оценки его эффективности, диагностики рецидива и для рестадирования. В представленном материале обсуждаются преимущества и ограничения клинического применения ПЭТ у больных злокачественными лимфомами.

Ключевые слова

злокачественные лимфомы, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), метаболическая визуализация.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — это один из методов современной молекулярной радионуклидной визуализации, позволяющий дать качественную и количественную оценку биохимических процессов, происходящих в живом организме.

Для выполнения ПЭТ пациенту вводят позитрон-излучающее радиоактивное вещество с известной фармакокинетикой (радиофармпрепарат), излучение которого в последующем регистрируется на специальном ПЭТ-сканере. После введения радиофармпрепарат распределяется в организме пропорционально кровотоку и метаболизируется аналогично нерадиоактивному природному соединению, включаясь в определенные обменные процессы и не нарушая их течения. Распределение и интенсивность накопления радиофармпрепарата в тканях отражают специфику происходящих в этих тканях биохимических процессов, т. к. в клетках с различной активностью изучаемых метаболических процессов интенсивность накопления препарата существенно отличается. Этот принцип

лежит в основе дифференциальной диагностики нормальной и патологически измененной ткани.

Высокую точность ПЭТ обеспечивает сочетание нескольких характеристик: использование биологически активных молекул, которые с высокой специфичностью включаются в определенные биохимические процессы; применение в качестве радиоактивной метки этих молекул позитрон-излучающих изотопов; использование для регистрации позитронного излучения высокочувствительных сканеров.

Современная ПЭТ-диагностика располагает целым спектром радиофармпрепаратов с различными механизмами накопления в клетке, которые отражают разнообразные биохимические процессы, происходящие в организме: оксигенацию, метаболизм углеводов, жирных кислот и белков, состояние рецепторного статуса, апоптоз, пролиферацию, связывание антител и т. д.

Универсальным и наиболее широко используемым в клинических целях препаратом служит ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ),

позволяющая изучить интенсивность гликолиза, т. е. оценить интенсивность энергетического метаболизма клеток.

В физиологических условиях ^{18}F -ФДГ накапливается в значительных количествах в головном мозге, миокарде, желудке, кишечнике, мышцах, т. е. в органах и тканях, в которых активно протекает процесс гликолиза. Высокое накопление ^{18}F -ФДГ может определяться также в лимфодной ткани кольца Вальдейера и слепой кишки.

Интенсивность физиологического накопления ^{18}F -ФДГ весьма вариабельна и зависит от комплекса факторов, основными из которых считаются уровень глюкозы крови, психоэмоциональное и физическое состояние пациента. Препарат экскретируется почками и выводится с мочой, поэтому на ПЭТ-изображении высокое накопление ^{18}F -ФДГ присутствует в чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Физиологическое накопление препарата в указанных органах снижает возможность точной оценки их состояния при специфическом поражении, а также может существенно затруднять выявление расположенных рядом с ними опухолевых очагов, будучи

причиной как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов ПЭТ (рис. 1) [1].

Основой применения ^{18}F -ФДГ в онкологии послужили данные, показавшие, что снижение степени дифференцировки опухоли и ускорение ее роста сопряжены с увеличением утилизации глюкозы. Известно несколько основных механизмов, обеспечивающих повышение накопления ^{18}F -ФДГ в злокачественно трансформированной клетке: интенсификация транспорта ^{18}F -ФДГ в клетку за счет экспрессии транспортеров глюкозы (GLUT 1–7); повышение активности гексокиназы, способствующей фиксации ^{18}F -ФДГ-6-фосфата в клетке; блокировка путей последующего расщепления ^{18}F -ФДГ-6-фосфата. Дальнейшие исследования показали, что интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевых клетках коррелирует со степенью их злокачественности, биологической агрессивностью, а также с количеством жизнеспособных опухолевых клеток. Следовательно, количественное изменение интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ — ранний и чувствительный маркер эффективности противоопухолевой терапии [2].

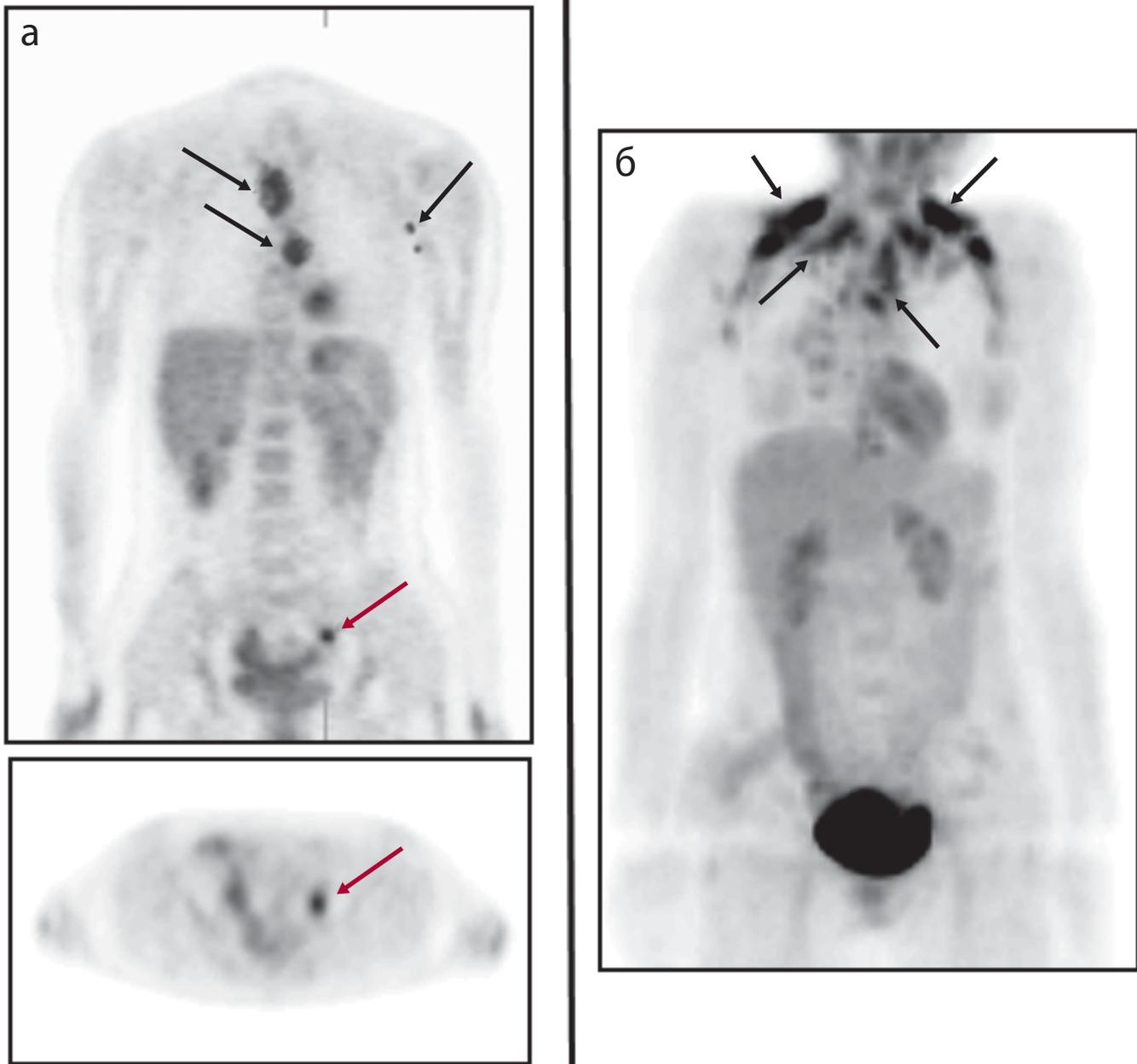


Рис. 1. Физиологическое накопление препарата, затрудняющее диагностику:

а (фронтальный и поперечный срезы) — накопление препарата в физиологически активном яичнике (красная стрелка) соизмеримо по интенсивности с накоплением препарата в опухоли средостения и левой подмышечной области у пациентки с лимфомой Ходжкина (черные стрелки); **б** — у пациентки с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которой ПЭТ проводилась после завершения химиотерапии для оценки жизнеспособности остаточных опухолевых масс, интенсивное накопление препарата в местах скопления бурого жира делает невозможным оценку состояния шейно-надключичных областей и средостения

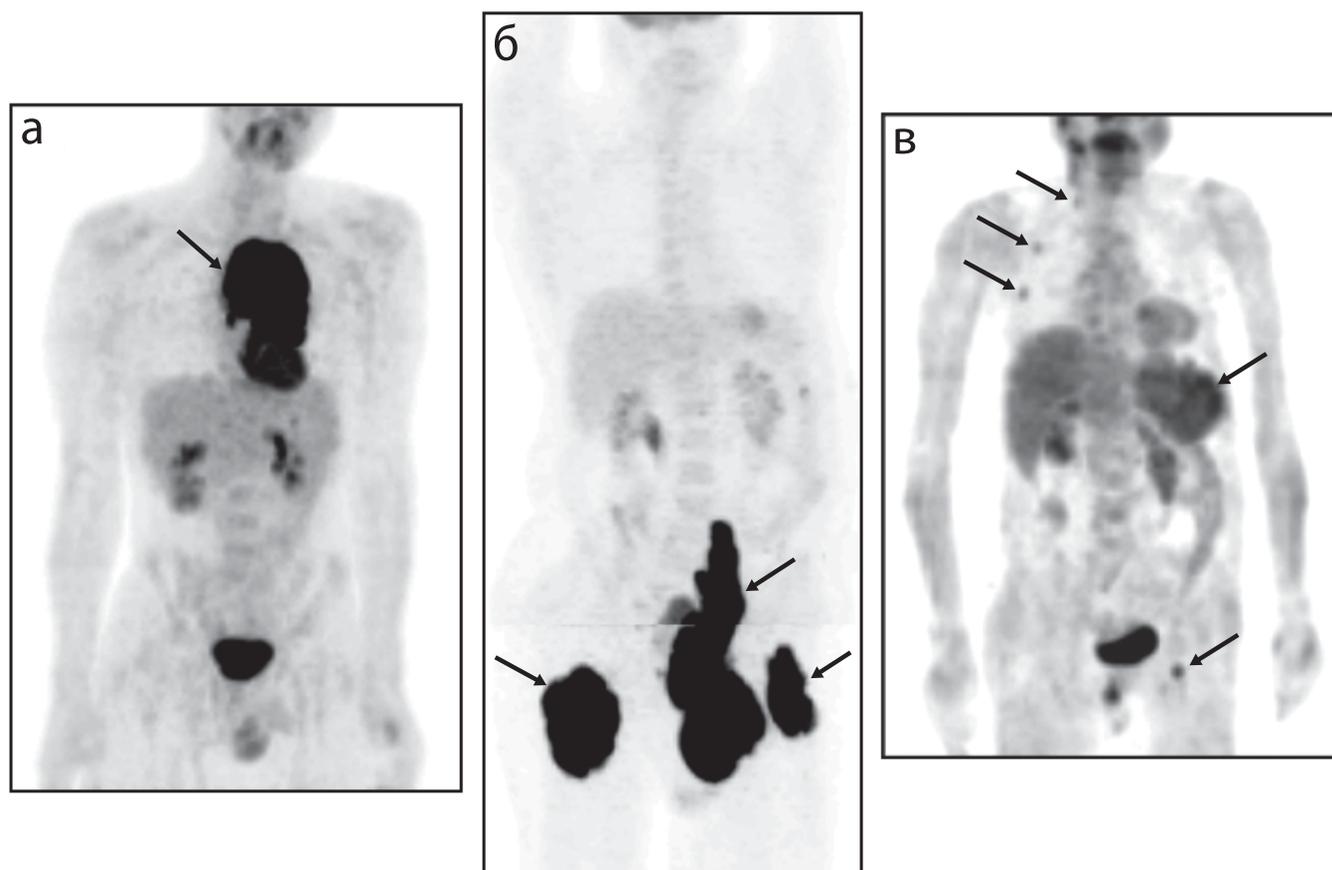


Рис. 2. Различия в интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в зависимости от гистологического типа злокачественной лимфомы:

а — лимфома Ходжкина с массивным поражением средостения, SUV_{max} 32,7; **б** — диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением мягких тканей бедренных областей, таза и промежности, SUV_{max} 43,4; **в** — фолликулярная лимфома II степени злокачественности с поражением периферических лимфоузлов и селезенки (диффузный тип поражения), SUV_{max} 3,2 в шейном лимфоузле, SUV_{max} 4,5 в паховом лимфоузле, SUV_{max} 6,7 в селезенке

Накопление ^{18}F -ФДГ в опухолевой клетке — это сложный процесс, зависящий от целого комплекса факторов, часть из которых обусловлена метаболическими особенностями опухоли, другая — состоянием окружающих тканей и организма в целом.

Основным фактором, определяющим интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли, считается ее гистологический тип. Известно, что высокий уровень гликолиза, а значит, высокая интенсивность накопления препарата в опухолевых очагах характерны для лимфомы Ходжкина (ЛХ) и агрессивных типов неходжкинских лимфом (НХЛ). Умеренный и низкий уровни гликолиза и соответствующая ему низкая интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани типичны для индолентных НХЛ [3]. Низкая контрастность изображения опухолевых очагов у пациентов с индолентными лимфомами может быть причиной ложноотрицательных результатов ПЭТ (рис. 2).

Однако, как отмечалось выше, точность ПЭТ-диагностики в каждом конкретном случае обусловлена целым рядом факторов, определяющих интенсивность физиологического и патологического накопления препарата, которые необходимо учитывать при трактовке метаболического изображения.

Частой причиной некорректных, как ложноотрицательных, так и ложноположительных, результатов ПЭТ при использовании ^{18}F -ФДГ служит накопление препарата в буром жире — разновидности жировой ткани, регулирующей температурный баланс организма. Места типичной локализации бурого жира — шея, плечевой пояс, подмышечные, ретрокуралльные, паравертебральные области, а также средостение. Следовательно, оценка состояния указанных областей на фоне накопления препарата в

буром жире, особенно при исследовании с целью выявить резидуальную активность опухоли, может быть неточной (см. рис. 1).

Воспаление и инфекции также могут существенно затруднять интерпретацию результатов ПЭТ. Макрофаги и нейтрофилы, в большом количестве присутствующие при воспалительном процессе, имеют высокий уровень гликолиза. Многими исследователями описаны ошибочные, как ложноотрицательные, так и ложноположительные, результаты ПЭТ, связанные с активным туберкулезом, саркоидозом, микотической инфекцией и т. д. [4].

Этот факт объясняет сложности интерпретации результатов ПЭТ у больных после хирургических вмешательств, на фоне активных воспалительных или инфекционных процессов, после химио- и лучевой терапии. В подобных ситуациях воспалительные изменения в области предшествующего вмешательства (например, хирургического или лучевого) могут маскировать накопление препарата в остатках жизнеспособной опухоли.

Кроме того, ошибочные результаты ПЭТ бывают обусловлены использованием различных лекарственных средств. Ряд препаратов может существенно замедлять метаболическую активность опухолевых клеток, не приводя к их гибели, а вызывая состояние «оглушения». Поэтому проведение ПЭТ непосредственно или в короткий срок после применения лекарственных средств, снижающих метаболическую активность опухолевых клеток (например, кортикостероидов, химиопрепаратов), не позволит выявить часть опухоли, находящуюся в состоянии «оглушения», и эта опухоль будет ошибочно расценена как нежизнеспособная. Применение лекарственных препаратов, увеличивающих интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ

в определенных тканях (например, в костном мозге и селезенке после гемостимулирующей терапии или в тимусе после химиотерапии) также может привести к ошибочным результатам ПЭТ при оценке остаточной активности опухолевого процесса в этих органах [4, 5] (рис. 3).

Изложенные факты объясняют основные сложности интерпретации результатов ПЭТ, выполненной во время специфического лечения или непосредственно после его завершения. Поэтому в соответствии с рекомендациями ведущих мировых научных сообществ у больных злокачественными лимфомами считается нецелесообразным выполнение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ раньше 2 нед. после последнего введения химиопрепаратов (с учетом сроков проведения последующего лечения предпочтительнее увеличить указанный период до 4 нед.) и раньше чем через 3 мес. после завершения лучевой терапии. После хирургического лечения сроки выполнения ПЭТ зависят от объема оперативного вмешательства; так, например, после полостных операций рекомендуется выдерживать 3-месячный интервал [6, 7].

Для оценки результатов ПЭТ используется визуальный и полуколичественный методы, последний применяется в основном при оценке эффективности лечения. Показателем полуколичественной оценки результатов ПЭТ служит стандартизованное значение накопления — SUV (standard uptake value). Значение SUV характеризует интенсивность накопления препарата в выбранной области интереса — в опухолевом очаге. В клинических целях часто используется значение SUVmax, отражающее максимальную интенсивность накопления препарата в выбранной области интереса и характеризующее наиболее метаболически активную часть опухоли. Помимо метаболической активности опухоли на значение SUV существенно влияет целый ряд факторов. Наиболее важные из них — это уровень глюкозы в крови пациента при введении ^{18}F -ФДГ, технические аспекты проведения ПЭТ-исследования: продолжительность накопления препарата от момента его введения до времени сканирования выбранной области интереса, протокол сканирования, алгоритм реконструкции изображения, точность выбора и способ очерчивания области интереса и т. д. Учет всех

перечисленных выше параметров позволяет корректно оценить динамику накопления ^{18}F -ФДГ в области интереса при повторных исследованиях. Стандартизации протокола выполнения ПЭТ в настоящее время придается ведущее значение как фактору, обеспечивающему точность и воспроизводимость результатов, что также необходимо принимать во внимание при трактовке данных метаболической визуализации [6, 8].

К настоящему времени у больных лимфомами ПЭТ стала неотъемлемой частью диагностики. Показания к применению ПЭТ разнообразны: дифференциальная диагностика доброкачественной лимфаденопатии и злокачественных опухолей, оценка распространенности опухолевого процесса при первоначальном определении стадии и рестадировании, диагностика рецидива, *in vivo* оценка степени агрессивности лимфомы, выбор оптимального места для проведения биопсии, выявление чувствительности или резистентности к проводимому лечению, оценка эффективности лечения, планирование полей облучения при лучевой терапии, определение прогноза заболевания [2, 3, 8].

Неинвазивность процедуры и низкие лучевые нагрузки (средняя эффективная доза при ПЭТ исследовании составляет 7,0 мЗв) позволяют неоднократно повторять ПЭТ на этапах лечения и в процессе наблюдения за больными.

Однако каждое из направлений использования ПЭТ имеет свои особенности и требует четкого понимания преимуществ и ограничений применения метода в конкретных клинических ситуациях.

При определении стадии заболевания неоспоримым преимуществом ПЭТ по сравнению с другими методами диагностики служит возможность обследования всего тела. В течение одного исследования можно изучить состояние всех групп лимфоузлов, печени, селезенки, скелета, а также других органов и тканей. Стандартный протокол включает обследование от мочки уха до верхней трети бедра, при необходимости он расширяется с включением в зону сканирования дополнительных областей интереса.

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет высокую чувствительность в выявлении поражения как лимфоузлов, так и очагов экстранодулярного распространения заболевания. Информация,

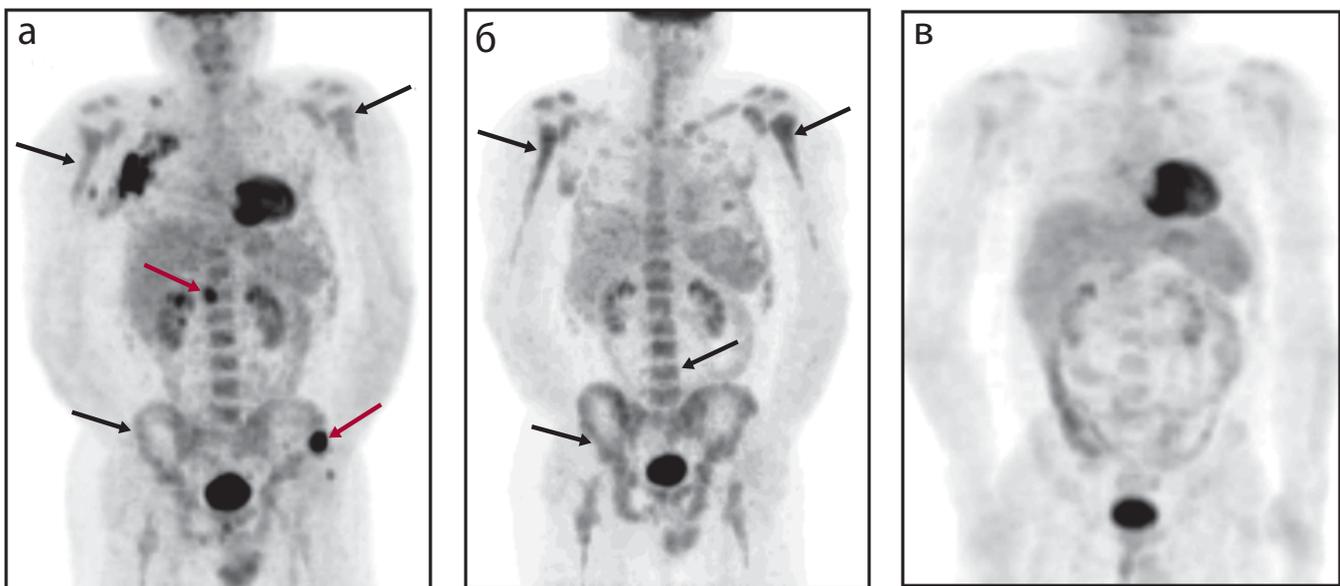


Рис. 3. Особенности ПЭТ-визуализации у пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой:

а — исходные результаты ПЭТ, свидетельствующие о наличии поражения правых подмышечно-подключичных и шейных лимфоузлов, а также диффузного (черные стрелки) и очагового (красные стрелки) поражения костного мозга, позволили уточнить стадию заболевания (стадия IIВ изменена на IVВ); *б* — при ПЭТ, выполненной через 3 нед. после 6 курсов полихимиотерапии, исчезновение очагов нодулярного и экстранодулярного поражения свидетельствует о полном метаболическом ответе на проведенное лечение. Интенсивное диффузное накопление препарата в костном мозге обусловлено раздражением костного мозга после применения гемостимулирующей терапии; *в* — при контрольном обследовании через 0,5 года после завершения лечения признаки раздражения костного мозга полностью регрессировали

получаемая при ПЭТ, отражает метаболические процессы, а не морфологические данные, поэтому наличие или отсутствие структурных изменений в органе либо ткани не влияют на точность результатов ПЭТ. ПЭТ позволяет диагностировать поражение лимфоузлов нормального размера, которые расцениваются как негативные по данным методов структурной диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенологическая компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) [5, 9].

Значительны преимущества ПЭТ в диагностике поражения печени и селезенки. Известно, что опухолевая инфильтрация печени и селезенки у больных злокачественными лимфомами часто имеет диффузный тип, диагностика которого чрезвычайно сложна. Увеличение органа далеко не всегда свидетельствует о его специфическом поражении и может быть обусловлено другими причинами, например наличием портальной гипертензии. Метаболические данные ПЭТ существенно превосходят по точности результаты структурных методов диагностики в оценке состояния печени и селезенки у больных злокачественными лимфомами. Диффузное увеличение накопления препарата в паренхиме печени и селезенки при ПЭТ свидетельствует о специфическом характере поражения [2, 8] (см. рис. 2, в).

Отдельно следует остановиться на диагностике поражения костного мозга. D. Fuster и соавт. опубликовали результаты исследования, включавшего большую группу больных ЛХ и НХЛ, в котором сопоставлялась чувствительность ПЭТ в диагностике поражения костного мозга и

трепанобиопсии костного мозга (ТБКМ), которые составили 86 и 57 % соответственно [10]. Интересно исследование N.G. Schaefer, в котором приводятся данные о 18 больных ЛХ и НХЛ с отрицательными результатами ТБКМ и положительными данными ПЭТ в отношении поражения костного мозга. У всех 18 больных результаты первичной ТБКМ, выполненной из крыла подвздошной кости, были отрицательными. Прицельная, соответственно результатам ПЭТ, повторная ТБКМ позволила верифицировать поражение костного мозга у 100 % больных [11].

Отметим, что информативность ПЭТ в диагностике поражения костного мозга зависит от гистологического варианта лимфомы и от типа поражения костного мозга — диффузного или очагового. Точность ПЭТ в диагностике поражения костного мозга высока у больных ЛХ и агрессивными НХЛ. С другой стороны, результаты исследований свидетельствуют о возможности получения ложноотрицательных данных ПЭТ в диагностике поражения костного мозга у пациентов с индолентными, в частности фолликулярными, лимфомами, при инфильтрации костного мозга малыми лимфоцитами, а также у больных с диффузным типом поражения костного мозга. Последние исследования показали, что при ПЭТ лучше выявляется очаговый тип поражения костного мозга, тогда как при ТБКМ — диффузный [11, 12].

Заметим, что при ПЭТ можно точно визуализировать крупные зоны склеротических изменений костного мозга, возникающие после лечения (рис. 4). Поэтому при ПЭТ, выполненной после завершения лечения, нередкой находкой бывают зоны аметаболизма в костном мозге,

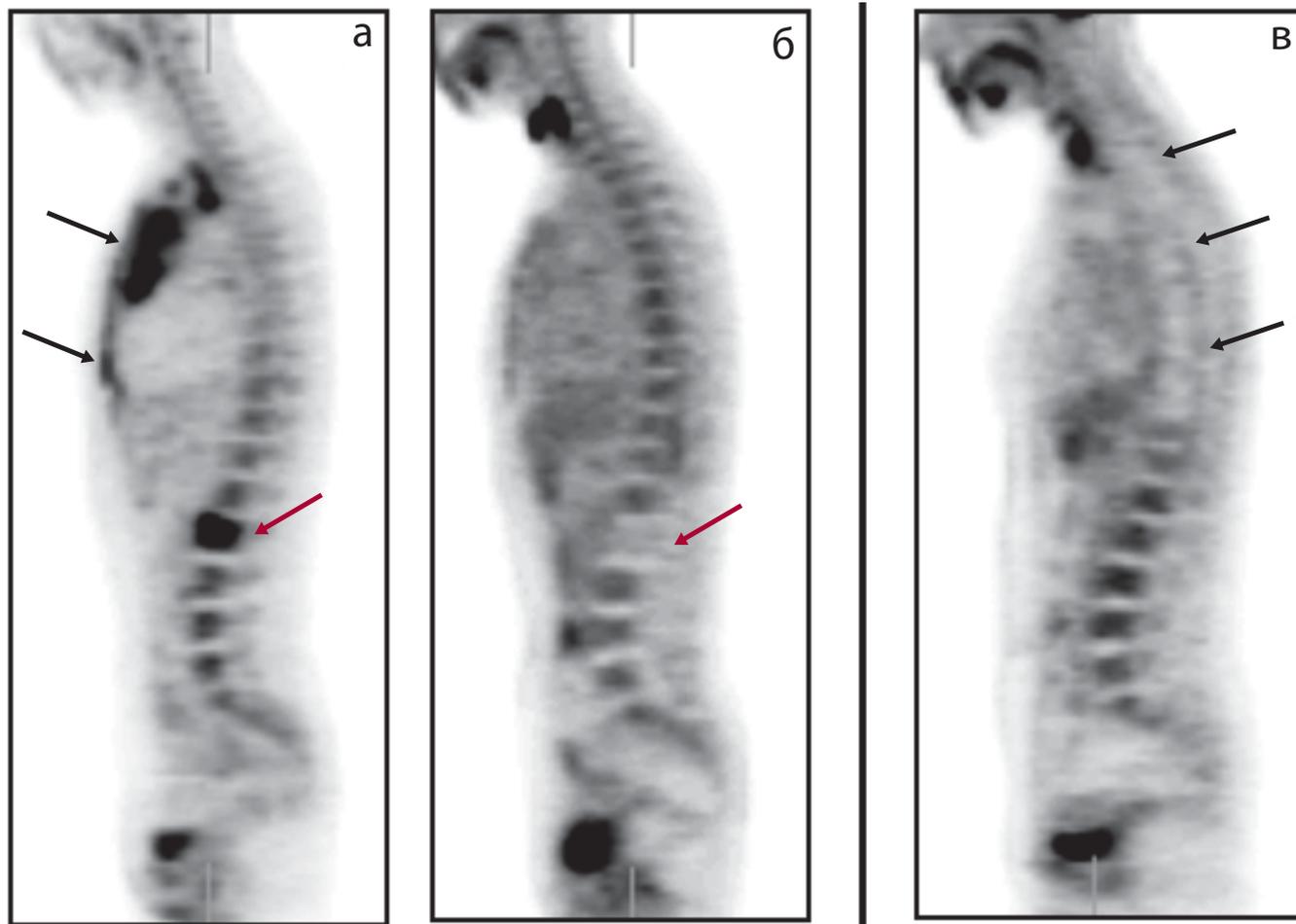


Рис. 4. У пациентки с диффузной В-крупноклеточной лимфомой исходные результаты ПЭТ (а) выявили наличие патологических очагов гиперметаболизма в средостении, грудине (черные стрелки), ребрах и теле позвонка L₁ (красная стрелка), которые полностью регрессировали после 6 курсов полихимиотерапии (б). В зоне исходного гиперметаболизма позвонка L₁ стал определяться аметаболический очаг, свидетельствующий о развитии репаративных процессов в области предшествующего специфического поражения (в). У больной ЛХ с поражением средостения при ПЭТ, выполненной через 4 мес. после завершения химиолучевого лечения, определяется протяженная аметаболическая зона в грудном отделе позвоночника, свидетельствующая о развитии постлучевых изменений в костном мозге позвонков, вошедших в зону облучения (в)

свидетельствующие о предшествующем специфическом поражении, которое осталось не диагностированным при применении традиционных методов диагностики.

Диагностика специфического поражения легких при ПЭТ в ряде случаев может быть весьма проблематичной. С одной стороны, это обусловлено сложностью топической диагностики при ПЭТ. Отсутствие анатомических ориентиров на ПЭТ-изображении не всегда позволяет выявить распространение опухолевого процесса из средостения на прилежащие отделы легких, а также соседние структуры (перикард, плевру). С другой стороны, неспецифические воспалительные изменения в легких могут стать причиной ложноположительных результатов ПЭТ. В подобных ситуациях обоснована комплексная оценка: ПЭТ, РКТ и клиничко-лабораторных данных [2, 3].

Доказано, что у больных злокачественными лимфомами при ПЭТ диагностируется значительно больше очагов опухолевого поражения, чем при использовании традиционных диагностических методов, т. е. ПЭТ целесообразно применять для оценки распространенности опухоли при первоначальном определении стадии и при выявлении рецидива заболевания [8] (рис. 5). Чувствительность и специфичность ПЭТ в оценке распространенности опухоли у больных ЛХ и агрессивными НХЛ составляют 90–98 %, что значительно превосходит аналогичные показатели других методов диагностики.



Рис. 5. Уточнение стадии заболевания при ПЭТ: у пациента с фолликулярной лимфомой III степени злокачественности по результатам традиционных методов диагностики установлена II стадия с поражением подключичных и подмышечных лимфоузлов с обеих сторон (черные стрелки). При ПЭТ помимо известных изменений выявлено специфическое поражение селезенки (диффузный тип поражения при нормальном размере органа), а также очаги специфического поражения в правых подвздошных и паховых лимфоузлах (красные стрелки). Стадия заболевания изменена на III

У пациентов с индолентными лимфомами чувствительность ПЭТ в определении стадии значительно ниже: показатели колеблются от 67 до 40 % [13]. Разброс показателей чувствительности ПЭТ, вероятно, обусловлен значительной гетерогенностью анализируемых групп пациентов с индолентными лимфомами. Низкая чувствительность ПЭТ выявлена у больных MALT-лимфомами, фолликулярными лимфомами двенадцатиперстной кишки, лимфомами маргинальной зоны с экстранодулярной локализацией очагов [8]. Поэтому у пациентов с индолентными лимфомами необходимость использования ПЭТ для оценки распространенности опухоли следует определять индивидуально. Высокие диагностические показатели ПЭТ в стадировании агрессивных НХЛ и ЛХ, напротив, свидетельствуют об эффективности и целесообразности широкого применения метода.

В целом исследования показали, что результаты ПЭТ позволяют уточнить стадию заболевания, меняя ее как в сторону повышения, так и в сторону понижения; в различных группах количество таких больных различно и составляет от 8 до 40 % [8, 13].

У определенной части больных изменение стадии по результатам ПЭТ вызывает необходимость коррекции первоначально запланированного лечения. В исследовании H. Schoderг и соавт. стадия заболевания по результатам ПЭТ была скорректирована в 44 % случаев, что привело к изменению вида или интенсивности терапии у 42 % больных [14]. В исследовании A. Wirth и соавт. на основании данных ПЭТ лечение было изменено у 18 % больных [15].

Большинство авторов полагают, что особо важное значение результаты ПЭТ имеют у пациентов с впервые выявленными злокачественными лимфомами с клинически установленной I или II стадией заболевания, а также у тех, у кого предполагается проведение лучевой терапии [8]. Именно в этих группах больных выявление дополнительных очагов распространения заболевания может повлиять на последующее лечение: интенсивность химиотерапии, необходимость проведения и объем лучевой терапии [2, 3, 8].

Ряд исследований свидетельствует о прогностическом значении результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ: анализируется прогностическое значение интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли, а также прогностическое значение положительных или отрицательных данных ПЭТ, полученных на различных этапах лечения больных.

Известно, что опухоли с высокой метаболической активностью характеризуются агрессивным течением и плохим прогнозом [1, 3].

G. Jerusalem и соавт. показали, что данные ПЭТ могут служить неинвазивным аналогом биопсии, т. к. по интенсивности накопления препарата позволяют дифференцировать лимфомы высокой и низкой степени агрессивности. Авторы изучили возможность диагностики трансформации индолентной лимфомы в агрессивную по результатам ПЭТ [16]. Заметим, что подобные результаты не исключают требования получения гистологической верификации трансформации, а наоборот, указывают на необходимость проведения биопсии и позволяют выбрать оптимальное время для ее выполнения. Исследователи предприняли попытку использовать результаты ПЭТ для выбора времени начала лечения пациентов с индолентными НХЛ, находящихся под наблюдением. Они показали, что увеличение метаболической активности очагов поражения при ПЭТ свидетельствует о переходе заболевания в более агрессивную форму, т. е. служит подтверждением трансформации индолентной лимфомы

в агрессивную и указывает на необходимость проведения биопсии [14, 16].

Выбор оптимального места для биопсии — другое важное направление клинического использования метаболических данных ПЭТ. Выбор для биопсии опухолевого очага, имеющего максимальную метаболическую активность при ПЭТ, а значит, наибольшую агрессивность, повышает точность последующих исследований — цитологического, гистологического, ТБКМ (рис. 6).

Практика использования результатов ПЭТ в качестве навигатора при биопсии опухоли абсолютно обоснована, особенно в случаях выполнения повторной биопсии, при несоответствии клинического течения заболевания гистологическому типу лимфомы, у больных с подозрением на трансформацию лимфомы. Так, высокий уровень накопления ^{18}F -ФДГ у больных с гистологически подтвержденной индолентной лимфомой должен предполагать необходимость либо повторной биопсии соответственно данным ПЭТ из наиболее метаболически активного патологического очага, либо начала более агрессивного лечения.

Метаболическая информация, получаемая при ПЭТ, — это единственный в настоящее время способ раннего выявления изменений, происходящих в опухолевых клетках на фоне лечения. Доказано, что в случае эффективности химиотерапии утилизация глюкозы опухолевыми клетками резко снижается уже после первого введения химиопрепаратов. Возможность ранней и точной идентификации больных, отвечающих и не отвечающих на лечение, открывает перспективы индивидуализации лечения по результатам

ПЭТ. Благодаря раннему выявлению химиорезистентности можно исключить проведение неэффективной токсичной терапии. В то же время у больных с быстрым и полным метаболическим ответом по данным ПЭТ появилась возможность сокращения объема первоначально запланированного лечения, что также позволяет снизить токсичность лечения, уменьшить количество побочных эффектов и улучшить качество жизни больных [6, 7, 17].

Прогностическое значение положительных и отрицательных результатов ПЭТ, выполненной в начале лечения, очень высоко — более 90 %. Ряд исследователей доказали, что данные ПЭТ, полученные после первого или второго курса полихимиотерапии, коррелируют с длительностью безрецидивного течения заболевания: у больных с отрицательным ПЭТ-сканом безрецидивный период значительно длиннее, чем у больных с положительными данными ПЭТ. Причем количество ложноположительных результатов ПЭТ на этом этапе обследования минимально. При выполнении исследования после завершения лечения прогностическое значение результатов ПЭТ снижается. Это связано с увеличением количества ложноположительных результатов ПЭТ, обусловленных появлением разнообразных воспалительных процессов после специфического лечения, которые затрудняют точную интерпретацию данных ПЭТ [17]. В исследовании N. Mikhaeel и соавт. безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе больных с полным метаболическим ответом, выявленным при ПЭТ после 2–3 курсов полихимиотерапии (отрицательный ПЭТ-скан), составила 89 %, в группе больных с частичным метабо-

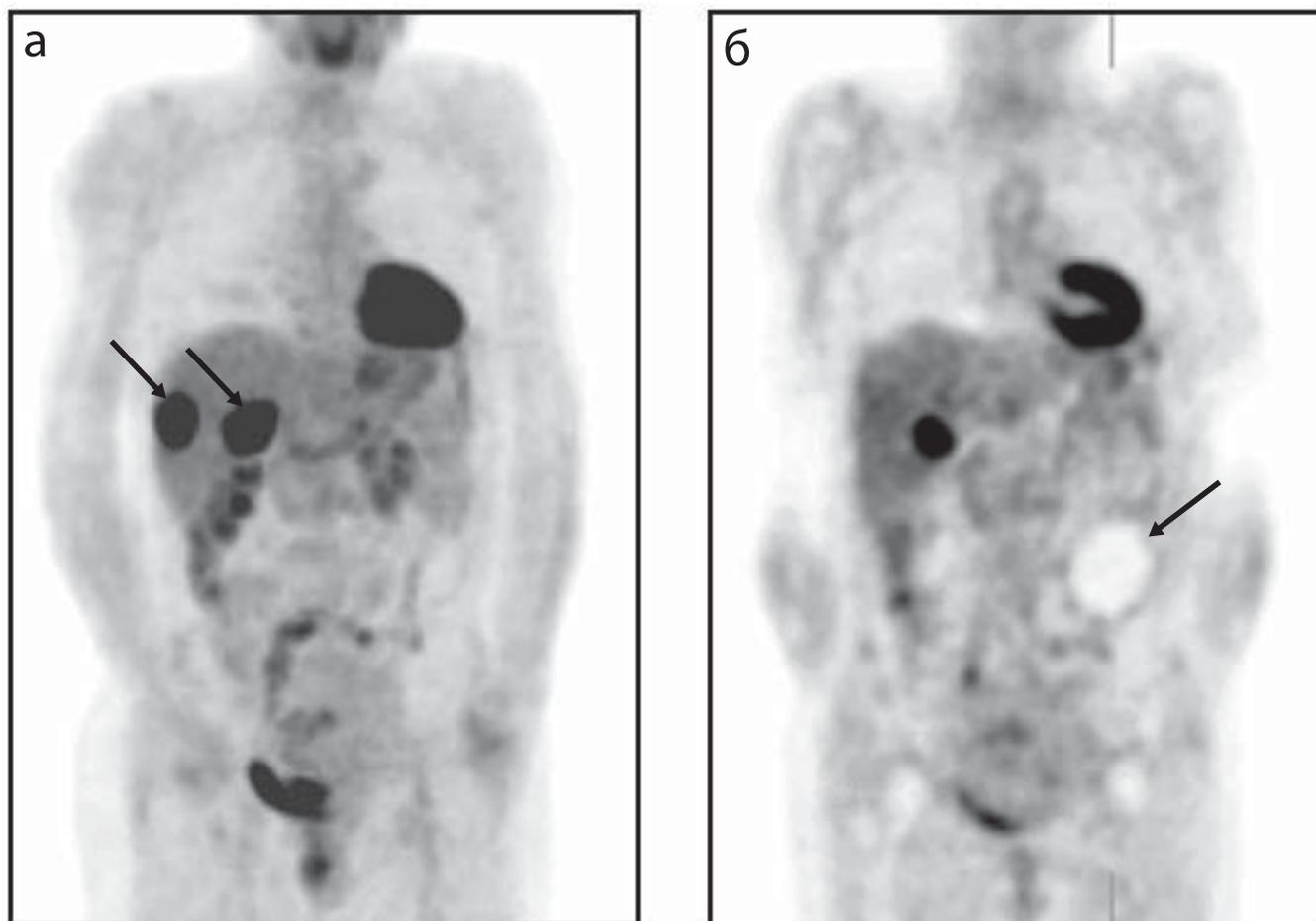


Рис. 6. Выбор оптимального места для проведения биопсии в соответствии с результатами ПЭТ. Больному с наличием 2 крупных очагов в паренхиме печени и солитарного образования в брюшной полости по данным УЗИ выполнялась ПЭТ для решения вопроса о генезе обнаруженных изменений. При ПЭТ выявлено: 1) интенсивное накопление препарата в очагах печени (а) свидетельствует об их агрессивной природе; 2) отсутствие накопления препарата в образовании брюшной полости (б) более характерно для доброкачественных изменений и исключает его связь с очагами в печени; 3) отсутствие других очагов гиперметаболизма на исследованном уровне. Выполнена лапароскопия с биопсией; результаты гистологического исследования: из узла печени — диффузная В-крупноклеточная лимфома, из образования брыжейки тонкой кишки — липома

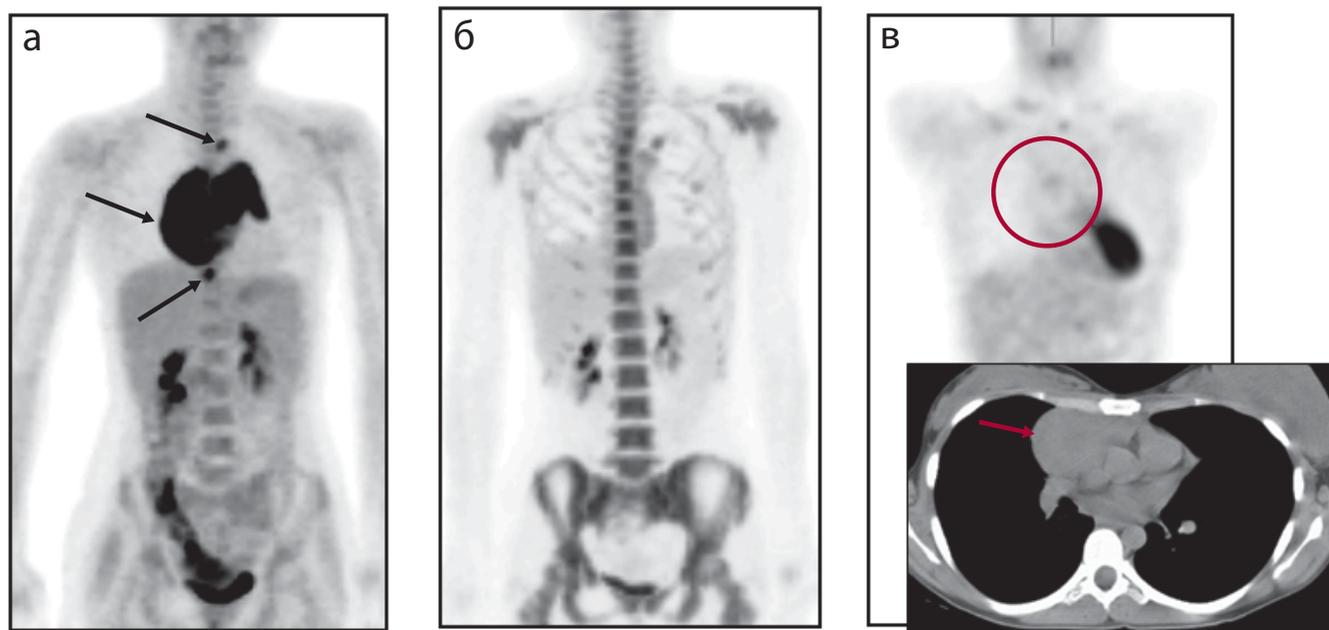


Рис. 7. Оценка эффективности лечения по результатам ПЭТ у пациента с лимфомой Ходжкина: а — до лечения результаты ПЭТ подтвердили массивное поражение лимфоузлов средостения (черные стрелки) и отсутствие других очагов поражения; б — через 2 курса после полихимиотерапии отрицательный ПЭТ-скан свидетельствует о полном метаболическом ответе — исчезновении активности специфической ткани. Генерализованное диффузное накопление препарата в костном мозге обусловлено его раздражением после проведения гемостимулирующей терапии; в — через 3 мес. после завершения лечения по данным РКТ в средостении сохраняется остаточная опухоль (красная стрелка), однако отрицательный ПЭТ-скан свидетельствует об отсутствии в ней жизнеспособной опухоли (красный круг)

лическим ответом (положительный ПЭТ-скан) — 59 %, тогда как у больных с прогрессированием процесса, выявленным при ПЭТ, показатель безрецидивной 5-летней выживаемости равнялся 16 % [18].

Вопрос дифференциальной диагностики жизнеспособной опухоли и рубцовой ткани считается ключевым у больных с наличием резидуальной опухоли после завершения лечения, а также у пациентов с подозрением на рецидив заболевания в области первичного поражения. Ограниченные возможности методов структурной диагностики в оценке остаточных опухолевых масс после завершения лечения хорошо известны: так, чувствительность РКТ в оценке состояния резидуальной массы у больных злокачественными лимфомами не превышает 20 % [7, 17].

Интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ при ПЭТ пропорциональна количеству жизнеспособных опухолевых клеток, поэтому результаты ПЭТ позволяют дифференцировать наличие или отсутствие жизнеспособной опухоли в резидуальной массе (рис. 7). По результатам одного из последних метаанализов у больных ЛХ суммарная чувствительность и специфичность ПЭТ в оценке состояния резидуальной массы составили 84 и 90 % соответственно [17].

У больных злокачественными лимфомами оценка эффективности проведенного лечения с помощью ПЭТ становится эталоном. Термин «подтвержденная метаболическая ремиссия» все чаще используется клиницистами для обоснования возможности завершения лечения у больных с отрицательными результатами ПЭТ, но имеющих резидуальные опухоли по данным других методов диагностики.

Интересна работа М.Е. Juweid и соавт., которые показали, что у пациентов с агрессивными НХЛ оценка эффективности лечения наиболее информативна при сочетанном использовании международных рабочих критериев IWC (International Workshop Criteria) и результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, чем при самостоятельной оценке только по IWC [19]. Изучение длительности безрецидивного периода в группе больных с полной ремиссией, диагностированной

на основании IWC, выявило значительную неоднородность данной группы. При дополнительном использовании результатов ПЭТ в этой группе больных были выделены две подгруппы: пациенты с отрицательным ПЭТ-сканом (не имевшие очагов патологического накопления по данным ПЭТ) были реклассифицированы в подгруппу больных с полной ремиссией; пациенты с положительным ПЭТ-сканом (имевшие очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ) — в подгруппу больных с частичной ремиссией. Все пациенты подгруппы с полной ремиссией по результатам сочетанной оценки IWC-ПЭТ оставались в состоянии ремиссии в течение 32 мес. наблюдения. Кроме того, 50 % из группы больных с частичной ремиссией по изолированной оценке IWC были реклассифицированы по данным ПЭТ в подгруппу с полной ремиссией; все эти больные, за исключением одного, оставались в состоянии полной ремиссии в течение периода наблюдения. Таким образом, сочетанное использование данных IWC и ПЭТ оказалось наиболее достоверным для оценки полноты ремиссии у больных агрессивными лимфомами: использование ПЭТ позволило правильно выявить пациентов с активной, жизнеспособной опухолью в области резидуальной массы, нуждающихся в продолжение лечения, и пациентов с рубцовой тканью, которым дальнейшее лечение не показано [19].

Отдельно необходимо отметить, что у больных злокачественными лимфомами ПЭТ с ^{18}F -ФДГ по всем диагностическим показателям существенно превосходит сцинтиграфию с ^{67}Ga -цитратом как при определении распространенности заболевания, так и при оценке эффективности лечения. Поэтому выполнение сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом при планировании проведения ПЭТ абсолютно не обосновано и приводит к значительному увеличению лучевой нагрузки на пациента [8, 15, 20].

Таким образом, несмотря на то что многие вопросы клинического применения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у больных злокачественными лимфомами требуют дальнейшего детального изучения, метаболическая информация, получаемая при ПЭТ, уже сегодня играет существенную роль на различных этапах диагностики и лечения в данной группе больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wood K.A., Hoskin P.J., Saunders M.I. Positron emission tomography in oncology: A review. *Clin. Oncol.* 2007; 19: 237–55.
2. Israel O., Keidar Z., Bar-Shalom R. Positron emission tomography in the evaluation of lymphoma. *Semin. Nucl. Med.* 2004; 3: 166–79.
3. Collins C.D. PET in lymphoma. *Cancer Imaging* 2006; 6: S63–70.
4. 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.
5. Weber W.A. Positron emission tomography as an imaging biomarker. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3282–92.
6. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 571–8.
7. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–86.
8. Seam P., Juweid M.E., Cheson B.D. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110: 3507–16.
9. Vinnicombe S.J., Reznick R.H. Computerised tomography in the staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30 (Suppl. 1): S42–55.
10. Fuster D., Chiang S., Andreadis C. et al. Can [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging complement biopsy results from the iliac crest for the detection of bone marrow involvement in patients with malignant lymphoma? *Nucl. Med. Comm.* 2006; 27: 11–5.
11. Schaefer N.G., Strobel K., Taverna C. et al. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2007; 34: 60–7.
12. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 1356–67.
13. Isasi C.R., Lu P., Blafox M.D. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer* 2005; 104: 1066–74.
14. Schoder H., Noy A., Gonen M. et al. Intensity of 18Fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4643–51.
15. Wirth A., Seymour J.F., Hicks R.J. 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; 112: 262–8.
16. Jerusalem G., Beguin Y., Najjar F. et al. Positron emission tomography (PET) with 18Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann. Oncol.* 2001; 12: 825–30.
17. Jerusalem G., Hustinx R., Beguin Y. et al. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin. Nucl. Med.* 2005; 35: 186–96.
18. Mikhaeel N.G., Hutchings M., Fields P.A. et al. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 2005; 16(9): 1514–23.
19. Juweid M.E., Wiseman G.A., Vose J.M. et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4652–61.
20. Friedberg J.W., Fischman A., Neuberg D. 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: 85–92.

