

Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах

И.П. Асланиди¹, О.В. Мухортова¹, И.В. Шурупова¹, Е.П. Деревянко¹,
Т.А. Катунина¹, А.В. Пивник², Д.Л. Строяковский³

РЕФЕРАТ

Positron emission tomography for staging of patients with malignant lymphomas

I.P. Aslanidis¹, O.V. Mukhortova¹, I.V. Shurupova¹,
E.P. Derevyanko¹, T.A. Katunina¹, A.V. Pivnik²,
D.L. Stroyakovskiy³

SUMMARY

Recently positron emission tomography (PET) has been widely used in patients with malignant lymphomas. Metabolic information supplied by PET is crucial for accurate staging and appropriate treatment choice for some patients. 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) mostly used for PET is not a tumor-seeking radiopharmaceutical. This fact could influence the accuracy of ¹⁸F-FDG PET results and should be taken into account in different clinical cases. **Purpose:** To evaluate PET results accuracy for staging in malignant lymphomas patients and impact of these data on patient management. **Materials and methods:** PET results of 226 patients with malignant lymphomas of different histological types were analyzed retrospectively. The patients were studied by standard whole-body PET protocol either at primarily diagnostic or at relapse. **Results:** Disease staging by PET and conventional diagnostic methods was identical in 72% patients, 28% showed discordant results. Definitive analysis of the latter revealed that 20% were correctly staged by PET (15% — upstaged, 5% — downstaged) and 8% were correctly staged by conventional methods. The accuracy in staging for PET was 92% compared to 80% for conventional methods. According to PET results treatment strategy was changed in 14% of patients: the treatment was intensified in 11%, reduced in 2% and canceled in 1%. **Conclusions:** The accuracy of PET for staging in malignant lymphomas patients is higher than the accuracy of conventional diagnostic methods. PET and conventional methods provide complementary data and should be used in conjunction. Based on PET results the stage of disease was defined more accurately in 24% of patients with aggressive lymphomas and Hodgkin's disease leading to change in treatment strategy for most of them. The influence of PET results on stage changing and following treatment for the patients with mature cell lymphomas was minimal.

Keywords

positron emission tomography, malignant lymphomas, staging.

¹ Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery RAMS, Moscow

² Physicians Advanced Training Institute, Pirogov National Medical Surgery Center, Moscow

³ Moscow Oncology Hospital No. 62, Moscow area, Krasnogorskiy region

Контакты: petom@mail.ru

Принято в печать: 27 апреля 2010 г.

В последние годы позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) стала широко применяться у пациентов со злокачественными лимфомами. У некоторых больных метаболическая информация, получаемая при ПЭТ, имеет определяющее значение для уточнения стадии заболевания и выбора лечения. Однако использование ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (¹⁸F-ФДГ), которая не является туморотропным препаратом, влияет на точность результатов ПЭТ и диктует необходимость учета особенностей интерпретации результатов ПЭТ в различных клинических ситуациях.

Цель. Оценка точности результатов ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ при определении распространенности заболевания у больных со злокачественными лимфомами и их влияния на последующее лечение.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы результаты ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ у 226 больных со злокачественными лимфомами различных гистологических типов, обследованных при первичной диагностике или при диагностике рецидива. ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ выполнялась по стандартному протоколу в режиме обследования всего тела.

Результаты. При оценке стадии заболевания у 72% больных получены идентичные результаты ПЭТ и других традиционно используемых методов диагностики (ТМД), у 28% больных — противоречивые данные. Окончательный анализ свидетельствовал, что у 20% больных стадия была корректно определена по данным ПЭТ (у 15% — повышена, у 5% — понижена), у 8% — по результатам ТМД. Точность ПЭТ в определении стадии заболевания составила 92%, точность комплекса ТМД — 80%. Изменение стадии в соответствии с данными ПЭТ повлияло на выбор лечения у 14% больных: у 11% — лечение было интенсифицировано, у 2% — редуцировано, у 1% — отменено.

Выводы. По точности ПЭТ превосходит ТМД в оценке распространенности заболевания у больных со злокачественными лимфомами. ПЭТ и ТМД имеют взаимодополняющее значение. В обследованной группе пациентов данные ПЭТ позволили уточнить стадию заболевания у 24% больных с агрессивными лимфомами и лимфомой Ходжкина, что привело к изменению лечения у большинства из них. У пациентов со зрелоклеточными лимфомами влияние результатов ПЭТ на изменение стадии заболевания и последующее лечение минимально.

Ключевые слова

позитронно-эмиссионная томография, злокачественные лимфомы, оценка распространенности.

¹ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

² Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Москва

³ Московская городская онкологическая больница №62, Московская обл., Красногорский р-н

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные лимфомы — гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различающихся по морфологическому строению, биологическим свойствам, клиническим проявлениям, течению и прогнозу.

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении больных со злокачественными лимфомами. В зависимости от стадии заболевания 80–90 % больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) и 40–50 % больных с агрессивными лимфомами признаны потенциально curaбельными [1, 2]. Использование интенсивных программ лечения привело к увеличению частоты заболеваний, индуцированных предшествующей терапией (вторичные опухоли, органная токсичность), что существенно влияло не только на качество, но и на продолжительность жизни больных [3, 4]. Задача создания малотоксичных программ терапии стала чрезвычайно актуальной. Эффективность использования подобных программ, возможность индивидуализации лечения и уменьшения вероятности развития тяжелых побочных эффектов зависят от точного определения исходных прогностических факторов у каждого больного [1, 2, 5]. Один из важных прогностических факторов для больных со злокачественными лимфомами — распространенность опухоли [6]. Точное первоначальное определение стадии заболевания позволяет оптимально скорректировать лечебный план.

В настоящее время при определении стадии заболевания у больных со злокачественными лимфомами помимо клиничко-лабораторного обследования и трепанобиопсии костного мозга (ТБКМ) обязательной процедурой считается рентгеновская компьютерная томография (РКТ). Применяются также другие методы диагностической визуализации: рентгенография, сцинтиграфия с цитратом галлия-67, ультразвуковое сканирование (УЗИ), при необходимости — магнитно-резонансная томография (МРТ).

В последние годы этот диагностический комплекс дополнился позитронной эмиссионной томографией (ПЭТ) — современным методом метаболической визуализации. Применение ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) для определения стадии лимфом имеет ряд преимуществ по сравнению с перечисленными выше диагностическими методами структурной визуализации. ПЭТ позволяет оценить метаболическую активность опухоли. Эта информация может иметь принципиальное значение, например, при выборе места для биопсии, при подозрении на трансформацию зрелоклеточной лимфомы в агрессивную, на рецидив заболевания в области резидуального очага [7]. Кроме того, при ПЭТ выполняется обследование всего тела, что особенно важно при оценке распространенности процесса. Однако диагностическая точность ПЭТ зависит от метаболической активности опухоли и существенно различается у больных с агрессивными и зрелоклеточными лимфомами [7]. Цель исследования — оценка диагностической точности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при определении распространенности заболевания у пациентов со злокачественными лимфомами и влияния результатов ПЭТ на последующее лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 226 больных со злокачественными лимфомами, обследованных в ПЭТ-центре НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева с 2002 по 2009 г. У всех больных диагноз был верифицирован гистологически, 84 пациента страдали ЛХ, у 95 больных определялись агрессивные лимфомы (диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома III цитологического типа, беркитто-

подобные лимфомы, лимфома зоны мантии) и у 47 больных — различные гистологические типы зрелоклеточных лимфом (фолликулярные лимфомы I–II типа, лимфома маргинальной зоны, лимфома из малых лимфоцитов). ПЭТ выполнялась для оценки распространенности заболевания при первичном определении стадии ($n = 138$) или при выявлении рецидива ($n = 88$). Характеристика больных представлена в табл. 1.

У всех больных стадию заболевания определяли с помощью комплекса традиционных методов диагностики (ТМД). В зависимости от локализации первичного патологического процесса данный комплекс включал различные процедуры: клиничко-лабораторное исследование, рентгенография грудной клетки, РКТ грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, таза, ТБКМ, УЗИ, сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом, остеосцинтиграфия, консультация ЛОР-специалиста, гастроскопия, колоноскопия, МРТ и рентгенография отдельных анатомических областей.

У всех пациентов, включенных в исследование, выполнению ПЭТ предшествовала РКТ с внутривенным контрастированием. 58 (26 %) больным была проведена РКТ, включавшая исследование трех основных анатомических областей: грудная клетка, брюшная полость с забрюшинным пространством и таз. РКТ двух областей была выполнена 121 (53 %) больному: РКТ грудной клетки и брюшной полости — при первичной локализации процесса выше диафрагмы; при первичной локализации процесса ниже диафрагмы РКТ брюшной полости и таза сочеталась с рентгенографией грудной клетки. РКТ только одной из указанных анатомических областей была выполнена 47 (21 %) больным, однако всем этим больным проводилось УЗИ не исследованных при РКТ анатомических областей.

Из 226 больных 141 (62 %) выполнялось различного объема УЗИ. Комплексное обследование, включающее УЗИ периферических лимфоузлов, шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза, было проведено у 62 (27 %) пациентов. УЗИ периферических лимфоузлов выполнено 23 (10 %) больным, брюшной полости и забрюшинного пространства — 47 (21 %), исследование прочих анатомических областей (молочных желез, яичек, мягких тканей) — 9 (4 %) больным.

Результаты методов структурной диагностики оценивались по общепринятым стандартным критериям, при нодаль-

Таблица 1. Характеристика больных ($n = 226$)

Показатель	Число больных
Мужчины/женщины	92/134
Возраст, годы	16–73
Средний	41
ЛХ	84 (37%)
Агрессивные лимфомы, в т. ч.	95 (42%)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	39
Фолликулярная лимфома III типа	14
Беркиттоподобные лимфомы	7
Лимфома зоны мантии	4
Прочие	9
Зрелоклеточные лимфомы, в т. ч.	47 (21%)
Фолликулярные лимфомы I–II типа	27
Лимфома маргинальной зоны	12
Лимфома из малых лимфоцитов	5
Прочие	3
Цель ПЭТ	
Первичное стадирование	138
Оценка распространенности при рецидиве	88

* Гистологические варианты ЛХ ($n = 84$): нодулярный склероз ($n = 57$), смешанноклеточный ($n = 15$), лимфоидное истощение ($n = 3$), лимфоидное преобладание ($n = 4$), не определен ($n = 5$).

ном поражении — по максимальному размеру лимфоузла по его короткой оси.

Сцинтиграфия с ⁶⁷Ga-цитратом выполнялась 38 (17 %) больным: 21 — с ЛХ и 17 — с неходжкинскими лимфомами.

ТБКМ проведена 175 (77 %) больным: 172 — из подвздошной кости, 3 — из очагов костного поражения иной локализации, 5 — билатеральное исследование.

Перечисленные выше исследования и ПЭТ проводились с интервалом 5–26 дней (в среднем 17 дней).

ПЭТ выполнялась по стандартному протоколу натощак или после 6-часового голодания и более при уровне глюкозы в крови, не превышающем 7 ммоль/л, приема 10 мг анаприлина внутрь, после гидратации (1 л воды внутрь) и дегидратации (1–2 мл лазикса в/в), через 60–90 мин после в/в введения 350–400 МБк ¹⁸F-ФДГ. Протокол исследования включал обследование от мочки уха до верхней трети бедра. Для сбора данных использовался позитронно-эмиссионный томограф ECAT EXACT 47 фирмы Siemens с пространственным разрешением на фантоме 5 мм, полем виденья 16,2 см. Запись изображения выполнялась в режиме 2D с продолжительностью эмиссионного скана 7 мин и 3-минутным трансмиссионным сканом. Реконструкция изображения проводилась по итерационному алгоритму с использованием фильтра Gaussian. Обработку данных осуществляли с применением пакета программного обеспечения Siemens ECAT 7.2.1.

Результаты ПЭТ оценивались визуально по виртуальному трехмерному изображению, а также по 5- и 7-мм срезам во фронтальной, сагитальной и трансаксиальной плоскостях. Очаг повышенного накопления ¹⁸F-ФДГ расценивался как патологический, если он определялся в областях, не связанных с физиологическим накоплением (миокард, голосовые связки, тимус и т.д.) или выведением препарата (чашечно-лоханочная система почек, мочеточники, мочевого пузыря). Диффузное накопление ¹⁸F-ФДГ в селезенке или в скелете, превышающее по интенсивности таковое в паренхиме печени, расценивалось как патологическое (при отсутствии в анамнезе терапии стимуляторами кроветворения в течение 3 мес., предшествующих обследованию). Диффузное накопление ¹⁸F-ФДГ в печени, превышающее по интенсивности таковое в скелете, также расценивалось как патологическое.

Согласно исследованию V. J. Lowe и соавт., для дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного процесса визуальная оценка ПЭТ изображения так же точна, как и полуколичественный анализ интенсивности накопления ¹⁸F-ФДГ в патологическом очаге с расчетом значения SUV (standardized uptake value — стандартизованное значение накопления) [8]. Однако у больных с подозрением на рецидив заболевания в зоне резидуальной массы помимо визуальной оценки при необходимости проводился полуколичественный анализ с определением SUV_{max}. Расчет SUV_{max} осуществлялся по трансаксиальным срезам тол-

щиной 7 мм с учетом времени и активности введенного радиофармпрепарата (РФП) с поправкой на радиоактивный распад, массы тела и роста пациента. Значение SUV_{max} в патологическом очаге гиперметаболической активности выше 2,5 расценивалось как более характерное для специфического поражения [9].

Стадия заболевания устанавливалась на основании изолированной оценки либо данных ПЭТ (ПЭТ-стадия), либо комплекса клинических данных и результатов указанных традиционных методов диагностики (ТМД-стадия).

Положительные данные ПЭТ в отношении поражения какой-либо области, совпадающие с клиническими данными и результатами других диагностических процедур, расценивались как истинно положительные результаты, свидетельствующие о специфическом поражении. Отрицательные данные ПЭТ в отношении состояния какой-либо области, совпадающие с клиническими данными и результатами других диагностических процедур, считались истинно отрицательными и свидетельствовали об отсутствии специфического поражения.

При несовпадении результатов ПЭТ и других методов диагностики для окончательного суждения о вовлечении определенной области в специфический процесс и определения стадии заболевания проводился их пересмотр, сопоставление их с клиническими данными. Кроме того, верификация первоначальных результатов осуществлялась в процессе динамического наблюдения за больными при сопоставлении первичных с данными повторных исследований (ПЭТ, РКТ, УЗИ), выполненных на этапах лечения. Из областей с противоречивыми данными в анализ были включены только те, оценка состояния которых могла изменить стадию заболевания. Пациентам, у которых сомнительные результаты могли повлиять на лечебный план, проводили дополнительные исследования (РКТ, УЗИ, МРТ и рентгенография отдельных анатомических областей), 2 больным была выполнена пункционная биопсия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентичные результаты ПЭТ и ТМД в установлении стадии заболевания были получены у 163 (72 %) из 226 больных. В 63 (28 %) случаях были противоречивые результаты ПЭТ и ТМД, влияющие на определение стадии: у 20 пациентов ТМД свидетельствовали о более высокой по сравнению с ПЭТ стадии процесса, у 43 пациентов более высокая стадия заболевания определялась по результатам ПЭТ.

Окончательное определение стадии заболевания показало, что у 46 из 63 больных с противоречивыми результатами (20 % общего числа больных) стадия была корректно определена по данным ПЭТ: у 35 (15 %) больных она была изменена в сторону повышения, у 11 (5 %) — в сторону понижения (табл. 2). У остальных 17 пациентов

Таблица 2. Результаты окончательного стадирования и изменения лечения больных в соответствии с данными ПЭТ (n = 226)

	Всего 63/226 (28%)	ЛХ 25/84 (30%)	АЛ 30/95 (32%)	ЗЛ 8/47 (17%)
Изменение стадии	46/226 (20%)	20/84 (24%)	23/95 (24%)	3/47 (6%)
Повышение	35 (15%)	14 (17%)	19 (20%)	2 (4%)
Понижение	11 (5%)	6 (7%)	4 (4%)	1 (2%)
Изменение лечения	32/226 (14%)	17/84 (20%)	14/95 (15%)	1/47 (2%)
Интенсификация	25 (11%)	14 (17%)	11 (12%)	—
Редукция	4 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	—
Отмена	3 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (2%)
Ложноотрицательные результаты ПЭТ	9/226 (4%)	3 (4%)	3 (3%)	3 (6%)
Ложноположительные результаты ПЭТ	8/226 (3%)	2 (2%)	4 (4%)	2 (4%)

Сокращение: АЛ — агрессивная лимфома; ЗЛ — зрелоклеточная лимфома.

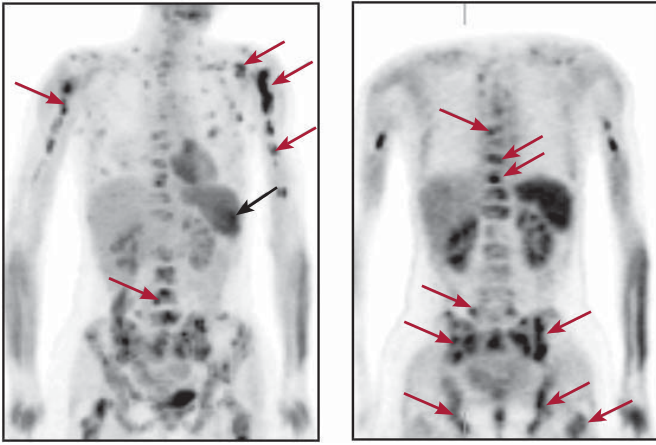


Рис. 1. Больной П., 36 лет. Диффузная В-крупноклеточная лимфома. По данным УЗИ заподозрен рецидив заболевания в селезенке (одна из областей первичного поражения). При ПЭТ помимо поражения селезенки (черная стрелка) выявлены множественные специфические изменения в скелете (красные стрелки). Полифокальный тип поражения позволяет заподозрить поражение костного мозга

с противоречивыми результатами ПЭТ и ТМД (7 % общего числа больных) окончательное стадирование показало, что данные ПЭТ оказались ложноотрицательными у 9 больных (стадия была занижена) и ложноположительными — у 8 (стадия была завышена), что дало основание в этих 17 случаях установить окончательную стадию заболевания соответственно ее первоначальной оценке по результатам ТМД.

Изменение стадии в соответствии с результатами ПЭТ повлияло на последующее лечение у 32 из 46 больных, что составило 14 % от числа пациентов, включенных в исследование: у 25 (11 %) — лечение было интенсифицировано, у 4 (2 %) — редуцировано, у 3 (1 %) больных результаты ПЭТ позволили исключить заподозренный на основании данных ТМД рецидив заболевания и отменить первоначально запланированное лечение.

Среди 17 пациентов с ложноположительными и ложноотрицательными результатами ПЭТ некорректное стадирование могло бы повлиять на лечение у 8 больных, что составило 3 % от общего числа пациентов: в 6 случаях лечение было бы интенсифицировано, в 1 — редуцировано, в 1 — отменено.

На рис. 1 продемонстрированы возможности ПЭТ в диагностике поражения скелета и костного мозга, на рис. 2 — преимущества ПЭТ перед другими методами диагностики, связанные с одномоментным обследованием всего тела.

Было проанализировано влияние результатов ПЭТ на окончательное определение стадии заболевания и последующее лечение в группах больных с различными гистологическими типами лимфом: ЛХ, агрессивными и зрелоклеточными лимфомами.

Группа пациентов с лимфомой Ходжкина (n = 84)

В группе больных ЛХ у 59 (70 %) из 84 больных результаты ПЭТ и ТМД в определении стадии заболевания совпали, у 25 (30 %) — были противоречивыми. Окончательное стадирование показало, что у 20 из 25 пациентов корректными в определении стадии были результаты ПЭТ, что составило 24 % от общего числа больных ЛХ. У 5 пациентов (6 % от общего числа больных ЛХ) корректными в определении стадии были результаты ТМД. В соответствии с результатами ПЭТ стадия заболевания была повышена в 14 (17 %) из 20 случаев и понижена — в 6 (7 %). В соответствии с результатами ТМД у 3 (4 %) из 5 пациентов стадия заболевания была повышена (ложноотрицательные результаты ПЭТ)

и у 2 (2 %) — понижена (ложноположительные результаты ПЭТ) (см. табл. 2).

Таким образом, в группе из 84 больных ЛХ точность¹ ПЭТ в определении стадии заболевания составила 94 %, точность комплекса ТМД — 76 %.

Изменение стадии по результатам ПЭТ привело к изменению первоначально запланированного лечения у 17 из 20 больных, что составило 20 % от общего числа больных ЛХ: у 14 (17 %) — лечение было интенсифицировано, у 2 (2 %) — редуцировано, у 1 (1 %) — исключен рецидив заболевания и вместо планируемого лечения было продолжено наблюдение.

Некорректная интерпретация стадии заболевания в соответствии с ложноположительными и ложноотрицательными результатами ПЭТ могла бы привести к изменению лечения у 2 из 5 больных (у обоих в сторону интенсификации), что составило 2 % от общего числа больных ЛХ. Рис. 3 демонстрирует возможности ПЭТ для выявления дополнительных очагов поражения.

Группа пациентов с агрессивными лимфомами (n = 95)

В группе с агрессивными лимфомами у 60 (68 %) из 95 пациентов результаты ПЭТ и ТМД в определении стадии заболевания совпадали, у 30 (32 %) — получены противоречивые результаты ПЭТ и ТМД. Окончательное стадирование показало, что у 23 из 30 больных корректными в определении стадии были результаты ПЭТ, что составило 24 % от общего числа пациентов с агрессивными лимфомами. У 7 больных (7 % от общего числа больных в группе) корректными в определении стадии были результаты ТМД.

Из 23 пациентов с корректным по данным ПЭТ определением объема поражения у 19 (20 % от числа пациентов с агрессивными лимфомами) стадия заболевания была повышена, а у 4 (4 % от числа пациентов с агрессивными лимфомами) — понижена. В соответствии с результатами ТМД у 3 из 7 больных стадия заболевания была повышена (т. е. ложноотрицательные результаты ПЭТ составили 3 %) и у

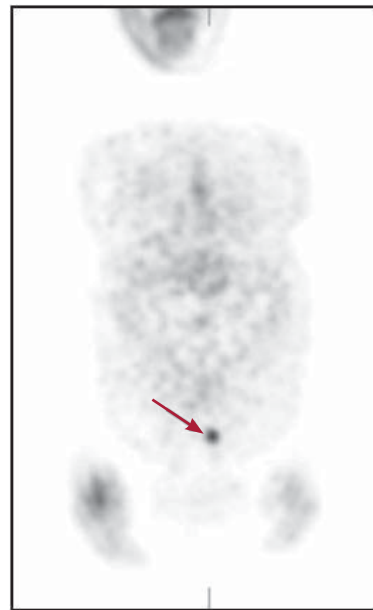
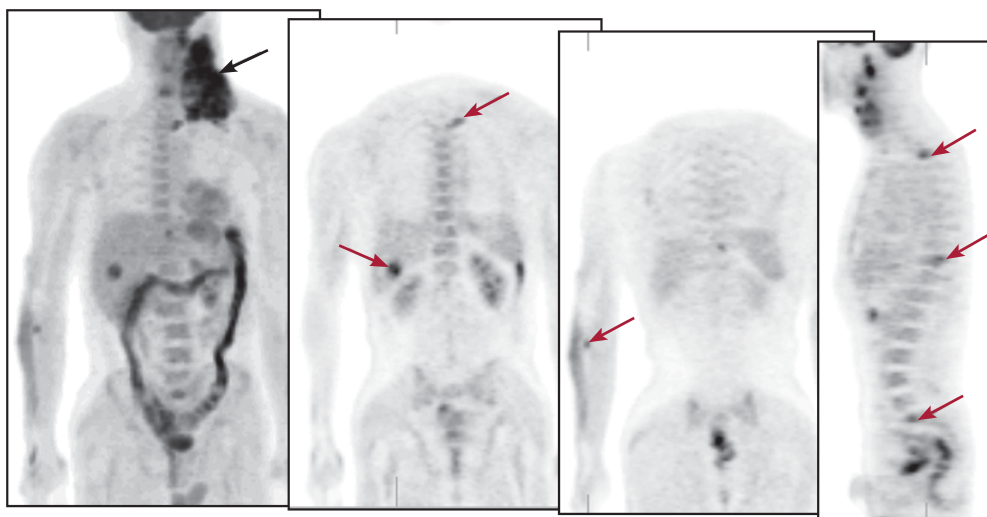


Рис. 2. Больной Б., 48 лет. Т-клеточная лимфома. Через 3 мес. после завершения лечения появился кожный зуд. По данным РКТ грудной клетки, брюшной полости и таза признаков рецидива заболевания не было. При ПЭТ выявлен очаг активной специфической ткани (впоследствии верифицированный морфологически) в передней брюшной стенке

¹ Диагностическая точность метода — доля правильных результатов (сумма истинно положительных и истинно отрицательных результатов), выявленных анализируемым методом, среди всех результатов.

Рис. 3. Больной З., 31 год. Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз I типа (NSI), IIA стадия с поражением левых шейных, над- и подключичных лимфоузлов. При РКТ брюшной полости выявлен солитарный очаг в печени неясного генеза. ПЭТ выполнялась до начала лечения с целью уточнить стадию заболевания: помимо известных изменений в левых шейной, над- и подключичной областях (черная стрелка) подтвержден специфический характер изменений в печени, выявлены множественные очаги специфической ткани в скелете (красные стрелки). Стадия заболевания изменена на IVA, лечение интенсифицировано



4 — понижена (ложноположительные результаты ПЭТ составили 4 %) (см. табл. 2).

Таким образом, в группе из 95 пациентов с агрессивными лимфомами точность ПЭТ в определении стадии заболевания составила 93 %, точность комплекса ТМД — 76 %.

Изменение стадии в соответствии с результатами ПЭТ привело к изменению первоначально запланированного лечения у 14 из 23 больных, что составило 15 % от общего числа пациентов с агрессивными лимфомами: у 11 (12 %) — лечение было интенсифицировано, у 2 (2 %) — редуцировано, у 1 (1 %) — отменено.

Изменение стадии заболевания в соответствии с ложноположительными и ложноотрицательными результатами ПЭТ могло бы привести к изменению лечения у 4 из 7 больных с агрессивными лимфомами, что составило 4 % от общего числа пациентов в группе: у 1 — в сторону сокращения интенсивности, у 2 — в сторону интенсификации, у 1 больного с рецидивом заболевания, который не был подтвержден при ПЭТ, лечение было отменено.

Группа пациентов со зрелоклеточными лимфомами (n = 47)

В группе больных со зрелоклеточными лимфомами у 39 (83 %) из 47 результаты ПЭТ и ТМД в определении стадии заболевания совпадали, у 8 больных (17 % от числа пациентов в группе со зрелоклеточными лимфомами) были получены противоречивые результаты ПЭТ и ТМД. Окончательное стадирование показало, что в 3 из 8 случаев корректными в определении стадии были результаты ПЭТ, что составило 6 % от числа больных в группе. У 5 пациентов (10 % от числа пациентов в группе) корректными в определении стадии были результаты ТМД.

В соответствии с результатами ПЭТ стадия заболевания была повышена у 2 больных (4 % от числа пациентов в груп-

пе) и понижена — у 1 (2 % от числа пациентов в группе). В соответствии с результатами ТМД у 3 (6 % от числа пациентов в группе) из 5 больных стадия заболевания была повышена (ложноотрицательные результаты ПЭТ) и у 2 (4 % от числа пациентов в группе) — понижена (ложноположительные результаты ПЭТ) (см. табл. 2).

Таким образом, в группе из 47 больных со зрелоклеточными лимфомами точность ПЭТ в определении стадии заболевания составила 89 %, точность комплекса ТМД — 94 %.

Изменение стадии в соответствии с результатами ПЭТ привело к изменению первоначально запланированного лечения у 1 из 3 пациентов, что составило 2 % от общего числа пациентов со зрелоклеточными лимфомами: результаты ПЭТ у больной с фолликулярной лимфомой II цитологического типа позволили исключить рецидив заболевания в Th_{XI} позвонке, заподозренный по результатам МРТ, и отменить запланированное лечение.

Изменение стадии заболевания в соответствии с ложноотрицательными результатами ПЭТ могло бы привести к изменению лечения у 2 больных со зрелоклеточными лимфомами (у обоих в сторону интенсификации), что составило 4 % от общего числа пациентов в группе.

Анализ ложноположительных и ложноотрицательных результатов ПЭТ и ТМД

Из 63 пациентов с противоречивыми результатами ТМД и ПЭТ окончательная оценка показала, что в 46 (73 %) случаях корректными в отношении определения стадии заболевания оказались данные ПЭТ, а в 17 (27 %) — данные ТМД.

Таким образом, в общей группе из 226 больных точность ПЭТ в определении стадии заболевания составила 92 %, точность комплекса ТМД — 80 %. Полученные данные свидетельствуют, что в группах пациентов с ЛХ и агрессивными

Таблица 3. Ложноположительные и ложноотрицательные результаты ПЭТ и ТМД у больных с дискордантными данными (n = 63)

Локализация	Результаты ПЭТ		Результаты ТМД		Итого
	Ложноотрицательные	Ложноположительные	Ложноотрицательные	Ложноположительные	
Лимфоузлы	2	4	12	8	26
Периферические	2	2	1	2	7
Медиастинальные	—	2	3	1	6
Забрюшинные	—	—	3	5	8
Ворот печени и селезенки	—	—	5	—	5
Экстранодальное поражение	7	4	23	3	37
Селезенка, печень	1	-	8	2	11
Костный мозг/скелет	3	1	12	1	17
Прочие	3	3	3	—	9
Всего	9	8	35	11	63

лимфомами точность результатов ПЭТ превышает таковую ТМД в определении стадии заболевания (93 и 94 % для ПЭТ vs 76 % для ТМД). У пациентов со зрелоклеточными лимфомами результаты ПЭТ имеют меньшее значение, т.к. их точность уступает данным ТМД (89 и 94 % соответственно).

Данные о ложноположительных и ложноотрицательных результатах ПЭТ и ТМД представлены в табл. 3. Среди 17 больных с некорректными результатами ПЭТ ложноотрицательные данные были получены в 9 (53 %) случаях, ложноположительные — в 8 (47 %). У 6 (35 %) из 17 пациентов некорректно было интерпретировано поражение лимфатических узлов (подмышечные, паховые и медиастинальные лимфоузлы), у 11 (65 %) — очаги экстранодального поражения. При экстранодальном поражении ложноотрицательные результаты ПЭТ были получены у больных при вовлечении в процесс костного мозга, легких, почки, кишечника и селезенки. Ложноположительные результаты ПЭТ при экстранодальном поражении определялись в надпочечнике, небной миндалине, кишечнике. У одного больного определялся очаг накопления РФП в шейном позвонке, что было интерпретировано как солитарное поражение скелета, однако результаты МРТ свидетельствовали о наличии выраженных обменно-дегенеративных изменений в указанной области.

В подгруппе с некорректными данными ТМД ($n = 46$) преобладали больные с ложноотрицательными результатами ($n = 35$, 76 %), ложноположительные данные были получены в 11 (24 %) случаях. Поражение лимфоузлов было некорректно интерпретировано у 20 (43 %) пациентов, экстранодальное поражение — у 26 (57 %). При поражении лимфоузлов по данным ТМД ложные результаты получены у 8 больных в оценке состояния забрюшинных лимфоузлов, у 5 — в оценке состояния лимфоузлов ворот печени и селезенки, у 4 — лимфоузлов средостения, у 3 — лимфоузлов периферической локализации. Как видно из представленных данных, при использовании комплекса ТМД наибольшие сложности возникают в оценке состояния лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства (13 из 20 больных с ошибочной трактовкой состояния лимфоузлов). Применение ПЭТ позволяет идентифицировать поражение указанных групп лимфоузлов. Ложные результаты при оценке экстранодальных очагов получены при поражении костного мозга и скелета у 13 пациентов, печени и селезенки (как диффузного, так и очагового характера) — у 10, а также по одному больному при поражении мягких тканей, яичка, молочной железы.

В анализируемой подгруппе больных с дискордантными результатами ПЭТ и ТМД, влияющими на определение стадии или рестадирование, 65 % составили первичные больные (41 из 63). Среди 22 пациентов с рецидивами заболевания у 3 был заподозрен локальный рецидив в зоне первичного поражения. Окончательная оценка показала, что у 2 больных с локальными рецидивами в области резидуальной опухоли средостения и забрюшинного пространства корректными были результаты ПЭТ, у 1 больного с локальным рецидивом в кишечнике — данные ТМД. У остальных 19 пациентов с рецидивами заболевания были выявлены новые очаги специфической ткани вне зоны первичного поражения, поэтому точная оценка состояния этой области не влияла на результаты рестадирования (см. рис. 1).

Сопоставление результатов ПЭТ и сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом

Учитывая, что среди пациентов, включенных в исследование, значительному числу в комплексе ТМД проводилась сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом, мы сопоставили результа-

ты данной диагностической процедуры и ПЭТ. Сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом выполнялась 38 больными: 21 — с ЛХ, 12 — с агрессивными лимфомами и 5 — со зрелоклеточными лимфомами.

Ни у одного больного при сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом не было выявлено дополнительных очагов специфического поражения, не диагностированных при ПЭТ или при использовании других методов (РКТ, УЗИ).

При анализе информативности сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом в зависимости от локализации процесса оказалось, что из 22 пациентов с локализацией процесса выше диафрагмы у троих при сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом не были распознаны подмышечные и шейные лимфоузлы, идентифицированные как специфическое поражение по результатам других методов диагностики, включая ПЭТ. Среди остальных 16 больных с локализацией процесса по обе стороны диафрагмы при сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом процесс ниже диафрагмы был корректно идентифицирован только в 7 случаях. Нераспознанным осталось поражение забрюшинных, паховых лимфоузлов, печени и скелета.

У 3 из 38 больных анализируемой подгруппы были получены дискордантные результаты ПЭТ и ТМД (ПЭТ-положительное поражение скелета, забрюшинных лимфоузлов и РКТ-положительное поражение паховых лимфоузлов). Результаты сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом у этих 3 больных были отрицательными и при окончательном определении стадии заболевания трактовались как ложноотрицательные во всех 3 случаях.

При анализе информативности сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом в зависимости от гистологического типа лимфом результаты оценки распространенности процесса оказались некорректными у 4 из 5 больных со зрелоклеточными лимфомами, у 5 — с ЛХ и у 3 — с агрессивными лимфомами.

Таким образом, из 38 больных данной подгруппы только у 26 (68 %) результаты сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом позволили корректно оценить распространенность заболевания.

Точная оценка распространенности патологического процесса — принципиальный вопрос при всех заболеваниях. У больных ЛХ стадия заболевания определяет последующее лечение и прогноз [1]. У больных НХЛ важное значение при выборе лечения имеет наличие или отсутствие экстранодальных очагов поражения [5].

В настоящее время «золотым стандартом» при определении стадии заболевания у пациентов со злокачественными лимфомами признана РКТ. Метод широкодоступен, надежен, процедура неинвазивна, легко и быстро выполняема. РКТ-сканеры имеют высокое пространственное разрешение. Однако возможность получения только структурной информации и использование в качестве критерия вовлечения в патологический процесс анатомических размеров органа является основным и существенным недостатком применения РКТ у больных со злокачественными лимфомами [10, 11]. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что до 71 % лимфоузлов нормального размера могут быть вовлечены в метастатический процесс [12, 13]. Поэтому выявление пораженных лимфоузлов, имеющих нормальный размер, остается неразрешимой задачей при использовании РКТ. С другой стороны, по данным РКТ дифференциальная диагностика между реактивной гиперплазией и специфическим поражением при выявлении одиночных увеличенных лимфоузлов чрезвычайно сложна. Использование внутривенного контрастирования в подобных случаях малоинформативно [14]. Перечисленные выше причины значительно влияют на точность результатов РКТ в диагностике поражения лимфоузлов у больных со злокачественными лимфомами.

ПЭТ — метод метаболической визуализации. Интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в органе или ткани отражает метаболические процессы, а не морфологические данные, поэтому наличие или отсутствие структурных изменений не определяют точность результатов ПЭТ. Исследования последних лет свидетельствуют, что, несмотря на высокую разрешающую способность методов структурной диагностики, существенно превышающую таковую ПЭТ, важность и точность метаболической информации, получаемой при ПЭТ, имеют большее клиническое значение, чем данные методов структурной диагностики [15–18].

Результаты серии исследований доказывают, что данные ПЭТ позволяют более точно по сравнению с другими диагностическими методами оценить распространенность заболевания у больных со злокачественными лимфомами. В работе F. Moog и соавт. у 8 % пациентов была повышена стадия заболевания на основании данных ПЭТ (группа из 60 пациентов: 27 — с ЛХ, 33 — с НХЛ) [16]. В ретроспективном исследовании H. Scholder и соавт. в соответствии с результатами ПЭТ стадия была изменена у 21 % больных [19]. В одном из последних исследований R. Naumann и соавт. сравнивали данные ПЭТ и методов структурной диагностики в группе из 88 больных ЛХ, в результате у 20 % из них по данным ПЭТ была изменена стадия заболевания [20].

Результаты нескольких исследований свидетельствуют, что в отличие от РКТ использование ПЭТ позволяет оценить состояние лимфоузлов нормального размера и выявить дополнительные очаги распространения заболевания, меняя стадию в сторону увеличения [7, 21]. В упомянутом выше исследовании F. Moog и соавт. на группе из 60 пациентов со злокачественными лимфомами показано, что результаты ПЭТ позволяют более точно по сравнению с РКТ диагностировать поражение лимфоузлов [16]. Из 25 дополнительных очагов поражения лимфоузлов, выявленных при ПЭТ, только 2 были ложноположительными. В следующем исследовании этих авторов сравнивались результаты ПЭТ и РКТ у 81 больного: 43 — с НХЛ, 38 — с ЛХ [22]. По данным ПЭТ дополнительно было выявлено 24 очага заболевания, причем 93 % из них были истинно положительными, только один из дополнительных очагов, идентифицированных при РКТ, был расценен как истинно положительный. В исследовании M. Vangerter и соавт. результаты ПЭТ полностью совпадали с данными других методов диагностики у 38 из 44 (86 %) больных, в 5 (11 %) случаях обнаружены дополнительные очаги распространения заболевания. В целом при ПЭТ точно идентифицированы все 128 очагов заболевания, выявленных другими методами диагностики, и 11 не диагностированных ранее оккультных очагов [23]. В следующем исследовании этой группы авторов, охватившем большее количество пациентов ($n = 89$), чувствительность¹ ПЭТ в определении стадии у больных со злокачественными лимфомами составила 98 %, специфичность² — 94 %, точность — 94 % [24]. Аналогичные результаты получены V. Hueltenschmidt и соавт.: в группе из 81 больного ЛХ точность ПЭТ в определении стадии составила 96 vs 56 % для традиционных методов диагностики [17].

Результаты настоящего исследования соответствуют приведенным выше данным литературы. При ПЭТ было выявлено больше очагов специфического поражения, чем при

использовании комплекса ТМД (145 и 37 дополнительных очагов соответственно). У 50 % пациентов результаты ПЭТ и других методов диагностики полностью совпадали. В 22 % случаев были выявлены дополнительные очаги распространения заболевания (большинство дополнительных очагов (17 % пациентов) было идентифицировано при ПЭТ), однако их диагностика не влияла на определение стадии. У остальных 28 % больных несоответствие патологических очагов, обнаруженных при ПЭТ и при использовании ТМД, вызвало противоречия в оценке стадии процесса. В этой подгруппе также преобладали больные с дополнительными патологическими очагами, диагностированными при ПЭТ: у 20 % пациентов стадия заболевания была корректно определена по результатам ПЭТ, у 8 % — по данным ТМД. Важно отметить, что при окончательном установлении стадии заболевания у многих пациентов пересмотр результатов используемых ранее методов диагностики позволял выявить очаги специфического поражения, определяемые при ПЭТ.

В настоящем исследовании сравнение точности ПЭТ и ТМД в выявлении поражения лимфоузлов свидетельствует, что у 6 больных получены некорректные результаты ПЭТ, тогда как результаты ТМД оказались некорректными у 20 больных. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты ТМД получены преимущественно при оценке состояния забрюшинных лимфоузлов, лимфоузлов ворот печени и селезенки, а также медиастинальных лимфоузлов. Таким образом, результаты настоящего исследования соответствуют литературным данным. Частота ложноотрицательных и ложноположительных результатов ТМД, выявленная в настоящем исследовании, подтверждает низкую (около 50 %) чувствительность УЗИ в диагностике поражения забрюшинных и тазовых лимфатических узлов [25], сложность РКТ-диагностики поражения лимфоузлов ворот печени и селезенки [26].

Два ложноотрицательных результата ПЭТ при поражении лимфоузлов, полученных в настоящем исследовании, были обусловлены небольшим размером пораженных лимфоузлов (меньше разрешающей способности сканера), 4 ложноположительных результата — воспалительными изменениями в лимфоузлах.

Сравнение точности ПЭТ и ТМД в диагностике очагов экстранодального поражения показало, что у 11 больных получены некорректные результаты ПЭТ, у 26 — данные ТМД (преобладали ложноотрицательные результаты в оценке состояния селезенки, костного мозга и скелета).

Диагностика экстранодального поражения при злокачественных лимфомах у большинства пациентов влияет на выбор лечения. Частота поражения печени и селезенки у больных ЛХ составляет 3 и 23 %, у больных НХЛ — 15 и 22 % соответственно [27]. Инфильтрация печени и селезенки у пациентов со злокачественными лимфомами часто имеет диффузный тип. Увеличение органов может быть связано с портальной гипертензией и не свидетельствует о специфическом поражении паренхимы. Результаты ранних исследований показали, что при ЛХ только у $1/3$ больных с поражением селезенки размер органа увеличивался, у остальных — оставался нормальным или увеличивался незначительно [28]. Эти причины определяют низкую чувствительность всех методов структурной диагностики при оценке специфического поражения селезенки и печени. Так, чувствительность РКТ в диагностике поражения селезенки колеблется от 15 до 37 %, в диагностике поражения печени — от 19 до 33 % [25, 26], чувствительность МРТ в диагностике очагового поражения селезенки у первичных нелеченных больных не превышает 60 % и значительно ниже при диффузном типе поражения [29]. Метаболическая визуализация при ПЭТ существенно

¹ Чувствительность диагностического метода — процент истинно положительных результатов, выявленных анализируемым методом, среди всех положительных результатов.

² Специфичность диагностического метода — процент истинно отрицательных результатов, выявленных анализируемым методом, среди всех отрицательных результатов.

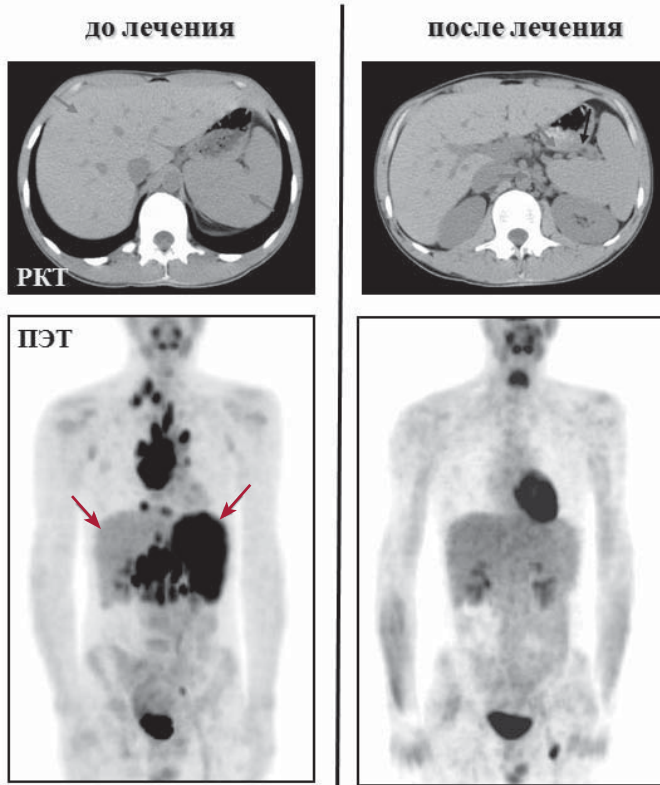


Рис. 4. Больной К., 29 лет. Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант, IIIВ стадия, рецидив с массивным поражением шейно-надключичных, медиастинальных и забрюшинных лимфоузлов. По данным РКТ выявлена гепатоспленомегалия неясного генеза. При ПЭТ диффузно высокое накопление РФП в селезенке указывает на ее тотальное специфическое поражение, нормальный уровень накопления РФП в паренхиме печени позволяет исключить специфическое поражение и свидетельствует, что гепатомегалия обусловлена портальной гипертензией. После лечения определяется исчезновение активности специфической ткани по всем ранее выявленным очагам и нормализация накопления РФП в селезенке, что подтверждает первоначальное суждение о специфическом поражении селезенки

превосходит по точности данные структурных методов диагностики в оценке состояния печени и селезенки. Диффузное увеличение накопления РФП в паренхиме печени и селезенке при ПЭТ свидетельствует о специфическом характере поражения [30]. В настоящем исследовании у 10 больных результаты ПЭТ позволили уточнить состояние печени и селезенки при ложноположительных и ложноотрицательных результатах ТМД, причем у всех 10 больных эти данные влияли на определение стадии заболевания. На рис. 4 продемонстрированы возможности ПЭТ в диагностике диффузного поражения печени и селезенки.

Выявление поражения костного мозга у больных со злокачественными лимфомами свидетельствует о IV стадии заболевания и плохом прогнозе [31]. Для диагностики поражения костного мозга используется ТБКМ из крыла подвздошной кости. Главным недостатком ТБКМ является высокий процент ложноотрицательных результатов, особенно при очаговом поражении костного мозга [32]. МРТ — наиболее чувствительный метод диагностики поражения костного мозга, однако отсутствие возможности одновременного исследования всех отделов скелета снижает ее клиническое значение у пациентов со злокачественными лимфомами. РКТ для диагностики поражения костного мозга низкоинформативна и поэтому не применяется. [26].

ПЭТ позволяет выявить поражение скелета и костного мозга у больных со злокачественными лимфомами и отрицательными результатами ТБКМ, что подтверждается данными последующей прицельной биопсии или прицельной МРТ [33]. Тем не менее последние исследования показывают, что изолированное использование ПЭТ для диагностики

поражения костного мозга не является надежным у больных с инфильтрацией менее 10–20% [34]. Более того, информативность ПЭТ в диагностике поражения костного мозга различна у больных с разными гистологическими типами злокачественных лимфом. Результаты ряда исследований свидетельствуют о наличии ложноотрицательных результатов ПЭТ в диагностике поражения костного мозга у больных со зрелоклеточными лимфомами [30, 35].

В настоящем исследовании результаты ПЭТ в оценке состояния костного мозга оказались некорректными у 3 больных (2 из 3 больных страдали зрелоклеточными лимфомами), тогда как данные ТМД были ложноотрицательными в 13 случаях, что согласуется с приведенными выше данными других исследований.

Анализ причин других ложноположительных и ложноотрицательных данных в настоящем исследовании свидетельствует, что полученные ошибочные результаты ПЭТ были обусловлены активным физиологическим накоплением РФП в отдельных органах (почке, кишечнике, надпочечнике), которое не позволило выявить их специфическое поражение, а также воспалительными изменениями (в лимфоузлах корней легких, миндалинах). Однако по данным ПЭТ были корректно диагностированы очаги специфического поражения редкой локализации, не выявленные ТМД (в молочной железе, яичке, мягких тканях передней брюшной стенки; см. рис. 2).

Большинство ложноположительных результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ объясняется активным накоплением РФП во всех клетках с высоким уровнем гликолиза. Помимо злокачественных опухолей высокий уровень гликолиза определяется в очагах воспаления, инфекции, при гранулематозных процессах, саркоидозе, в буром жире [36, 37]. Увеличение активности тимуса, селезенки, костного мозга у больных со злокачественными лимфомами, индуцированное предшествующей гемостимулирующей терапией, также сопровождается повышением накопления ^{18}F -ФДГ [38, 39].

Для уменьшения количества ложноположительных результатов рекомендуется соблюдать определенные сроки выполнения ПЭТ у больных со злокачественными лимфомами после лечения: 3 нед. после завершения полихимиотерапии и 8–12 нед. после завершения лучевой терапии [40, 41]. Однако клиническое применение ПЭТ в ряде случаев диктует необходимость выполнения исследования в более короткие сроки после завершения лечения.

Основной причиной ложноотрицательных результатов ПЭТ служит предел разрешающей способности сканера, который для большинства используемых в клинических целях аппаратов составляет 10 мм. Однако необходимо помнить, что неправильная подготовка больного к исследованию (несоблюдение 6-часового периода голодания перед введением ^{18}F -ФДГ), нарушения протокола исследования (сокращение или увеличение периода накопления РФП, сокращение времени сбора данных, изменение параметров реконструкции и т. д.), качество ^{18}F -ФДГ и состояние сканера влияют на точность результатов ПЭТ [42]. Важное значение для получения качественного ПЭТ-изображения имеет время накопления РФП в организме больного. Укорочение интервала между введением РФП и началом сбора данных может стать причиной ложноотрицательных результатов, особенно при небольших очагах, близких по размеру к пределу разрешающей способности сканера. К. Kubota и соавт. показали, что выполнение ПЭТ через 2 ч после введения ^{18}F -ФДГ улучшало визуализацию опухолей различных гистологических типов, включая злокачественные лимфомы [43]. Другой причиной ложноотрицательных результатов ПЭТ может быть активное физиологическое накопление РФП в различ-

ных органах (желудке, кишечнике, почках, мочевом пузыре, головном мозге, миокарде, функционально активных яичниках и яичках, щитовидной железе), которое не позволяет выявить их специфическое поражение. Физиологическое накопление РФП может быть как диффузным, так и очаговым, различным по интенсивности [42]. Указанные факторы существенно влияют на точность данных ПЭТ у больных со злокачественными лимфомами с поражением указанных органов — результаты настоящего исследования подтверждают вышесказанное. Гипергликемия также бывает важной причиной ложноотрицательных результатов ПЭТ, т. к. ведет к появлению высокого уровня тканевого фона и снижению интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли [44]. Поэтому у больных, страдающих сахарным диабетом или с метаболическими нарушениями, следует ожидать снижение точности результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ.

У больных со злокачественными лимфомами количество ложноотрицательных результатов зависит от гистологического типа опухоли. В исследовании R. Elstrom и соавт. чувствительность ПЭТ у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой составила 100 %, с ЛХ и фолликулярной лимфомой — 98 %, с лимфомой маргинальной зоны — 67 %, с периферической Т-клеточной лимфомой — 40 % [45]. В работе G. Jerusalem и соавт. у больных с мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомой при ПЭТ было выявлено только 58 % зон поражения лимфоузлов, обнаруженных при РКТ. Однако у пациентов с фолликулярной лимфомой при ПЭТ зарегистрировано на 40 % больше зон нодулярного лимфатического поражения, чем при РКТ [35]. Результаты наблюдения M. Hoffmann и соавт. свидетельствуют о ложноотрицательных данных ПЭТ у 10 больных с экстранодальной лимфомой маргинальной зоны и корректных результатах ПЭТ у больных с лимфомой маргинальной зоны при поражении лимфоузлов [46, 47]. В ретроспективном исследовании K. P. Veal и соавт. у 42 больных с экстранодальными лимфомами маргинальной зоны при использовании очень низкого порогового значения SUV 1,4 результаты ПЭТ позволили выявить только 81 % очагов поражения [48]. Полученные данные позволяют говорить о различной гликолитической активности опухолей в пределах одного гистологического типа. Этот факт, вероятно, отражает известную вариабельность клинических проявлений и течения заболевания у пациентов с одинаковыми гистологическими типами злокачественных лимфом (например, при лимфомах маргинальной зоны с локальным экстранодальным и диссеминированным типами поражения).

Все исследователи сталкиваются с проблемой верификации данных ПЭТ, т. к. метаболически активные (ПЭТ-положительные) очаги могут не визуализироваться при использовании методов структурной диагностики. Очевидно, что невозможно выполнить биопсию всех ПЭТ-положительных очагов, так же как нельзя подвергнуть биопсии все патологические очаги, выявленные методами структурной диагностики, но не накапливающие РФП при ПЭТ. Наблюдение за больными может также оказаться малоинформативным; например, у больных со зрелоклеточными лимфомами локальный статус достаточно длительное время остается без каких-либо изменений. В исследовании C. S. Young и соавт., включавшем 45 пациентов, была предпринята попытка гистологической верификации полученных данных: у 11 пациентов все очаги, выявленные при ПЭТ и РКТ, подвергли гистологическому исследованию. Результаты ПЭТ позволили изменить стадию заболевания у 59 % больных [18].

Отсутствие возможности верификации всех очагов, выявленных при ПЭТ или применении комплекса ТМД в на-

стоящем исследовании, также не позволило определить показатели чувствительности и специфичности ПЭТ и ТМД в диагностике очагов специфического поражения. Определение очагов, характеризующих стадию процесса, свидетельствует, что точность ПЭТ в оценке стадии у больных со злокачественными лимфомами составила 92 %, точность комплекса ТМД — 80 %. При анализе данных в зависимости от гистологического типа опухоли получена одинаковая точность результатов ПЭТ в подгруппах пациентов с ЛХ и агрессивными лимфомами — 94 и 93 % соответственно, точность ТМД — 76 %. В подгруппе больных со зрелоклеточными лимфомами точность результатов ПЭТ была несколько ниже — 89 %, тогда как точность ТМД составила 94 %. Большой разброс точности результатов ПЭТ в подгруппе пациентов со зрелоклеточными лимфомами, полученный в настоящем и в приведенных выше исследованиях других авторов, вероятно, объясняется разнообразием клинических проявлений заболевания у пациентов данной подгруппы. Преобладание больных с определенной локализацией патологического процесса существенно влияет на точность результатов ПЭТ и других методов диагностики в подгруппе в целом.

Как свидетельствуют данные литературы, изменение стадии на основании результатов ПЭТ влияет на выбор лечения у больных со злокачественными лимфомами. В исследовании H. Schoder и соавт. в результате опроса клиницистов выявлено, что в соответствии с результатами ПЭТ изменение стадии заболевания у 44 % больных вызвало изменение вида терапии в 42 % случаев и у 10 % больных повлияло на интенсивность терапии [19]. Эти данные контрастируют с результатами исследования A. Wirth и соавт., в котором на основании результатов ПЭТ лечение было изменено у 18 % больных [49]. В исследовании F. Montravers и соавт. анализировалась группа детей с лимфомами. Результаты ПЭТ повлияли на лечение и дальнейшее наблюдение в 42 % случаев [50]. Большинство авторов полагают, что особо важное значение результаты ПЭТ имеют у пациентов с впервые диагностированными злокачественными лимфомами с клинически установленной I или II стадией заболевания, а также в группе пациентов, у которых предполагается проведение лучевой терапии [51]. Именно в этих группах больных выявление дополнительных очагов распространения заболевания может повлиять на последующее лечение — интенсивность химиотерапии, объем лучевой терапии [40, 41]. Особенно важна диагностика поражения лимфоузлов нормального размера, а также других скрытых очагов поражения, т. к. у больных с локальными стадиями злокачественных лимфом правильный выбор полей облучения определяет эффективность лучевой терапии и влияет на общую выживаемость [21].

В настоящем исследовании результаты ПЭТ повлияли на последующее лечение у 14 % (32 из 226) больных. В подгруппе ЛХ лечение было изменено в 17 случаях, что составило 20 % от числа пациентов в подгруппе, в подгруппе агрессивных лимфом — в 14 случаях (15 % от числа пациентов в подгруппе) и в подгруппе зрелоклеточных лимфом — в 1 случае (2 % от числа пациентов в подгруппе).

Ложноположительные и ложноотрицательные результаты ПЭТ могли повлиять на выбор лечения у 8 больных, что составило 3,5 % от числа пациентов, включенных в исследование.

В рамках настоящего исследования дополнительно проанализированы результаты сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом, выполнение которой у 38 больных предшествовало проведению ПЭТ. Сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом — один из методов ядерной диагностики, который много лет применяется у больных со злокачественными лимфомами. При внутри-

венном введении ^{67}Ga -цитрат связывается с трансферрином крови и накапливается в опухолевых клетках, имеющих трансферринсвязывающие рецепторы. Однако результаты еще более ранних исследований показали, что информативность метода в оценке процесса ниже диафрагмы существенно ограничена за счет активного физиологического накопления РФП в печени и его экскреции через кишечник [52]. Тем не менее до появления ПЭТ метод широко использовался для оценки жизнеспособности резидуальной опухоли у больных с лимфомами, улучшая специфичность РКТ в оценке эффективности лечения [53]. Результаты более поздних исследований показали, что чувствительность и специфичность ПЭТ для оценки распространенности заболевания у больных с лимфомами (вне зависимости от локализации процесса) существенно превосходили аналогичные показатели скинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом. Это обусловлено, с одной стороны, принципиальными различиями в фармакокинетике используемых РФП, с другой — техническими аспектами используемой диагностической аппаратуры. ПЭТ-сканеры имеют более высокое пространственное разрешение по сравнению с гамма-камерами, на которых выполняется скинтиграфия, и это обеспечивает возможность четкой визуализации мелких патологических очагов [49, 54]. Кроме того, лучевая нагрузка на пациента при ПЭТ-исследовании существенно ниже, чем при скинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом. Полученные нами данные подтверждают результаты указанных выше исследований о низкой информативности скинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом в оценке процесса ниже диафрагмы (у 9 из 16 больных с локализацией очагов заболевания ниже диафрагмы получены ложноотрицательные результаты), что обусловлено фармакокинетикой используемого РФП, и у больных со зрелоклеточными лимфомами, для которых характерно наличие сравнительно мелких очагов поражения (у 4 из 5 больных со зрелоклеточными лимфомами получены ложноотрицательные данные).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что применение ПЭТ не может заменить использование ТМД в оценке распространенности процесса у больных со злокачественными лимфомами. Результаты ПЭТ и ТМД имеют важное взаимодополняющее значение. Выполнение ПЭТ для определения стадии заболевания и рестадирования у пациентов с ЛХ, диффузной В-крупноклеточной лимфомой, фолликулярными лимфомами настоятельно рекомендуется ведущими мировыми научными сообществами [40, 41]. Тем не менее ПЭТ до настоящего времени не считается стандартной диагностической процедурой у больных со злокачественными лимфомами. Вероятно, это обусловлено меньшей доступностью ПЭТ по сравнению с другими методами диагностики и сложностями интерпретации данных. Результаты настоящего исследования и приведенные данные литературы подчеркивают, что метаболическое изображение при ПЭТ не может оцениваться с позиций методов структурной визуализации, а трактовка полученных результатов должна осуществляться при тесном сотрудничестве с клиницистами.

Суммируя, можно сделать вывод, что при оценке распространенности заболевания у больных со злокачественными лимфомами на этапе первичной диагностики и при выявлении рецидива точность ПЭТ превосходит таковую ТМД. Наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов свидетельствует, что данные ПЭТ и ТМД имеют взаимодополняющее значение. ПЭТ позволяет уточнить стадию заболевания у 25 % пациентов с агрессивными лимфомами и ЛХ, что приводит к изменению лечения у боль-

шинства из них. У больных со зрелоклеточными лимфомами влияние результатов ПЭТ на изменение стадии заболевания и последующее лечение минимально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
2. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007: 724–71.
3. Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В. Злокачественные новообразования у больных лимфомой Ходжкина после лучевой терапии по радикальной программе и комбинированной химиолучевой терапии. Клини. онкогематол. 2008; 3(1): 246–51.
4. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Поздние осложнения терапии больных лимфомой Ходжкина. Практик. онкол. 2007; 8(2): 96–101.
5. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах. Современ. онкол. 2002; 1: 37.
6. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 987–94.
7. Collins C.D. PET in lymphoma. Cancer Imaging 2006; 6: S63–S70.
8. Lowe V.J., Hoffman J.M., De Long D.M. et al. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. J. Nucl. Med. 1994; 35: 1771–6.
9. Juweid M.E., Cheson B.D. Positron Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy. N. Engl. J. Med. 2006; 354(4): 496–507.
10. Dorfman R.E., Alpern M.B., Gross B.H. et al. Upper abdominal lymph nodes: criteria for normal size determined with CT. Radiology 1991; 180: 319–22.
11. Vinnicombe S., Norman A., Husband J.E. et al. Normal pelvic lymph nodes: documentation by CT scanning after bipedal lymphangiography. Radiology 1995; 194: 349–55.
12. Arita T., Kuramitsu T., Kawamura M. et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. Thorax 1995; 50: 1267–9.
13. Gross B.H., Glatzer G.M., Orringer M.B. et al. Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-sized nodes: frequency and significance. Radiology 1988; 166: 71–4.
14. Pombo F., Rodriguez E., Caruncho M.V. et al. CT attenuation values and enhancing characteristics of thoracoabdominal lymphomatous adenopathies. J. Comput. Assist. Tomogr. 1994; 18: 59–62.
15. Stumpe K.D., Urbinelli M., Steinert H.C. et al. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur. J. Nucl. Med. 1998; 25: 721–8.
16. Moog F., Bangarter M., Diederichs C.G. et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. Radiology 1997; 203: 795–800.
17. Hueltenschmidt B., Sautter-Bihl M.L., Lang O. et al. Whole body positron emission tomography in the treatment of Hodgkin disease. Cancer 2001; 91: 302–10.
18. Young C.S., Young B.L., Smith S.M. Staging Hodgkin's disease with 18-FDG PET. Comparison with CT and surgery. Clin. Positron Imaging 1998; 1: 161–4.
19. Schoder H., Meta J., Yap C. et al. Effect of whole-body 18F-FDG PET imaging on clinical staging and management of patients with malignant lymphoma. J. Nucl. Med. 2001; 42: 1139–43.
20. Naumann R., Beuthien-Baumann B., Reiss A. et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. Br. J. Cancer 2004; 90: 620–5.
21. Duhmke E., Diehl V., Loeffler M. et al. Randomized trial with early-stage Hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1996; 36: 305–10.
22. Moog F., Bangarter M., Diederichs C.G. et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. Radiology 1998; 206: 475–81.
23. Bangarter M., Moog F., Buchmann I. et al. Whole body 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. Ann. Oncol. 1998; 9: 1117–22.
24. Bangarter M., Kotzerke J., Grieshammer M. et al. Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow up of lymphoma in the chest. Acta Oncol. 1999; 38: 799–804.
25. Munker R., Stengel A., Stabler A. et al. Diagnostic accuracy of ultrasound and computed tomography in the staging of Hodgkin's disease. Cancer 1995; 76: 1460–6.
26. 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–S55.
27. Fishman E.K., Kuhlman J.E., Jones R.J. CT of lymphoma: spectrum of disease. Radiographics 1991; 11: 647–69.
28. Castellino R.A., Marglin S., Blank N. Hodgkin's disease, the non-Hodgkin's lymphomas and the leukaemias in the retroperitoneum. Semin. Roentgenol. 1980; 15: 288–301.

29. Tesoro-Tess J.D., Balzarini L., Ceglia E. et al. Magnetic resonance imaging in the initial staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Radiol.* 1991; 12: 81–90.
30. Buchmann I., Reinhardt M., Elsner K. et al. 2-(Fluorine-18)Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography in the Detection and Staging of Malignant Lymphoma. A Bicenter Trial. *Cancer* 2001; 91: 889–99.
31. Shipp M.A. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has «high-risk» disease? *Blood* 1994; 83(5): 1165–73.
32. Wang J., Weiss L.M., Chang K.L. et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer* 2002; 94: 1522–31.
33. Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 958–63.
34. Paone G., Itti E., Haioun C. et al. Bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: correlation between FDG-PET uptake and type of cellular infiltrate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2009; 36: 745–50.
35. Jerusalem G., Beguin Y., Najjar F. et al. Positron emission tomography (PET) with 18Ffluorodeoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann. Oncol.* 2001; 12: 825–30.
36. Hollister D. Jr., Lee M.S., Eisen R.N. et al. Variable problems in lymphomas: case 2, sarcoidosis mimicking progressive lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8113–6.
37. Yeung H.W., Grewal R.K., Gonen M. et al. Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J. Nucl. Med.* 2003; 44: 1789–96.
38. 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. *Nucl. Med. Comm.* 2005; 26: 689–94.
39. Brink I., Reinhardt M.J., Hoegerle S. et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 591–5.
40. 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.
41. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–86.
42. Мухортова О.В., Асланиди И.П., Ашрафян Л.А. и др. Позитронно-эмиссионная томография с 18F-ФДГ у онкологических больных: методика обследования всего тела. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2009; 3–4: 70–7.
43. Kubota K., Itoh M., Ozaki K. et al. Advantage of delayed whole-body FDG-PET imaging for tumour detection. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 696–703.
44. Diederichs C.G., Staib L., Glatting G. et al. FDG PET: Elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J. Nucl. Med.* 1998; 39: 1030–3.
45. Elstrom R., Guan L., Baker G. et al. Utility of FDGPET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101: 3875–6.
46. Hoffmann M., Kletter K., Diemling M. et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 1185–9.
47. Hoffmann M., Kletter K., Becherer A. et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission spectroscopy (18F-FDG-PET) for staging and follow-up of marginal zone B-cell lymphoma. *Oncology* 2003; 64: 336–40.
48. Beal K.P., Yeung H.W., Yahalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 473–80.
49. 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.
50. Montravers F., McNamara D., Landman-Parker J. et al. [(18)F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2002; 29: 1155–65.
51. Seam P., Juweid M.E., Cheson B.D. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110: 3507–16.
52. Larson S.M., Grunbaum Z., Rasey J.S. The role of transferrins in gallium uptake. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1981; 8: 257–66.
53. Anderson K.C., Leonard R.C., Canellos G.P. et al. High-dose gallium imaging in lymphoma. *Am. J. Med.* 1983; 75: 327–31.
54. Kostakoglu L., Leonard J.P., Kuji I. et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002; 94: 879–88.

