

Возможности ПЭТ-КТ при лимфопролиферативных заболеваниях

Дадакина И.С.¹, Николаев А.Е.², Шапиев А.Н.^{3,4}, Блохин И.А.², Гапизова Х.А.⁵

1. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва;
2. ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ», Москва;
3. ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ, Москва;
4. ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва;
5. ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва.



Аннотация

Современная онкогематология быстро развивается. Успехи в области доказательной медицины позволили глубже понять природу В-клеточных опухолей. Наиболее значимые достижения в терапии В-клеточных опухолей отмечены при лимфоме Ходжкина. Благодаря стратегии современной химиотерапии патология рассматривается как практически излечимая. Эффективная терапия позволяет добиться

для пациентов такой же длительности и качества жизни, как и у людей без этого заболевания.

Высокоэффективное лечение невозможно без первичных и повторных исследований ПЭТ-КТ, по данным которых возможно оценить распространенность процесса, ответ на проводимое лечение, своевременно корректировать терапию и достигать запланированных результатов.

Ключевые слова:

ПЭТ-КТ при лимфоме, промежуточная ПЭТ-КТ, ПЭТ-КТ.

Конфликт интересов:

не заявлен.

Дадакина Ия Сергеевна

E-MAIL: iya_dadakina@mail.ru

Динамичное развитие современной онкогематологии требует от специалистов постоянного обновления своих знаний и внедрения новых методов диагностики и лечения в практику. Важным диагностическим инструментом является ПЭТ-КТ, которая применяется в разных клинических ситуациях, например:

- При первичном стадировании;
- Прогнозирование;
- Промежуточная ПЭТ-КТ (iPET);
- При адаптированной к ответу терапии;
- В конце лечения;
- При планировании лучевой терапии.

ПЭТ КТ при первичном стадировании

ПЭТ обладает очень высокой чувствительностью для выявления гиперметаболических специфических лимфатических узлов, которые являются avidным к 18-фтордезоксиглюкозе (ФДГ) в 97-100% случаев, а при совмещении ПЭТ с КТ еще и высокой специфичностью. Существует большой объем данных, указывающих на то, что точность постановки диагноза лимфомы Ходжкина (ЛХ) с проведением ПЭТ-КТ выше, чем

с проведением контрастно-усиленной КТ. ПЭТ-КТ часто может демонстрировать большую стадию и редко меньшую по сравнению с КТ с контрастным усилением. Рестадирование с отрицательной динамикой при ПЭТ-КТ отмечается у 10-15% пациентов, в то время как с положительной динамикой у около 5% [1].

Недавний метаанализ девяти исследований [2], включавших 955 пациентов с впервые диагностированной ЛХ, показал, что совокупная оцененная чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ с ФДГ для выявления поражения костного мозга составила 96,9% и 99,7% соответственно. Вероятность отрицательного ПЭТ сканирования с положительной биопсией костного мозга была очень низкой — 1,1%. Самое крупное исследование из 454 пациентов показало не только то, что биопсия костного мозга имела меньшую чувствительность в выявлении специфического процесса в костном мозге по отношению к ПЭТ-КТ, но и то, что биопсия не оказывала влияния на стадию, выставленную по ПЭТ-КТ [3]. По данным опубликованных результатов группа визуализации Международной конференции по злокачественной лимфоме (ICML) рекомендовала исключить биопсию костного мозга из стандартных показаний для ЛХ [4, 5]. Тем не менее в клинических ситуациях, когда гистопатологический диагноз не был поставлен, ПЭТ может быть использован для выбора наиболее подходящей локализации для биопсии (рис.1).

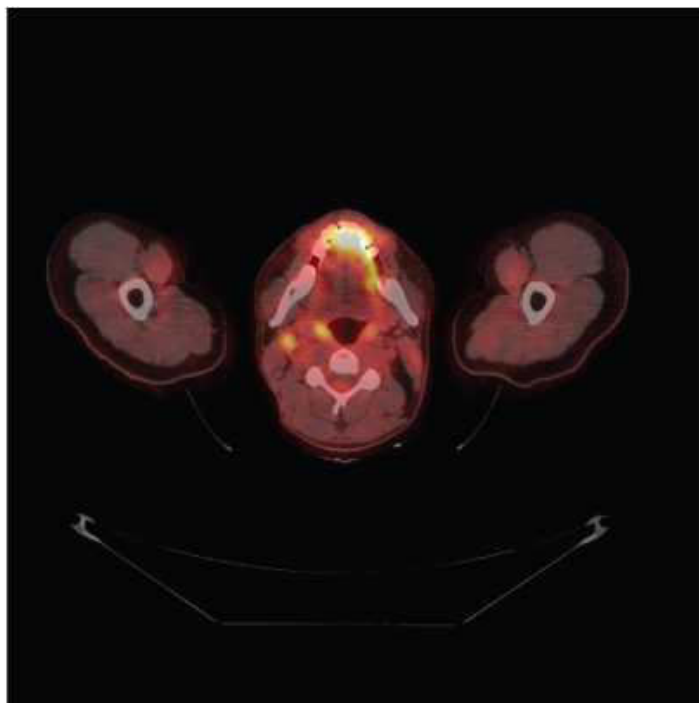


Рис. 1. В тех клиничко-диагностических случаях, когда гистопатологический диагноз не был поставлен, ПЭТ может быть использован для выбора наиболее подходящей локализации для биопсии. В данном случае единственный поверхностный лимфатический узел находился в правой средней яремной группе.

ПЭТ-КТ и прогнозирование

Выявление прогностических маркеров при базовой визуализации является областью особой важности при ЛХ, учитывая типично манифестацию в молодом возрасте и потенциальную острую и позднюю токсичность лечения. Неблагоприятные исходы, связанные с лечением, могут включать снижение качества жизни, такие, как сердечно-сосудистые заболевания и вторичные виды рака [6]. Массивное опухолевое поражение (bulky disease) считается неблагоприятным фактором на ранней стадии (I или II стадия), но не на поздней (III или IV стадия) ЛХ [6]. Массивное опухолевое поражение наряду с наличием экстранодального патологического процесса (рис.2) и вовлечением трех или более нодальных участков является характерным признаком, придающим статус неблагоприятного исхода заболевания на ранней стадии ЛХ [6]. Массивное опухолевое поражение может быть оценено с помощью КТ или КТ-компонента ПЭТ-КТ и определяется путем длинноосевого измерения нодальной массы более 10 см. Для вовлечения средостения в патологический процесс существует несколько слегка различающихся определений объема, но все они приблизительно приравниваются к нодальной массе, превышающей одну треть грудного диаметра [6].

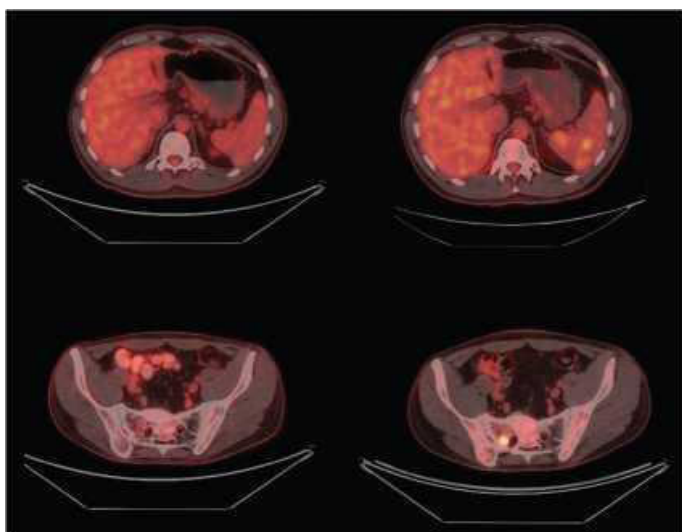


Рис. 2. Пример экстранодального поражения крестца и селезенки - представлены изображения после лечения (слева) и до лечения (справа).

Объемная оценка, включая суммации информации о метаболической активности и объеме, в настоящее время изучаются в качестве потенциальных прогностических факторов. В последнее время ни метаболический объем опухоли (MTV), ни сопоставлен с

SUVmax не коррелировали с исходом, но изменение этих параметров между исходными и промежуточными исследованиями было предиктором для продолжительности (периода) без прогрессирования (PFS) [7]. В другом исследовании исходная MTV предсказывала PFS более точно, чем объем опухоли [8].

Промежуточная ПЭТ-КТ (iPET)

Большое количество исследований оценивало потенциальную пользу промежуточного ПЭТ-сканирования (iPET), в основном после двух циклов химиотерапии. Многие из наиболее убедительных исследований были связаны с прогрессирующей стадией заболевания, и большинство доказательств использования ПЭТ — это следующие два цикла химиотерапии [9]. Было показано, что iPET является более достоверным прогностическим фактором, по сравнению с Международной системой прогностической оценки. Отрицательный iPET имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность. Положительный iPET предсказывает плохой исход, хотя положительная прогностическая ценность iPET не так высока. В недавнем исследовании в центре из 260 пациентов с ЛХ чувствительность, специфичность и отрицательные и положительные прогностические значения промежуточной позитронно-эмиссионной томографии для прогнозирования исхода лечения составили 0,73, 0,94, 0,94 и 0,73 соответственно [10].

iPET может иметь пониженную положительную прогностическую ценность у пациентов с ранней стадией заболевания и у пациентов, получающих более интенсивный режим химиотерапии BEACOPP, поскольку эти пациенты имеют изначально лучшие показатели ранней ремиссии.

ПЭТ-КТ при адаптированной к ответу терапии

Учитывая подавляющее число свидетельств того, что iPET является потенциальным прогностическим индикатором, особенно при прогрессирующей ЛХ,

следующий вопрос состоял в том, можно ли улучшить результаты путем изменения лечения на основе результатов iPET (адаптированная к ответам терапия). Было начато несколько крупных клинических испытаний, лишь некоторые из которых пока дали промежуточные результаты или были завершены. Адаптивная терапия включает в себя два основных подхода. Во-первых, положительное промежуточное ПЭТ-сканирование может быть принято как маркер неадекватного ответа и использовано для эскалации лечения.

Во-вторых, отрицательное промежуточное ПЭТ-сканирование может быть использовано для безопасной деэскалации лечения. Оба этих подхода были использованы в недавнем крупном международном многоцентровом проспективном исследовании с обнадеживающими результатами, демонстрирующими эффективность этого подхода [11]. Деэскалация лечения путем отмены блеомицина и лучевой терапии после отрицательного промежуточного ПЭТ-сканирования привела к значительному снижению легочной токсичности, но не к значительному снижению эффективности лечения. Кроме того, эскалация химиотерапии у пациентов с положительным промежуточным ПЭТ сканированием привела к улучшению исхода, причем 3-летний PFS составил 65%. Аналогичные результаты были получены и в двух других исследованиях, демонстрирующих улучшение результатов при более интенсивном режиме химиотерапии после стандартной химиотерапии и положительного промежуточного ПЭТ сканирования [12, 13]. Недавние исследования были проведены для оценки способности iPET подбирать оптимальную схему лечения, для ухода от применения радиотерапии. Исследования RAPID и EORTC/LYSA/FIL/H10 показали, что отказ от лучевой терапии на основе отрицательного промежуточного ПЭТ-сканирования (после двух циклов) приводит к небольшому увеличению раннего рецидива [14, 15]. 3-летняя выживаемость без прогрессирования в RAPID исследовании составила 94,6% при лучевой терапии и 90,8% в случае, когда лучевая терапия не проводилась. Однако на фоне небольшого увеличения числа ранних рецидивов ожидается, что отказ от лучевой терапии приведет к снижению частоты долгосрочных побочных эффектов, связанных с лучевой терапией, таких как вторичный рак и сердечно-сосудистые заболевания.

ПЭТ-КТ в конце лечения

По окончании лечения ПЭТ позволяет оценить ста-

тус заболевания и, соответственно, ответ на лечение. ПЭТ предоставляет прогностическую информацию с большей точностью, чем КТ, благодаря своей способности отличать жизнеспособную опухоль (авидную ФДГ) от фибронекротического рубцевания у пациентов с остаточной массой [16]. Германская исследовательская группа Ходжкина в своем исследовании HD15 показала, что 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 92% у 540 пациентов с отрицательной ПЭТ-КТ после полного курса химиотерапии [17].

Если активность ФДГ характерна для специфического процесса, следует рассмотреть вопрос о биопсии, поскольку может произойти ложноположительное поглощение, и необходимо сравнение с исходными участками заболевания авидных ФДГ, особенно в реактивных нодальных областях, таких как шея. В качестве альтернативы биопсии может быть проведено последующая ПЭТ-КТ с коротким интервалом, если клинические подозрения на заболевание низкие или биопсия невозможна.

Немецкое исследование HD15 показало, что при прогрессирующей ЛХ ПЭТ-КТ с ФДГ после лечения химиотерапией BEACOPP была способна определять потребность в последующей лучевой терапии. Отказ от лучевой терапии у пациентов с отрицательным ПЭТ-сканированием не оказал отрицательного влияния на исход по сравнению с теми, кто получал лучевую терапию после положительного окончания лечения ПЭТ-сканированием [17].

Планирование лучевой терапии

Прогресс в диагностических методиках, в том числе в области ПЭТ, привел к увеличению вклада гибридной визуализации в планирование лучевой терапии с целью минимизации дозы облучения для неопухолевой ткани. Лучевая терапия является стандартным методом лечения ранней стадии классической ЛХ после химиотерапии. Лучевая терапия также может быть назначена пациентам с прогрессирующей лимфомой после химиотерапии. Лучевая терапия вовлеченных участков (ISRT) и лучевая терапия вовлеченных узлов (INRT) заменили более старые методы лучевой терапии вовлеченных и расширенных полей [19, 20]. Эти новые методы уменьшают воздействие на здоровые ткани, обеспечивая при этом лечение всех вовлеченных участков. INRT уменьшает объем лечения до минимума, но требует оптимальной визуализации до и после химиотерапии с помощью ПЭТ-КТ с ФДГ для пла-

нирования объемов лучевой терапии. ПЭТ-КТ с ФДГ следует проводить, уложив пациента на плоскую кушетку с теми же инструкциями по дыханию, которые будут использоваться позже для лучевой терапии. Для того чтобы обеспечить оптическое разграничение лимфатических узлов, КТ должна быть проведена с внутривенным контрастированием, а также оральным контрастированием при наличии специфических лимфатических узлов абдоминальной и/или тазовой локализации. Изображения ПЭТ-КТ с ФДГ перед химиотерапией используются для получения общего объема опухоли (GTV) на основе изображений ПЭТ-КТ с ФДГ. ПЭТ-КТ с ФДГ с GTV-КТ и GTV-ПЭТ впоследствии объединяются с КТ планированием после химиотерапии и используются для определения клинического целевого объема и планируемого объема лечения.

Интерпретация ПЭТ-КТ

Выполнение диагностической КТ, включая внутривенное контрастирование, способствует обнаружению дополнительных патологических изменений в том числе и реактивных (рис.3), особенно в области живота и таза, но не оказывает существенного влияния на стадирование опухоли или лечение.

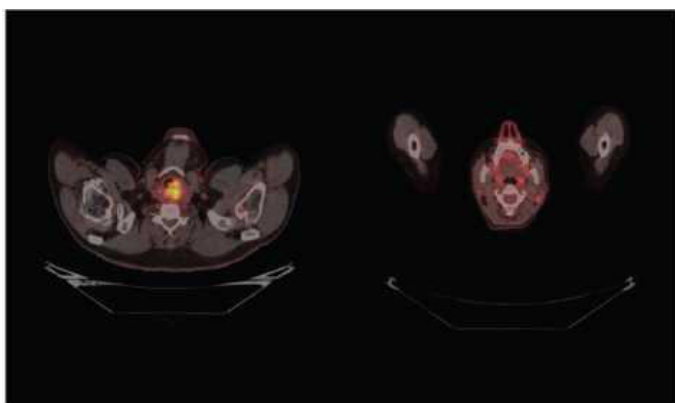


Рис. 3. Пример специфических и неспецифических гиперметаболических изменений. Слева лимфома гортаноглотки, справа реактивный лимфатический узел шеи — средняя яремная группа.

Диагностическая КТ также может играть дополнительную роль по отношению к ПЭТ-КТ для характеристики и выявления поражений легких, к которым ПЭТ будет иметь низкую чувствительность. Низкодозная КТ без внутривенного контрастирования должна использоваться для коррекции данных ПЭТ [4]. Использование контрастной КТ для коррекции ослабления не рекомендуется, так как это приводит к ошибкам в количественном определении поглощения

ФДГ. Эти ошибки встречаются нечасто (10-15%) и редко являются клинически значимыми, но могут быть важны для оценки динамики [4]. Текущие рекомендации предусматривают визуальную качественную оценку для интерпретации результатов сканирования ПЭТ при лимфомах с фиксированной шкалой и цветовой таблицей, масштабированных до стандартизированного значения поглощения (SUV), чтобы уменьшить влияние параметров пациента и улучшить согласованность данных, особенно при сравнении между сканированиями [4].

Критерии определения активности ФДГ в очагах заболевания после завершения терапии, положительного или отрицательного, были предоставлены Международным проектом по гармонизации (INP) в 2007 году [21]. Значительное поглощение определялось для очагов, превышающих или равных 2 см, как поглощение, превышающее пул крови, в то время как для более мелких очагов поглощение выше окружающего фона было значительным.

Впоследствии признание того, что поглощение ФДГ лучше представить в виде спектра, а не дихотомического отрицательного или положительного, привело к разработке пятибалльной системы оценки, обычно именуемой системой подсчета баллов Довиля [22]. Система подсчета Довиля обеспечивает простой, воспроизводимый и полезный метод оценки поглощения ФДГ в нодальных и экстранодальных поражениях после лечения [23]. Поглощение в наиболее активном месте первоначально вовлеченного участка заболевания оценивается относительно активности ФДГ в средостении и печени.

Поглощение	Балл
Отсутствует	1
Поглощение меньше или равно средостению	2
Поглощение больше, чем средостение, но меньше или равно печени	3
Поглощение умеренно больше, чем печень	4
Поглощение заметно больше, чем печень и/или новые поражения	5
Области поглощения, которые, вероятно, вторичны по отношению к случайной воспалительной или инфекционной патологии	X

Хотя критерии INP для положительного сканирования соответствуют баллу Довиля 3 или более, согласно обновленным рекомендациям, те, кто имеет балл 3 при ЕОТ, имеют вероятную полную метаболическую ремиссию и хороший прогноз [23, 24]. Баллы 4 или 5 в очагах заболевания при ЕОТ имеют метаболически активное остаточное заболевание, представляющее собой неудачное лечение [5]. Исключение составляют участки с высокой физиологической активностью, например кольцо Вальдейера или костный мозг после химиотерапии. Ремиссия на этих участках пред-

полагается, если поглощение не больше, чем окружающие нормальные ткани. Пациенты с уменьшенным поглощением и оценкой 4 или 5 на промежуточном ПЭТ имеют частичную метаболическую реакцию. Нерезонансное или прогрессирующее заболевание как на промежуточном, так и на ЕОТ-сканировании определяется как заболевание с баллом 4 или 5 без снижения поглощения, с увеличением с 4 до 5 баллов или новые avidные ФДГ очаги заболевания [5].

Для промежуточных сканирований может быть достаточно существенного, но неполного снижения метаболической активности, для подтверждения адекватного ответа на терапию. Оптимальный порог для интерпретации промежуточных результатов сканирования ПЭТ зависит от ожидаемого прогноза и предполагаемой эскалации или деэскалации лечения. В частности, в тех случаях, когда стандартное лечение исключается на основании отрицательного промежуточного ПЭТ (например, меньшее количество циклов химиотерапии и/или отсутствие лучевой терапии), ре-

комендуется более низкий порог позитивности с использованием балла 3, чтобы предотвратить недостаточное лечение. Положительные и отрицательные результаты в конце лечения необходимо рассматривать в свете присущих ограничений визуализации ПЭТ с ФДГ. Инфекция и воспалительное поглощение могут привести к ложноположительному сканированию (4 балла или более). Поэтому положительные результаты сканирования должны, по возможности, подтверждаться гистологией до того, как пациенты будут подвергнуты эскалации лечения. Если гистологическое исследование невозможно, то, после адекватного лечения, последующая визуализация любых обратимых доброкачественных причин поглощения, например инфекции, может быть полезна для выявления остаточного заболевания. Наконец, отрицательное ПЭТ-сканирование не может исключить наличие остаточного микроскопического заболевания, что особенно важно при решении вопроса о необходимости проведения лучевой терапии после химиотерапии.

Список литературы:

1. Hutchings M. How does PET/CT help in selecting therapy for patients with Hodgkin lymphoma? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:322-7.
2. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol*. 2014;25(5):921-7.
3. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4508-14.
4. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-58.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
6. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet*. 2012;380(9844):836-47.
7. Tseng D, Rachakonda LP, Su Z, et al. Interim-treatment quantitative PET parameters predict progression and death among patients with Hodgkin's disease. *Radiat Oncol*. 2012;7:5.
8. Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1735-43.
9. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1906-14.
10. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment

- outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. 2014;99(6):1107-13.
11. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-29.
 12. Press OW, Li H, Schoder H, et al. US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group So816. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2020-7.
 13. Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. Interim PET-adapted chemotherapy in advanced Hodgkin lymphoma (HL): results of the second interim analysis of the Italian GITIL/FIL HD0607 trial. *Hematol Oncol*. 2015;33s:163. abstract.
 14. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598-607.
 15. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/ LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1188-94.
 16. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, et al. Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1415-21.
 17. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1791-9. Erratum in: *Lancet*. 2012;379(9828):1790.
 18. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;116(23):4934-7.
 19. Dann EJ, Berkahn L, Mashiach T, et al. Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. *Br J Haematol*. 2014;164(5):694-700.
 20. Specht L, Yahalom J. The concept and evolution of involved site radiation therapy for lymphoma. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(5):849-54.
 21. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al; ILROG. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):854-62.
 22. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al; Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. 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(5):571-8.
 23. Maignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim PET-scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257-60.
 24. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013;54(5):683-90.