

# ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С $^{18}\text{F}$ -ФДГ В КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

УДК 616—006.441—006.4—073.756.8

Поступила 3.11.2010 г.



**Л.А. Тютин**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе;  
**Н.А. Костеников**, д.м.н., зав. отделением позитронной эмиссионной томографии;  
**Н.В. Ильин**, д.м.н., профессор, руководитель отделения лучевой терапии системных заболеваний;  
**М.М. Ходжибекова**, к.м.н., врач-радиолог отделения позитронной эмиссионной томографии;  
**Ю.Н. Виноградова**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевой терапии системных заболеваний

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

Точное определение распространенности злокачественного процесса и оценка ответа на проведенную терапию у больных злокачественными лимфомами имеют первостепенное значение. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ благодаря своей уникальной возможности обнаруживать жизнеспособные опухолевые клетки вне зависимости от размеров злокачественного образования широко используется в определении стадии заболевания, планировании лечебной тактики, оценке эффективности лечения, обнаружении рецидивов, дальнейшем наблюдении и прогнозе больных ходжкинской и неходжкинской лимфомами. Выявление поражения костного мозга и внутренних органов у пациентов со злокачественными лимфомами также является преимуществом ПЭТ по сравнению с другими методами лучевой диагностики. Особую роль этот метод играет в ранней оценке ответа на химиотерапию, что дает возможность предсказать отдаленный результат лечения и в случае необходимости изменить его тактику. В отличие от структурных методов лучевой диагностики ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с высокой степенью точности может дифференцировать фиброзную ткань, где уровень метаболизма очень низкий, от опухолевой ткани с высоким уровнем метаболизма. Это позволяет судить, достигнута ли ремиссия после проведенного лечения, и помогает выявить рецидив в отдаленные сроки наблюдения за больными.

**Ключевые слова:** позитронная эмиссионная томография,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы.

## English

## Positron Emission Tomography with $^{18}\text{F}$ -FDG in a complex radiodiagnosis of patients with malignant lymphomas

**L.A. Tyutin**, D.Med.Sc., Professor, Deputy Director of Science;  
**N.A. Kostenikov**, D.Med.Sc., Head of the Department of Positron Emission Tomography;  
**N.V. Ilyin**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Radiotherapy of Systemic Diseases;  
**M.M. Khodzhbekova**, PhD, Radiologist, the Department of Positron Emission Tomography;  
**Y.N. Vinogradova**, PhD, Senior Research Worker, the Department of Radiotherapy of Systemic Diseases

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg

Precise determination of malignant process generalization and the assessment of the response on therapy in patients with malignant lymphomas are of primary importance. Positron Emission Tomography (PET) with  $^{18}\text{F}$ -FDG due to its unique possibility to detect living tumour cells regardless of the malignancy size is widely used to determine the disease stage, to plan treatment policy, to assess the treatment effectiveness, to reveal relapses, to follow up and make prognoses in patients with Hodgkin's non-Hodgkin's lymphomas. Detection of marrow failures and visceral involvement in patients with malignant lymphomas is also an advantage of PET compared to other radiodiagnosis techniques. The method

**Для контактов:** Ходжибекова Малика Маратовна, тел. моб. +7 952-229-01-63; e-mail: malika\_25@mail.ru.

has a dominant role in early assessment of the response on chemotherapy that enables to predict a long-term result of the treatment and if necessary, to change the management. In contrast to structural methods of radiodiagnosis, PET with  $^{18}\text{F}$ -FDG can differentiate fibrous tissue, its metabolism level being very low, from tumour tissue with high metabolic level, with high accuracy. It enables to judge if the remission after the treatment is achieved and helps to reveal a recurrent tumour in a long-term patients' follow-up.

**Key words:** Positron Emission Tomography,  $^{18}\text{F}$ -FDG, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas.

Злокачественные лимфомы являются серьезной медицинской и социальной проблемой как в силу своей распространенности, так и вследствие высокой смертности лиц трудоспособного возраста. Лимфомы подразделяются на болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы. Оба типа лимфом характеризуются злокачественным ростом лимфоузлов и селезенки. В патологический процесс могут вовлекаться и экстранодальные ткани.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) впервые была описана Томасом Ходжкиным в 1832 г. Болеют ей люди любого возраста. Заболеваемость в России составляет 2,3 случая на 100 000 населения [1, 2]. Опухолевым субстратом является клетка Березовского—Штернберга, представляющая собой малигнизированный клон клеток лимфоидного ряда, происходящих из зародышевого центра фолликулов лимфатического узла. В 80% случаев они имеют В-клеточную природу, а в 20% — Т-клеточную [1]. Диагноз ЛХ устанавливается при гистологическом выявлении клеток Березовского—Штернберга в лимфатических узлах.

Длительное время основным методом лечения I—III стадий ЛХ являлась радикальная лучевая терапия, однако в настоящее время данный метод лечения используется только у больных с локальным поражением и благоприятным прогнозом — как правило, это группа пациентов с IA—IIA стадиями заболевания, без факторов риска [1]. На сегодняшний день основным методом лечения ЛХ является полихимиотерапия в сочетании с лучевой терапией. При этом такое сочетание позволяет не только улучшить общую выживаемость больных ЛХ, но и сократить число рецидивов заболевания до 10—12% [1].

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — это сложная группа лимфоидных опухолей, встречающихся во всех возрастных группах. Заболеваемость НХЛ в последние годы имеет тенденцию к неуклонному росту. В настоящее время в мире насчитывается около 4,5 млн случаев заболевания неходжкинской лимфомой. Ежегодная смертность составляет 300 000 человек. Пятилетняя выживаемость больных с благоприятными типами НХЛ превышает 80%, в то время как при агрессивных типах не достигает и 50% [1, 2]. НХЛ являются гетерогенной группой неопластических заболеваний, происходящих из клеток иммунной системы. Клинические признаки заболевания и прогноз определяются стадией дифференцировки клеток, из которых состоит опухоль, и характером их роста внутри вовлеченного лимфоузла (фолликулярный или диффузный). Достижения иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии позволили выделить специфические подтипы лимфом, различающиеся клиническим течением, ответом на терапию и прогнозом.

Современная комплексная диагностика лимфом включает сразу несколько методов исследования: пункцию и последующую биопсию лимфатического узла, общий анализ крови, биохимический анализ крови, рентгенографию легких, ультразвуковое исследование всех групп лимфатических узлов, печени, селезенки и щитовидной железы, трепанобиопсию подвздошной кости и рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ). В план обследования, как правило, также входит магнитно-резонансная томография (МРТ), сцинтиграфия всего тела с радиофармпрепаратом (РФП)  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом и остеосцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефором. Однако при использовании всех перечисленных методов обследования зачастую трудно ответить на такие вопросы, как определение клинической стадии болезни, установление признаков активности заболевания в резидуальных образованиях, сложно контролировать результаты лечения, своевременно выявлять рецидивы на фоне постлучевых изменений. Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ (фтордезоксиглюкозой), являясь функциональным методом исследования, позволяет получить ответы на все эти вопросы.

Таким образом, современная диагностика лимфом представляет собой комплексный процесс, сочетающий сразу несколько методов исследования. Только такой подход может обеспечить точную верификацию диагноза, являющегося основой выбора максимально эффективного лечения.

Одним из главных методов лучевой диагностики, применяемых при комплексном обследовании больных злокачественными лимфомами, является РКТ. Она остается «золотым стандартом» визуализации злокачественных лимфом и имеет высокие показатели чувствительности и специфичности при определении стадии заболевания. Вместе с тем показатели специфичности при оценке реакции опухоли на полученное лечение остаются низкими [3—8]. Достоинствами РКТ являются доступность, простота, неинвазивный характер процедуры, а также возможность за одно исследование получить информацию о состоянии печени, селезенки и всех основных групп лимфоузлов. По данным РКТ, увеличение размера лимфатического узла до 1 см и более считается диагностическим признаком его поражения. Нахождение множественных мелких (до 1 см) лимфатических узлов, сливающихся в конгломерат, в областях, высоковероятных для развития опухолевого процесса, также является признаком патологического образования в данной области. Однако чувствительность РКТ в диагностике поражения печени и селезенки составляет всего 11—38%, а диагностическая точность не превышает 60% даже при использовании современных спиральных томографов, обеспечивающих условия для визуализации опухолевых очагов диаметром до 1 см

[9, 10]. При помощи РКТ удастся определить размеры и локализацию образования, однако дифференцировать некротическую рубцовую и жизнеспособную опухолевую ткани сложно [5—7]. Важными недостатками РКТ являются трудности в обнаружении патологических изменений в структурах с нормальными размерами и выявление поражений, которые не имеют значительного контраста с окружающими тканями. С помощью РКТ затруднительно обнаружить поражение костного мозга, что является одним из основных признаков IV стадии заболевания [11]. К недостаткам относят и высокую лучевую нагрузку на пациента, которая может привести к развитию вторичного онкологического заболевания. Кроме того, йодсодержащие контрастные вещества, используемые при данном исследовании, могут вызывать побочные реакции в виде нефротоксичности и анафилактического шока. Эффективная доза каждого РКТ-исследования, включающего область шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза, составляет 20—25 мЗв. В то же время больные злокачественными лимфомами в процессе лечения нуждаются в периодических повторных контрольных обследованиях [12]. При этом исследование с эффективной дозой более 10 мЗв имеет риск вызвать развитие онкологического заболевания у 1 из 2000 больных [13, 14]. Особую группу риска при РКТ составляют больные детского возраста, так как они более чувствительны к облучению по сравнению со взрослыми пациентами [13].

Магнитно-резонансная томография не является базисным методом лучевой диагностики в комплексном обследовании больных злокачественными лимфомами. Вместе с тем она, в противоположность РКТ, не подвергает пациентов облучению, что особенно важно при обследовании детей. Контрастные вещества, применяемые при МРТ, безопаснее, чем йодсодержащие контрастные вещества [15]. Как и при РКТ, критерием поражения лимфатических узлов является увеличение их диаметра до 1 см и более [16]. Особенность МРТ-исследования заключается в том, что изображение формируется не за счет различий в плотности тканей, как при РКТ, а в соответствии с различиями протонной плотности и содержания свободной жидкости. Особой ценностью метода у больных лимфопрлиферативными заболеваниями является оценка вовлеченности в патологический процесс костного мозга [17]. В ряде клинических ситуаций только применение МРТ позволяет решить диагностическую задачу, например, при выявлении специфических изменений в головном мозге и мягких тканях. Высокая контрастность МРТ-изображений дает возможность визуализации патологических изменений в лимфоузлах заднего средостения, бифуркационных лимфоузлах. В брюшной и тазовой полостях МРТ позволяет дифференцировать лимфоузлы от прилежащих сосудистых стволов, дополняя возможности компьютерной томографии. Однако магнитная томография не может быть применена у больных с наличием водителя ритма, дефибриллятором или в случае клаустрофобии. Недостатком метода МРТ является отсутствие информации о функциональном состоянии органа, о наличии патологических изменений

в нем при нормальных размерах. Вместе с тем недавно разработанная технология диффузно-взвешенных МРТ-изображений позволяет получать данные о злокачественных опухолях, в частности лимфомах. Принцип диффузно-взвешенных изображений построен на выявлении областей с ограниченной диффузией, что характерно для злокачественных новообразований [18—20]. В процессе исследований находится возможность применения МРТ-специфического лимфографического агента — суперпарамагнетических наночастиц оксида железа, которые дают возможность распознавать вовлеченные в процесс лимфатические узлы вне зависимости от их размеров [21].

Ультразвуковое исследование привлекает своей доступностью, низкой стоимостью и неинвазивностью. Пораженные лимфоузлы визуализируются в качестве гипоехогенных образований диаметром более 1 см. Наиболее доступны УЗИ поверхностно расположенные лимфоузлы: шейные, околоключичные, подмышечные, паховые, бедренные. При УЗИ брюшной полости хорошо видны лимфатические коллекторы, расположенные в воротах печени и селезенки. Вместе с тем газосодержащие полости и костная ткань экранируют ультразвуковые сигналы, в связи с чем чувствительность метода при диагностике изменений в парааортальных и паховых лимфоузлах низкая и не превышает 50%. Точность УЗИ при выявлении поражения печени и селезенки не уступает возможностям РКТ, но не превышает 52—60%. На сегодняшний день УЗИ рассматривается в качестве вспомогательного метода, который используется для динамического наблюдения за больными лимфомами [22].

Среди радиоизотопных методов диагностики злокачественных лимфом (для их визуализации) с конца 60-х годов прошлого века применяется сцинтиграфия с РФП  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом. По данным различных исследований, повышенное накопление препарата зависит от высокой плотности трансфериновых рецепторов CD71 в опухолевых клетках и уровня анаэробного метаболизма опухолевой ткани [23—25]. Основные ограничения сцинтиграфии с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом — низкие показатели чувствительности и специфичности. Одним из недостатков метода является низкая разрешающая способность. Опухолевые образования размером менее 2 см не всегда удается визуализировать даже при условии получения томографических срезов интересующей анатомической зоны [26, 27]. Кроме того,  $^{67}\text{Ga}$ -цитрат является чувствительным агентом для визуализации патологических образований в области грудной клетки, однако обнаружение опухоли ниже диафрагмы затруднительно, так как отмечается физиологическая гиперфиксация РФП в печени, кишечнике и селезенке [28, 29]. Сцинтиграфическое исследование с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом проводят через 24—48 ч после введения препарата. Таким образом, использование этого метода в тех ситуациях, когда решение о тактике лечения должно быть принято быстро, нецелесообразно. Следующим недостатком является высокая лучевая нагрузка. Радионуклид  $^{67}\text{Ga}$  имеет период полураспада 78 ч, за это время из организма выводится около 50% введенного количества РФП. Помимо этого, низкодифференциро-

ванные лимфомы имеют низкую поглощаемость  $^{67}\text{Ga}$ -цитрата, что ограничивает применение данного метода как при установлении их клинической стадии, так и при оценке эффективности лечения.

В последние годы приоритетные позиции стала занимать ПЭТ. Проводимые исследования показывают высокие чувствительность, специфичность и точность метода в определении распространенности злокачественных лимфом [30—32]. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, основываясь на оценке метаболических процессов в организме, существенно превосходит традиционные методы визуализации опухолей. Ее применение позволяет решить все задачи: определить распространенность заболевания, оценить эффективность противоопухолевой терапии на всех этапах лечения, установить прогноз заболевания и выявить области с минимальным рецидивом.

В отличие от традиционных методов визуализации ПЭТ дает возможность неинвазивно и количественно оценить ряд физиологических и биохимических процессов и таким образом получить функциональную информацию о патологических изменениях, происходящих в организме больного. Диагностические критерии этого метода при выявлении злокачественных опухолей основаны на метаболической активности опухолевых клеток. Ключевым преимуществом ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, по сравнению с другими методами лучевой диагностики, является возможность обнаруживать метаболические изменения до того, как станут очевидными структурные, а по сравнению с другим методом радиоизотопной диагностики — сцинтиграфией с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом, также являющейся функциональным методом исследования, — высокая чувствительность и специфичность, как при ЛХ, так и при НХЛ [33, 34]. Кроме того, благодаря усовершенствованию позитронных томографов разрешающая способность метода достигает 2 мм, что значительно упрощает интерпретацию ПЭТ-изображений. Известно, что  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — ультракороткоживущий радионуклид с периодом полураспада 109 мин, что позволяет сократить время исследования и уменьшить радиационную нагрузку на больного, так как большая часть препарата распадается уже в процессе диагностики.

Основными достоинствами ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ являются возможность получения изображения всего тела, количественный анализ метаболизма в патологических очагах с использованием показателя стандартизованного уровня захвата, оценка лимфатических узлов практически всех анатомических областей с одновременным анализом состояния экстралимфатических органов.

Первая работа, посвященная применению ПЭТ в визуализации лимфом, была выполнена R. Paul более 20 лет назад [35]. Поскольку большинство лимфом отличаются повышенным поглощением глюкозы, был проведен ряд исследований по изучению свойств  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при определении стадии развития ходжкинской и неходжкинской лимфом. I. Buchmann и соавт. [36] сравнивали данные ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с РКТ и биопсией костного мозга. Анализ результатов выявил, что показатели чувствительности и специфичности ПЭТ достигают 80 и 90% соответственно и превышают результаты РКТ. Результаты же ПЭТ и биопсии костного мозга были равноценными. По дан-

ном исследования [37], из 172 пациентов с различными типами лимфом только у 6% больных не было верификации диагноза при ПЭТ-обследовании, что позволило сделать вывод о высокой диагностической точности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у больных с диффузной крупноклеточной В-лимфомой, фолликулярной лимфомой, лимфомой из клеток мантийной зоны и ЛХ. K.P. Veal и соавт. [38] выполняли ПЭТ 42 пациентам с гистологически верифицированной экстранодальной лимфомой маргинальной зоны. У 81% больных повышенное очаговое накопление РФП совпадало с локализацией опухоли, из них 21% имели также поражение регионарных лимфатических узлов. Таким образом, чувствительность ПЭТ в обнаружении злокачественных лимфом — достаточно высокая и колеблется в пределах 80—100% [33, 36—40].

Следует отметить, что некоторые типы НХЛ, в особенности низкодифференцированные, отличаются пониженным накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, что обуславливает и широкий разброс показателей чувствительности и специфичности (40—70%) [41—45]. Например, у больных с фолликулярной НХЛ ПЭТ выявила на 40% больше вовлеченных в патологический процесс лимфатических узлов, чем РКТ, тогда как у пациентов с мелко-клеточной лимфоцитарной лимфомой метод оказался недостаточно чувствительным и позволил выявить не более 58% пораженных лимфатических узлов [43]. Показатель стандартизованного уровня захвата был достоверно выше у больных с агрессивными лимфомами, и при значении более 10 исключал наличие индолентных лимфом со специфичностью 81% [46].

Еще одним преимуществом ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является возможность выявления злокачественного поражения костного мозга и селезенки. Известно, что задневерхние гребни подвздошных костей являются традиционным местом отбора материала при гистологическом исследовании костного мозга. ПЭТ позволяет обнаружить поражение костного мозга не только этой локализации, но также и в проекции других костей скелета, расположенных далеко от подвздошных костей, которое не было выявлено при биопсии костного мозга или РКТ, и превосходит в этом отношении компьютерную томографию, сканирование с галлием и сканирование костей. E.E. Pakos и соавт. [47] проведен метаанализ 13 опубликованных исследований с общим количеством 587 пациентов. Установлено, что лучшие показатели чувствительности ПЭТ (76,2%) в определении злокачественного поражения костного мозга были у пациентов с ЛХ и агрессивными типами НХЛ. При менее агрессивных гистологических типах лимфом, таких как фолликулярная лимфома, лимфома мантийной зоны, MALT-лимфома и т.д., этот показатель составляет 30,2%. ПЭТ также превосходит РКТ и сканирование с галлием при определении поражения лимфомой селезенки. Исследование по сравнению данных ПЭТ и сцинтиграфии с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом выполнялось у 38 больных с ЛХ. Анализ результатов показал, что чувствительность, специфичность и диагностическая точность были выше при применении ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и составили 92, 100 и 97% соответственно [48].

Однако наряду с высокой диагностической точностью ПЭТ у больных злокачественными лимфомами существ-



твует ряд ограничений, которые влияют на интенсивность фиксации РФП в опухоли и, следовательно, — на интерпретацию изображений и специфичность метода. Такими ограничениями являются повышенное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в заведомо доброкачественных очагах с увеличенным уровнем гликолиза, таких как вилочковая железа после полихимиотерапии (ПХТ), в костном мозге (также как последствие ПХТ), физиологическое накопление препарата в буром жире. Несмотря на данные ограничения, проведение ПЭТ больным до начала лечения обеспечивает врача базовой информацией о метаболизме ПЭТ-позитивного новообразования, что особенно полезно для дальнейшей тактики ведения больного.

Реакция опухоли на полученное лечение является важным признаком эффективности проведенной терапии. Достоверное и раннее ее определение помогает дифференцировать пациентов с благоприятным прогнозом заболевания, которые могут получать стандартное или менее интенсивное лечение, от больных с плохим прогнозом, требующим перехода на высокодозную терапию. Широко распространенными методами оценки эффективности лечения являются УЗИ и РКТ, но они основаны на морфологических критериях и не всегда позволяют подтвердить или опровергнуть ремиссию, так как очень часто возникают сложности при разграничении опухолевых поражений и склеротических изменений. Также одним из признаков ответа опухоли на лечение считается уменьшение ее размеров, хотя известно, что не во всех случаях эти данные служат точным предиктором результатов лечения. В особенности это касается ЛХ, когда злокачественные клетки составляют только малую часть основного объема опухоли [49, 50]. ПЭТ уже на ранних этапах может регистрировать метаболические изменения, происходящие в опухоли во время лечения. Одними из первых исследование оценки эффективности ПХТ у больных НХЛ выполнили **W. Romer и соавт.** [51]. По их данным, захват  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в опухоли снизился на 60% уже на 7-й день химиотерапии и на 79% — на 42-й день. Результативность применения ПЭТ после 1-го цикла или 2—3 циклов ПХТ у больных злокачественными лимфомами изучали ряд авторов. Они установили, что ранние метаболические изменения являются надежным прогностическим фактором конечного результата химиотерапевтического лечения и безрецидивной выживаемости. Так, **N.G. Mikhael и соавт.** [52] выполняли ПЭТ 121 пациенту с НХЛ после 2—3 циклов ПХТ. По их данным, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 89% в группе больных с полным метаболическим ответом опухоли на проводимое лечение (пациенты с отрицательными результатами ПЭТ), 59% — у больных с частичным метаболическим ответом злокачественного очага и 16% — в группе с метаболическим прогрессированием злокачественного новообразования (пациенты с положительными результатами ПЭТ). Анализ выживаемости показал высокую корреляцию между ранними (после 2—3-го цикла ПХТ) результатами ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и данными безрецидивной и общей выживаемости. **К. Спраерен и соавт.** [53] выявили, что никто из 33 ПЭТ-позитивных пациентов не имел продолжительного полно-

го метаболического ответа на химиотерапию по сравнению с ПЭТ-негативной группой, где у 31 из 37 пациентов прослеживалась полная ремиссия в течение более чем 3 лет. **L. Kostakoglu и соавт.** [54] применяли ПЭТ-исследование после 1-го цикла ПХТ и в конце лечения и обнаружили, что корреляция между полученными данными и безрецидивной выживаемостью была выше после 1-го цикла химиотерапии, чем в конце лечения. Кроме того, количество ложноположительных результатов после первого цикла составило 15%, после окончания ПХТ — 35%. Приведенные исследования указывают, что ПЭТ, выполняемая после 2—3 циклов химиотерапии, дает ценную прогностическую информацию уже в самом начале лечения и помогает скорректировать его на ранних этапах. Например, больным агрессивными формами ХЛ и НХЛ, с признаками метаболического прогрессирования злокачественного очага уже на раннем промежуточном ПЭТ-исследовании, для улучшения результатов лечения имеет смысл усилить терапию. Вместе с тем более 90% больных начальными стадиями ЛХ, получающих ПХТ в сочетании с лучевой терапией, имеют риск развития вторичных злокачественных новообразований в связи с высокой токсичностью терапии, что значительно снижает показатели выживаемости в данной группе [55]. В этом случае обосновано применение раннего промежуточного ПЭТ-исследования с целью изменить интенсивность терапии в сторону ее уменьшения для больных, не имеющих патологических очагов гиперфиксации РФП на ПЭТ. Тем не менее вопрос выбора оптимального времени для проведения раннего промежуточного ПЭТ-исследования нуждается в дальнейшем изучении и может варьировать для лимфом с различными гистологическими типами и различными режимами лечения.

Оценке отдаленных результатов лечения больных лимфомами с помощью ПЭТ посвящено относительно небольшое количество исследований. **G. Jerusalem и соавт.** [56] изучали 36 больных ЛХ, используя ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ каждые 4—6 мес в течение 2—3 лет. Выявлено 11 пациентов с ПЭТ-позитивными результатами, при этом один больной имел жизнеспособную остаточную опухолевую ткань, у 4 — обнаружили рецидив заболевания в течение 5—24 мес наблюдения, а у оставшихся 6 — результаты ПЭТ оказались ложноположительными, так как не были подтверждены при последующих контрольных ПЭТ-исследованиях. Все данные получены до появления клинических симптомов заболевания. У 4 больных рецидив заболевания был подтвержден при помощи биопсии. Исследование **P.L. Zinzani и соавт** [57] включало в себя 151 больного ЛХ и НХЛ, которых обследовали каждые 6 мес в течение первых 2 лет, а затем — каждые 12 мес последующие 3 года. По данным ПЭТ выявили 30 пациентов с рецидивом лимфомы, при этом медиана выживаемости после окончания терапии составила 22 мес. Гистологическое исследование подтвердило рецидив заболевания у 17 из 30 больных, у остальных 13 обнаружены доброкачественные изменения (фиброз, гранулематоз). При этом только четверо из 17 ПЭТ-позитивных пациентов имели клиническую картину, указывающую на рецидив заболевания.

Таким образом, ПЭТ-исследование как во время, так и после окончания химиотерапии имеет высокую чувствительность в выявлении больных с последующим риском рецидива заболевания. Отрицательные данные на различных этапах лечения прогнозируют продолжительное безрецидивное, благоприятное течение заболевания.

**Заключение.** Позитронная эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является важной составляющей диагностических мероприятий по определению клинических стадий и мониторингу терапии злокачественных лимфом, обеспечивая уникальной информацией по метаболической реакции опухоли на различных этапах контроля заболевания. С помощью ПЭТ можно выявить существенно больше очагов поражения, чем при использовании структурных методов лучевой диагностики. Полученные данные имеют важное прогностическое значение и дают возможность модифицировать лечебную тактику больных злокачественными лимфомами. Важным недостатком ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ является ограниченная информация по анатомической локализации патологических очагов, однако внедрение в клиническую практику совмещенных ПЭТ/КТ-устройств позволяет устранить и этот недостаток функционального метода лучевой диагностики.

## Литература

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М: Практическая медицина; 2005; 704 с.
2. Лимфомы. Под ред. А.М. Гранова и Н.В. Ильина. СПб: ФГУ «РНЦРХТ»; 2010; 272 с.
3. *Newman J.S., Francis J.R., Kaminski M.S., Wahl R.L.* Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology* 1994; 190: 111—116.
4. *Thill R., Neuerburg J., Fabry U. et al.* Comparison of findings with 18-FDG PET and CT in pertherapeutic staging of malignant lymphoma. *Nuklear-medizin* 1997; 36: 234—239.
5. *Fuks J.Z., Aisner J., Wiernik P.H.* Restaging laparotomy in the management of the non-Hodgkin lymphomas. *Med Ped Oncol* 1982; 10: 429-438.
6. *Stewart F.M., Williamson B.R., Innes D.J., Hess C.E.* Residual tumor masses following treatment for advanced histiocytic lymphoma. *Cancer* 1985; 55: 620—623.
7. *Surbone K.D., Longo D.L., DeVita V.T. et al.* Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1832—1837.
8. *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 Nuclear Med* 1998; 25: 721—728.
9. *Baker L.L., Parker B.R., Donaldson S.S., Castellino R.A.* Staging of Hodgkin's disease in children: comparison of CT an lymphangiography with laparotomy. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 1251—1255.
10. *Stomper P.C., Cholewinski S.P., Park J. et al.* Abdominal staging of thoracic Hodgkin's disease: CT-Lymphangiography-Ga67 scanning correlation. *Radiology* 1993; 187: 381—386.
11. *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(1): 42—55.
12. Executive Summary Board on Radiation Effects Research — Division on Earth and Life Studies editor Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII — Phase 2. Washington, DC: National Academy Press; 2005.
13. *Semelka R.C., Armao D.M., Elias J.Jr., Huda W.* Imaging strategies to reduce the risk of radiation in CT studies, including selective substitution with MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 900—909.
14. *Barentsz J., Takahashi S., Oyen W. et al.* Commonly used imaging techniques for diagnosis and staging. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3234—3244.
15. *Runge V.M.* Safety of magnetic resonance contrast media. *Top Magn Reson Imaging* 2001; 12: 309—314.
16. *Castellino R.A., Podoloff D.A.* Hodgkin's disease. In: P.M. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (editors). *Diagnostic radiology and nuclear medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; p. 241—262.
17. *Schmidt G.P., Reiser M.F., Baur-Melnyk A.* Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 1109—1119.
18. *Murtz P., Krautmacher C., Traber F. et al.* Diffusion-weighted whole-body MR imaging with background body signal suppression: a feasibility study at 3,0 Tesla. *Eur Radiol* 2007; 17: 3031—3037.
19. *Koh D.M., Collins D.J.* Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1622—1635.
20. *Takahara T., Imai Y., Yamashita T. et al.* Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22: 275—282.
21. *Will O., Purkayastha S., Chan C. et al.* Diagnostic precision of nanoparticle-enhanced MRI for lymph-node metastases: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 52—60.
22. *Семенов И.И.* Клинико-рентгенологические и эхографические проявления неходжкинских лимфом и их динамика под влиянием лечения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб; 1992.
23. *Drobyski W.R., Ul-Haq R., Majewski D., Chitambar C.R.* Modulation of in vitro and in vivo T-cell responses by transferring-gallium and gallium citrate. *Blood* 1996; 88: 3056—3064.
24. *Israel O., Front D., Lam M. et al.* Gallium 67 imaging in monitoring lymphoma response to treatment. *Cancer* 1988; 61: 2439—3443.
25. *Nejmeddine F., Rahael M., Martin A. et al.*  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: correlation of  $^{67}\text{Ga}$  uptake with histology and transferring receptor expression. *J Nucl Med* 1999; 40: 40—45.
26. *Bekerman C., Hoffer P.B., Bitran J.D.* The role of gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. *Semin Nucl Med* 1984; 14: 296—323.

27. *Kostakoglu L., Yeh S.D., Portlock C. et al.* Validation of gallium-67-citrate singlephoton emission computed tomography in biopsy-confirmed residual Hodgkin's disease in the mediastinum. *J Nucl Med* 1992; 33: 345—50.
28. *Kostakoglu L., Goldsmith S.J.* Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1564—1578.
29. *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—888.
30. *Munker R., Glass J., Griffith L.K. et al.* Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2004; 15: 1699—1704.
31. *Hicks R.J., MacManus M.P., Seymour J.F.* Initial staging of lymphoma with positron emission tomography and computed tomography. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 165—175.
32. *Even-Sapir E., Israel O.* Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(1): 65—81.
33. *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.
34. *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—268.
35. *Paul R.* Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med* 1987; 28(3): 288—292.
36. *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—899.
37. *Elstrom R., Guan L., Baker G. et al.* Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101: 3875—3876.
38. *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—480.
39. *Tsukamoto N., Kojima M., Hasegawa M. et al.* The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 2007; 110: 652—659.
40. *Gambhir S.S., Czernin J., Schiwy J. et al.* A tabulated summary of the FDG-PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: 1S—93S.
41. *Karam M., Novak L., Cyriac J. et al.* Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. *Cancer* 2006; 107: 175—183.
42. *Najjar F., Hustinx R., Jerusalem G. et al.* Positron emission tomography (PET) for staging low-grade non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 297—304.
43. *Jerusalem G., Beguin Y., Najjar F. et al.* Positron emission tomography (PET) with 18F-fluoro deoxyglucose (18F-FDG) for the staging of low grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 2001; 12: 825—830.
44. *Hoffmann M., Chott A., Puspok A. et al.* 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) does not visualize follicular lymphoma of the duodenum. *Ann Hematol* 2004; 83: 276—278.
45. *Valencak J., Becherer A., Der-Petrossian M. et al.* Positron emission tomography with [18F] 2-fluoro-D-2-deoxyglucose in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica* 2004; 89: 115—116.
46. *Schoder H., Noy A., Gonen M. et al.* Intensity of Fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4643—4651.
47. *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—963.
48. *Rini J.N., Manalili E.Y., Hoffman M.A. et al.* F-18 FDG versus Ga-67 for detecting splenic involvement in Hodgkin's disease. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 572—577.
49. *Rankin S.C.* Assessment of response to therapy using conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(1): 56—64.
50. *Gupta R.K., Gospodarowicz M.K., Lister T.A.* Clinical evaluation and staging. In: P. Mauch, J.O. Armitage, V. Diehl et al. (editors). *Hodgkin's Disease. USA: Lippincott Williams and Wilkins*; 1999; p. 223—240.
51. *Romer W., Hahauske A.R., Zieger S. et al.* Positron-emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998; 91: 4464—4471.
52. *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—1523.
53. *Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. et al.* Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13(9): 1356—1363.
54. *Kostakoglu L., Coleman M., Leonard J.P. et al.* PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med* 2002; 43(8): 1018—1027.
55. *Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W., Klokmann W.J. et al.* Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3431—3439.
56. *Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F. et al.* Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14(1): 123—130.
57. *Zinzani P.L., Tani M., Trisolini R. et al.* Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(6): 771—777.