

*Н.Г. Чанчикова¹, Е.А. Дудникова², Е.А. Карлова¹, А.С. Савельева¹, О.А. Силкина¹,
Р.В. Зельчан², И.Г. Синилкин², О.Д. Брагина², А.А. Медведева², В.И. Чернов^{2,3}*

Возможности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в диагностике и стадировании лимфом

¹ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» Красноярск,

²ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск,

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск

Целью работы являлась оценка эффективности ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в стадировании лимфопротеративных заболеваний по сравнению с традиционными методами диагностики. Были проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ 30 пациентов со злокачественными лимфомами. Проведенный анализ показал высокую эффективность ПЭТ/КТ по сравнению со стандартными клиническими методами исследования. Наибольшую диагностическую ценность данный метод продемонстрировал при диагностике вовлечения в опухолевый процесс подвздошных, медиастинальных, мезентериальных и паховых лимфатических узлов, а также при экстранадальных поражениях (красного костного мозга, мягких тканей, легких и селезенки), когда его чувствительность составляла 90% и более. Несоответствие результатов традиционных методов исследования и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при стадировании лимфомы было обнаружено у 12 (40%) больных: в 4 случаях выполнение ПЭТ/КТ позволило понизить стадию заболевания, а у 8 больных – повысить, что позволило скорректировать терапию у 23% пациентов. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности применения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ для стадирования злокачественных лимфом.

Ключевые слова: лимфопротеративные заболевания, лимфома Ходжкина, Неходжкинские лимфомы, компьютерная томография, позитронно эмиссионная томография

В Российской Федерации на долю злокачественных новообразований лимфатической и кроветворной ткани приходится 5% регистрируемых в течение года опухолей у мужчин и 4,6% – у женщин, эти заболевания являются причиной около 5% случаев смерти от злокачественных новообразований. Заболеваемость этой патологией в России в 2016 году составила 19,58 на 100 тысяч населения со среднегодовым темпом прироста 1,78% [4]. Среди лимфопротеративных заболеваний наиболее часто встречаются лимфома Ходжкина (ЛХ) - 30% [3].

Наиболее распространенными среди неходжкинских лимфом (НХЛ) являются крупноклеточная В лимфома (33%) и В клеточная фолликулярная лимфома (22%), остальные типы новообразований встречаются с частотой менее 10% [1].

Корректное определение стадии лимфопротеративных заболеваний имеет важное прогностическое значение и позволяет выбрать оптимальную тактику лечения пациента [9]. Так вероятность безрецидивной десятилетней выживаемости наиболее высока у больных ЛХ с I стадией заболевания (90%-95%), несколько ниже (80%-85%) у пациентов со II стадией, существенно ниже (70%) при III стадии и при дальнейшем распространении процесса (IV стадия) не превышает 30-50% [9].

До начала 2000-х годов стадирование лимфом основывалось на результатах клинического исследования, данных компьютерной томографии (КТ) и биопсии [18]. При этом диагностические возможности КТ ограничены при визуализации лимфатических узлов нормальных размеров. Более того при умеренном увеличении (от 1 до 3 см) забрюшинных лимфоузлов у таких больных вероятность специфического поражения составляет всего 50% и даже значительное увеличение (более 3 см) лимфоузлов почти в четверти случаев связано с их доброкачественной гиперплазией. Невысока информативность КТ и при наличии диффузного поражения печени, селезенки и костного мозга [20].

В настоящее время отмечается рост интереса к другому методу визуализации лимфом – позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с меченой ¹⁸F-флуоро-2-дезоксид-глюкозой (¹⁸F-ФДГ). Многочисленные исследования указывают на целесообразность использования методов ядерной медицины для определения степени распространенности лимфопротеративных заболеваний, оценки эффективности проводимого лечения, определения показаний к лучевой терапии и подтверждают прогностическое значение их применения [5, 6, 7, 9, 13, 15, 16, 17, 18]. Повсеместное использование этого метода в нашей стране ограничено высокой стоимостью исследования и недостаточным коли-

чеством ПЭТ-центров, которые располагаются преимущественно центральных регионах Российской Федерации. Вместе с тем, в последние годы произошло строительство ряда современных ПЭТ центров на востоке страны. Одним из таких центров стал Центр ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России в Красноярске. Его открытие сделало доступной получение высокотехнологичной диагностической помощи жителям Сибирского федерального округа. В частности метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ стал широко использоваться на этапах диагностики и мониторинга лимфопрлиферативных заболеваний.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в стадировании лимфом по сравнению с традиционными методами диагностики.

Материалы и методы

Ретроспективно были проанализированы результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ 30 пациентов со злокачественными лимфомами, обследованных в Центре ядерной медицины ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (г.Красноярск) с 2015 по 2016 гг. В исследование было включено 13 мужчин и 17 женщин от 19 до 74 лет (средний возраст 42 года). У всех больных диагноз был верифицирован с помощью иммуногистохимического исследования, по результатам которого у 12 пациентов была установлена ЛХ и у 18 - агрессивные формы НХЛ: крупноклеточная В лимфома (11 случаев) и В клеточная фолликулярная лимфома (7 случаев).

Позитронная-эмиссионная томография всего тела (от уровня глазниц до средней трети бедра) выполнялась в сочетании с низкодозным КТ-сканированием для коррекции аттенуации ПЭТ-данных. Исследование проводили на ПЭТ/КТ сканере Discovery PET/CT 600 натошак (прием пищи исключался минимум за 6 часов до исследования). Радиофармпрепарат ^{18}F -ФДГ вводили внутривенно в дозе 300-550 МБк и через 60-90 минут выполняли сканирование. Полученные изображения были реконструированы с использованием стандартных программ. Результаты каждого исследования интерпретировались специалистами по рентгенологии и радиологии.

Референтными методами верификации полученных результатов были гистологическое исследование или, при невозможности его выполнения, клиническое наблюдение за пациентом в течение года с чередой контрольных инструментальных исследований (КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ/КТ).

Результаты и обсуждение

Согласно референтным методам верификации у 30 обследованных больных злокачественными лимфомами было выявлено 191 лимфатический узел, вовлеченный в патологический процесс (6,4 пораженных лимфатических узла на пациента) (табл. 1). Чаще всего наблюдали изменения шейных (21%), над- и подключичных (20%), медиастинальных (13%), аксиллярных (10%) и бронхопульмональных (10%) лимфатических узлов. Реже выявляли вовлечение в патологический процесс мезентериальных (6%), паховых (6%) и парааортальных (5%) узлов (рис. 1).

Стандартные клиничко-инструментальные методы исследования (клинический осмотр, КТ, МРТ, УЗИ) позволили обнаружить 120 (63%) из 191 пораженных лимфатических узлов. Традиционные методы оказались наиболее чувствительны при оценке состояния медиастинальных, парааортальных, аксиллярных, мезентериальных, над- и подключичных лимфатических узлов (табл. 1). В тоже время, их диагностическая эффективность оказалась неудовлетворительной при определении вовлечения в опухолевый процесс подвздошных, паховых и бронхопульмональных узлов, когда чувствительность опускалась до 50% и ниже (табл. 1).

По данным ПЭТ/КТ патологическое включение ^{18}F -ФДГ в лимфатические узлы наблюдали у всех вошедших в исследование пациентов. Гиперметаболическими оказались 169 (88%) из 191 пораженных узлов (табл. 1). Метод ПЭТ/КТ оказался наиболее эффективен при диагностике состояния подвздошных, медиастинальных, мезентериальных и паховых лимфатических узлов, когда его чувствительность превышала 90%. Следует отметить, что и при остальных локализациях диагностическая значимость метода оставалась высокой (рис. 2).

Согласно референтным методам верификации у 16 пациентов были диагностированы 33 экстрааортальных очага поражения. Чаще всего имело место диссеминация злокачественных лимфом в легкие (10 человек) (рис. 3), селезенку (11 пациентов) (рис. 4) и красный костный мозг (7 больных) (рис. 5), в единичных случаях - в печень, и мягкие ткани (табл. 2).

Рутинные клиничко-инструментальные методы исследования позволили обнаружить 17 (52%) экстрааортальных очагов из 33. Традиционные методы оказались наиболее чувствительны (80%) при оценке состояния легких (табл. 2). В тоже время, их диагностическая эффективность оказалась неудовлетворительной при определении диссеминации злокачественного процесса в красный костный мозг и селезенку, когда чувствительность составляла менее 50% (табл. 2).

По данным ПЭТ/КТ патологическое включение ^{18}F -ФДГ наблюдали в 30 (91%) из 33 экстрааортальных очагов (табл. 2). Метод ПЭТ/КТ оказался наиболее эффективен при диагностике состояния красного костного мозга, мягких тканей, легких и селезенки, когда его чувствительность составляла 90% и более. При оценке состояния печени удалось визуализировать 2 патологических очага из 3.

В соответствии с данными исходных клиничко-инструментальных исследований (клинический осмотр, КТ, МРТ, УЗИ, биопсия костного мозга) I стадия заболевания была выставлена 3 пациентам (10%), II - 8 (27%), III - 8 (27 %) и IV

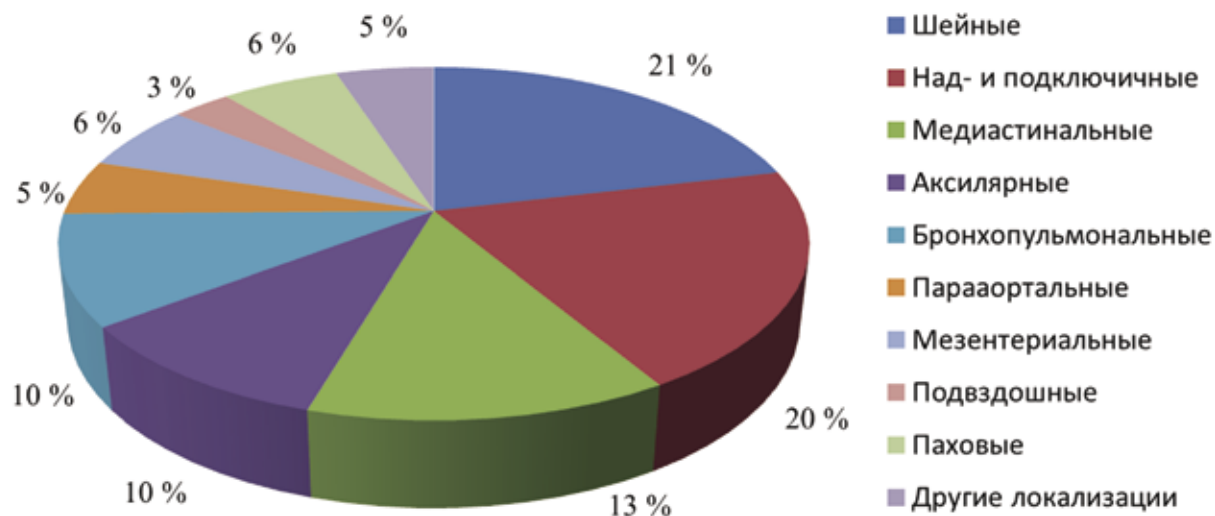


Рис. 1. Локализация пораженных лимфатических узлов

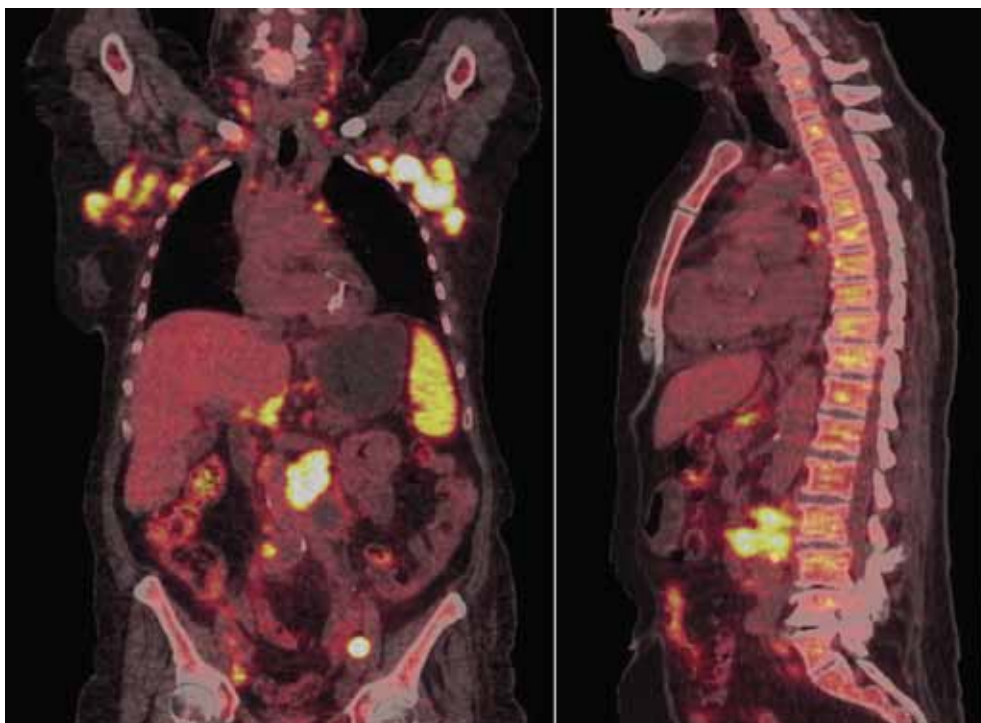


Рис. 2. Больной П., 77 лет. Диагноз: фолликулярная лимфома с поражением периферических и забрюшинных лимфоузлов. ПЭТ/КТ: визуализируются множественные гиперметаболические увеличенные лимфатические узлы (шейные, над- и подключичные, подмышечные, всех групп средостения, прикорневой лимфоузел справа, парастеральный справа на уровне VI ребра, верхнего этажа брюшной полости, множественные забрюшинные, парааортальные, подвздошные, паховые) $SUV_{max}=6,55-28,57$. Селезенка размерами $11,4 \times 6,2 \times 11,4$ см, с диффузным гиперметаболизмом $SUV_{max}=9,2$. Диффузное повышенное накопление ^{18}F -ФДГ ($SUV_{max}=5,44$) в костях скелета (в позвонках, лопатках, костях таза, бедренных костях), без структурных изменений на КТ.

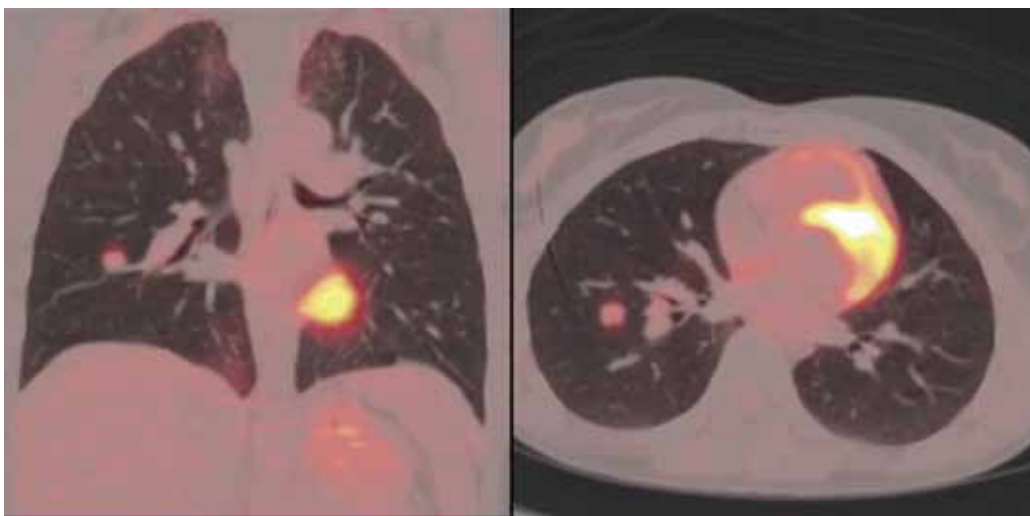


Рис. 3. Пациентка Л., 31г. Диагноз: лимфома Ходжкина, с поражением лимфоузлов шеи и средостения. ПЭТ/КТ: в нижней доле правого легкого визуализируется метаболически активное очаговое образование с четким неровным контуром размером 1,1см, SUVmax=2,98.

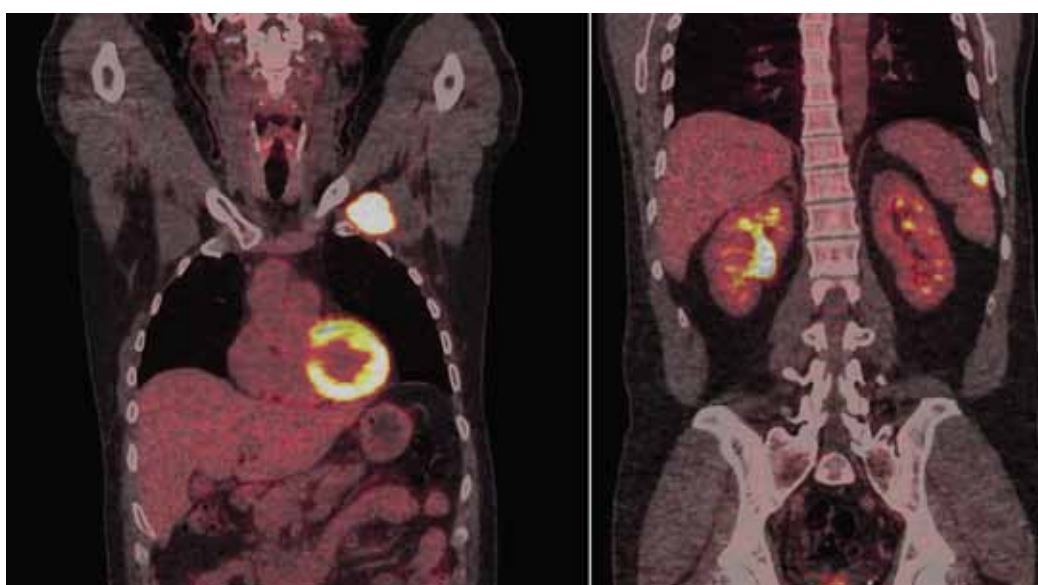


Рис. 4. Больной Ш. 41 год. Диагноз: В-клеточная крупноклеточная лимфома (трансформация из лимфомы Ходжкина) с вовлечением подмышечного лимфоузла слева, селезенки. ПЭТ/КТ: в подмышечной области слева, под малой грудной мышцей визуализируется метаболически активное образование с четким контуром, однородной структуры размерами 5,8*3,2*3,9см, SUVmax=23,43, В селезенке, субкапсулярно, отмечается участок очаговой гиперфиксации РФП размерами 2,3*1,4*2,7см SUVmax=20,31.

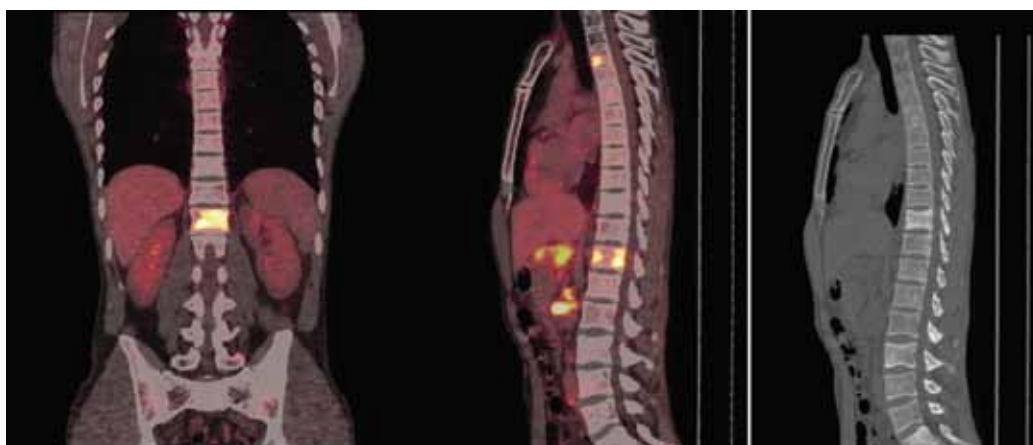


Рис. 5. Пациент Ц., 30 лет. Диагноз: лимфома Ходжкина, с поражением надключичных, медиастинальных, забрюшинных лимфоузлов, селезенки. ПЭТ/КТ: визуализируются множественные участки патологического очагового накопления ^{18}F -ФДГ в костях скелета: С6, Th4, Th8, Th10 (поперечном отростке справа), L1 (тотальное поражение), L2, правой ключицы, VIII ребра слева, головки VIII ребра справа, переднем отрезке V, VII ребер справа, в теле правой подвздошной кости (SUVmax=5,02) без явной структурной перестройки на КТ.

Таблица 1. Количество пораженных лимфатических узлов по различным локализациям у пациентов с лимфомами (n=30)

Локализация лимфатических узлов	Стандартные методы		ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ		Референтные методы	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Шейные	23	58	35	88	40	100
Над- и подключичные	25	66	34	89	38	100
Медиастинальные	23	92	24	96	25	100
Аксилярные	15	75	18	90	20	100
Бронхопульмональные	8	42	15	79	19	100
Парааортальные	7	70	8	80	10	100
Мезентериальные	8	67	11	92	12	100
Подвздошные	3	50	6	100	6	100
Паховые	5	42	11	92	12	100
Другие локализации	3	34	7	78	9	100
Итого:	120	63	169	88	191	100

Таблица 2. Количество экстранадальных очагов поражения у пациентов с лимфомами (n=30)

Локализация очагов поражения	Стандартные методы		ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ		Референтные методы	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Легкие	8	80	9	90	10	100
Селезенка	5	45	10	91	11	100
Печень	2	67	2	67	3	100
Красный костный мозг	1	14	7	100	7	100
Мягкие ткани	1	50	2	100	2	100
Итого:	17	52	30	91	33	100

Таблица 3. Распределение пациентов по стадиям заболевания по данным стандартных методов исследования и результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ

Стадии заболевания		ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ				Итого (стандартные методы)
		II	III	IV		
Стандартные методы	I	2	1	0	0	3
	II	0	5	1	2	8
	III	0	1	3	4	8
	IV	0	1	2	8	11
Итого (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ)		2	8	6	14	30

– 11 (36%) (табл. 3). Анализ результатов ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ показал, что совпадение в стадии заболевания было обнаружено в 18 (60%) случаях. При этом у 14 (78%) из этих 18 пациентов ПЭТ/КТ позволило выявить дополнительные пораженные лимфатические узлы. Несоответствие результатов традиционных методов исследования и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при стадировании лимфомы было обнаружено у 12 (40%) больных: в 4 случаях выполнение ПЭТ/КТ позволило понизить стадию заболевания, а у 8 больных – повысить (табл. 3). Изменение стадии заболевания, в свою очередь, позволило внести коррекцию в тактику лечения у 7 (23%) пациентов.

Результаты нашего исследования подтверждают мировой опыт применения ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. В настоящее время ПЭТ и ПЭТ/КТ

широко используются на этапах диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний [2]. Применение данного метода входит алгоритм обследования больных лимфомами согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России [1], Американской ассоциации клинической онкологии (The American Society of Clinical Oncology (ASCO)) [5], Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology (ESMO)) [14], Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) [21] и Интернациональной рабочей группы (International Working Group (IWG)) [12]. Для большинства лимфом характерно повышение метаболической активности и, как следствие этого, усиленная аккумуляция ¹⁸F-ФДГ. Приме-

нение ПЭТ/КТ позволяет уточнить стадию заболевания у 10-30% пациентов, при этом чаще выявляются дополнительные опухолевые очаги характерные для более распространенных стадий лимфом, что в свою очередь оказывает влияние на выбор тактики лечения и прогноз заболевания.

Метастатическое поражение скелета при злокачественных лимфомах является одним из основных проявлений диссеминации опухолевого процесса и свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания [8]. Из литературы известно, что метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает преимуществом перед КТ и остеосцинтиграфией с фосфатными комплексами при выявлении поражений костного мозга при лимфопрлиферативных заболеваниях [19]. Дело в том, что КТ позволяет визуализировать такие патологические изменения лишь при наличии деструкции костной ткани. При этом сочетание ПЭТ/КТ позволяет повысить диагностическую эффективность метода: аккумуляция ^{18}F -ФДГ дает возможность выявлять истинную метаболическую активность костного мозга, а анатомическая визуализация с помощью КТ позволяет исключить ложно-положительный захват РФП, связанный с биопсией.

Заключение

Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ существенно превосходят традиционные методы клинко-инструментальной диагностики при выявлении пораженных лимфатических узлов, экстранодальной диссеминации и стадирования заболевания у пациентов со злокачественными лимфомами. Метод показан к широкому использованию в клинической практике на этапах диагностики и стадирования этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний // Современная онкология. – 2014. – № 5. – С. 6-126.
2. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и др. Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3. – № 2. – С. 119-129.
3. Гематология: национальное руководство. Под ред. Руквициной О.А. – М.: Геотар-Медиа, 2015. – 912 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
5. Канаев С.В., Новиков С.Н., Гершанович М.Л. Значение радионуклидной визуализации костного мозга и селезенки в выборе лечебной тактики и топометрической подготовке больных Лимфомой Ходжкина к облучению // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48. – С. 193.
6. Канаев С.В., Новиков С.Н., Гершанович М.Л., Жукова Л.А. Значение непрямо́й лимфосцинтиграфии для определения тактики лучевого лечения больных Лимфомой Ходжкина // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48. – С. 37.
7. Канаев С.В., Новиков С.Н., Гиршович М.М. и др. Значение методов ядерной медицины для определения тактики лучевого лечения у больных со злокачественными новообразованиями различной локализации // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58. – № 2. – С. 189-193.
8. Канаев С.В., Новиков С.Н., Леенман Е.Е. Сравнительный анализ данных трепанобиопсии и радионуклидной визуализации костного мозга // Вопросы онкологии. 2001. - Т.47. - С. 566.
9. Новиков С.Н., Гиршович М.М. Диагностика и стадирование лимфомы Ходжкина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – Т. 8. – № 2 (30). – С. 65-72.
10. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project // Blood. – 1997. – Vol. 89. – P. 3909-3918.
11. 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. – Vol. 32. – P. 3048-58.
12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 579-86.
13. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma // J Clin Oncol. 2011. - 29. – P. 1844-54.
14. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma // Ann Oncol. – 2013. – Vol. 24. – P. 857-77.
15. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, Brown RK. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma // Ann Oncol. – 2008. – Vol. 19. – P. 1770-3.
16. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2004. – Vol. 31. – P. 325-9.
17. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 482-9.
18. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 504-16.
19. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma // J Nucl Med. – 1999. – Vol. 40. – P. 1407-13.
20. Pelosi E, Pregno P, Penna D et al. Role of whole-body [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma // Radiol Med. – 2008. – Vol. 113. – P. 578-90.

21. Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS et al. Non-Hodgkin's Lymphomas, version 3.2012 // J Natl Compr Canc Netw. -2012. - 10. – P. 1487–98.

Поступила в редакцию 22.10.2018 г.

*N.G. Chanchikova¹, E.A. Dudnikova², E.A. Karlova¹,
A.S. Savelyev¹, O.A. Silkina¹, R.V. Zelchan²,
I.G. Sinilkin², O.D. Bragina², A.A. Medvedeva²,
V.I. Chernov^{2,3}*

Possibilities of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and staging of lymphomas

¹The Federal State-Financed Institution Federal Siberian Research Clinical Centre under the Federal Medical Biological Agency, Krasnoyarsk,

²Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk,

³National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of ¹⁸F-FDG PET/CT in lymphomas staging compared with traditional diagnostic methods. The results of ¹⁸F-FDG PET/CT of 30 patients with malignant lymphomas were analyzed. The analysis showed high efficiency of ¹⁸F-FDG PET/CT compared with standard clinical and instrumental methods of research. This method has demonstrated the greatest diagnostic value in the diagnosis of involvement of the iliac, mediastinal, mesenteric and inguinal lymph nodes in the tumor process, as well as in extranodal lesions (red bone marrow, soft tissues, lungs and spleen), when sensitivity was 90% or more. The mismatch between the results of traditional research methods and ¹⁸F-FDG PET/CT in lymphoma staging was found in 12 (40%) patients: in 4 cases ¹⁸F-FDG PET/CT allowed to lower the stage of the disease, and in 8 patients to increase, which allowed correcting the therapy in 23% of patients. Thus, the results of the study indicate a high efficacy of ¹⁸F-FDG PET/CT for malignant lymphomas staging.