

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-40-49



Особенности накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в опухолевой ткани при множественной миеломе

А.С. Субботин, А.И. Пронин, А.А. Оджарова, М.А. Комарова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Алексей Сергеевич Субботин acsubbotin@yandex.ru

Введение. Множественная миелома (ММ) – злокачественное новообразование из малигнизированных плазмочитов с высокой вариабельностью клинического течения, что обусловлено клональной эволюцией опухолевой ткани. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) является информативным методом диагностики ММ, но в ряде случаев опухолевая ткань не накапливает ^{18}F -ФДГ. С учетом возрастающей роли ПЭТ/КТ в диагностике ММ были предложены критерии, с помощью которых может осуществляться стратификация пациентов по группам риска на основании сопоставления активности опухолевой ткани и референсных областей (аорта и печень).

Цель исследования – изучение характеристик накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани при ММ и солитарной плазмочитоме до начала противоопухолевого лечения для оценки применимости критериев, в которых используется отношение активности в опухолевой ткани к активности в печени.

Материалы и методы. Были ретроспективно изучены данные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ 65 пациентов с ММ и солитарной плазмочитомой до лечения.

Результаты. Высокая метаболическая активность наблюдалась у 52 % пациентов, умеренная – у 32 %, низкая – у 16 %. Была определена положительная корреляция размеров очагов с уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в них, но в части случаев размеры очагов с уровнями накопления ^{18}F -ФДГ не коррелировали.

Заключение. В 52 % случаев использование критериев Deauville в определении жизнеспособности опухолевой ткани после проведенного лечения ММ целесообразно, в 32 % случаев – возможно, в 16 % случаев требуется применение других подходов.

Ключевые слова: множественная миелома, солитарная плазмочитома, позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, стандартизованный уровень накопления

Для цитирования: Субботин А.С., Пронин А.И., Оджарова А.А., Комарова М.А. Особенности накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в опухолевой ткани при множественной миеломе. Онкогематология 2021;16(3):40–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-40-49.

Features of ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in multiple myeloma

A.S. Subbotin, A.I. Pronin, A.A. Odzharova, M.A. Komarova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Aleksey Sergeevich Subbotin acsubbotin@yandex.ru

Background. Multiple myeloma (MM) is a kind of malignancy from malignant plasma cells with high intra- and inter-patient variability, because of complex clonal evolution of tumor cells. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG-PET/CT) plays a major role in MM visualization, but there are evidences of non-FDG-avid cases of MM. Taking into account the increasing role of ^{18}F -FDG-PET/CT in MM, special criteria for risk-group stratification was elaborated. These criteria are based on comparison of radiotracer uptake in tumor tissue, mediastinal blood pool and liver.

Objective: the study of ^{18}F -FDG uptake in MM and solitary plasmacytoma before antitumor treatment to assess the applicability of criteria based on the ratio of activity in tumor tissue and liver.

Materials and methods. We reviewed 65 ^{18}F -FDG-PET/CT scans of patients with MM and solitary plasmacytoma before treatment.

Results. ^{18}F -FDG uptake level in MM was high in 52 % of patients, moderate in 32 %, low – in 16 %. There are strong correlations between ^{18}F -FDG uptake level and lesion size.

Conclusion. Therefore, 5-point scale is eligible for MM tumor assessment in 52 % of patients and feasible in 32 % of patients, but in 16 % patients alternative criteria are required.

Key words: multiple myeloma, solitary plasmacytoma, positron emission tomography combined with computed tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, standardized uptake value

For citation: Subbotin A.S., Pronin A.I., Odzharova A.A., Komarova M.A. Features of ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):40–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-40-49.

Введение

Множественная миелома (ММ) и солитарная плазмочитома – злокачественные опухоли В-клеточного происхождения, характеризующиеся клональной пролиферацией малигнизированных плазмочитов. ММ и солитарная плазмочитома составляют до 15–20 % в структуре онкогематологических заболеваний. Средний возраст пациентов на момент установки диагноза – 65–70 лет, при этом доля пациентов моложе 50 лет составляет около 15 %, моложе 30 лет – 2 %. Современные режимы химиотерапии, трансплантация костного мозга и таргетная терапия позволили существенно увеличить общую выживаемость пациентов [1].

Первичной локализацией опухолевого поражения при ММ, как правило, является костный мозг. При этом типично формирование характерных литических очагов в костях, однако могут встречаться экстрамедуллярные поражения в печени, лимфатических узлах, селезенке, почках, молочных железах и плевре [2].

Особенностями опухолевой ткани при ММ являются низкие уровни пролиферативной активности в типичных случаях (экспрессия Ki-67 в опухолевой ткани менее 10 %) и одномоментное существование нескольких клональных линий опухолевых клеток.

В исследовании J.G. Lohr и соавт. были изучены образцы опухолевой ткани пациентов с ММ для определения количества одномоментно существующих клеточных линий. Используемая авторами технология позволяла выявлять клоны, составлявшие не менее 10 % от объема образцов. По результатам исследования было установлено, что у большинства пациентов с ММ присутствовало не менее 3 клонов на момент установления диагноза, а у части пациентов – до 7 клонов, хотя ограничения использованного метода исследования позволили предположить, что на самом деле их может быть гораздо больше [3]. Таким образом, ММ характеризуется обширной гетерогенностью как среди различных пациентов, так и в организме каждого пациента, что затрудняет выбор надежных прогностических факторов.

Среди методов диагностики ММ все большее распространение получает позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), позволяющая за одно исследование получить информацию о наличии анатомических и функциональных изменений. Преимуществами ПЭТ/КТ являются исследование всего тела, включая конечности, сравнительно быстрый сбор данных, что считается важным аспектом сканирования пациентов с болевым синдромом вследствие патологических переломов или ком-

прессии нервных пучков опухолевыми массами, и возможность полуколичественной оценки выявленных изменений по показателю максимального стандартизованного уровня накопления (SUV_{max}), позволяющей определять активность опухолевого процесса и контролировать эффективность проводимого лечения [4]. Использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в качестве диагностического инструмента рекомендовано Международной рабочей группой по миеломе (International Myeloma Working Group, IMWG) [5].

При ММ ^{18}F -ФДГ используется как для стадирования, так и для контроля ответа на терапию. Для пациентов с олигосекретирующими и несекретирующими формами ММ информация об активности опухолевой ткани, предоставляемая ПЭТ/КТ, незаменима [4]. Также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является оптимальным методом выявления экстрамедуллярных поражений, встречающихся приблизительно у 10 % пациентов [6], с чувствительностью до 96 % и специфичностью 77,8 % [2]. Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ играют важную прогностическую роль, отражая биологическую и клиническую агрессивность опухолевой ткани. В исследовании P. Moreau и соавт. в качестве факторов, свидетельствующих о неблагоприятном прогнозе заболевания, были определены наличие более 3 опухолевых очагов, экстрамедуллярное поражение и SUV_{max} в опухолевой ткани более 4,2, что напрямую коррелировало с более низкой 4-летней безрецидивной выживаемостью. Наличие экстрамедуллярного поражения и SUV_{max} выше обозначенного порога также коррелировали с более низкой общей выживаемостью [7]. В исследовании M.A. Aljama и соавт. в качестве факторов, свидетельствующих о более низкой безрецидивной и общей выживаемости, также указывалось на значимость наличия более 3 опухолевых очагов и экстрамедуллярного поражения, но не было выявлено порогового значения SUV_{max} в опухолевой ткани, играющего прогностическую роль [8]. В исследовании Q. Li и соавт. изучалась корреляция уровней накопления ^{18}F -ФДГ с уровнем экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 в экстрамедуллярных опухолевых очагах при ММ. В группе из 65 пациентов была выявлена корреляция SUV_{max} с показателем Ki-67, а также корреляция высоких значений SUV_{max} (пороговое значение 15,0) с безрецидивной выживаемостью [9].

Снижение уровня накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани после завершения этапа лечения свидетельствует об ответе на терапию, в то время как остаточный метаболизм в опухолевой ткани служит точным критерием наличия минимальной остаточной болезни [10].

Несмотря на низкую пролиферативную активность, для опухолевой ткани при ММ и солитарной плазмцитоме характерно повышенное накопление ^{18}F -ФДГ. Так, в исследовании D. Albano и соавт. среди 62 пациентов с солитарной плазмцитомой повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани отмечалось у 82 % [11]. Тем не менее L. Rasche и соавт. было показано, что приблизительно в 11 % случаев в опухолевых клетках при ММ наблюдается низкая экспрессия гексокиназы 2, играющей основную роль в фосфорилировании ^{18}F -ФДГ с последующим ее накоплением в опухолевых клетках, соответственно являющейся источником ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [12].

Другие ограничения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ – низкое пространственное разрешение, лимитирующее возмож-

ности оценки накопления радиофармацевтического препарата (РФП) в мелких опухолевых очагах и сравнительно низкая информативность в выявлении диффузного поражения костного мозга, особенно при небольшом объеме опухолевого поражения [13]. Ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ также могут быть обусловлены гипергликемией, выраженной анемией и терапией высокими дозами глюкокортикоидов. Наиболее частые причины ложноположительных результатов – воспалительные процессы, недавние хирургические вмешательства, посттравматические изменения, ранние сроки после завершения химиотерапии [14].

В настоящее время проведение метаанализов на основе изучения информативности ПЭТ/КТ при ММ осложнено отсутствием стандартных подходов

Таблица 1. Критерии IMPeTUs

Table 1. IMPeTUs criteria

Поражение Lesion	Расположение опухолевой ткани Location of tumor tissue	Количество Quantity	Определение стадии Stage definition
Диффузное Diffuse	Костный мозг (дополнительная литера «А», если очаги повышенного метаболизма определяются в суставах и ребрах) Bone marrow (additional letter "A" if increased metabolism foci are detected in the joints and ribs)	–	Пятибалльная шкала Deauville Deauville five-point scale
F (очаговое) F (focal)	S (кости черепа) Sp (позвонки) Ex-Sp (очаги за пределами позвоночника) S (skull bones) Sp (vertebrae) Ex-Sp (lesions outside the spine)	X1 (нет) X2 (от 1 до 3) X3 (от 4 до 10) X4 (более 11) X1 (no) X2 (from 1 to 3) X3 (from 4 to 10) X4 (more than 11)	Пятибалльная шкала Deauville Deauville five-point scale
L (литические очаги) L (lytic foci)		X1 (нет) X2 (от 1 до 3) X3 (от 4 до 10) X4 (более 11) X1 (no) X2 (from 1 to 3) X3 (from 4 to 10) X4 (more than 11)	–
Fr (патологические переломы) Fr (pathological fractures)	Не менее 1 At least 1	–	–
PM (парамедуллярное распространение) PM (paramedullary extension)	Не менее 1 At least 1	–	Пятибалльная шкала Deauville Deauville five-point scale
EM (экстремедуллярное поражение) EM (extramedullary lesion)	Не менее 1 At least 1	N (нодальные)* EN (экстранодальные)** N (nodal)* EN (extranodal)**	Пятибалльная шкала Deauville Deauville five-point scale

*Дополнительное обозначение нодальных очагов: C – шейные, SC – надключичные, M – медиастинальные, Ax – подмышечные, Rp – забрюшинные, Mes – брыжеечные, In – паховые. **Дополнительное обозначение для экстремедуллярных экстранодальных очагов: Liv – печень, Spl – селезенка, Sk – кожа, Oth – другое.

*Additional designation of nodal foci: C – cervical, SC – supraclavicular, M – mediastinal, Ax – axillary, Rp – retroperitoneal, Mes – mesenteric, In – inguinal. **Additional designation for extramedullary lesions: Liv – liver, Spl – spleen, Sk – skin, Oth – other.

к интерпретации полученных данных. Вследствие этого часть исследований основана на полуколичественной оценке метаболизма опухолевой ткани, часть — на визуальной оценке или комбинации визуальной и полуколичественной оценок [15, 16].

В качестве метода стандартизации оценки данных ПЭТ/КТ были предложены итальянские критерии IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET Use) (табл. 1), основанные на использовании пятибалльной шкалы Deauville, широко применяемой при лимфомах, для характеристики метаболизма костного мозга и таргетных очагов, а также учитывающие локализацию и количество костных очагов, наличие экстрамедуллярного поражения и патологических переломов костей. Внедрение критериев IMPeTUs требует изучения прогностической значимости отдельных их элементов и удаления незначимых [17]. E. Zamagni и соавт. предложили стандартизировать подход к разграничению положительных и отрицательных результатов ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при оценке опухолевых очагов и диффузного поражения костного мозга у пациентов с ММ путем использования пятибалльной шкалы Deauville (табл. 2) для прогнозирования результатов лечения [18].

Таблица 2. Пятибалльная шкала Deauville

Table 2. Deauville five-point scale

Балл Score	Характеристика Characteristic
1	Метаболическая активность в опухолевых очагах не определяется Metabolic activity in tumor foci is not detected
2	SUV _{max} в опухолевых очагах равна или ниже, чем в нисходящем отделе аорты SUV _{max} in tumor foci equal to or lower than in the descending aorta
3	SUV _{max} в опухолевых очагах выше, чем в нисходящем отделе аорты, но равна или ниже, чем в печени SUV _{max} in tumor foci is higher than in the descending aorta, but equal to or lower than in the liver
4	SUV _{max} в опухолевых очагах умеренно выше, чем в печени SUV _{max} in tumor foci is moderately higher than in the liver
5	SUV _{max} в опухолевых очагах значительно выше, чем в печени, или отмечается появление новых метаболически активных очагов SUV _{max} in tumor foci is significantly higher than in the liver, or the appearance of new metabolically active foci is noted

Примечание. SUV_{max} — максимальный стандартизованный уровень накопления.

Note. SUV_{max} — maximum standardized uptake value.

Роль ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при ММ возрастает как при определении прогноза и, соответственно, выборе тактики лечения пациента, так и при оценке эффективности терапии. С учетом биологических особенностей ММ, в частности наличия одномоментно существующих

опухолевых клонов, вариативности клинических проявлений и других, выбор универсальных критериев определения жизнеспособности опухолевой ткани и прогнозирования течения заболевания по данным ПЭТ/КТ является трудновыполнимой задачей. Один из предложенных вариантов ее решения — пятибалльная шкала Deauville, при использовании которой снижение высокой метаболической активности опухолевой ткани в процессе лечения до фонового уровня подразумевает достигнутый ответ на лечение, а сохранение повышенной метаболической активности — недостаточную эффективность терапии. Следовательно, SUV_{max} в опухолевой ткани до начала терапии является важным критерием применимости такого подхода для решения клинических задач. Опубликованные в настоящее время исследования, посвященные изучению уровней накопления ¹⁸F-ФДГ при ММ, преимущественно направлены на определение прогностической роли абсолютных значений SUV_{max} в опухолевой ткани без учета фонового уровня метаболической активности в паренхиме печени.

Цель исследования — изучение характеристик накопления ¹⁸F-ФДГ в опухолевой ткани при ММ и солитарной плазмцитоме до начала противоопухолевого лечения для оценки дальнейшей применимости пятибалльной шкалы Deauville.

Материалы и методы

В исследование были включены данные ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ 65 пациентов (30 (46 %) женщин, 35 (54 %) мужчин) с ММ и солитарной плазмцитомой, выполненных в отделении позитронной эмиссионной томографии отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2016 по 2021 г. Средний возраст пациентов составил 57,6 (27–79) года.

Критериями включения в исследование явились обязательная гистологическая верификация диагноза, выполнение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ до начала противоопухолевой терапии и отсутствие в анамнезе у пациентов терапии глюкокортикостероидами в течение предшествующего месяца. Пациентов с выполненной по жизненным показаниям вертебропластикой или имплантацией фиксирующей системы исключали из исследования, если опухолевый очаг в зоне проведенного вмешательства был единственным.

ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ была выполнена по стандартной методике. Подготовка к исследованию включала безуглеводную диету за сутки до исследования, прием пищи не ранее чем за 6 ч до времени исследования, отсутствие физических нагрузок в день исследования. Всем пациентам перед исследованием измеряли уровень глюкозы. ¹⁸F-ФДГ синтезировали в циклотронно-радиохимическом блоке НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. ФДГ вводили пациентам внутривенно в объеме активности 5 МБк/кг массы тела, затем пациенты

находились в специальных помещениях для распределения РФП в течение 60 мин.

Сканирование осуществляли на гибридных ПЭТ/КТ-сканерах Biograph mCT (Siemens, Германия) от макушки головы до пальцев стоп с включением верхних конечностей в объем сканирования. Первым этапом выполняли сканирование топограммы, затем – нативный КТ-скан, далее – сбор данных ПЭТ в трехмерном режиме со следующей длительностью сканирования: 1 мин – голова и нижние конечности, 2–3 мин – от уровня шеи до верхней трети бедра. По показаниям дополнительно выполняли КТ-сканирование с контрастным усилением. Для оценки результатов использовали данные ПЭТ, реконструированные в формате UltraHD с применением итеративных режимов реконструкции. Полученные результаты оценивали на рабочих станциях Syngo.via (Siemens, Германия).

Оценку метаболической активности тканей проводили с использованием показателя SUV_{max} , рассчитанного на массу тела, измеряемого трехмерной областью интереса (ROI). Для учета метаболической активности опухолевой ткани у каждого пациента выбирали очаг, достоверно являющийся опухолевым (костный или экстрамедуллярный), с наибольшим измеряемым SUV_{max} , дополнительно учитывали размер наиболее активного очага, наличие экстрамедуллярного поражения. Измерение SUV_{max} в паренхиме печени осуществляли сферической ROI диаметром 3 см, размещенной в интактной паренхиме правой доли печени.

Метаболическая активность, определяемая в опухолевых очагах, была условно разделена на 3 категории: низкая (SUV_{max} в опухолевой ткани равен или меньше SUV_{max} в паренхиме печени), умеренная (SUV_{max} в опухолевой ткани превышает SUV_{max} в печени не более чем в 2 раза) и высокая (SUV_{max} в опухолевой ткани превышает SUV_{max} в печени в 2 раза и более). Для оценки корреляции размеров очагов с их метаболической активностью использовали показатель произведения поперечных диаметров (ППД) очагов, вычислявшийся путем умножения измерений длинной и короткой оси (в миллиметрах) наиболее активного очага. По ППД очаги условно были разделены на малые (ППД <100), средние (ППД 100,1–500) и крупные (ППД ≥500,1).

Результаты

Выявлено, что для опухолевой ткани при ММ характерна умеренная и высокая метаболическая активность ^{18}F -ФДГ. Среднее значение SUV_{max} составило 9,79 (среднеквадратичное отклонение 9,14, медиана 6,79), у 19 (29 %) пациентов накопление ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани было выше среднего. Показатели SUV_{max} варьировали в диапазоне от 1,47 до 43,78.

Среди наиболее активных очагов для каждого пациента преобладали крупные – у 35 (54 %) пациентов (рис. 1), у 19 (29 %) пациентов наиболее активными были средние очаги (рис. 2), у 5 (8 %) – малые очаги. У 6 (9 %) пациентов отмечалось диффузное поражение

костей без четко дифференцируемых очагов, учтенное как поражение с мелкими очагами (рис. 3).

Высокая метаболическая активность определялась у 34 (52 %) пациентов, умеренная – у 22 (32 %), низкая – у 9 (16 %). При этом для крупных очагов были более характерны высокие средние значения SUV_{max} – 11,85 (среднеквадратичное отклонение 11,2), для средних – 8,60 (среднеквадратичное отклонение 5,1), для малых – 5,32 (среднеквадратичное отклонение 3,70) (табл. 3), а у 4 пациентов накопление ^{18}F -ФДГ в наиболее активном опухолевом очаге превышало накопление РФП в печени в 4 раза и более (рис. 4, 5).

Экстрамедуллярное поражение было выявлено у 8 (12 %) пациентов, преимущественно в лимфатических узлах и тканях краниофациальной области (рис. 6). Все

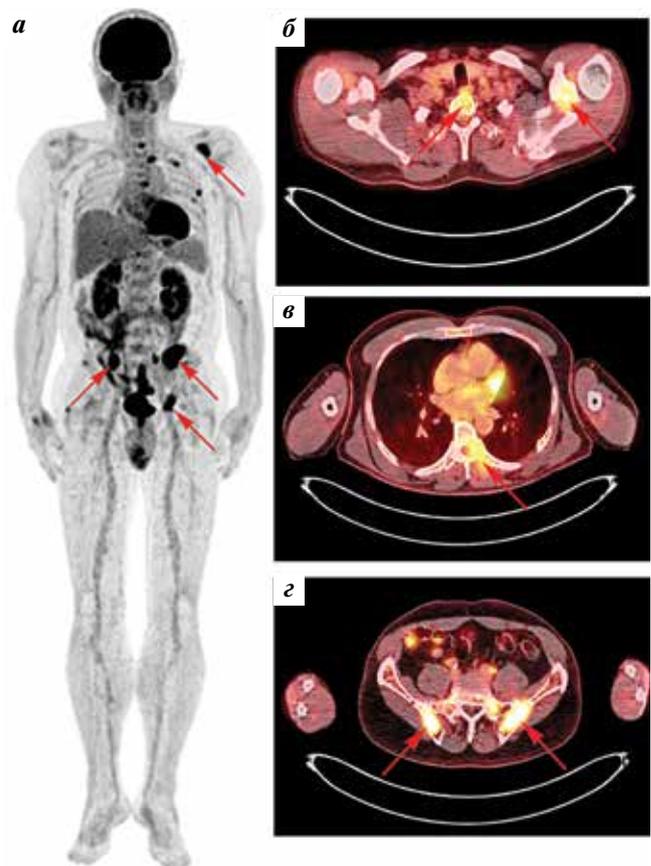


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациента Г. 57 лет с множественной миеломой до начала противоопухолевого лечения: а – 3D-MIP; б–г – аксиальные реконструкции. Определяются множественные очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в костях (стрелки) (а), очаги литической деструкции с повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ в левой лопатке с максимальным стандартизованным уровнем накопления (SUV_{max}) 5,61, в теле позвонка Th2 с SUV_{max} 3,87 (стрелки) (б), в позвонке Th7 с SUV_{max} 4,74 (стрелка) (в), в крыльях подздошных костей до SUV_{max} 6,78 (стрелки) (г)

Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 57-years-old patient G. with multiple myeloma before antitumor treatment: a – 3D-MIP; б–г – axial reconstruction. Identified multiple foci of ^{18}F -FDG hypermetabolism in bones (arrows) (a), lytic destruction foci with increased ^{18}F -FDG uptake in the left scapula with the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) 5.61, in the Th2 vertebral body with SUV_{max} 3.87 (arrows) (b), in the Th7 vertebra with SUV_{max} 4.74 (arrow) (v), in the iliac wings up to SUV_{max} 6.78 (arrows) (z)

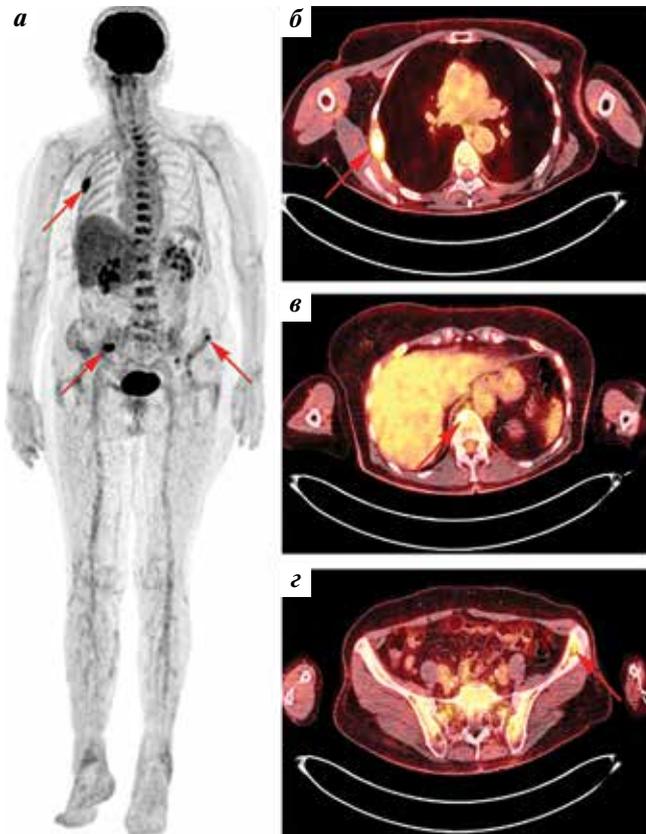


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациентки Ф. 78 лет с множественной миеломой до начала противоопухолевого лечения: а – 3D-MIP; б–г – аксиальные реконструкции. Определяются очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в костях (стрелки) (а). Визуализируются очаги литической деструкции с повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ в V правом ребре до максимального стандартизованного уровня накопления (SUV_{max}) 7,48 (стрелка) (б), в теле позвонка Th12 до SUV_{max} 6,35 (стрелка) (в), в крыле левой подвздошной кости до SUV_{max} 4,42 (стрелка) (г)

Fig. 2. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 78-years-old patient F. with multiple myeloma before antitumor treatment: а – 3D-MIP; б–г – axial reconstruction. Foci of ^{18}F -FDG hypermetabolism in bones are detected (arrows) (а). Areas of lytic destruction with increased accumulation of ^{18}F -FDG in the V right rib up to the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) 7.48 (arrow) (б), in the Th12 vertebral body up to SUV_{max} 6.35 (arrow) (в), in the left iliac wing up to SUV_{max} 4.42 (arrow) (г) are visualized

выявленные экстрамедуллярные очаги обладали высокой метаболической активностью с SUV_{max} 6,68–43,78, в среднем – 24,64 (среднеквадратичное отклонение 11,97).

Коэффициент корреляции между размерами очагов и уровнем накопления ^{18}F -ФДГ составил 0,58 при $p = 0,001$, т.е. корреляция размеров опухолевых очагов с уровнем накопления РФП в них является высокой положительной, статистически значимой (рис. 7).

Обсуждение

Множественная миелома – злокачественное заболевание с выраженной клинической и биологической вариабельностью, что обусловлено особенностями клональной эволюции с формированием одномент-

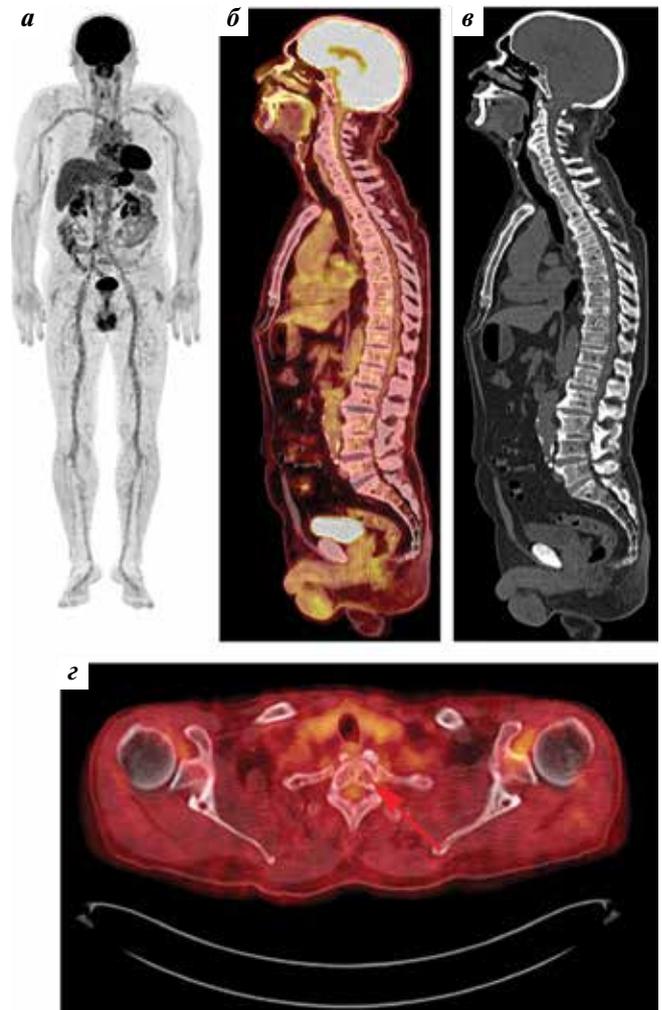


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в 3D-MIP (а), сагиттальная реконструкция ПЭТ/КТ (б), компьютерная томография в костном окне (в), аксиальная реконструкция ПЭТ/КТ (г) пациента Н. 68 лет с подозрением на множественную миелому (в последующем морфологически подтверждена) до начала противоопухолевого лечения. Очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ не определяются (а, б), на компьютерной томограмме определяется субтотальная деструкция костной ткани (в). Визуализируются очаги литической деструкции без повышенного накопления ^{18}F -ФДГ (в теле позвонка Th1 указаны стрелкой) (г)

Fig. 3. Positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) in 3D-MIP (а), sagittal PET/CT reconstructions (б), computed tomography in the bone window (в), axial PET/CT reconstruction (г) of 68-years-old patient N. with suspected multiple myeloma (later morphologically confirmed) before antitumor treatment. The foci of ^{18}F -FDG hypermetabolism are not detected (а, б), on a computed tomogram, subtotal bone tissue destruction is visualized (в). Foci of lytic destruction are visualized without increased accumulation of ^{18}F -FDG (in the body of the Th1 vertebra is indicated by arrow)

но существующих опухолевых клонов. Данная особенность осложняет выбор надежного метода диагностики для первичной оценки распространенности и определения ответа опухолевой ткани на проводимое лечение. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при ММ является весьма перспективным в качестве основного метода лучевой диагностики, активно применяемого в настоящее время. Для определения жизнеспособности опухолевой

Таблица 3. Максимальный стандартизованный уровень накопления в опухолевых очагах в зависимости от их размеров, n (%)

Table 3. Maximum standardized uptake value in tumor foci depending on their size, n (%)

Очаги Lesion	Низкая активность Low activity	Умеренная активность Moderate activity	Высокая активность High activity	Всего Total
Малые Small	5 (46)	3 (27)	3 (27)	11 (17)
Средние Medium	2 (10)	7 (37)	10 (53)	19 (29)
Крупные Large	2 (6)	12 (34)	21 (60)	35 (54)
Всего Total	9 (16)	22 (32)	34 (52)	65 (100)

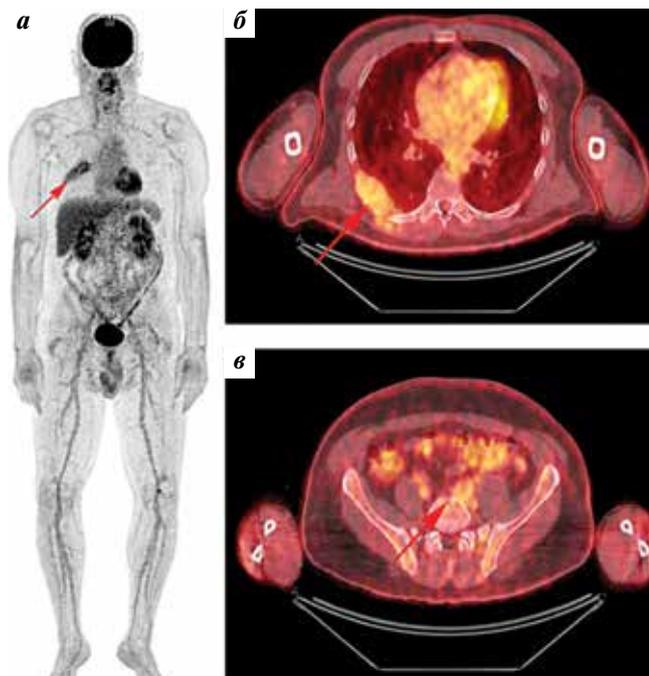


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациента П. 50 лет с солитарной плазмцитомой VII правого ребра, подозрением на множественную миелому до начала противоопухолевого лечения: а – 3D-MIP; б, в – аксиальные реконструкции. Определяется гиперметаболизм ^{18}F -ФДГ в объемном образовании VII правого ребра (стрелка) (а), соответствующий очагу литической деструкции VII правого ребра с парамедулярно распространяющимся мягкотканым компонентом, накапливающим ^{18}F -ФДГ до максимального стандартизованного уровня накопления 3,81 (стрелка) (б). Также в костях визуализируются единичные очаги деструкции без выраженного мягкотканного компонента, без очагового накопления ^{18}F -ФДГ, наиболее крупный из которых расположен в теле позвонка L5 (стрелка), что подтверждает наличие множественной миеломы у пациента (в)

Fig. 4. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 50-years-old patient P. with solitary plasmacytoma of the VII right rib, suspected multiple myeloma, before antitumor treatment: a – 3D-MIP; б, в – axial reconstruction. Hypermetabolism of ^{18}F -FDG in the mass of the right rib VII (arrow) (a) corresponding to the focus of lytic destruction in the VII right rib with paramedullary soft tissue component accumulating ^{18}F -FDG up to the maximum standardized uptake value of 3.81 (arrow) (б) was determined. Also, single destruction foci are visualized in the bones without a pronounced soft tissue component, without focal accumulation of ^{18}F -FDG, the largest of which is located in the body of the L5 vertebra (arrow), which confirms the presence of multiple myeloma (в)

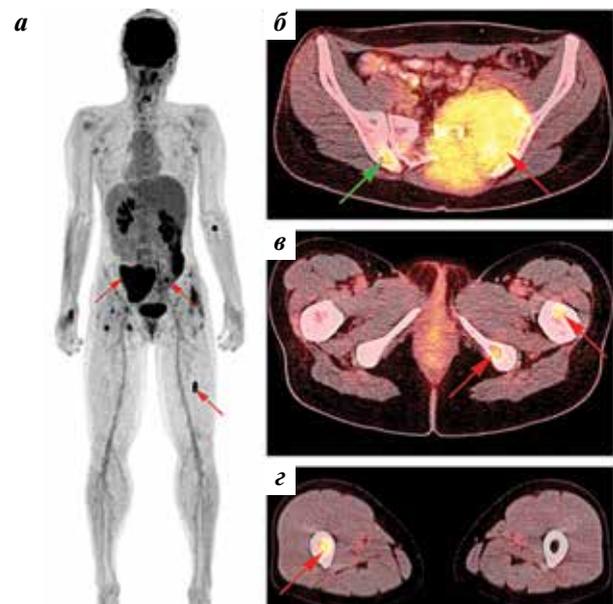


Рис. 5. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациентки М. 42 лет с множественной миеломой до начала противоопухолевого лечения: а – 3D-MIP; б–г – аксиальные реконструкции. Определяется гиперметаболизм ^{18}F -ФДГ в объемном образовании костей таза, отдельных очагах в костях таза и диафизе правой бедренной кости (стрелки) (а). Визуализируются мягкотканное образование с деструкцией крестца и крыла левой подвздошной кости с максимальным стандартизованным уровнем накопления (SUV_{max}) 5,88, парамедулярным распространением в окружающие мягкие ткани (красная стрелка), очаги литической деструкции в крыле правой подвздошной кости с SUV_{max} 3,94 (зеленая стрелка) (б), в проксимальном эпифизе левой бедренной кости с SUV_{max} 3,58 и ветви левой седалищной кости с SUV_{max} 2,68 (стрелки) (в), а также очаговое накопление ^{18}F -ФДГ в костномозговом канале нижней трети диафиза правой бедренной кости до SUV_{max} 4,37 (стрелка) (г)

Fig. 5. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 42-years-old patient M. with multiple myeloma before antitumor treatment: a – 3D-MIP; б–г – axial reconstruction. Hypermetabolism of ^{18}F -FDG was determined in the tumor mass of the pelvic bones, separate foci in the pelvic bones and the diaphysis of the right femur (arrows) (a). A soft tissue mass with destruction of the sacrum and left iliac wing with a maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of 5.88 and paramedullary expansion into surrounding soft tissues (red arrow), lytic destruction foci in the right iliac wing with SUV_{max} 3.94 (green arrow) (б), in the proximal epiphysis of the left femur with SUV_{max} 3.58 and the branch of the left ischium with SUV_{max} 2.68 (arrows) (в), as well as focal accumulation of ^{18}F -FDG in the medullary canal of the lower third right femur diaphysis up to SUV_{max} 4.37 (arrow) (г) is visualized

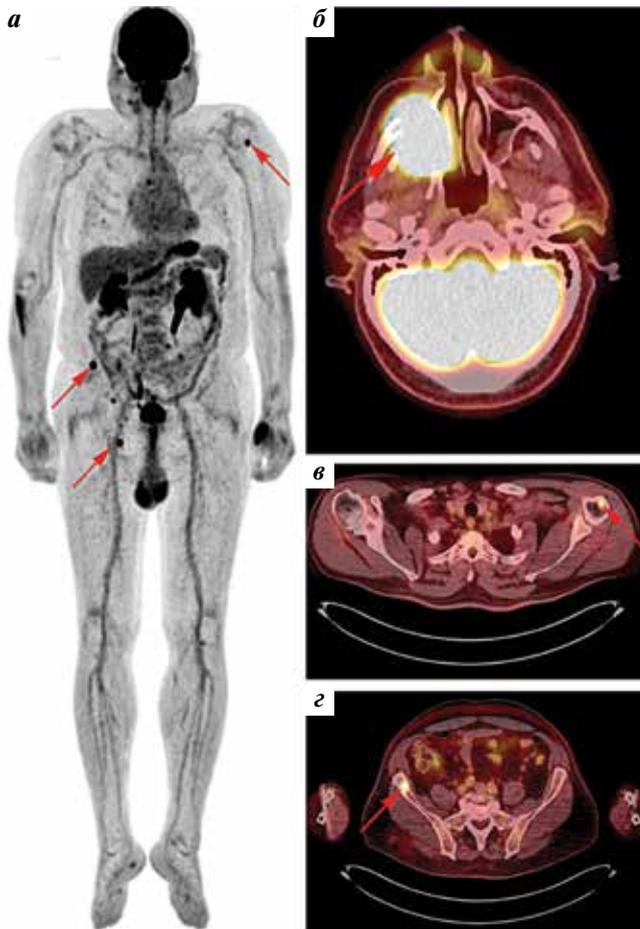


Рис. 6. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациента У. 59 лет с бластоидным вариантом плазмноклеточной миеломы до начала противоопухолевого лечения: а – 3D-MIP; б–с – аксиальные реконструкции. Определяются множественные очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в костях (стрелки) (а). Визуализируются экстрамедуллярное образование правой верхнечелюстной пазухи с распространением мягкотканного компонента в правую орбиту, ячейки решетчатого лабиринта, правую половину полости носа с максимальным стандартизованным уровнем накопления (SUV_{max}) 22,90 (стрелка) (б), малый очаг головки левой плечевой кости с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUV_{max} 8,78 (стрелка) (в), очаг в крыле левой подвздошной кости с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUV_{max} 12,66 (стрелка) (с)

Fig. 6. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 59-years-old patient U. with blastoid variant of plasma cell myeloma before antitumor treatment: а – 3D-MIP; б–с – axial reconstruction. There are multiple foci of ^{18}F -FDG hypermetabolism in bones (arrows) (а). Extramedullary mass in the right maxillary sinus with expansion of soft tissue component into the right orbit, ethmoid labyrinth cells, the right half of the nasal cavity with the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) 22.90 (arrow) (б), a small focus in the left humerus head with ^{18}F -FDG uptake up to SUV_{max} 8.78 (arrow) (в), lesion in the left iliac wing with ^{18}F -FDG uptake up to SUV_{max} 12.66 (arrow) (с) is visualized

ткани была предложена широко используемая при лимфопролиферативных заболеваниях пятибалльная шкала Deauville, основанная на соизмерении накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани, пуле крови на грудной аорте и в паренхиме печени. Однако для внедрения в клиническую практику пятибалльной шкалы Deauville для ММ остается ряд нерешенных

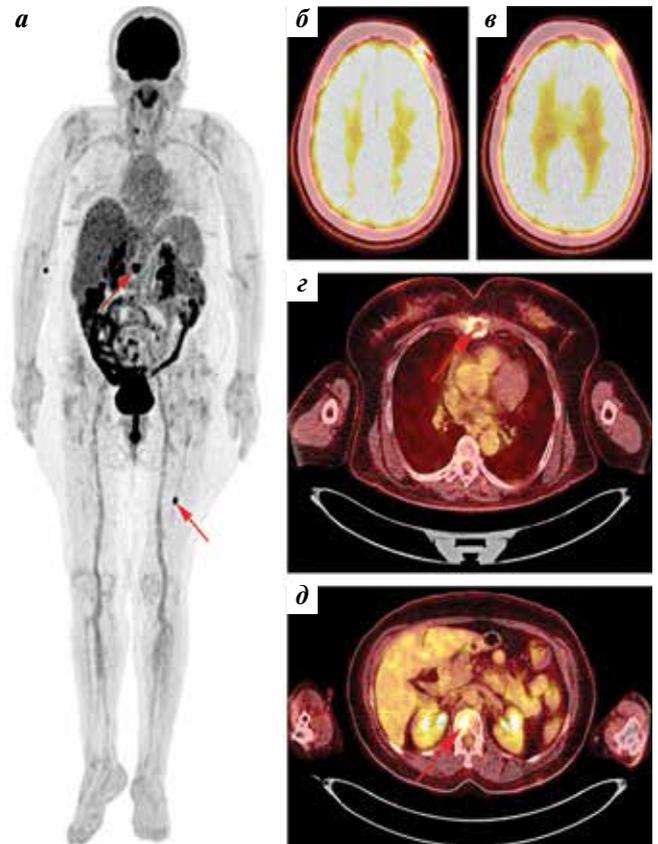


Рис. 7. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) пациентки Т. 68 лет с множественной миеломой до начала противоопухолевого лечения: а – 3D-MIP; б–д – аксиальные реконструкции. Определяются очаги гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ в позвонке L1 и диафизе левой бедренной кости (стрелки) (а), очаги литической деструкции в чешуе лобной кости с очаговым накоплением ^{18}F -ФДГ до максимального стандартизованного уровня накопления (SUV_{max}) 5,71 (стрелка) (б) и без очагового накопления ^{18}F -ФДГ (стрелка) (в), в теле грудины с SUV_{max} 2,96 (стрелка) (с) и теле позвонка L1 до SUV_{max} 6,79 (стрелка) (д)

Fig. 7. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) of a 68-years-old patient T. with multiple myeloma before antitumor treatment: а – 3D-MIP; б–д – axial reconstruction. Focuses of ^{18}F -FDG hypermetabolism in the L1 vertebra and diaphysis of the left femur (arrows) (а), lytic destruction foci in the scales of the frontal bone with focal ^{18}F -FDG accumulation up to the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) 5.71 (arrow) (б) and without focal ^{18}F -FDG accumulation (arrow) (в), in the sternum body with SUV_{max} 2.96 (arrow) (с) and in the L1 vertebral body up to SUV_{max} 6.79 (arrow) (д) is visualized

вопросов, один из которых – определение параметров накопления ^{18}F -ФДГ, характерных для ММ до лечения, в том числе в плане соотношения с накоплением РФП в паренхиме печени. Изучение метаболических характеристик опухолевой ткани при ММ до лечения было целью данного исследования.

В нашем исследовании ретроспективно проанализированы данные ПЭТ/КТ 65 пациентов с гистологически верифицированной ММ или солитарной плазмцитомой. Уровни накопления ^{18}F -ФДГ оценивали по показателю SUV_{max} в наиболее активном опухолевом очаге, соотношение показателя SUV_{max} в нем

и в паренхиме печени, дополнительно оценивали размеры самого активного очага.

По результатам настоящего исследования было определено, что для ММ характерна умеренная и высокая метаболическая активность со средним значением SUV_{max} 9,79 (диапазон значений 1,47–43,78). Между размерами очагов и уровнем накопления ^{18}F -ФДГ существует статистически значимая высокая прямая корреляция. Это может свидетельствовать о том, что размер очага является не единственным фактором для определяемой высокой метаболической активности и на уровень накопления РФП влияют другие причины, например биологическая агрессивность опухолевой ткани. Низкая метаболическая активность определя-

лась в 16 % случаев, умеренная – в 32 % случаев, высокая – в 52 %.

Заключение

Таким образом, в 52 % случаев (при высокой метаболической активности в опухолевой ткани до лечения) пятибалльная шкала Deauville может быть применима для оценки ответа опухолевой ткани при ММ на проведенное лечение, в 16 % случаев (при низкой метаболической активности до лечения) она неприменима, в 32 % случаев (при умеренном накоплении ^{18}F -ФДГ) ее использование может оказаться недостаточно надежным, с необходимостью получения дополнительной информации с помощью других диагностических методов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Palumbo A., Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364(11):1046–60. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
- Lu Y.Y., Chen J.H., Lin W.Y. et al. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2012;37(9):833–7. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31825b2071.
- Lohr J.G., Stojanov P., Carter S.L. et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy. *Cancer Cell* 2014;25(1):91–101. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.12.015.
- Nanni C., Zamagni E. Fluorodeoxyglucose-PET/Computed Tomography as a Predictor of Prognosis in Multiple Myeloma. *PET Clin* 2019;14(3):383–89. DOI: 10.1016/j.cpet.2019.03.005.
- Cavo M., Terpos E., Nanni C. et al. Role of ^{18}F -FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017;18(4):e206–17. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4.
- Bailly C., Leforestier R., Jamet B. et al. PET Imaging for initial staging and therapy assessment in multiple myeloma patients. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):445. DOI: 10.3390/ijms18020445.
- Moreau P., Attal M., Caillot D. et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2911–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.2975.
- Aljama M.A., Sidiqi M.H., Buadi F.K. et al. Utility and prognostic value of ^{18}F -FDG positron emission tomography-computed tomography scans in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol* 2018;93(12):1518–23. DOI: 10.1002/ajh.25279.
- Li Q., Ma J., Li H. et al. Correlation between uptake of ^{18}F -FDG during PET/CT and Ki-67 expression in patients newly diagnosed with multiple myeloma having extramedullary involvement. *Technol Cancer Res Treat* 2019;18:1533033819849067. DOI: 10.1177/1533033819849067.
- Susanibar S., Carlton V., Thanendran S. et al. Comparison of MRD detection by MFC, NGS and PET-CT in patients at different treatment stages for multiple myeloma. *Blood* 2016;128:377.
- Albano D., Bosio G., Treglia G. et al. ^{18}F -FDG PET/CT in solitary plasmacytoma: metabolic behavior and progression to multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(1):77–84. DOI: 10.1007/s00259-017-3810-5.
- Rasche L., Angtuaco E., McDonald J.E. et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* 2017;130(1):30–4. DOI: 10.1182/blood-2017-03-774422.
- Pawlyn C., Fowkes L., Otero S. et al. Whole-body diffusion weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia* 2016;30(6):1446–8. DOI: 10.1038/leu.2015.338.
- Sachpekidis C., Goldschmidt H., Kopka K. et al. Assessment of glucose metabolism and cellular proliferation in multiple myeloma: a first report on combined ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET/CT imaging. *EJNMMI Res* 2018;8(1):28. DOI: 10.1186/s13550-018-0383-7.
- Mesguich C., Fardaneh R., Tanenbaum L. et al. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur J Radiol* 2014;83(12):2203–23. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.09.012.
- Li Y., Liu J., Huang B. et al. Application of PET/CT in treatment response evaluation and recurrence prediction in patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8(15):25637–49. DOI: 10.18632/oncotarget.11418.
- Nanni C., Zamagni E., Versari A. et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET Use). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(3):414–21. DOI: 10.1007/s00259-015-3200-9.
- Zamagni E., Nanni C., Dozza L. et al. Standardization of ^{18}F -FDG PET/CT according to Deauville criteria for MRD evaluation in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma patients: joined analysis of two prospective randomized phase III trials. *Blood* 2018;32(1):257.

Вклад авторов

А.С. Субботин: обзор литературы, разработка дизайна исследования, проведение исследования;
А.И. Пронин: обзор литературы, проведение исследования;
А.А. Оджарова: обзор литературы, проведение исследования, работа с изображениями для статьи;
М.А. Комарова: проведение исследования, статистическая обработка материала.

Authors' contributions

A.S. Subbotin: reviewing of publications, study design development, conducting research;
A.I. Pronin: reviewing of publications, conducting research;
A.A. Odzharova: reviewing of publications, conducting research, work with images for the article;
M.A. Komarova: conducting research, statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Субботин / A.S. Subbotin: <https://orcid.org/0000-0002-4648-2362>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.