

Прогностическое значение оценки инициального поражения и раннего ответа на терапию при помощи позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФЛТ у пациентов с неходжкинскими лимфомами

Ю.Н. Ликарь^{1,2}, М.М. Дубровин^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

²Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США

Контакты: Юрий Николаевич Ликарь likar2007@gmail.com

Компьютерная томография (КТ) широко используется для мониторинга эффективности противоопухолевой терапии у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ). Однако КТ не позволяет отличить опухолевую ткань от остаточного образования и проводить оценку раннего ответа на терапию. Проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ по окончании терапии имеет высокое прогностическое значение с точки зрения результатов лечения. Однако значение данного метода в оценке раннего ответа на терапию так же лимитировано. В настоящей работе была выполнена оценка прогностической значимости накопления ^{18}F -ФЛТ до начала лечения и при проведении промежуточной ПЭТ (П-ПЭТ) у пациентов с ДВККЛ для результатов терапии.

Методы. Было проанализировано 39 историй болезни пациентов с ДВККЛ, которым выполняли ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ до начала лечения и на 10–12-й день после окончания первого курса противоопухолевой терапии. ПЭТ выполняли через 45–60 мин после в/в введения ^{18}F -ФЛТ в дозе 270–340 МБк. В очаге поражения определяли максимальное значение стандартного накопления (SUV_{max}). Оценка ответа на терапию выполнялась согласно принятым критериям во время и по окончании противоопухолевой терапии.

Результаты. ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ до начала терапии позволяла определить все лимфомные очаги поражения как и при использовании референтных методов (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или КТ). Инициальное среднее значение SUV_{max} было достоверно ниже у пациентов, достигших полного ответа ($SUV_{max} = 6,3 \pm 1,6$), в сравнении с пациентами, не достигшими полной ремиссии ($SUV_{max} = 9,5 \pm 3,2$) ($p = 0,0176$). Выживаемость без прогрессии (PFS) за исследуемый период у пациентов с негативными и позитивными результатами П-ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ составила 85,1% и 35,7% соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. На небольшой группе пациентов с ДВККЛ было показано, что высокое накопление ^{18}F -ФЛТ до начала терапии является плохим прогностическим признаком. Дополнительно, позитивный результат П-ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ также является плохим прогностическим признаком при оценке PFS у пациентов с ДВККЛ.

Ключевые слова: ПЭТ, ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ФЛТ, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

Predictive value of initial involvement and early response assessment using positron-emission tomography with ^{18}F -FLT in patients with non-Hodgkin lymphoma

Yu. N. Likar^{1,2}, M. M. Dubrovin^{1,2}

¹Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

The monitoring of treatment efficacy in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is generally performed by common computed tomography (CT). However, CT cannot distinguish between a real and residual tissue mass and in addition cannot be very useful in assessment of early response. ^{18}F -FDG Positron-emission tomography (PET) has high prognostic implications at treatment completion but is limited as an early predictor. We present the results of a retrospective study where we have evaluated predictive value of initial and interim-PET (I-PET) with ^{18}F -FLT on clinical outcome.

Methods. 39 patients were evaluated retrospectively with ^{18}F -FLT PET before treatment and interim ^{18}F -FLT PET after 1 cycles of chemotherapy. PET was performed 40–60 minutes after injection of 270–340 MBq of ^{18}F -FLT. Maximum standardized uptake values (SUV_{max}) were calculated on a lesion. Response was assessed according to protocol during and in the end of therapy.

Results. All lymphoma lesions identified by a reference method (^{18}F -FDG PET/CT or CT) showed increased focal tracer uptake of ^{18}F -FLT. Initial mean SUV_{max} was significantly higher in patients who showed progressive disease and partial response ($SUV_{max} = 9.5 \pm 3.2$) than in patients who achieved complete response ($SUV_{max} = 6.3 \pm 1.6$) ($p = 0.018$). PFS for positive and negative patients after interim ^{18}F -FLT PET was 85.1% and 35.7%, respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. High initial ^{18}F -FLT uptake is a negative treatment response predictor in patients with DLBCL. Positive I-PET with ^{18}F -FLT is a negative PFS predictor compare to patients with negative I-PET.

Key words: PET, ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT, diffuse large B-cell lymphoma

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. Диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ) — самые частые виды НХЛ высокой степени злокачественности, для которых характерно агрессивное течение с плохим прогнозом.

В последние годы возможности эффективного лечения НХЛ, особенно ДВККЛ, значительно улучшились в связи с введением в практику комбинированной иммунохимиотерапии — сочетания курсов полихимиотерапии (ПХТ) с использованием химерного моноклонального анти-CD20 антитела ритуксимаба, которая стала стандартом лечения этой опухоли [1, 2]. Однако около 30% больных ДВККЛ не достигают стойкой ремиссии после терапии первой линии и, в конечном итоге, умирают от прогрессии заболевания. Современная терапия 2-й линии, базирующаяся на использовании высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток, эффективна у 30–35% пациентов, не ответивших на терапию или рецидивировавших после терапии первой линии [3]. Поэтому проблема повышения эффективности лечения все еще актуальна и продолжают исследования в разных направлениях с целью решения этой задачи.

Очевидно, что клиницистам очень важно иметь надежные «прогностические маркеры», которые изначально можно использовать для выбора максимально эффективной программы лечения, а в динамике выполнения этой программы — как критерии оценки эффекта, основываясь на которых можно было бы проводить коррекцию терапии. Эти проблемы решают уже много лет, прогностические показатели постоянно обновлялись по мере появления все более информативных диагностических методик. На основании тщательного изучения всех проявлений НХЛ было установлено, что, несмотря на появление современных подходов, все еще значимыми факторами неблагоприятного прогноза остаются давно известные клинко-лабораторные показатели, такие как возраст больного (старше 60 лет), общее состояние больного, повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, распространенность и локализация опухоли при наличии более одного экстранодального очага поражения. Эти показатели вошли в международный прогностический индекс (МПИ), определение которого является стандартным при оценке прогноза для пациента [4].

Однако, даже в рамках одной прогностической группы пациентов со сходным МПИ существуют значительные различия в результатах лечения, что дает основание продолжать поиск более четких прогностических критериев.

Мониторинг эффективности лечения, как правило, осуществляется по оценке размера опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ). К сожалению, по данным КТ, даже с использованием различных препаратов с целью контрастирования очагов поражения, невозможно определить различия между опухолевой тканью и остаточным образованием (фиброз, некроз). Кроме того, оценка раннего ответа на терапию при помощи КТ не является достоверной методикой, потому что для уменьшения размеров опухоли на фоне проводимой терапии может потребоваться длительное время. Разработка и использование методов молекулярной визуализации, основанных на определении различных радиофармпрепаратов (РФП) при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в дополнение к существующим неинвазивным методам оценки параметров первичной опухоли, этапного или раннего ответа на терапию может стать тем «прогностическим маркером», значение которого будет, безусловно, коррелировать с исходом заболевания. Была показана эффективность ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) в диагностике ДВККЛ и доказана высокая чувствительность данной методики в определении очагов опухолевого поражения [5–7]. Показана взаимосвязь между накоплением ^{18}F -ФДГ в остаточной опухоли после окончания терапии и выживаемостью [6–8]. В ряде работ изучалась прогностическая значимость исследований ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на ранних стадиях лечения и было показано, что выполнение промежуточной ПЭТ (П-ПЭТ) после 2–4 курсов ПХТ с ритуксимабом может помочь определить пациентов с высоким риском развития рецидива [9–11]. Однако, до настоящего времени не обнаружена достоверная корреляция между накоплением ^{18}F -ФДГ при выполнении П-ПЭТ и риском развития рецидива или прогрессии заболевания у пациентов с НХЛ высокой степени злокачественности. Отсутствие корреляции отчасти связано с наличием противоречивых результатов, получаемых в исследованиях. Так, у некоторых пациентов отмечена длительная безрецидивная выживаемость несмотря на положительный результат накопления ^{18}F -ФДГ после П-ПЭТ [11–13].

РФП — аналог тимидина (3'-дезоксидеокси-3'- ^{18}F -флуоротимидин (^{18}F -ФЛТ)) — синтезирован для ПЭТ на основе цитостатического препарата zidovudine (AZT) и по своему механизму способен к накоплению в клетках с активной пролиферацией, что позволяет проводить неинвазивную визуализацию пролиферирующих тканей и злокачественных опухолей [14]. При изучении безопасности использования ^{18}F -ФЛТ в диагностической дозе было показано отсутствие каких-либо случаев токсичности или осложнений при введении ^{18}F -ФЛТ [15, 16]. Вводимая в/в диагностическая доза ^{18}F -ФЛТ составляет 0,0001–0,0009% от наименьшей кумулятивно-токсической дозы AZT. В недавно опубликованных исследованиях показана достоверная корреляция между пролиферацией опухолевых клеток

и накоплением ^{18}F -ФЛТ у пациентов с солидными образованиями и лимфомой [17–23]. В предварительных исследованиях было показано, что ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ может быть успешно использована для инициальной оценки опухолевого поражения, а также для оценки раннего ответа на терапию [17, 20, 23].

В выполненном ретроспективном исследовании нами была проанализирована группа пациентов с впервые диагностированной ДВККЛ, которым выполняли ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ в дополнение к рутинным методам визуализации. Целью данного исследования было выявление взаимосвязи между накоплением маркера пролиферации ^{18}F -ФЛТ до начала, после первого курса и по окончании противоопухолевой терапии с ее результатами.

Материалы и методы

Пациенты, диагностика и терапия. В исследовании проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 39 больных с верифицированным диагнозом ДВККЛ, которые были обследованы, получали терапию и наблюдались в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, США) с апреля 2007 по апрель 2010 г. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом, все больные подписали информированное согласие соответственно форме, принятой в данном Центре.

Обследование больных наряду с комплексом стандартных клинико-лабораторных исследований включало биопсию костного мозга, КТ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ головы, шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза. Дополнительно всем пациентам выполняли ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ до начала лечения и после первого курса противоопухолевой терапии, между 10-м и 12-м днем (П-ПЭТ). После завершения противоопухолевой терапии выполнялась заключительная ПЭТ (3-ПЭТ) с ^{18}F -ФЛТ только тем пациентам, у которых было диагностировано остаточное образование по данным КТ.

Все выполненные биопсии были проанализированы и пересмотрены в центре двумя независимыми экспертами патологами. Распределение пациентов по МПИ [4] и клинической стадии ДВККЛ представлено в табл. 1. Какой либо коррекции противоопухолевой терапии по результатам исследования ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ не проводилось.

ПЭТ и анализ результатов. ^{18}F -ФЛТ был синтезирован по методике описанной ранее [24]. ПЭТ-сканирование всего тела выполнялось в режиме максимальной интенсивности с высоким разрешением на аппарате General Electric Discovery STE-HD. Статические изображения были получены в интервале 45–60 мин после введения приблизительно 300 МБк ^{18}F -ФЛТ (диапазон 270–340 МБк). Была проведена коррекция полученных данных от случайных совпадений и выполнена коррекция на аттенуацию. Данные были реконструированы с использованием фильтра

обратного проецирования. Размер матрицы 128×128 пикселей, с размером пикселя $4,0 \times 4,0$ мм. Полученные результаты интерпретировались как положительные или отрицательные с использованием 5-балльной системы оценки [25]: 1 балл — отсутствует накопление РФП; 2 балла — полученное накопление равно или меньше накопления в средостении; 3 балла — полученное накопление превышает накопление в средостении, но меньше накопления в печени; 4 балла — полученное накопление в любых областях несколько превышает накопление в печени; 5 баллов — полученное накопление в любых областях заметно превосходит накопление в печени.

В очагах поражения (зона интереса) проводилось количественное измерение максимального значения стандартизированного накопления (Standardized Uptake Value, SUV), подробно данная методика была описана ранее [20]. Максимальное значение SUV (SUV_{max}) было рассчитано в каждой области интереса по формуле: $\text{SUV} = \text{измеренная концентрация активности (Бк/г)} \times \text{масса тела (г)} / \text{введенная активность (Бк)}$.

Дальнейшая оценка первично обнаруженных очагов поражения на КТ или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ проводилась с помощью КТ-исследований после 3-го курса и по завершению всех курсов противоопухолевой терапии.

Клиническая оценка и наблюдение. Согласно стандартизированным критериям ответа для НХЛ [6, 26] констатировали: полный ответ (CR), частичный ответ (PR), рецидив или прогрессию заболевания (PD). Пациентам, у которых после окончания терапии по данным КТ сохранялись увеличенные лимфатические узлы или остаточное образование, выполнялась ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ. Дальнейшая оценка ответа на терапию проводилась в соответствии со стандартными протокола-

Таблица 1. Клинические характеристики групп пациентов

Критерии	Все пациенты, n = 39 (%)	П-ПЭТ негативные, n (%)	П-ПЭТ позитивные, n (%)
Возраст			
> 60 лет	17 (43,6)	14 (35,9)	3 (7,7)
< 60 лет	22 (56,4)	18 (46,2)	4 (10,2)
Стадия			
I–II	13 (33,3)	12 (30,8)	1 (2,6)
III–IV	26 (66,7)	20 (51,3)	6 (15,4)
МПИ			
0–2	24 (61,5)	20 (51,4)	4 (10,1)
> 2	15 (38,5)	12 (30,8)	3 (7,7)

ми и включала: клиническое обследование, оценку лабораторных показателей, ультразвуковое исследование, рентгенографию грудной клетки и КТ.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Graph Prism 4 (GraphPad Software, США). Анализ включал непараметрический Mann–Whitney U тест, а также анализ выживаемости по методу Каплана–Майера. В каждой группе однородных данных рассчитывали среднее значение и стандартные отклонения. Сравнение достоверности различий между парными данными в одних и тех же объектах наблюдения осуществлялось с помощью метода Стьюдента. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Дата последнего наблюдения 31 марта 2010 г., средний срок наблюдения составил 21 мес. Первичной конечной точкой было определение выживаемости до прогрессирования или рецидива (progression free survival, PFS), рассчитывается от даты начала терапии до даты констатации рецидива или до даты начала прогрессирования заболевания. PFS характеризует течение заболевания во всей группе больных, начавших лечение. Вероятность PFS определяет, какая часть больных, начавших лечение, имеет возможность прожить указанный срок без признаков прогрессирования заболевания или рецидива, независимо от того, была ли достигнута полная ремиссия. Вторичной конечной точкой была оценка общей выживаемости (overall survival, OS), которая рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти от любой причины (событие) или до даты последнего наблюдения больного.

Результаты

Из 39 больных — 21 мужчина, 18 женщин, при медиане возраста на момент диагноза 51,9 (18–67) года. Согласно инициальному стадированию 9 пациентов были с I стадией заболевания, стадии II, III и IV были определены у 4 (10,3%), 4 (10,3%) и 22 (56,4%) пациентов соответственно. Медиана наблюдения составила 21 (4–35) мес. Двадцать восемь больных не имели или имели не более одного экстранодального очага поражения, у 11 пациентов было выявлено 2 и более экстранодальных очага. По окончании терапии у 32 пациентов была определена CR, у 7 — PR.

Всего пациентам было выполнено 124 ПЭТ, из них до начала терапии 78 исследований (суммарно ПЭТ/¹⁸F-ФЛТ и ПЭТ/¹⁸F-ФДГ). После первого курса противоопухолевой терапии, в среднем на 10–12-й день от его окончания, всем 39 пациентам выполняли П-ПЭТ/¹⁸F-ФЛТ, по результатам которой 32 (82,1%) пациента были негативны, у 7 (17,9%) было отмечено накопление РФП. По завершению запланированной противоопухолевой терапии пациенты были обследованы для констатации статуса ремиссии, включая КТ. Семи пациентам, у которых по данным КТ было обнаружено остаточное образование, была выполнена

Таблица 2. Оценка ответа на терапию у пациентов позитивных и негативных по накоплению ¹⁸F-ФЛТ после П-ПЭТ-исследования

Показатель	Всего больных	П-ПЭТ		p
		+	–	
N	39	7 (100 %)	32 (100 %)	
Прогрессия	2	1 (14,3 %)	1 (3,1 %)	0,33
PR	7	4 (57,1 %)	3 (9,4 %)	0,01
CR	30	2 (28,6 %)	28 (87,5 %)	0,04
Рецидив	5	3 (42,9 %)	2 (6,25 %)	0,03

3-ПЭТ/¹⁸F-ФЛТ. У 2 (28,6%) из 7 больных, у которых было отмечено накопление ¹⁸F-ФЛТ при проведении П-ПЭТ и у 1 (3,1%) из 32 пациентов из группы негативных по накоплению ¹⁸F-ФЛТ, было отмечено накопление ¹⁸F-ФЛТ при проведении 3-ПЭТ. За время наблюдения дополнительно у 2 пациентов из группы негативных и 2 пациентов из группы позитивных по накоплению ¹⁸F-ФЛТ при проведении П-ПЭТ был в дальнейшем диагностирован рецидив заболевания. Данные по взаимосвязи между накоплением ¹⁸F-ФЛТ при проведении П-ПЭТ и результатами терапии представлены в табл. 2.

Корреляция инициального накопления ¹⁸F-ФЛТ с ответом на терапию. На диагностическом этапе ПЭТ/¹⁸F-ФЛТ была успешно выполнена всем 39 пациентам, полученные результаты коррелировали с данными КТ и/или ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Среднее значение SUV_{max} у пациентов с ¹⁸F-ФЛТ составило $6,8 \pm 2,2$ (от 4,5 до 14,1), тогда как среднее значение SUV_{max} у пациентов с ¹⁸F-ФДГ было достоверно выше $14,3 \pm 3,6$ (от 4,9 до 18,8). Для определения прогностической значимости полученных инициальных данных накопления ¹⁸F-ФЛТ их сравнили с ответом на терапию (CR или PR). Инициальное среднее значение SUV_{max} было достоверно ниже у пациентов, достигших CR — $SUV_{max} = 6,3 \pm 1,6$, чем у пациентов, не достигших полной ремиссии — $SUV_{max} = 9,5 \pm 3,2$ ($p = 0,0176$).

Для определения взаимосвязи между инициальным накоплением ¹⁸F-ФЛТ и значениями МПИ последние были использованы для стратификации пациентов на подгруппы низкого — при значении МПИ ≤ 2 и высокого риска — при значении МПИ ≥ 2 . SUV_{max} ¹⁸F-ФЛТ было ниже в подгруппе низкого риска ($SUV_{max} = 6,3 \pm 1,6$), тогда как для подгруппы высокого риска этот показатель был выше ($SUV_{max} = 7,7 \pm 2,9$), однако различия недостоверны ($p > 0,05$).

Прогностическое значение накопления ¹⁸F-ФЛТ для результатов лечения и выживаемости. Для наблюдения были доступны все 39 пациентов. Медиана наблюдения составила 21 (4–35) мес. За время наблюдения у 7 (17,9%) пациентов отмечался рецидив или прогрессия заболевания, из них умерло 4 пациента. Было по-

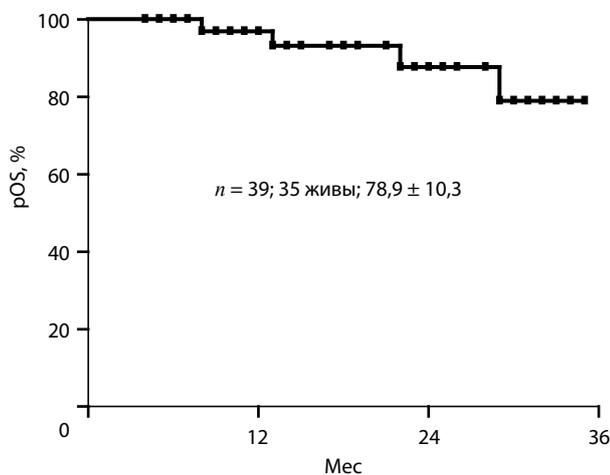


Рис. 1. OS для всей когорты пациентов

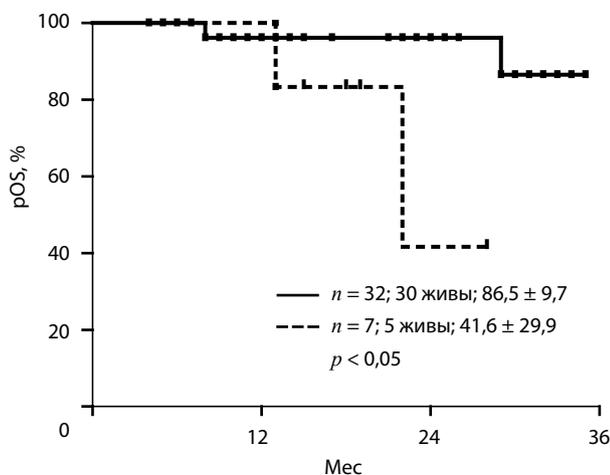


Рис. 2. OS в группах пациентов, негативных и позитивных по накоплению ^{18}F -ФЛТ по данным П-ПЭТ

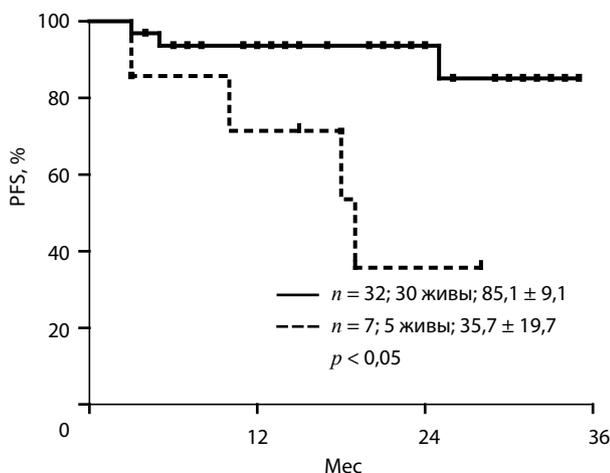


Рис. 3. PFS в группах пациентов, негативных и позитивных по накоплению ^{18}F -ФЛТ по данным П-ПЭТ

казано, что инициальное значение SUV_{max} было достоверно выше у пациентов, у которых причиной смерти была лимфома. Так, среднее значение SUV_{max} у них составило $10,2 \pm 3,7$ по сравнению с $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,3 \pm 1,5$ ($p = 0,04$) — у всех остальных пациентов.

При медиане наблюдения 21 мес OS составила 78,9% для всей когорты пациентов (рис. 1), при этом в группах пациентов, негативных или позитивных по результатам П-ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ, OS составила 86,5% и 41,6% соответственно; $p < 0,05$ (рис. 2). Была выявлена взаимосвязь между PFS и результатами промежуточного ПЭТ-исследования: PFS пациентов с негативным и позитивным П-ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ за исследуемый период составила 85,1% и 35,7% соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

Обсуждение

Использование ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ в онкологии и у пациентов с лимфомами, в частности для инициальной диагностики и оценки ответа на терапию, в настоящее время становится неотъемлемой частью протоколов ведения таких больных и является одним из наиболее чувствительных и специфичных методов. Накопление ^{18}F -ФДГ в тканях прямо пропорционально метаболизму глюкозы в клетках, что, в свою очередь, не всегда является приоритетом опухолевых клеток и, таким образом, влияет на специфичность данного метода. Тот факт, что специфичность накопления ^{18}F -ФДГ далека от идеальной, заставляет вести непрерывный поиск РФП с лучшей тропностью к опухолевой ткани. В ряде доклинических и клинических исследованиях была показана зависимость между накоплением ^{18}F -ФЛТ при ПЭТ и пролиферативной активностью клеток, что в отличие от метаболизма глюкозы можно считать более специфичным маркером для оценки опухоли [17–19, 21]. Однако, прогностическая значимость накопления ^{18}F -ФЛТ для результата лечения и выживаемости у пациентов с лимфомами высокой степени злокачественности требует широкого изучения.

Целью нашего исследования было определение прогностической значимости уровня накопления ^{18}F -ФЛТ после инициального, промежуточного и заключительного исследования ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ для результатов лечения у пациентов с ДВККЛ, получавших противоопухолевую терапию.

Результаты нашего исследования показали зависимость между полученными значениями SUV_{max} (ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ) у пациентов до начала терапии и ответом на терапию. Так, инициальное значение SUV_{max} было достоверно ниже у пациентов, достигших CR ($6,3 \pm 1,6$), по сравнению с пациентами, не достигшими полной ремиссии, $\text{SUV}_{\text{max}} = 9,5 \pm 3,2$ ($p < 0,05$). Таким образом, была показана корреляция между полученными значениями SUV_{max} после ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ, выполненной до начала терапии, и достижением полной ремиссии, что теоретически может использоваться как прогностический фактор. Полученные нами данные сопоставимы с данными других авторов, которые также показали зависимость значений накопления ^{18}F -ФЛТ у пациентов с лимфомой до начала лечения и после ответа на терапию [23]. Анализ инициальных данных накопления ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФЛТ по-

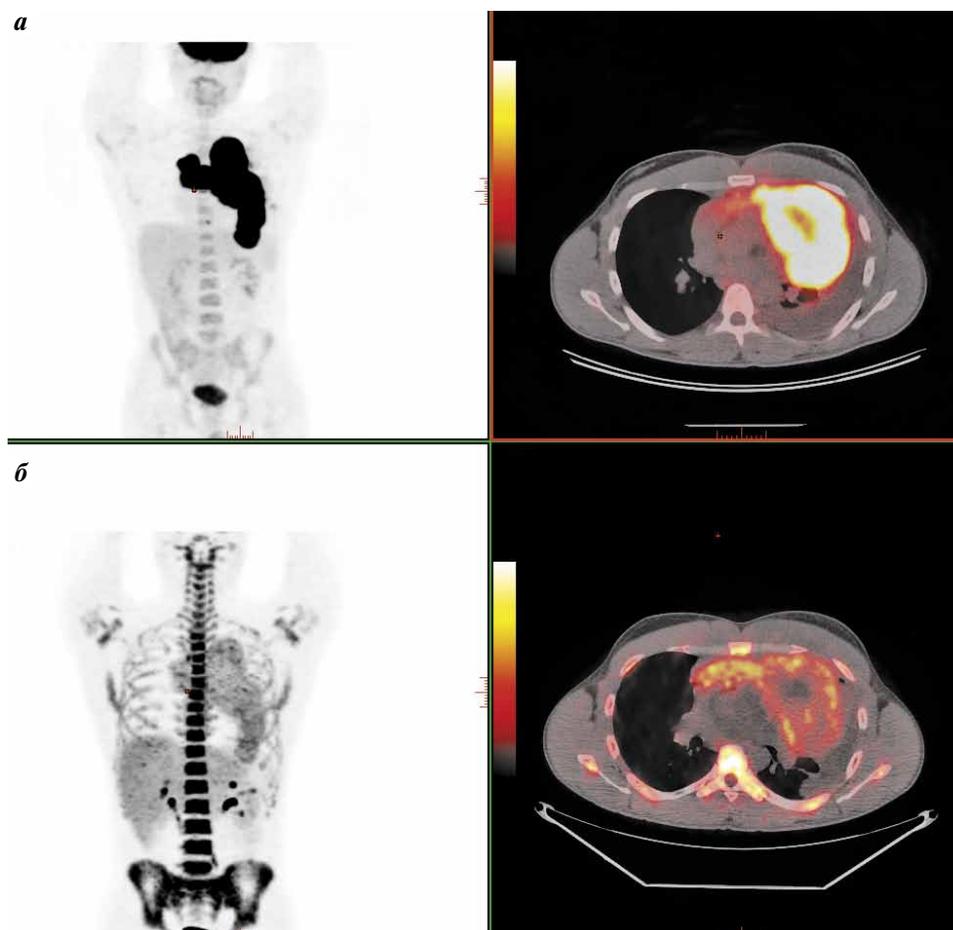


Рис. 4. Интенсивность накопления и распределения ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ФЛТ. Представлены полученные ПЭТ-изображения (фронтальные срезы) и совмещенные изображения ПЭТ/КТ (аксиальные срезы). Определяется объемное образование, занимающее переднее, среднее средостение и большую часть левого гемиторакса. Данное образование активно накапливает: а — ^{18}F -ФДГ и б — ^{18}F -ФЛТ

казал, что уровень накопления ^{18}F -ФДГ достоверно превосходит накопление ^{18}F -ФЛТ при их количественной оценке (рис. 4). Однако данный факт не имел никакого влияния на диагностику. Более равномерное распределение ^{18}F -ФЛТ в ткани опухоли (периферия и центр) по сравнению с ^{18}F -ФДГ возможно позволит с большой точностью выявлять распространенность заболевания (см. рис. 4).

В отличие от ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ прогностическая значимость промежуточного исследования ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ у пациентов с лимфомой высокой степени злокачественности была оценена у относительно большого числа больных. Предварительные исследования показали, что оценка изменений метаболической активности после первых 3 курсов химиотерапии у пациентов с лимфомой может стать значимым прогностическим маркером как для оценки OS, так и для PFS [10, 27, 28]. Однако гетерогенность популяций, широкая вариабельность сроков проведения исследований ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ после окончания циклов или их очередности не позволяет систематизировать и достоверно оценить значения полученных данных. Кроме этого, С.Н. Moskowitz et al. показали, что у большинства пациентов, страдающих ДВККЛ, с поло-

жительным результатом накопления РФП после выполненной П-ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ было получено отрицательное гистологическое заключение [13]. Такое различие вероятнее всего отражает отсутствие выраженной корреляции между ранним ответом на терапию и скоростью изменения метаболической активности в образовании. Альтернативное использование ^{18}F -ФЛТ, отражающего пролиферативную активность клеток опухолевого образования, может выявить более достоверную взаимосвязь между оценкой раннего ответа на терапию по накоплению РФП и прогнозом заболевания. Результаты нашего исследования продемонстрировали корреляцию между PFS и отрицательным результатом в накоплении ^{18}F -ФЛТ при проведении П-ПЭТ (см. рис. 3, рис. 5). Значения SUV_{max} были достоверно выше у пациентов с диагностированным рецидивом или прогрессией заболевания, чем у пациентов без рецидива. Было показано, что полученные значения SUV_{max} ^{18}F -ФЛТ при проведении П-ПЭТ мало отличались от значений SUV_{max} , полученных при проведении 3-ПЭТ у пациентов с остаточным образованием, диагностированным при КТ. Данное наблюдение позволяет предположить более тесную временную взаимосвязь между снижением пролифератив-

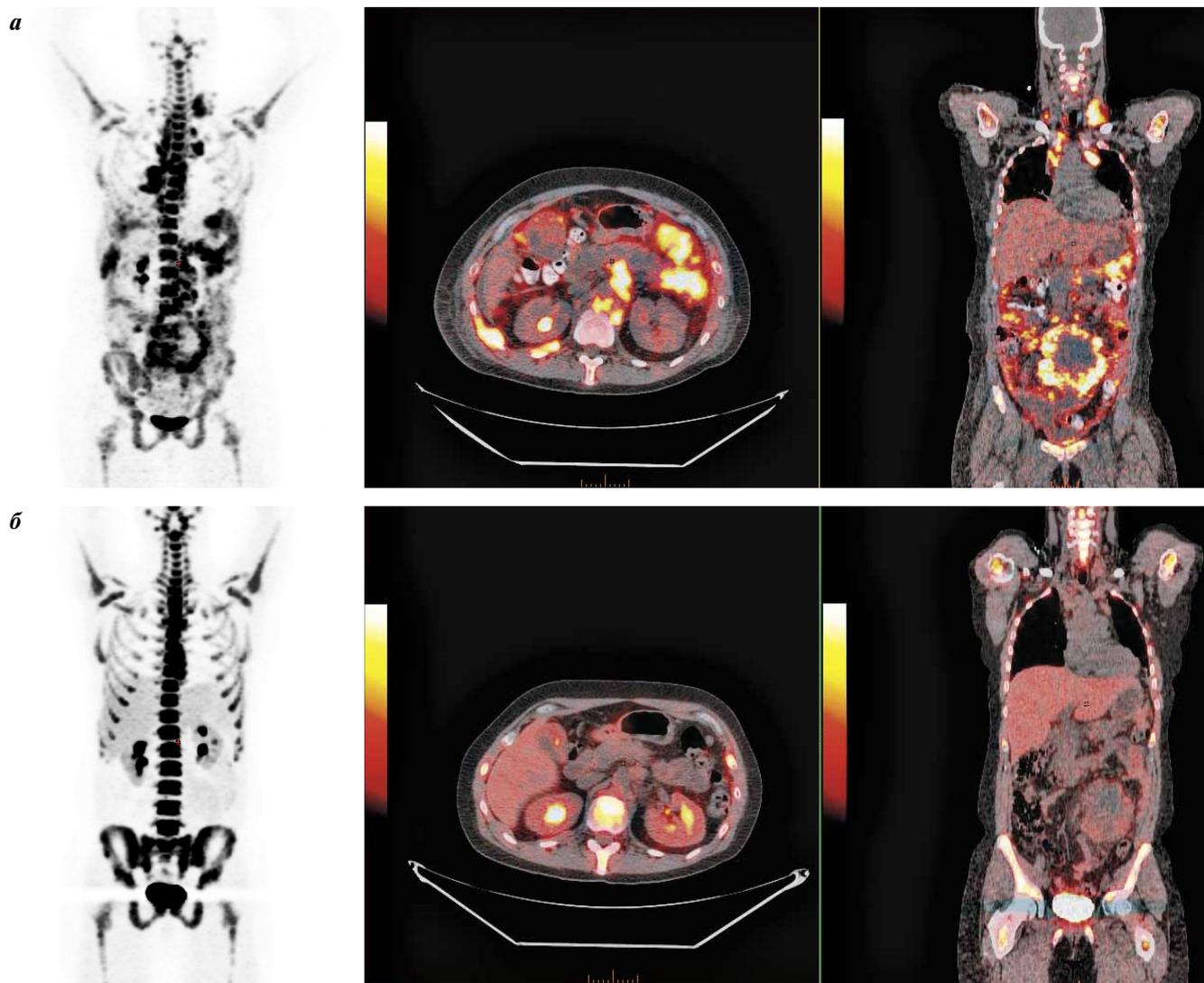


Рис. 5. Накопление ^{18}F -ФЛТ при ПЭТ до лечения и после первого блока химиотерапии. Представлены полученные ПЭТ-изображения — фронтальные срезы и совмещенные изображения ПЭТ/КТ (фронтальные и аксиальные срезы). Определяются множественные увеличенные лимфатические узлы, образующие конгломерат, в области шеи слева, в средостении и брюшной полости: а — до лечения определяется активное накопление ^{18}F -ФЛТ; б — после первого блока химиотерапии накопление данного РФП резко уменьшилось и не превышает фонового накопления в печени

ной активности опухолевых клеток по сравнению с их метаболической активностью в ответ на лечение и, как следствие, дает возможность проводить оценку раннего ответа на терапию, используя ПЭТ с ^{18}F -ФЛТ.

Заключение

Несмотря на относительно небольшую группу пациентов, изученных в нашей работе, анализ полученных результатов показал, что использование ^{18}F -ФЛТ для ПЭТ у пациентов с ДВККЛ высокой степени злокачественности не уступало по своей диагностической значимости ПЭТ/ ^{18}F -ФДГ на инициальном этапе диагностики и после окончания терапии. Была установлена зависимость между значениями инициального накопления ^{18}F -ФЛТ и результатом лечения: пациенты, у которых после окончания лечения была зарегистрирована CR, инициально имели значения накопления

^{18}F -ФЛТ ниже, чем пациенты с PR. Дополнительно было показано, что использование ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ дает возможность проводить раннюю оценку ответа на терапию на 10–12-е сутки после окончания первого курса, что как минимум на 6–8 нед раньше, чем время оценки с ФДГ. Для получения достоверных диагностических критериев, позволяющих стратифицировать пациентов по исходу заболевания при лимфомах высокой степени злокачественности на основе накопления ^{18}F -ФЛТ (после инициальных курсов противоопухолевой терапии), необходимо дальнейшее изучение на большей группе пациентов со строгим соблюдением сроков выполнения ПЭТ/ ^{18}F -ФЛТ и интервалов между курсами противоопухолевой терапии, что позволит систематизировать полученные данные и определить, может ли данная методика выступать в качестве адекватного «прогностического маркера».

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
2. Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379–91.
3. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184–90.
4. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94.
5. Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571–8.
6. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579–86.
7. Cheson B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1844–54.
8. Hutchings M., Barrington S.F. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1: 21S–30S.
9. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F. et al. Persistent tumor ¹⁸F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000;85:613–8.
10. Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. et al. Early restaging positron emission tomography with (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13:1356–63.
11. Itti E., Lin C., Dupuis J. et al. Prognostic value of interim ¹⁸F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med* 2009;50:527–33.
12. Haioun C., Itti E., Rahmouni A. et al. [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376–81.
13. Moskowitz C.H., Schoder H., Teruya-Feldstein J. et al. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG-PET in Advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:1896–903.
14. Shields A.F., Grierson J.R., Dohmen B.M. et al. Imaging proliferation *in vivo* with [¹⁸F]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998;4:1334–6.
15. Turcotte E., Wiens L.W., Grierson J.R. et al. Toxicology evaluation of radiotracer doses of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine (¹⁸F-FLT) for human PET imaging: Laboratory analysis of serial blood samples and comparison to previously investigated therapeutic FLT doses. *BMC Nucl Med* 2007;7:3.
16. Spence A.M., Muzi M., Link J.M. et al. NCI-sponsored trial for the evaluation of safety and preliminary efficacy of FLT as a marker of proliferation in patients with recurrent gliomas: safety studies. *Mol Imaging Biol* 2008;10:271–80.
17. Buck A.K., Bommer M., Stilgenbauer S. et al. Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma. *Cancer Res* 2006; 66:11055–61.
18. Buck A.K., Halter G., Schirrmeister H. et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: ¹⁸F-FLT versus ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med* 2003;44:1426–31.
19. Eckel F., Herrmann K., Schmidt S. et al. Imaging of proliferation in hepatocellular carcinoma with the *in vivo* marker ¹⁸F-fluorothymidine. *J Nucl Med* 2009;50:1441–7.
20. Herrmann K., Wieder H.A., Buck A.K. et al. Early response assessment using 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine-positron emission tomography in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:3552–8.
21. Kenny L.M., Vigushin D.M., Al-Nahhas A. et al. Quantification of cellular proliferation in tumor and normal tissues of patients with breast cancer by [¹⁸F] fluorothymidine-positron emission tomography imaging: evaluation of analytical methods. *Cancer Res* 2005;65:10104–12.
22. Pio B.S., Park C.K., Pietras R. et al. Usefulness of 3'-[¹⁸F]fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy. *Mol Imaging Biol* 2006;8:36–42.
23. Herrmann K., Buck A.K., Schuster T. et al. A pilot study to evaluate 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine pet for initial and early response imaging in mantle cell lymphoma. *J Nucl Med* 2011;52:1898–902.
24. Machulla H.J., Blocher A., Kuntzsch M. et al. Simplified labeling approach for synthesizing 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]FLT). *J Radioanal Nucl Chem* 2000;243:843–6.
25. Meignan M., Gallamini A., Meignan M. et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:1257–60.
26. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
27. Terasawa T., Lau J., Bardet S. et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2009;27:1906–14.
28. Kostakoglu L., Goldsmith S.J., Leonard J.P. et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006;107:2678–87.