

ОСОБЕННОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПО ДАННЫМ ПЭТ/КТ С ^{18}F -ФДГ

А.С. Субботин¹, М.Б. Долгушин¹, Н.Г. Афанасьева^{2,3}, Д.И. Невзоров¹

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва. E-mail: acsubbotin@yandex.ru
2. Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Челябинск
3. Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Челябинск

Реферат

Цель: Изучить характеристики накопления ^{18}F -ФДГ при различных гистологических типах лимфомы Ходжкина (ЛХ); определить частоту встречаемости ЛХ с исходно низким накоплением ^{18}F -ФДГ; выявить факторы, объясняющие низкую метаболическую активность в отдельных случаях ЛХ.

Материал и методы: Были изучены результаты 131 ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, выполненного пациентам с ЛХ до начала лечения.

Результаты: В среднем, наиболее высокие уровни метаболической активности определялись при нодулярном склерозе, наиболее низкие – при нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием, однако данные, предоставляемые ПЭТ/КТ, не позволяют дифференцировать между собой типы ЛХ. Для пациентов с наличием общих симптомов были характерны более высокие уровни метаболической активности. Исходно низкая метаболическая активность определялась у 4 % пациентов с ЛХ.

Заключение: Низкая метаболическая активность ЛХ наблюдалась у пациентов без общих симптомов, что может быть связано с наличием сопутствующего иммунодефицита (ВИЧ-инфекция) или индолентным течением заболевания.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ПЭТ/КТ, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественным новообразованием лимфоидной ткани с высокой курабельностью. Полное излечение достигается у 80–90 % пациентов с локализованными стадиями и у 60–70 % пациентов с распространенными стадиями заболевания. Хорошие результаты лечения ЛХ являются следствием высокой эффективности современных схем химиотерапии и лучевой терапии. Тем не менее, при длительном наблюдении пациентов, излеченных от ЛХ, стало очевидным наличие большого количества отдаленных последствий лечения, таких как развитие вторичных опухолей, осложнения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем, сокращающих продолжительность и снижающих качество жизни пациента [1]. В то же время, недостаточность проводимого лечения сопровождается развитием рецидивов ЛХ, которые сложнее поддаются терапии, требуют применения более токсичных режимов химиотерапии и

в ряде случаев рефрактерны к любому из применяемых методов лечения [2]. Баланс между достаточностью проводимого лечения и его безопасностью является основой тактики в борьбе с ЛХ.

Важным звеном процесса ведения пациентов с ЛХ является оценка динамики проводимого лечения. В настоящее время оптимальным методом оценки динамики проводимого лечения является позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [3–8]. В ряде работ указывается на возможность отсутствия признаков повышения метаболической активности в опухолевой ткани при лимфоме Ходжкина в 1–3 % случаев до начала лечения [9–12]. Наличие или отсутствие повышенного уровня накопления ФДГ в опухолевой ткани при первичном стадировании влияет на возможность последующей оценки динамики проводимого лечения.

Изучение характеристик накопления ФДГ в опухолевой ткани при различных гистологических типах ЛХ позволило бы оптимизировать оценку динамики лечения путем выявления вариантов опухоли, склонных к более низким значениям SUV_{max} при первичном стадировании, и как следствие, более осторожной трактовке результатов оценки динамики лечения. Изучение возможных причин исходно низкого накопления ФДГ при лимфоме Ходжкина позволит оценить возможность их устранения, что является целью данного исследования.

Материал и методы

Были ретроспективно проанализированы данные 131 ПЭТ/КТ-исследования с целью первичной оценки распространенности ЛХ. Все случаи были верифицированы гистологическим и иммуногистохимическим методами. Пациенты женского пола преобладали (69 пациентов – 53 %).

Распределение по гистологическим типам было следующим: классическая ЛХ – 123 пациента: нодулярный склероз – 68 пациентов, смешанно-клеточный вариант – 35 пациентов, лимфоидное истощение – 13 пациентов, лимфоидное преобладание – 7 пациентов; неклассическая ЛХ в виде нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) – 8 пациентов. У 64 пациентов отсутствовали общие симптомы ЛХ (В-симптомы), у 67 пациентов имелась общая симптоматика, обусловленной опухолевым процессом.

Исследование проводилось по стандартной методике. Подготовка к исследованию включала в себя легкий безуглеводный ужин, прием пищи не позднее чем за 8 ч до введения радиофармпрепарата (РФП). Пациентам перед введением ^{18}F -ФДГ проводился гликемический контроль. РФП вводился с активностью 200 МБк на квадратный метр поверхности тела пациента. Длительность выдерживания пациента до начала измерений составляла 60–120 мин. Сканирование начиналось с проведения нативной фазы спирального исследования, затем выполнялось ПЭТ-сканирование с разделением области сканирования на 5–6 «кроватей» с длительностью сканирования по 3 мин. После этого

проводилось внутривенное болюсное введение йодосодержащего мономерного неионного контрастного вещества в объеме 100–150 мл с последующим КТ-сканированием всего тела пациента в артериальной и венозной фазах. Оценка метаболической активности патологических очагов осуществлялась путем измерения показателя SUV_{max} и его сопоставления с показателем SUV_{max} в паренхиме печени.

Статистическая обработка была стандартной с определением общепринятых значений $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

Были получены следующие результаты (табл. 1).

У 5 пациентов в пораженных лимфатических узлах определялось накопление РФП, равное или меньшее накоплению РФП в паренхиме печени (рис. 1). Во всех случаях отмечалось увеличение лимфатических узлов пораженных групп. Следует отметить, что у всех пациентов с низкой метаболической активностью пораженных лимфатических узлов отсутствовали симптомы интоксикации (В-симптомы), такие как повышение температуры тела, кожный зуд, снижение массы тела, потливость. Из этих 5 пациентов полное отсутствие признаков повышения метаболической активности в патологически измененных лимфатических узлах определялось у 3 пациентов, при этом у 2 пациентов был верифицирован смешанно-клеточный вариант ЛХ, у 1 – нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием. Одна пациентка с метаболически неактивными лимфатическими узлами, пораженными смешанно-клеточным вариантом ЛХ, страдала ВИЧ-инфекцией. Вторая пациентка с метаболически неактивными лимфатическими узлами и наличием их гистологически верифицированного опухолевого поражения, подтверждающего наличие смешанно-клеточного варианта ЛХ, не имела в анамнезе каких-либо отличительных особенностей. Пациент с метаболически низкоактивной нодулярной ЛХ при лимфоидном преобладании отмечал увеличение пораженных лимфатических узлов в течение нескольких лет, без существенной динамики их размеров в течение длительного времени,

Таблица 1

Особенности метаболической активности различных гистологических вариантов лимфомы Ходжкина

Гистологический тип (n – количество пациентов)	Минимальное значение SUV _{max} в диапазоне его изменений	Максимальное значение SUV _{max} в диапазоне его изменений	Среднее значение SUV _{max} ±m	Количество пациентов с SUV _{max} в пораженных структурах, равным или меньшим SUV _{max} печени
Все типы (n = 131)	1,4	40,0	14,1±0,6	5
Нодулярный склероз (n = 68)	2,7	40,0	14,2±0,9	1
Смешанно-клеточный вариант (n = 35)	1,4	26,0	13,1±1,1	2
Лимфоидное истощение (n = 13)	3,2	22,5	12,5±2,2	1
Лимфоидное преобладание (n = 7)	6,6	12,2	11,0±3,4	0
Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (n = 8)	1,6	20,0	9,8±2,1	1

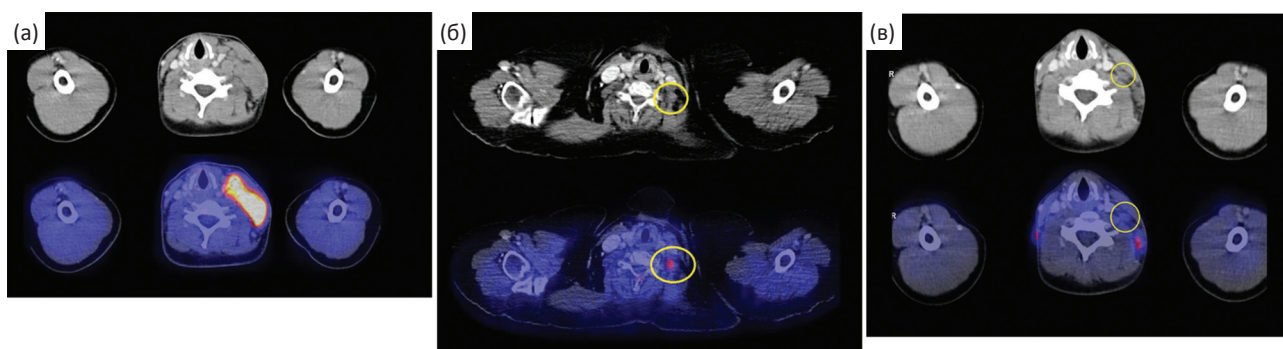


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ до начала лечения: (а) – активное накопление ¹⁸F-ФДГ в лимфатических узлах при нодулярном склерозе у пациента с субфебрильной температурой и снижением массы тела на 5 % в течение 1 мес, SUV_{max} в опухолевом очаге 18,56; (б) – низкая метаболическая активность в лимфатических узлах при смешанно-клеточном варианте лимфомы Ходжкина у пациента без общей симптоматики, SUV_{max} в опухолевом очаге 2,71; (в) – накопление ¹⁸F-ФДГ на уровне фона в пораженном лимфатическом узле при смешанно-клеточном варианте лимфомы Ходжкина у пациентки без общей симптоматики

по поводу чего не обращался в медицинские учреждения.

У пациентов без «В-симптомов» диапазон SUV_{max} в опухолевых массах варьировал в диапазоне от 1,4 до 22,5, среднее значение составило 10,1±0,8. У пациентов с В-симптомами диапазон SUV_{max} составил от 5,3 до 40,0, в среднем – 16,3±0,9.

В большинстве случаев ЛХ характеризуется высоким уровнем накопления РФП, соответствующим по уровню накоплению РФП в агрессивных неходжкинских лимфомах. С учетом небольшой доли опухолевых клеток Березовского–Штернберга–Рида в опухолевых массах, высокое накопление РФП не может быть объяснено активно протекающими про-

цессами гликолиза в самих опухолевых клетках. Соответственно, гиперметаболизм опухолевой ткани, вероятнее всего, обусловлен активным обменом веществ в клетках микроокружения, выделяющих большое количество биологически активных веществ. Биохимические процессы, протекающие в опухолевой ткани при ЛХ, аналогичны активным воспалительным процессам, при которых также наблюдается активная утилизация ФДГ. Следовательно, вероятнее всего высокий уровень поглощения РФП при лимфоме Ходжкина связан с активностью нормальных иммунокомпетентных клеток организма, формирующих микроокружение для немногочисленных опухолевых клеток.

Данная гипотеза подтверждается тем, что пациенты с наличием общей симптоматики при ЛХ имеют больший уровень метаболической активности в опухолевых массах по сравнению с пациентами, у которых болезнь протекает без клинически выраженной интоксикации. Все варианты классической ЛХ характеризуются соизмеримым высоким уровнем метаболической активности, при неклассической ЛХ уровень метаболической активности в среднем несколько ниже, что может быть объяснено большей склонностью нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием к индолентному клиническому течению.

Более высокий средний уровень накопления ФДГ в опухолевых массах у пациентов с наличием В-симптомов может быть объяснен большей биологической активностью опухолевого процесса.

Заключение

Согласно полученным результатам, для ЛХ характерен высокий уровень накопления РФП в опухолевой ткани. Классическая ЛХ характеризуется высокой метаболической активностью, соизмеримой для всех ее четырех вариантов. Метаболическая активность неклассической ЛХ в среднем несколько ниже, чем метаболическая активность классических вариантов. В группе пациентов с клинически выраженной интоксикацией уровень метаболической активности опухолевых масс был выше, чем в группе пациентов с ЛХ без В-симптомов. Однако для оцен-

ки достоверности выявленных различий требуется изучение большей выборки.

Имеющиеся различия в характеристиках накопления РФП не могут быть использованы для дифференциальной диагностики различных гистологических типов ЛХ.

Для более точной оценки динамики процесса лечения ЛХ целесообразнее проводить первичное стадирование до начала проведения терапии, поскольку в ряде случаев исходное низкое накопление РФП в опухолевых массах может имитировать отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани в пораженных лимфатических узлах.

Список литературы

1. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Отдаленные последствия лучевой и комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина // Клиническая онкогематология. 2008. Т. 1. № 2. С. 131–135.
2. Курпешев О.К., Павлов В.В., Шкляев С.С. Эффективность локальной гипертермии при химиотерапевтическом и/или лучевом лечении рецидивов лимфомы Ходжкина // Сибирский онкол. журнал. 2013. Т. 4. № 58. С. 28–30.
3. Гранов А.М., Ильин Н.В. (ред.) Лимфомы. – С-Пб.: РНЦПХТ. 2010. 240 с.
4. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S. et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers // J. Nucl. Med. 2013. Vol. 54. № 5. P. 683–690.
5. Barrington S.F., Mikhael N.G., 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. № 27. P. 3048–3058.
6. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 27. P. 3059–3068.
7. Panebianco M., Bagni O., Cenfra N. et al. Comparison of ¹⁸F-FDG PET/CT and CECT in pretreatment staging of adults with Hodgkin's lymphoma // Leukemia Res. 2019. Vol. 76. P. 48–52.
8. Zaucha J.M., Chauvie S., Zaucha R. et al. The role of PET/CT in modern treatment of Hodgkin lymphoma // Cancer Treat. Rev. 2019. Vol. 77. P. 44–56.
9. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Дергунова Н.И. и соавт. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ) в онкологии. – С.-Пб.: ЭЛБИ-СПб. 2005. 124 с.

10. Weiler-Sagie M., Bushelev O., Epelbaum R. et al. ^{18}F -FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients // J. Nuc. Med. 2010. Vol. 51. № 1. P. 25–30.
11. Tsukamoto N., Kojima M. Hasegawa M. et al. The usefulness of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET) and a comparison of ^{18}F -FDG-PET with ^{67}Ga -gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification // Cancer. 2007. Vol. 110. P. 652–659.
12. Elstrom R., Guan L., Baker G. et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification // Blood. 2003. Vol. 101. P. 3875–3876.

NUCLEAR MEDICINE

 ^{18}F -FDG-PET/CT Imaging of Different Histological Subtypes of Hodgkin Lymphoma**A.S. Subbotin¹, M.B. Dolgushin¹, N.G. Afanasjeva^{2,3}, D.I. Nevzorov¹**

1. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.
E-mail: acsubbotin@yandex.ru
2. Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia
3. South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Purpose: Evaluation of ^{18}F -FDG uptake in different histological subtypes of Hodgkin lymphoma; analysis of primary cases of Hodgkin lymphoma with low ^{18}F -FDG avidity and researching of the causes of low tracer uptake in baseline PET-scan.

Material and methods: 131 baseline PET/CT scans of patients with Hodgkin disease was investigated.

Results: Nodular sclerosis was most ^{18}F -FDG avid, nodular lymphoid predominant Hodgkin disease had lowest ^{18}F -FDG avidity, but these differences doesn't allow to distinguish histological subtypes of Hodgkin lymphoma basing on ^{18}F -FDG uptake properties. Tumor burden in patients with B-symptoms had a highest levels of ^{18}F -FDG uptake.

Conclusion: 4 % of Hodgkin lymphoma is non-avid for ^{18}F -FDG at baseline. It can be explained with severe immunodeficiency or indolent disease pattern.

Key words: *Hodgkin lymphoma, PET/CT, ^{18}F -fluorodeoxyglucose*