

Роль позитронно-эмиссионной томографии при различных вариантах злокачественных лимфом: итоги 2020 года

В.О. Саржевский^{✉1}, О.В. Мухортова²

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены результаты исследований, опубликованных в 2020 г. и касающихся роли позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в диагностике различных вариантов злокачественных лимфом. Авторы постарались выделить современные тенденции развития метода ПЭТ при лимфоме Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфоме, фолликулярной лимфоме и множественной миеломе. Отдельно освещена тема использования ПЭТ при иммунотерапии. Также сделан акцент на интерпретации количественных биомаркеров, оцениваемых при ПЭТ. Концепция ПЭТ-адаптированного подхода при лимфоме Ходжкина, прогностическая значимость ПЭТ перед высокодозной химиотерапией с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, прогностическая ценность промежуточной ПЭТ при фолликулярной лимфоме, использование метионина в качестве радиофармпрепарата для диагностики распространения опухоли и оценки минимальной остаточной болезни при множественной миеломе, варианты атипичного ответа опухоли на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, ПЭТ в диагностике иммуноопосредованных нежелательных явлений – темы, актуальные для онкологов, гематологов, радиологов и обсуждаемые в данной статье. В контексте обсуждаемых тем авторы приводят результаты исследований российских пациентов, проходивших ПЭТ-диагностику в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Ключевые слова: злокачественные лимфомы, позитронно-эмиссионная томография

Для цитирования: Саржевский В.О., Мухортова О.В. Роль позитронно-эмиссионной томографии при различных вариантах злокачественных лимфом: итоги 2020 года. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 192–199.

DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200745

REVIEW

The role of positron emission tomography in different types of malignant lymphomas: the results of 2020

Vladislav O. Sarzhevskiy^{✉1}, Olga V. Mukhortova²

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

²Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Abstract

The review presents the results of studies published in 2020 concerning the role of positron emission tomography (PET) in the diagnosis of different types of malignant lymphomas. The authors tried to highlight the current trends in the development of the PET method in case of Hodgkin lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and multiple myeloma. The topic concerning the use of PET in immunotherapy is highlighted separately. There was also an emphasis on the interpretation of quantitative imaging biomarkers used in PET. The concept of PET-adapted approach in Hodgkin lymphoma, the predictive significance of PET before high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma, predictive value of intermediate PET in case of follicular lymphoma, the application of methionine as PET tracer to diagnose tumor burden and to measure minimal residual disease in case of multiple myeloma, the variants of atypical tumor response to the immune checkpoint inhibitors therapy, PET in diagnosing immune-mediated adverse events are currently relevant for oncologists, hematologists, radiologists and discussed in this article. In the context of the topics the authors showed the results of PET imaging of Russian patients who had PET examination in the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery.

Keywords: malignant lymphomas, positron emission tomography

For citation: Sarzhevskiy VO, Mukhortova OV. The role of positron emission tomography in different types of malignant lymphomas: the results of 2020. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 192–199. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200745

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Саржевский Владислав Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМИЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vladisar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Мухортова Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, вед. науч. сотр. отд-ния позитронно-эмиссионной томографии отд. ядерной диагностики ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-7716-5896

[✉]Vladislav O. Sarzhevskiy – D. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: vladisar100@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7164-6595

Olga V. Mukhortova – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-7716-5896

Современную онкогематологию уже невозможно представить без позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Исследования, результаты которых были опубликованы в 2020 г., продемонстрировали увеличивающуюся значимость ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), для диагностики при различных вариантах злокачественных лимфом. По итогам 2020 г. ПЭТ-КТ продолжала оставаться ключевым исследованием для оценки первичной распространенности опухоли при злокачественных лимфомах. Еще большее значение приобретали исследования в процессе проведения терапии с целью планирования последующих этапов лечения – промежуточная ПЭТ-КТ – не только при лимфоме Ходжкина (ЛХ), но и при других злокачественных лимфомах. Целесообразность использования ПЭТ-КТ для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) стала еще более очевидной. Исследовалась роль новых радиофармпрепаратов (РФП). Также назрела необходимость стандартизации подходов к оценке «новых» количественных биомаркеров, оцениваемых при ПЭТ-КТ, таких как общий метаболический объем опухоли (MTV – metabolic tumor volume) и общий объем гликолиза опухоли (TLG – total lesion glycolysis). Эти относительно новые биомаркеры используются наряду с уже общепринятым SUVmax. Обобщенная информация о количественных биомаркерах, оцениваемых при ПЭТ-КТ, представлена в таблице.

Наиболее яркие исследования, опубликованные в 2020 г. и касающиеся ПЭТ-КТ, освещали научно-практические подходы при ЛХ, диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ), фолликулярной лимфоме (ФЛ) и множественной миеломе (ММ). Отдельного внимания заслуживала тема использования ПЭТ-КТ при иммунотерапии.

Лимфома Ходжкина

В 2020 г. представлены обновленные данные двух очень важных исследований, в которых оценивалась концепция ПЭТ-адаптированного подхода при ЛХ. Первое исследование – протокол HD17 Германской группы по изучению ЛХ (GHSG – German Hodgkin Study Group), в который включались первичные пациенты с ранними стадиями классической ЛХ (кЛХ) и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. Основной идеей протокола была оценка предположения о том, что ПЭТ-адаптированная стратегия позволит снизить терапевтическую нагрузку, в частности отказаться от консолидирующей лучевой терапии, без потери эффективности лечения (в контексте показателей выживаемости). Дизайн исследования предполагал рандомизацию на 2 группы. В группе стандартного подхода пациенты получали 2 цикла ВЕАСОРР эскалированный (эскВЕАСОРР) и 2 цикла АВВД с последующей лучевой терапией (30 Гр на области первичного поражения). В группе ПЭТ-адаптированного подхода лучевую терапию получали только те пациенты, у которых после окончания химиотерапии (ХТ) определяли ПЭТ-позитивную остаточную опухолевую массу по результатам ПЭТ-КТ (ПЭТ+); рис. 1.

Обновленные данные подтвердили преимущество ПЭТ-адаптированного подхода. При медиане наблюдения 46 мес достоверных отличий по показателям 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) между группами получено не было (97,3% в группе стандартного подхода и 95,1% в группе ПЭТ-адаптированного подхода); рис. 2.

Но в группе с ПЭТ-адаптированным подходом лучевая терапия была проведена лишь 9% больным. Этот факт красноречиво подтвердил тезис о том, что благодаря ПЭТ-адаптированному подходу большинству пациентов с ранней стадией кЛХ и неблагоприятным прогнозом удается избежать консолидирующей лучевой терапии без потери в эффективности лечения. Еще одно важное наблюдение, которое было отмечено в протоколе HD-17 и касалось ПЭТ-КТ, относилось к группе больных, у которых выявляли степень накопления 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ), соответствующую 4 по шкале Deauville – DS (рис. 3). Группа пациентов с DS≥4 является группой «риска» (5-летняя ВБП 81,6%), хотя и относительно малочисленной (16% в HD17).

По результатам исследования авторы делают вывод, что ПЭТ-адаптированная стратегия «2+2» (2 эскВЕАСОРР+ 2 АВВД) становится «золотым стандартом» в лечении ранней стадии кЛХ с неблагоприятным прогнозом.

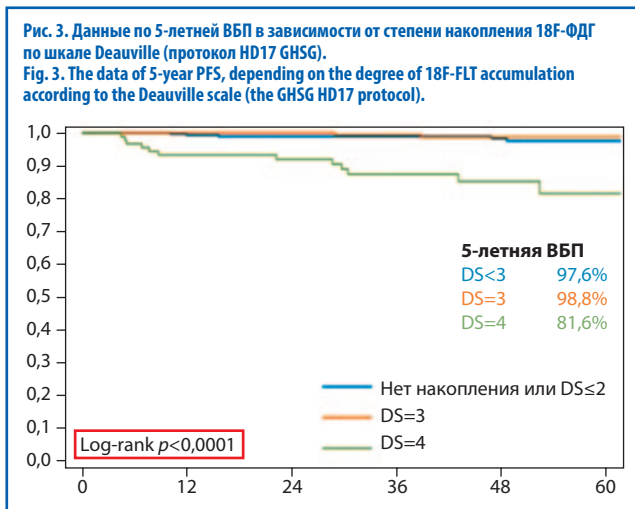
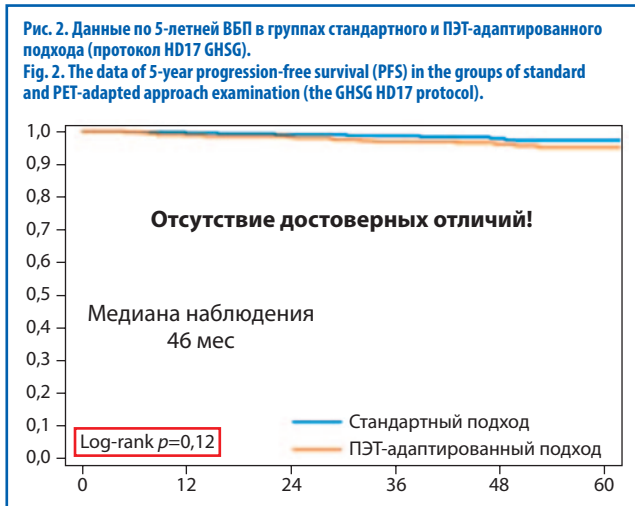
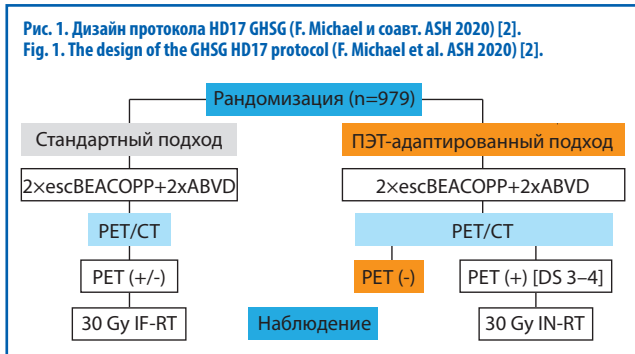
Второе исследование, подтвердившее целесообразность ПЭТ-адаптированного подхода при ЛХ, – исследование ANL 2011, выполненное французской группой LYSA [3]. В исследование включали пациентов со IIВ стадией и массивным поражением средостения или экстранодальным поражением, а также больных с III–IV стадией. Так же, как и в протоколе HD17, пациентов рандомизировали в группу стандартного подхода или группу ПЭТ-адаптированного подхода. Стандартно пациенты получали 6 циклов эскВЕАСОРР. В экспериментальной группе, если после 2 циклов эскВЕАСОРР опухоль была ПЭТ-негативной, выполнялась деэскалация ХТ до АВВД (4 цикла). ПЭТ-КТ выполняли также после 4-го курса ХТ. В случае ПЭТ+ пациенты выбывали из исследования и получали ХТ 2-й линии (рис. 4).

Длительный период наблюдения (медиана 67,2 мес) подтвердил обоснованность ПЭТ-адаптированного подхода для деэскалации терапии (2 эскВЕАСОРР – >4 АВВД) без потери в эффективности лечения в сравнении с 6 циклами эскВЕАСОРР. Пятилетняя ВБП в группе стандартного подхода составила 87,5%, а в группе ПЭТ-адаптированного подхода – 86,7% (рис. 5).

Был сделан также вывод о том, что результаты ПЭТ-КТ после 4 циклов ХТ (ПЭТ4) дают дополнительную важную информацию по прогнозу больных: в группе с ПЭТ4+ определяется значимо худший прогноз. 5-летняя ВБП в группе ПЭТ4+ составила всего лишь 46,5% в сравнении с группой ПЭТ2-/ПЭТ4- (92,3%) и группой ПЭТ2+/ПЭТ4- (75,4%); рис. 6.

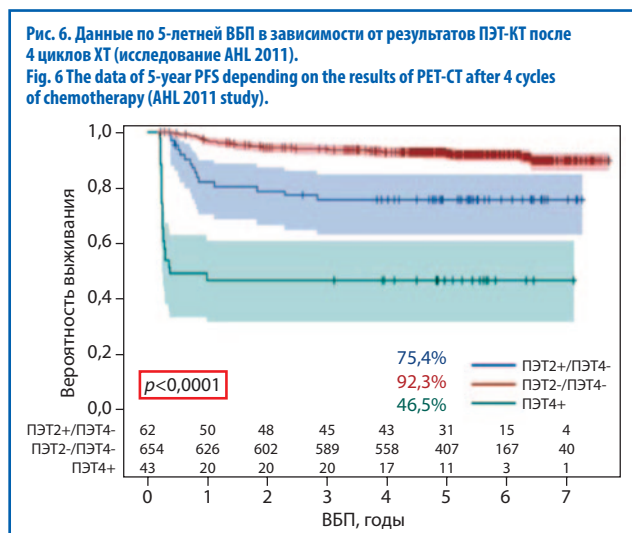
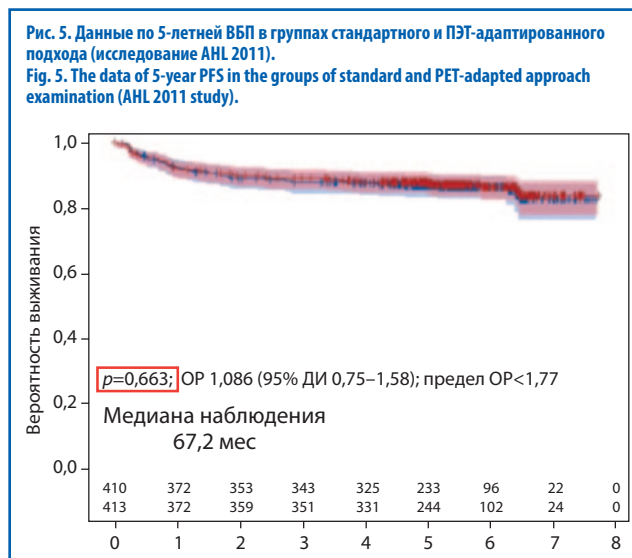
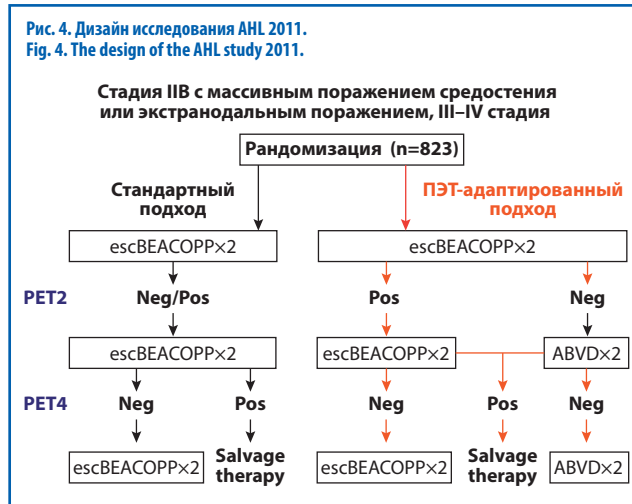
Согласно результатам исследования ANL 2011, ПЭТ-адаптированный подход позволил значимо снизить риск бесплодия, как у мужчин, так и у женщин, и повысить шансы на спонтанную беременность после окончания лечения кЛХ.

Количественные биомаркеры, оцениваемые при ПЭТ-КТ The quantitative biomarkers used in positron emission tomography combined with computed tomography (PET-CT)	
Биомаркер в английской транскрипции, русскоязычный перевод	Характеристика биомаркера
SUV (standardized uptake value), стандартизированный уровень накопления	Определяет количественную характеристику метаболизма РФП в очагах опухоли. Зависит от вводимой активности РФП и массы тела пациента
SUVmax (maximum standardized uptake value), стандартизированный уровень накопления максимальный	Максимальное значение SUV (наиболее интенсивное накопление РФП) в очаге опухоли. Изменение значений SUV и SUVmax зависит не только от динамики процессов в опухолевом очаге, но и параметров настройки ПЭТ-сканера, т.е. вариабельно при выполнении исследований на различных сканерах
MTV (metabolic tumor volume), метаболический объем опухоли	Представляет собой объем опухоли с патологическим захватом РФП при определенном пороговом значении SUVmax. MTV всего тела, или общий (Т) MTV, определяется как сумма индивидуальных MTV всех очагов и, как было показано, является наиболее значимым прогностическим фактором при оценке эффективности как ХТ, так и иммунотерапии
TLG (total lesion glycolysis), общий объем гликолиза опухоли	Определяется как произведение MTV и среднего SUV, интегрируя связанную с опухолью метаболическую активность и объем опухоли. Характеризует активность гликолиза во всех опухолевых очагах. Метаболический ответ опухоли, оцениваемый с помощью TLG, также является одним из наиболее точных предикторов прогноза



Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Большинство исследований, представленных в 2020 г. и касающихся роли ПЭТ-КТ при ДВККЛ, было посвящено диагностическому этапу перед или после высокодозной ХТ (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). ВДХТ и ауто-ТГСК является методом, позволяющим добиться длительной ремиссии или излечения при рецидивах или рефрактерном течении ДВККЛ, но лишь у 40–50% больных [4]. Определение факторов неблагоприятного прогноза и выделение пациентов группы «риска» может улучшить результаты как непосредственно трансплантации, так и в целом лечения этой группы больных. R. Brown и соавт. [5] опубликовали результаты исследования 125 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной (р/р) ДВККЛ – кандидатов для выполнения ВДХТ и ауто-ТГСК. Оценку SUV_{max} и общего метаболического объема опухоли выполняли до начала терапии «спасения» и непосредственно перед ТГСК. При медиане наблюдения 5,6 года была выявлена до-



стоверная прогностическая значимость показателей SUV_{max} и общего метаболического объема опухоли, измеренных непосредственно перед ТГСК, в отличие от данных, полученных до начала терапии «спасения».

Еще в одном исследовании [6] авторы оценивали результаты лечения 79 больных с р/р ДВККЛ, которым в качестве терапии «спасения» были проведены циклы R-ICE, R-DHAP, R-Gem-Ox и R-ESHAP. ПЭТ-КТ выполняли перед терапией «спасения», оценивая общий MTV и TLG. В отличие от цити-

Рис. 7. Данные по выживаемости пациентов с р/р ДВКЛ в зависимости от результатов ПЭТ-КТ перед терапией «спасения» (оценка общего MTV).
Fig. 7. Survival data in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) depending on the results of PET-CT before the application of "rescue" therapy (MTV measurement).

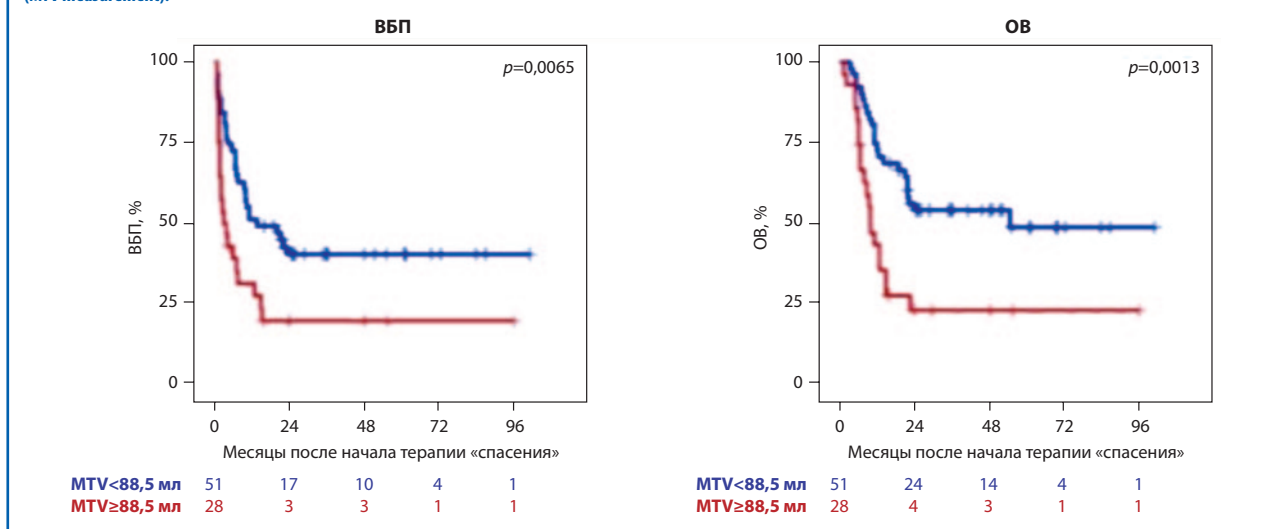


Рис. 8. Данные по ВБП пациентов с р/р ДВКЛ в зависимости от результатов ПЭТ-КТ на 4 и 21-й дни 1-го цикла платиносодержащей терапии «спасения».
Fig. 8. The data of PFS in patients with R/R DLBCL, depending on the results of PET-CT examination on the 4th and 21st days of the first cycle of platinum-containing therapy "rescue therapy".

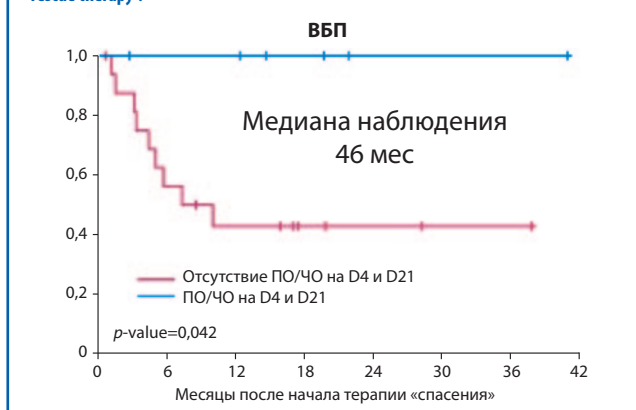
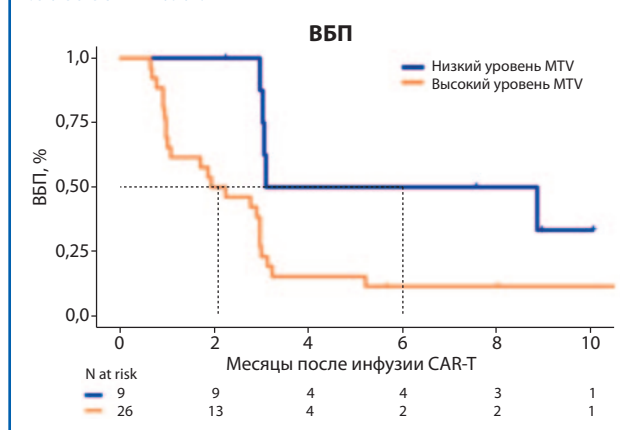


Рис. 9. Данные по ВБП пациентов с р/р ДВКЛ в зависимости от результатов ПЭТ-КТ перед инфузией CAR T.
Fig. 9. The data of PFS in patients with R/R DLBCL, depending on the results of PET-CT before the CAR T infusion.

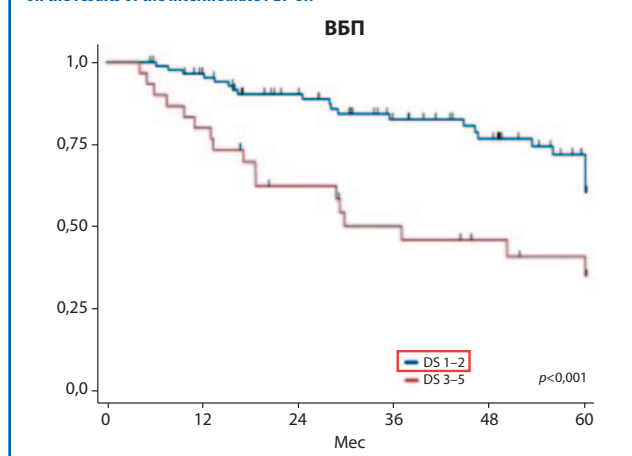


руемого выше исследования были получены значимые отличия по ВБП и общей выживаемости (ОБ) в зависимости от общего MTV и TLG перед терапией «спасения» (рис. 7). Пациенты с общим MTV более 88,5 мл имели значимо худший прогноз в сравнении с группой больных, у которых показатели были ниже указанной цифры.

Анализируя результаты двух процитированных исследований, можно сделать вывод о том, что ПЭТ-КТ может как иметь, так и не иметь прогностической значимости до начала терапии «спасения». Ну а если выполнять ПЭТ в ближайшее время после начала терапии «спасения», например при использовании платиносодержащих схем? Платиносодержащие комбинации дают возможность получить ремиссию перед ТГСК только у 50–70% больных [7]. «Ранняя» ПЭТ-КТ может позволить выделять пациентов с отсутствием ответа на терапию, не «перелечивать» больных и переходить на альтернативные схемы и подходы до накопления токсичности. Н.-Ж. Cherng и соавт. [8] показали справедливость такой гипотезы: 25 больным с р/р ДВКЛ ПЭТ-КТ выполняли на 4 и 21-й дни 1-го цикла платиносодержащей терапии «спасения» (R-DHAP, R-ICE или др.). ПЭТ-КТ выполняли также после 2–3 циклов («традиционный подход»). При медиане наблюдения 46 мес были получены значимые отличия между группой с полным (ПО) или частичным ответом (ЧО) на 4 и 21-й дни 1-го цикла платиносодержащей терапии «спасения» и группой больных, у которых ответ на терапию расценивался как стабилизация или прогрессирование (рис. 8).

Малое число пациентов, включенных в исследование, пока не позволяет сделать однозначный вывод о целесообразности

Рис. 10. Данные по ВБП пациентов с ФЛ в зависимости от результатов промежуточной ПЭТ-КТ.
Fig. 10. The data of PFS in patients with follicular lymphoma (FL) depending on the results of the intermediate PET-CT.



выполнения столь «ранней» ПЭТ-КТ в рутинной клинической практике.

Все более широкое использование технологии CAR T-терапии при р/р ДВКЛ предоставило возможность и для оценки роли ПЭТ-КТ в определении прогноза пациентов, получивших

Рис. 11: а – данные по ОВ пациентов с очагами высокого SUVmax при ФЛ – терапия R-CHOP и BR; б – данные по ВБП пациентов с очагами высокого SUVmax при ФЛ – поддерживающая терапия R или без поддерживающей терапии R.
 Fig. 11: a – the data of OS in patients with high SUVmax in case of FL – the application of R-CHOP and BR therapy; b – the data of PFS in patients with high SUVmax in case of FL – the application of supporting R therapy or without it.

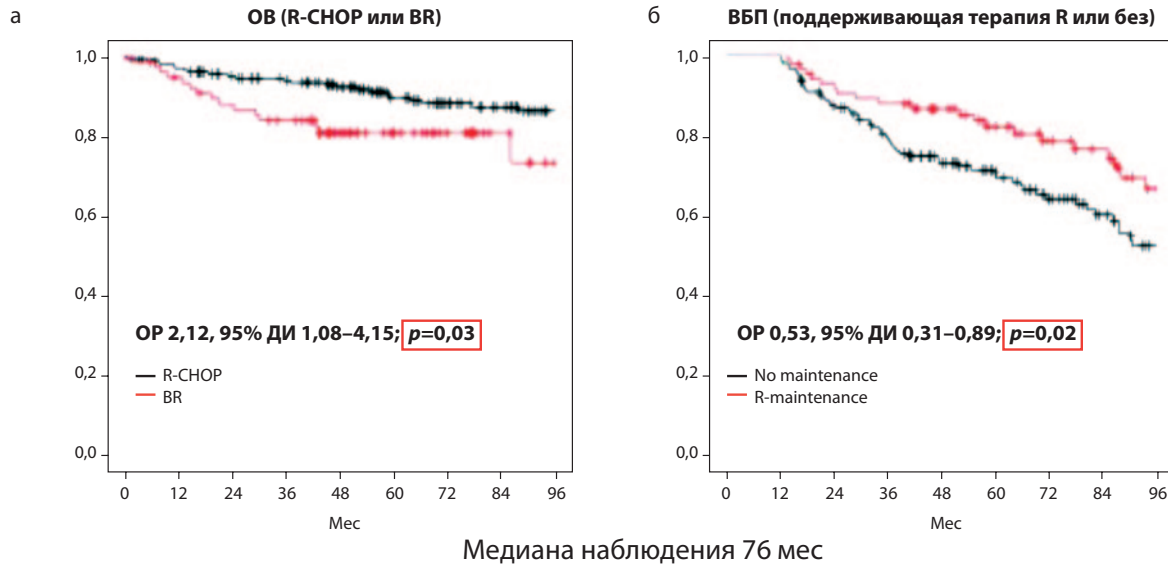


Рис. 12. Пациент с ММ, которому в 1 день выполнено 2 ПЭТ-КТ с различными препаратами – ^{11}C -Мет (слева) и ^{18}F -ФДГ (справа) [из архива ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»].
 Fig. 12. Patient with multiple myeloma (MM), who during the first day had 2 PET-CT examinations with various drugs – ^{11}C -MET (left) and ^{18}F -FLT (right) [from the archives of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery].

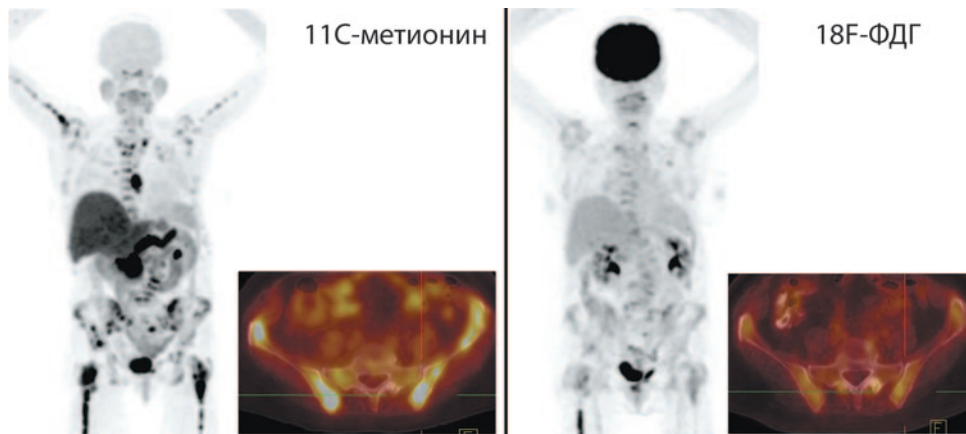


Рис. 13. Данные по выживаемости пациентов с ММ в зависимости от достижения полного метаболического ответа, оцененного по шкале Deauville.
 Fig. 13. Survival data in patients with MM, depending on the achievement of the complete metabolic response assessed according to the Deauville scale.

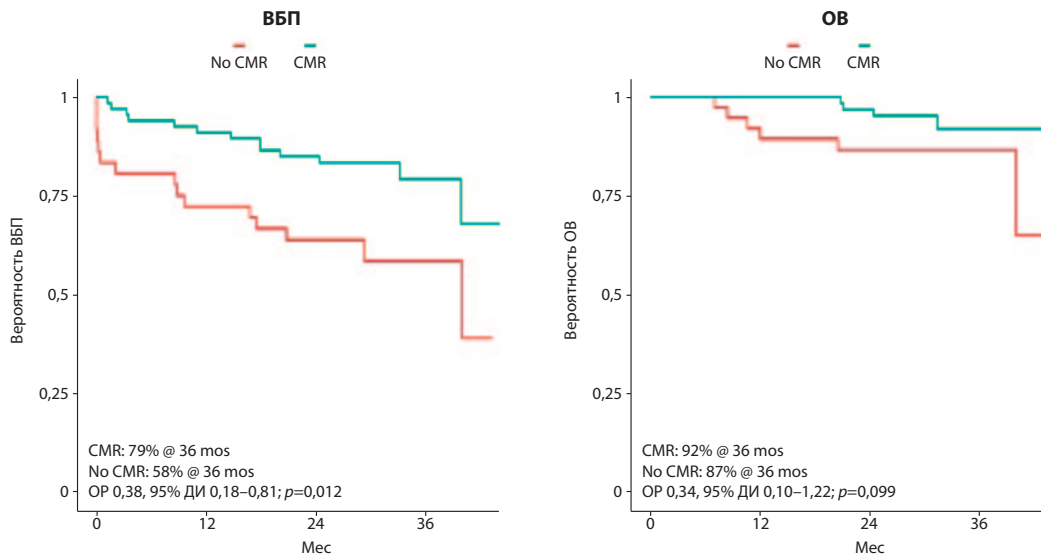


Рис. 14. Пациент с ММ после ауто-ТГСК; ПЭТ-КТ с ¹¹С-Мет (слева) и 18F-ФДГ (справа); ПЭТ с ¹¹С-Мет четко идентифицировал 2 очага патологической активности в тазу (из архива ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»).
 Fig. 14. Patient with MM after auto-HSCT; PET-CT with ¹¹C-MET (left) and 18F-FLT (right); PET with ¹¹C-MET clearly detected 2 focuses of pathological activity in the pelvis (from the archives of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery).

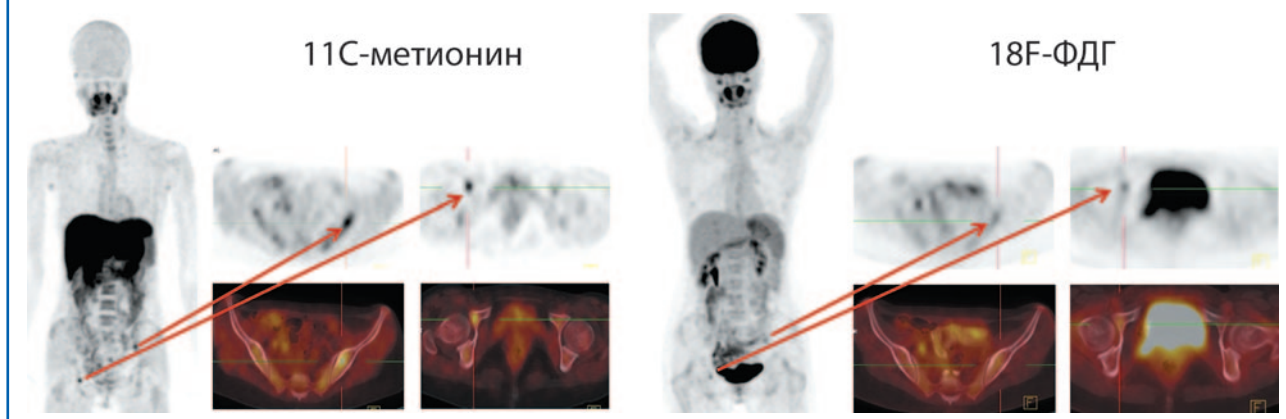


Рис. 15. Псевдопрогрессирование опухоли при иммунотерапии.
 Fig. 15. Pseudoprogression during immunotherapy.

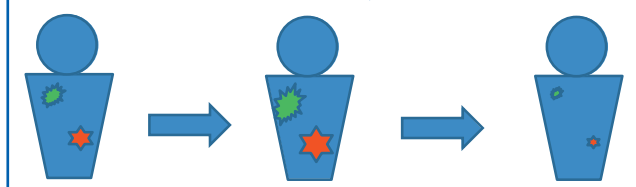


Рис. 16. Локальное псевдопрогрессирование при иммунотерапии.
 Fig. 16. Local pseudoprogression during immunotherapy.

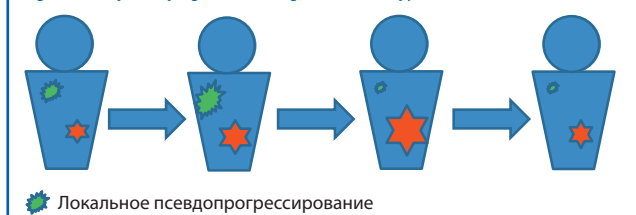


Рис. 17. Гиперпрогрессирование при иммунотерапии.
 Fig. 17. Hyperprogression during immunotherapy.



этот вид лечения. G. Iacoboni и соавт. [9] опубликовали результаты наблюдения 35 больных с r/r ДВККЛ, ПЭТ-КТ которым была выполнена перед инфузией CD19-таргетированных CAR T-клеток. Оценивали общий MTV и SUVmax. Получены значимые отличия по ВБП в зависимости от показателя общего MTV перед инфузией CAR T (медиана общего MTV 228 см³ против 645 см³, p=0,04); рис. 9.

Фолликулярная лимфома

ПЭТ-КТ является в настоящее время стандартом для определения стадии при ФЛ. Также уже известно, что результаты ПЭТ-КТ после индукционного этапа имеют четкую корреляцию с показателями ВБП при ФЛ (исследование GALLIUM) [10]. Но в отличие от ЛХ прогностическая ценность промежуточной ПЭТ-КТ при ФЛ не определена. Не исключено, что выделение групп пациентов высокого риска в ближайшее время после начала терапии может способствовать улучшению результатов лечения ФЛ. Гипотеза значимости промежуточной ПЭТ-КТ при ФЛ была исследована в работе R. Meigman и соавт. [11]: 118 больных с ФЛ, которым была проведена первая линия ХТ по схеме RCHOP (54%) или BR (42%), промежуточную ПЭТ-КТ выполняли после 2–4 циклов указанной ХТ. Были получены значимые отличия по ВБП в зависимости от результатов промежуточной ПЭТ-КТ (рис. 10). Ответ опухоли на лечение оценивали по шкале Deauville. Но в отличие от ЛХ Deauville 3 продемонстрировал ту же прогностическую значимость, что и Deauville 4 и 5.

Еще одно исследование, представленное в 2020 г., касалось роли ПЭТ-КТ при ФЛ с очагами высокого SUVmax [12]. Одним из общепринятых подходов при ФЛ в настоящее время является биопсия очагов с самым высоким уровнем SUV для ис-

ключения трансформации в ДВККЛ. В ряде случаев выполнение биопсии сопряжено с техническими трудностями, а все же выполненная биопсия может не дать важной диагностической информации. В настоящее время не определены подходы к лечению пациентов с ФЛ и наличием очагов в высоком SUV при отсутствии данных о трансформации в ДВККЛ, и выбор режима терапии 1-й линии – R-CHOP или BR – основывается на индивидуальном врачебном решении. До начала терапии 261 пациент с ФЛ 1-3А цитологического типа и SUVmax≥13 при ПЭТ-КТ получил ХТ по схеме R-CHOP (n=183) или BR (n=78). Поддерживающая терапия ритуксимабом (R) после достижения ремиссии на R-CHOP или BR (n=170 или n=64 соответственно) была проведена у 1/3 больных из каждой группы (36 и 41% соответственно). Были получены значимые отличия по показателям выживаемости между группами R-CHOP и BR (в пользу R-CHOP) и группами с поддерживающей терапией R или без (в пользу R); рис. 11.

Таким образом, авторы доказали целесообразность использования схемы R-CHOP в качестве терапии 1-й линии у пациентов с ФЛ и очагами с высоким SUVmax (SUVmax≥13). В исследовании была также подтверждена целесообразность проведения поддерживающей терапии ритуксимабом.

Множественная миелома

Оценивая результаты исследований при ММ, представленных в 2020 г., можно выделить две основные тенденции в развитии метода ПЭТ-КТ при этом заболевании. Первая тенденция относится к использованию метионина в качестве РФП для диагностики распространения опухоли при ММ, вторая – к МОБ, для оценки которой используется ПЭТ-КТ.

В течение последних нескольких лет ¹¹С-метионин (¹¹С-Мет) рассматривается как альтернатива 18F-ФДГ при выполнении ПЭТ-КТ при ММ. В 2020 г. M. Morales-Lozano и соавт. [13] представили результаты исследований 22 пациентов с впервые выявленной ММ, до начала лечения, которым выполняли ПЭТ как с 18F-ФДГ, так и с ¹¹С-Мет. Предварительные результаты показали преимущество ¹¹С-Мет в определении распространения опухолевого поражения в сравнении с 18F-ФДГ.

Рис. 18. Пациент с ЛХ. Пульмонит после терапии ингибитором PD1. ПЭТ-негативная остаточная медиастинальная масса (из архива ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»).
Fig. 18. Patient with Hodgkin lymphoma (HL). Pulmonitis after PD-1 inhibitor therapy. The residual mediastinal mass was PET-negative (from the archives of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery).

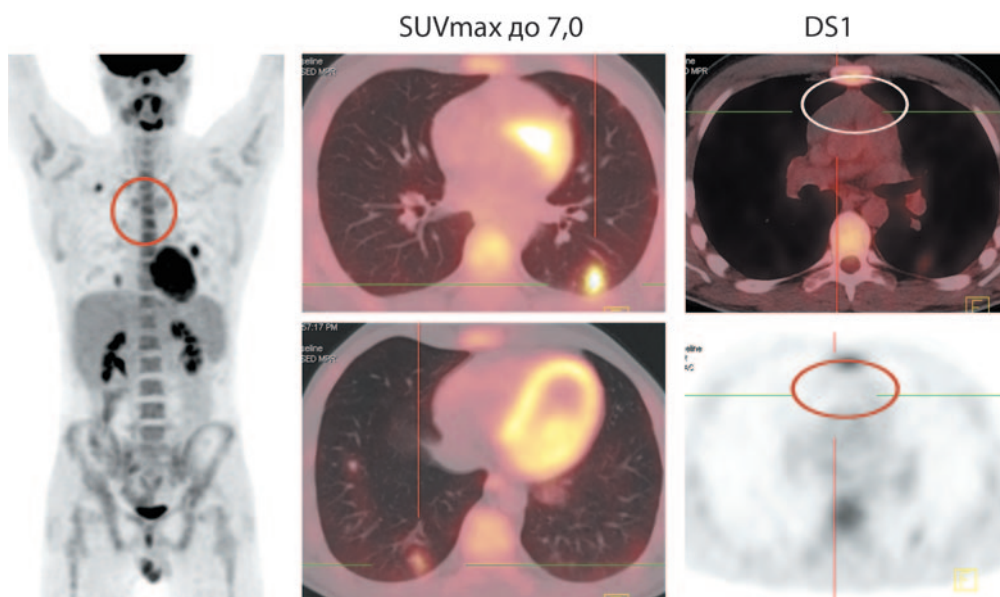
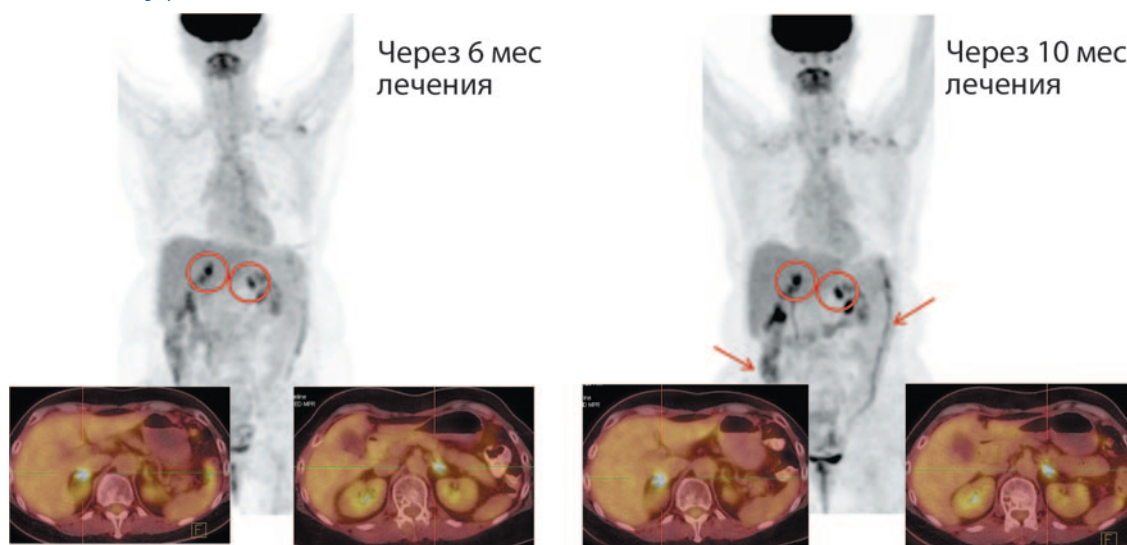


Рис. 19. Пациент с ЛХ. Появление симметричных изменений в надпочечниках на фоне полного метаболического ответа опухоли в процессе терапии ингибитором PD1. Данные ПЭТ-КТ через 6 и 10 мес после лечения (увеличение изменений в надпочечниках) [из архива ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»].
Fig. 19. Patient with HL. The appearance of symmetrical changes in the adrenal glands against the background of the complete metabolic response of the tumor during PD-1 inhibitor therapy. PET-CT data in 6 and 10 months after the beginning of the treatment (increased changes in the adrenal glands) [from the archives of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery].



Данные, полученные при обследовании российских пациентов с ММ (рис. 12), подтверждают результаты исследований зарубежных коллег. Исследование с ^{11}C -Мет позволило выявить генерализованное поражение скелета, тогда как при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ большая часть очагов не визуализируется.

Объединенный анализ 2 проспективных рандомизированных исследований с включением пациентов с впервые выявленной ММ – кандидатов для ауто-ТГСК – определил возможность использования шкалы Deauville для выявления МОБ [14]. При оценке очагов поражения и накопления РФП в костном мозге показатель $\text{DS} < 4$ (уровень физиологического накопления в печени) определен как ^{18}F -ФДГ-ПЭТ-КТ-негативность, или полный метаболический ответ (отсутствие МОБ) [14]. Важно отметить, что данные по МОБ, полученные при ^{18}F -ФДГ-ПЭТ-КТ, комплементарны данным, полученным при многопараметровой проточной цитометрии [15]. Целесообразны валидация и стандартизация этих новых критериев. Исследование E. Zamagni и соавт. [16], результаты ко-

торого были представлены в 2020 г., сделало шаг вперед в этом направлении. Был проведен анализ результатов исследований и лечения 182 пациентов с впервые выявленной ММ, которым была проведена ВДХТ и ауто-ТГСК с последующей поддерживающей терапией. ПЭТ-КТ выполняли перед индукционным этапом и после ауто-ТГСК (перед поддерживающей терапией). У 63% больных определен полный метаболический ответ ($\text{DS} 1-3$). Были получены значимые отличия по ВБП в зависимости от достижения полного метаболического ответа, оцененного по шкале Deauville (рис. 13).

Перспективным представляется использование ^{11}C -Мет для оценки МОБ при ММ. Так, метионин оказался более информативным в оценке МОБ у российского пациента с ММ, у которого после ауто-ТГСК была достигнута очень хорошая частичная ремиссия, оцененная по критериям IMWG. ПЭТ с ^{11}C -Мет четко идентифицировал 2 очага патологической активности в тазу, тогда как при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ очаги визуализируются недостаточно четко (рис. 14).

Роль ПЭТ-КТ при иммунотерапии лимфом

Терапия ингибиторами контрольных точек находит все большее применение в онкологии. В онкогематологии для иммунотерапии кЛХ зарегистрированы два ингибитора PD-1 – ниволумаб и пембролизумаб [17, 18]. Для оценки эффективности иммунотерапии при ЛХ наиболее часто используются критерии LYRIC [19], в которых учитывается вероятность развития феномена псевдопрогрессирования, для оценки которого введена категория «indeterminate response» (неопределенный ответ). Выделяют три типа неопределенного ответа, один из которых – неопределенный ответ 3-го типа – трактуется как повышение накопления 18F-ФДГ в 1 и более очагах без увеличения их размеров. Накопление опыта в оценке ответа опухоли на иммунотерапию позволило идентифицировать не только феномен псевдопрогрессирования, но и другие варианты атипичного ответа опухоли на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, такие как локальное псевдопрогрессирование (синоним – диссоциация ответа на терапию) и гиперпрогрессирование.

Если псевдопрогрессирование в целом оценивается как ситуация, при которой очаги опухоли сначала увеличиваются в размерах или накапливают большее количество РФП, а в последующем уменьшаются, исчезают или снижают интенсивность накопления контраста (рис. 15), то локальное псевдопрогрессирование трактуется как увеличение размеров или более высокое накопление РФП только в отдельных очагах при последующем их уменьшении, исчезновении или снижении интенсивности накопления контраста, но одновременном прогрессировании в других зонах (очагах); рис. 16. Локальное псевдопрогрессирование рассматривается как более благоприятный вариант ответа опухоли на иммунотерапию в сравнении с истинным прогрессированием. В ряде случаев, если принимается решение о продолжении иммунотерапии, возможно достижение терапевтического эффекта [20].

В свою очередь, гиперпрогрессирование – значимое увеличение опухолевой массы в ближайшее время после начала иммунотерапии (рис. 17). Такой ответ на иммунотерапию предполагается плохой прогноз у большинства больных, чаще всего определяется у пожилых пациентов и редко встречается при злокачественных лимфомах [21]. TLG может быть параметром, позволяющим вовремя диагностировать гиперпрогрессирование [21].

В 2020 г. еще больше укрепилось мнение о том, что ПЭТ-КТ может помочь в диагностике иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) при проведении терапии ингибиторами контрольных точек. Спектр иНЯ довольно широк, и для каждого вида этих осложнений существует определенный перечень диагностических тестов, в ряде случаев более специфичных, чем ПЭТ-КТ. Но особенность в том, что при плановой ПЭТ-КТ, выполняемой для оценки эффекта иммунотерапии, можно увидеть доклинические признаки аутоиммунного воспаления в органах-мишенях, уже подтвердившихся аутоиммунной агрессии. И специалист по ПЭТ-диагностике может предупредить клинициста, который проводит иммунотерапию, о вероятности развития таких осложнений, как аутоиммунный тиреодит, пульмонит, артрит, энтероколит, аутоиммунное поражение надпочечников и других иНЯ. Эта особенность может быть наиболее актуальна при таких жизнеугрожающих иНЯ, как, например, пульмонит или аутоиммунное поражение надпочечников. Приведены клинические примеры с иНЯ, выявленные с помощью ПЭТ-КТ у российских пациентов, получавших иммунотерапию (рис. 18, 19).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

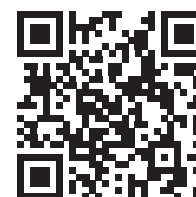
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Borchmann P. Positron Emission Tomography guided Omission of Radiotherapy in Early-stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD17 Trial by the GHSG. *EHA 25th*, p1, abstr S101.
- Fuchs M, Plietschow A, Kobe C, et al. Prognostic Impact of PET after 2 Cycles of Escalated Beacopp Plus 2 Cycles of ABVD on Progression Free Survival in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma within the Phase 3 GHSG HD17 Trial. *ASH 62th*, 2020, abstr 2065.
- Casasnovas O, Rocaie P, Dechene J, et al. PET-Guided Strategy Improves the Safety of Beacopp-Based Treatment in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-up of the Lysa AHL 2011 Phase 3 Study. *ASH 62th*, 2020, abstr 475.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333 (23): 1540–5. DOI: 10.1056/NEJM199512073332305
- Brown R, Lambertini A, Hofman MS, et al. Evaluating the PET Parameters SUVmax and TMTV in the Setting of Autologous Stem Cell Transplantation for DLBCL. *ASH 62th*, 2020, abstr 3039.
- Alderucci JP, Kuker RA, Barreto-Coelho P, et al. Prognostic Value of PET/CT Metrics in Patients with Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Platinum-Based Chemotherapy: An Intent-to-Treat Analysis. *ASH 62th*, 2020, abstr 1209.
- Josting A, Sieniawski M, Glossmann J-P, et al. High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2005; 16 (8): 1359–65. DOI: 10.1093/annonc/mdt248
- Cherng H-J, Steiner RE, Fayad L, et al. Persistent Overall Response on Early PET/CT Scans during Salvage Therapy for Relapsed or Refractory DLBCL Predicts for Disease Specific Survival. *ASH 62th*, 2020, abstr 3053.
- Iacoboni PG, Simo M, Villacampa G, et al. Prognostic Impact of Metabolic Tumor Burden in Large B-Cell Lymphoma Patients Receiving CAR T-Cell Therapy. *ASH 62th*, 2020, abstr 1220.
- Trotman J, Barrington SF, Belada D, et al. Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (11): 1530–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30618-1
- Merryman RW, Spilberg G, Mondello P, et al. Interim Positron Emission Tomography (iPET) Assessed Using Deauville Score for Patients with Follicular Lymphoma Receiving First-Line Chemoimmunotherapy. *ASH 62th*, 2020, abstr 2936.
- Mondello P, Strati P, Merryman RW, et al. R-CHOP Versus R-Bendamustine with or without Rituximab Maintenance in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma Patients with High SUV at Baseline PET. *ASH 62th*, 2020, abstr 2041.
- Morales-Lazano MI, Viering O, Sannick S, et al. 18 F-FDG and 11C-Methionine PET/CT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: Comparison of Volume-Based PET Biomarkers. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (4): 1042. DOI: 10.3390/cancers12041042
- Nanni C, Versari A, Chauve S, et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. *IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET Use)*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45 (5): 712–9. DOI: 10.1007/s00259-017-3909-8
- 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–e217. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4
- Zamagni E, Nanni C, Gay F, et al. Impact of Imaging FDG-PET/CT Minimal Residual Disease Assessment on Outcomes and Matching with Bone Marrow Techniques in Newly Diagnosed Transplant Eligible Multiple Myeloma (MM) Patients: Results of the Phase II Randomized Forte Trial. *ASH 62th*, 2020, abstr 3326.
- Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36 (14): 1428–39. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793
- Chen R, Zinzani P, Fanale M, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (19): 2125–32. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1316
- Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification Lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016; 128 (21). DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528
- Mokrane F-Z, Chen A, Schwartz LH, et al. Performance of CT Compared with 18F-FDG PET in Predicting the Efficacy of Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Radiology* 2020; 295 (3): 651–61. DOI: 10.1148/radiol.2020192056
- Champiat S, Derle L, Ammani S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (8): 1920–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU