

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Прогностическое и дифференциально-диагностическое значение степени накопления фтордезоксиглюкозы (SUV) при лимфоме Ходжкина

А.А. Рукавицын, С.И. Курбанов, О.А. Рукавицын

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» МО России, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105229

Prognostic and Differential Diagnostic Value of Standardized Uptake Volume (SUV) of Fluorodeoxyglucose in Patients with Hodgkin's Lymphoma

AA Rukavitsyn, SI Kurbanov, OA Rukavitsyn

Academician NN Burdenko Principal Military Clinical Hospital under the Ministry of Defence of the Russian Federation, 3 Gospital'naya pl., Moscow, Russian Federation, 105229

РЕФЕРАТ

Обоснование и цели. Лимфома Ходжкина (ЛХ) остается одним из наиболее курабельных онкогематологических заболеваний лимфоидной ткани. К точным и доступным методам визуализации лимфоидных неоплазий можно отнести позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой, меченной 18-фтором (^{18}F -ФДГ), совмещенную с мультиспиральной компьютерной томографией (КТ). Цели — определить зависимость между степенью накопления ^{18}F -ФДГ (SUV) и результатами противоопухолевого лечения первой линии у больных ЛХ; оценить возможность дифференциальной диагностики ЛХ и диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) по показателю SUV.

Материалы и методы. В исследование включено 76 больных (69 мужчин и 7 женщин) в возрасте 19–75 лет (средний возраст 36,7 года) с диагнозом ДВКЛ ($n = 22$) и ЛХ ($n = 54$). Диагноз установлен в период с 2011 по 2015 г. С целью стадирования заболевания перед индукционной химиотерапией выполнялась совмещенная ПЭТ-КТ.

Результаты. При сравнении средних значений SUV в группах больных ЛХ ($n = 54$) и ДВКЛ ($n = 22$) выяснилось, что различия имели высокий уровень значимости ($p < 0,001$). Пациенты с ЛХ имеют более низкое значение средней SUV, чем с ДВКЛ. Анализ результатов ПЭТ выявил корреляцию между вариантом лимфомы и уровнем SUV ($p < 0,001$). У больных ЛХ выявлена незначительная отрицательная корреляция между увеличением уровня SUV и результатами лечения ($p = 0,2$).

Заключение. Величина SUV не влияет на исход терапии больных ЛХ по протоколу ABVD, на скорость метаболического ответа и уменьшение опухолевой массы. Однако показатель SUV статистически значимо различается в группах больных ЛХ и ДВКЛ. Эти данные могут быть использованы в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев при разграничении ЛХ и ДВКЛ.

Ключевые слова: SUV, ПЭТ-КТ, лимфома Ходжкина, ДВКЛ.

ABSTRACT

Background & Aims. Hodgkin's lymphoma (HL) is still considered one of the most curable oncohematological diseases of lymphoid tissue. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) combined with multispiral computed tomography (CT) is one of precise and easily available methods of imaging of lymphoid neoplasia. The aim is to determine the correlation between the standardized uptake volume (SUV) of ^{18}F -FDG and results of the first-line anti-tumor treatment of HL patients; to evaluate the possibility of differential diagnosis between HL and diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) based on SUV.

Materials & Methods. 76 patients (69 men and 7 women) aged from 19 to 75 years (median age 36.7 years) with DLBCL ($n = 22$) and HL ($n = 54$) were enrolled in the study. The diseases were diagnosed over the period from 2011 until 2015. A combined PET-CT imaging was performed for the disease staging.

Results. The comparison of median SUVs in patients with HL ($n = 54$) and DLBCL ($n = 22$) demonstrated that the difference had a very high level of significance ($p < 0.001$). HL patients demonstrated a significantly lower ^{18}F -FDG SUV than DLBCL patients. The analysis of PET findings demonstrated a correlation between the chosen treatment option for the lymphoma and the SUV level ($p < 0.001$). HL patients demonstrated an insignificant negative correlation between the SUV level rise and the treatment outcome ($p = 0.2$).

Conclusion. The SUV level does not affect the treatment outcomes of HL patients according to the ABVD protocol, as well as the metabolic response rate and tumor mass reduction. However, the SUV levels significantly differ in patients with HL and DLBCL. These data may be used as additional criteria for differential diagnosis of HL and DLBCL.

Keywords: SUV, PET-CT, Hodgkin's lymphoma, DLBCL.

Получено: 21 ноября 2016 г.

Принято в печать: 23 января 2017 г.

Для переписки: Анатолий Анатольевич Рукавицын, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105229; тел.: +7(499)263-53-17; e-mail: rukavitsin46@gmail.com

Для цитирования: Рукавицын А.А., Курбанов С.И., Рукавицын О.А. Прогностическое и дифференциально-диагностическое значение степени накопления фтордезоксиглюкозы (SUV) при лимфоме Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2017;10(2):182–6.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-182-186

Received: November 21, 2016

Accepted: January 23, 2017

For correspondence: Anatolii Anatol'evich Rukavitsyn, 3 Gospital'naya pl., Moscow, Russian Federation, 105229; Tel: +7(499)263-53-17; e-mail: rukavitsin46@gmail.com

For citation: Rukavitsyn AA, Kurbanov SI, Rukavitsyn OA. Prognostic and Differential Diagnostic Value of Standardized Uptake Volume (SUV) of Fluorodeoxyglucose in Patients with Hodgkin's Lymphoma. Clinical oncohematology. 2017;10(2):182–6 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-182-186

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — опухолевое заболевание лимфоидной ткани, которое характеризуется клональным ростом многоядерных гигантских клеток Березовского—Рид—Штернберга (БРШ) и их мононуклеарных аналогов (клеток Ходжкина) в окружении зрелых лимфоцитов, эозинофилов, гистиоцитов, плазматических клеток. Молекулярные исследования показали, что клон клеток БРШ в 98 % случаев происходит из В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов, в 2 % — из Т-клеток. Их окружают поликлональные Т-клетки [1]. ЛХ составляет 1 % всех злокачественных новообразований, 14 % всех лимфоидных новообразований и около 30 % всех лимфом. Заболеваемость ЛХ в западных странах составляет от 2–3 до 3–6 случаев на 100 000 населения.

Стадирование ЛХ проводится на основании классификации Ann Arbor 1971 г., дополненной в Cotswold (1989). Клинически выделяют обычно три прогностических группы [2]:

- 1) ранняя стадия с благоприятным прогнозом (I–II без факторов неблагоприятного прогноза);
- 2) ранняя стадия с неблагоприятным прогнозом (I–II с наличием хотя бы одного фактора неблагоприятного прогноза: большая опухолевая масса в средостении, вовлечение более 3 областей, наличие В-симптомов, повышение уровня СОЭ);
- 3) распространенная стадия (III–IV).

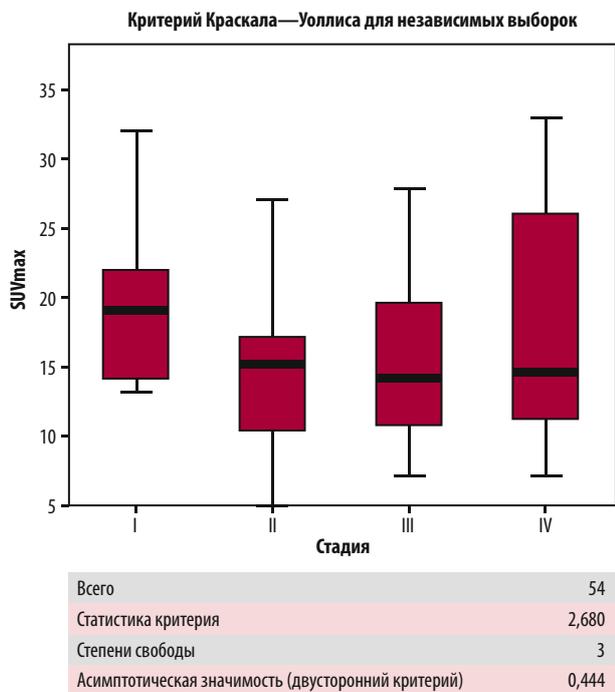
Основным методом стадирования долгое время оставалась и успешно используется в настоящее время мультиспиральная компьютерная томография (КТ). Однако с появлением радиоизотопных методов исследований, в частности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), с фтордезоксиглюкозой, меченной 18-фтором (¹⁸F-ФДГ), значительно возросла точность в диагностике лимфоидных неоплазий [3]. ПЭТ-КТ позволяет более достоверно оценить стадию заболевания. Так, например, в исследовании R. Naumann и соавт. продемонстрировано, что более чем в 20 % наблюдений выявляется больший или меньший объем вовлеченных областей после выполнения ПЭТ-КТ у больных с лимфоидными неоплазиями [4]. Кроме того, к основным достоинствам метода относится возможность с большой долей вероятности предположить наличие злокачественного процесса в лимфатическом узле или органе еще до их структурных изменений, а также достаточно

высокая точность доказательства вовлечения костного мозга [5]. Степень накопления ¹⁸F-ФДГ в тканях может быть измерена в соответствии со стандартной шкалой захвата (SUV, Standardized Uptake Value). Она отражает степень активности очага поражения (в кБк/мл) с учетом массы тела пациента и вводимой дозы ¹⁸F-ФДГ.

Данная градация представляется полезной для выявления наиболее оптимальной зоны биопсии опухоли, т. к. с увеличением значения SUV пропорционально увеличивается и количество активных злокачественных клеток, что улучшает возможности гистологического исследования [5]. Имеются данные о разграничении индолентных и агрессивных лимфом с помощью уровня SUV. Так, в исследовании J.Y. Ngeow и соавт. при В-клеточных злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях ($n = 122$) было показано, что увеличение SUV > 10 статистически значимо коррелирует с вариантом агрессивной лимфомы (диффузной В-крупноклеточной [ДВКЛ], из клеток зоны мантии, Т-клеточной) [6]. Исследование H. Schoder и соавт. также подтверждает значимую корреляцию между уровнем SUV и степенью агрессивности лимфомы. Однако пороговый уровень в данном исследовании между этими формами составил 13 SUV. ПЭТ-КТ также имеет различную картину при развитии рецидивов индолентных и агрессивных лимфом: SUV $6,3 \pm 2,7$ vs $18,1 \pm 10,9$ соответственно ($p = 0,04$) [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

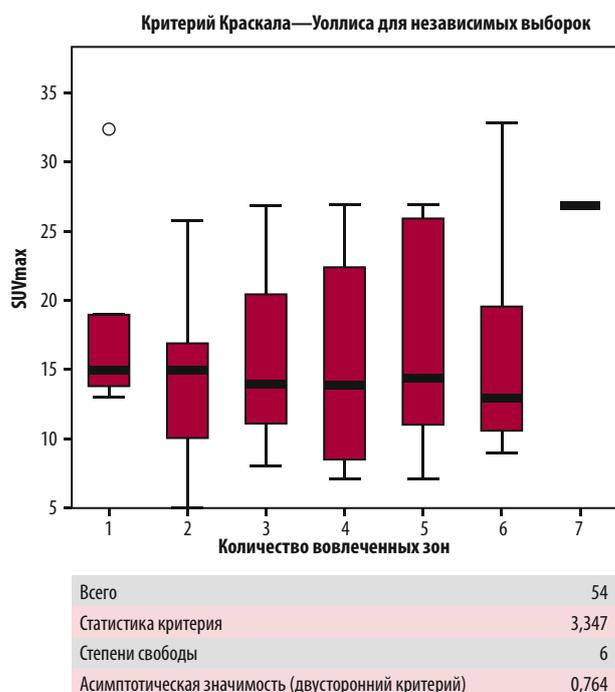
В исследование ретроспективно включено 76 больных (69 мужчин и 7 женщин) в возрасте 19–75 лет (средний возраст 36,7 года) с диагнозом ДВКЛ ($n = 22$) и ЛХ ($n = 54$). Диагноз установлен в период с 2011 по 2015 г. и у всех больных подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями опухолевой ткани. ПЭТ-КТ использовалась с целью стадировать заболевание перед индукционной химиотерапией. Для анализа избирался максимальный уровень зарегистрированной стандартной величины захвата (SUV_{max}). У больных ЛХ ПЭТ-КТ повторялась через 21–30 дней после завершения 2 и 6 циклов химиотерапии по протоколу ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, преднизолон). Стадирование опухоли осуществлялось на основании критериев Ann Arbor. Для группы больных ЛХ длительность наблюдения после первой линии химиотерапии составляла не менее 1 года.



1. Статистика критерия скорректирована на наличие связей.
2. Множественные сравнения не выполняются, поскольку общий критерий не обнаруживает значимых различий по всем выборкам.

Рис. 1. Средний уровень SUV при разных стадиях лимфомы Ходжкина

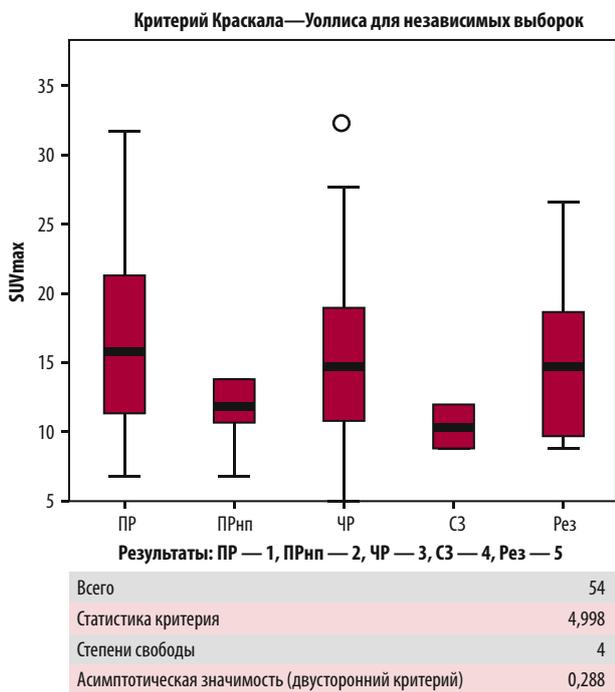
Fig. 1. Median SUV at different stages of Hodgkin's lymphoma



1. Статистика критерия скорректирована на наличие связей.
2. Множественные сравнения не выполняются, поскольку общий критерий не обнаруживает значимых различий по всем выборкам.

Рис. 2. Средний уровень SUV при разном числе вовлеченных зон у больных лимфомой Ходжкина

Fig. 2. Median SUV level at different numbers of affected areas in patients with Hodgkin's lymphoma



1. Статистика критерия скорректирована на наличие связей.
2. Множественные сравнения не выполняются, поскольку общий критерий не обнаруживает значимых различий по всем выборкам.

Рис. 3. Средний уровень SUV при разном исходе терапии лимфомы Ходжкина

ПР — полная ремиссия; ПРнп — полная ремиссия, неподтвержденная; Рез — резистентность; СЗ — стабилизация заболевания; ЧР — частичная ремиссия.

Fig. 3. Median SUV level at different treatment outcomes of Hodgkin's lymphoma

ПР — complete remission; ПРнп — complete remission unconfirmed; Рез — resistance; СЗ — stabilization; ЧР — partial remission.

Статистический анализ

Статистическая обработка информации проводилась на персональном компьютере с использованием программы SPSS v. 22. Непараметрические данные оценивались с помощью *U*-критерия Манна—Уитни и *H*-теста Краскала—Уоллиса. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена.

Цели

Целью нашей работы было определить зависимость между SUV и результатами терапии первой линии у больных ЛХ, а также оценить возможность дифференциальной диагностики между ЛХ и ДВКЛ по показателю SUV.

Методика выполнения ПЭТ-КТ

Пациентам внутривенно вводили 183–414 мБк ¹⁸F-ФДГ. Исследование проводилось через 60–90 мин после введения радиофармпрепарата на аппарате Discovery ST (General Electric). Области сканирования в режиме 3D — от уровня глазниц до верхней трети бедер. У всех пациентов до начала исследования измерялся уровень глюкозы плазмы, который варьировал от 3,3 до 5,7 ммоль/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам ПЭТ-КТ при ЛХ I стадия установлена у 5 (9,7 %) больных, II — у 20 (37 %), III — у 11 (24 %), IV — у 18 (33,3 %). Минимальное значение SUV при ЛХ составило 5, максимальное — 33, среднее — 16,01 ± 6,99.

При I стадии ЛХ среднее значение SUV равнялось $20,0 \pm 7,6$, при II — $14,1 \pm 5,3$, при III — $15,6 \pm 7,1$, при IV — $17,2 \pm 8,1$. При проверке одновыборочным критерием Колмогорова—Смирнова данные о величине SUV не подчинялись нормальному распределению. В связи с этим статистическая значимость была проверена с помощью *H*-теста Краскала—Уоллиса. В результате группирующие переменные (I–IV стадия заболевания), число вовлеченных зон поражения (1–7) и результаты лечения (ПР, ЧР, ПРн, стабилизация, резистентность) статистически значимо не различались по среднему

уровню SUV (рис. 1–3). Корреляционный анализ Спирмена выявил незначительную отрицательную корреляцию ($r = -0,177$) между увеличением уровня SUV и улучшением результатов лечения ($p = 0,2$).

В результате проверки *U*-критерием Манна—Уитни для двух независимых выборок среднее значение SUV также статистически значимо не различалось в группе больных с рецидивами ($n = 14$) и сохраняющими статус ремиссии более 1 года ($n = 40$) (рис. 4).

В группе больных с ДВКЛ ($n = 22$) уровень SUV варьировал от 4,2 до 69,7, среднее значение составило

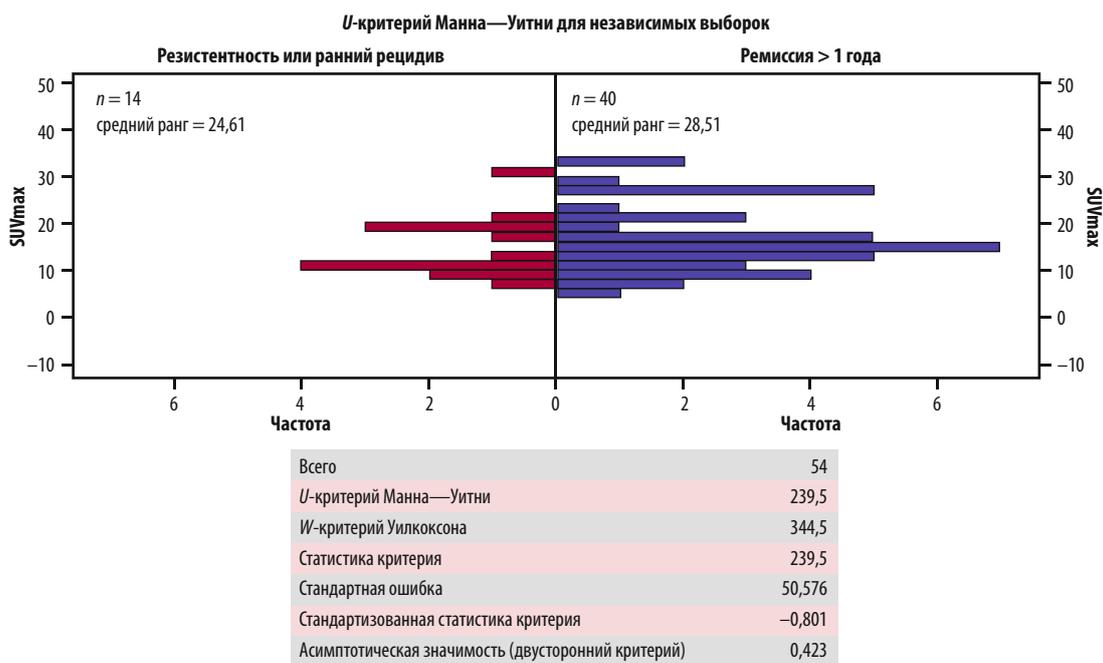


Рис. 4. Уровень SUV в группах с благоприятным и неблагоприятным течением лимфомы Ходжкина

Fig. 4. SUV level in groups with favorable and unfavorable course of Hodgkin's lymphoma

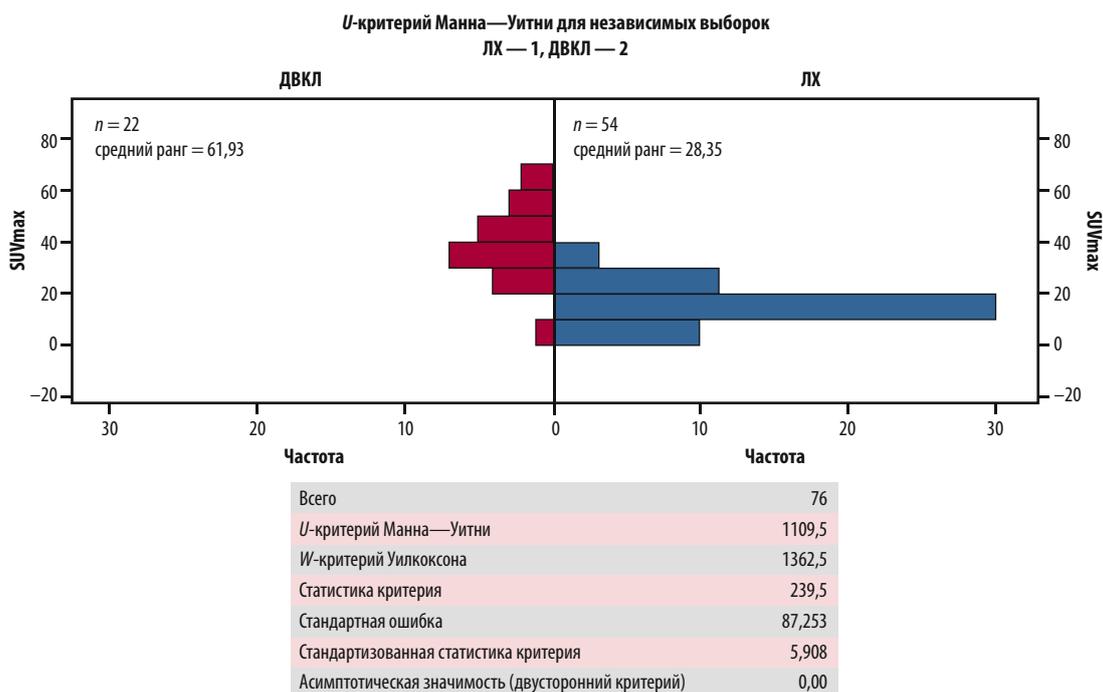


Рис. 5. Уровень SUV у первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ)

Fig. 5. SUV levels in primary patients with Hodgkin's lymphoma (ЛХ) and diffuse large B-cell lymphoma (ДВКЛ)

40,18 ± 14,39. При сравнении средних величин SUV в группе больных ЛХ ($n = 54$) и ДВКЛ ($n = 22$) выяснилось, что различия имели высокий уровень значимости ($p < 0,001$). Пациенты с ЛХ имеют более низкое значение SUV, чем пациенты с ДВКЛ (рис. 5). Корреляционный анализ Спирмена выявил корреляцию ($r = 0,682$) между вариантом лимфомы и уровнем SUV ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показатель накопления ^{18}F -ФДГ (SUV) не влияет на исход терапии больных ЛХ по протоколу ABVD, на скорость метаболического ответа и уменьшение опухолевой массы. Однако величина SUV статистически значимо различается в группах больных ЛХ и ДВКЛ со средним значением SUV 16,01 ± 6,99 и 40,18 ± 14,39 соответственно.

В заключение можно сделать следующие выводы:

1. Уровень показателя SUV при выполнении ПЭТ-КТ исследования не влияет на исход лечения больных ЛХ.
2. Уровень показателя SUV значительно ниже в группе больных ЛХ по сравнению с ДВКЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: О.А. Рукавицын.

Сбор и обработка данных: А.А. Рукавицын.

Предоставление материалов исследования: С.И. Курбанов.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Рукавицын, О.А. Рукавицын.

Подготовка рукописи: А.А. Рукавицын, О.А. Рукавицын, С.И. Курбанов.

Окончательное одобрение рукописи: О.А. Рукавицын.

Административная поддержка: О.А. Рукавицын.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 776 с.

[Rukavitsyn OA, ed. Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo. (Hematology: national guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 776 p. (In Russ)]

2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019–32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.

3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–67. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800.

4. Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2004;90(3):620–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6601561.

5. D'souza MM, Jaimini A, Bansal A, et al. FDG-PET/CT in lymphoma. *Indian J Radiol Imaging*. 2013;23(4):354–65. doi: 10.4103/0971-3026.125626.

6. Ngeow JYY, Quek RHH, Ng DCE, et al. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol*. 2009;20(9):1543–7. doi: 10.1093/annonc/mdp030.

7. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of ^{18}F Fluorodeoxyglucose Uptake in Positron Emission Tomography Distinguishes Between Indolent and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4643–51. doi: 10.1200/jco.2005.12.072.