

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

## Значение ПЭТ, совмещенной с КТ, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме: история вопроса, эволюция представлений и современные возможности метода (обзор литературы)

## The Value of Combined PET/CT in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Historical Background, Evolution of Views, and Current Opportunities of the Method (Literature Review)

*А.А. Вовченко, Н.А. Фалалеева, А.А. Даниленко, А.Ю. Терехова, М.М. Ходжибекова, А.М. Челмаков, А.Г. Замотина, А.С. Дикова, С.В. Ручкова, Ю.В. Сеницына, В.Ю. Ковальская, А.Н. Перепелицына, А.Н. Балашова, Д.А. Манаенков, С.А. Иванов*

*AA Vovchenko, NA Falaleeva, AA Danilenko, AYu Terekhova, MM Khodzhibekova, AM Chelmakov, AG Zamotina, AS Dikova, SV Ruchkova, YuV Sinitysyna, VYu Kovalskaya, AN Perepelitsyna, AN Balashova, DA Manaenkov, SA Ivanov*

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

AF Tsyb Medical Radiological Research Centre, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

## РЕФЕРАТ

## ABSTRACT

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), широко используется не только на этапе первичного стадирования неходжкинских лимфом (НХЛ), но и во время, а также после лечения. Благодаря большому количеству непрерывно поступающих данных по классической лимфоме Ходжкина, при которой ПЭТ-КТ сыграла огромную роль, быстро накапливается подобная информация о НХЛ. В настоящее время существует консенсус в отношении того, что результаты ПЭТ-КТ эффективно используются в стратификации пациентов на прогностические группы при различных вариантах НХЛ, например диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ). Однако в огромном количестве информации, накопленной к настоящему времени, вариабельность клинических ситуаций при ДВКЛ, срока и метода оценки результатов ПЭТ-КТ затрудняет понимание полной картины. В настоящем обзоре предполагается рассмотреть роль ПЭТ-КТ в диагностике и оценке ответа на лечение при ДВКЛ.

Combined positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is broadly used not only during initial staging of non-Hodgkin lymphomas (NHL) but also during as well as after treatment. Due to an increasing body of accessible data on classical Hodgkin lymphoma revealing high significance of PET/CT, the amount of relevant information on NHL is also growing day by day. At the moment, there is a consensus that PET/CT results can be effectively used in prognostic risk stratification of patients with different NHL variants, including diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). However, a huge volume of information collected by now hinders a full insight because of clinical variability of DLBCL, different time-points and methods of evaluating PET/CT results. The present review focuses on the role of PET/CT in the diagnosis and assessment of response to DLBCL therapy.

**Ключевые слова:** диффузная В-крупноклеточная лимфома, ПЭТ-КТ, промежуточная ПЭТ-КТ, оценка противоопухолевого ответа.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, PET/CT, interim PET/CT, antitumor response assessment.

**Получено:** 26 июля 2022 г.

**Принято в печать:** 23 ноября 2023 г.

**Received:** July 26, 2023

**Accepted:** November 23, 2023

*Для переписки:* Артем Андреевич Вовченко, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036; тел.: +7(919)034-58-81; e-mail: dr.vovchenkoartem@gmail.com

*For correspondence:* Artem Andreevich Vovchenko, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036; Tel.: +7(919)034-58-81; e-mail: dr.vovchenkoartem@gmail.com

Для цитирования: Вовченко А.А., Фалалеева Н.А., Даниленко А.А. и др. Значение ПЭТ, совмещенной с КТ, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме: история вопроса, эволюция представлений и современные возможности метода (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2024;17(1):66–75.

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-66-75

For citation: Vovchenko AA, Falaleeva NA, Danilenko AA, et al. The Value of Combined PET/CT in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Historical Background, Evolution of Views, and Current Opportunities of the Method (Literature Review). Clinical oncohematology. 2024;17(1):66–75. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-1-66-75

## ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающимся иммуноморфологическим вариантом неходжкинских лимфом (НХЛ) и составляет около  $\frac{1}{3}$  всех НХЛ [1]. ДВКЛ, в свою очередь, объединяет гетерогенную группу заболеваний с различными биологическими особенностями, клиническими проявлениями и ответом на противоопухолевое лечение. «Золотым стандартом» первой линии терапии до настоящего времени остается режим R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), обеспечивающий 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 90 % у пациентов с локальными стадиями опухоли и до 60 % — с распространенными. Несмотря на высокую эффективность и сравнительно небольшую токсичность лечения по схеме R-CHOP, почти у половины больных развиваются рецидивы. Применение высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у этой категории пациентов позволяет обеспечить длительную ремиссию лишь у небольшой части больных [2].

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

В 1993 г. в качестве инструмента прогнозирования результатов лечения агрессивных лимфом был предложен международный прогностический индекс (IPI), основанный на клинической значимости возраста, стадии заболевания, количества экстранодальных поражений, общего состояния пациента, уровня лактатдегидрогеназы [3]. С внедрением в клиническую практику ритуксимаба, обеспечивающего значительное улучшение результатов лечения [4, 5], некоторые элементы IPI утратили свою значимость [6]. Кроме того, относительная простота IPI не позволяет учитывать весь спектр особенностей ДВКЛ.

Вместе с тем благодаря накопленным к настоящему времени знаниям о генетических и молекулярных особенностях ДВКЛ можно выделить несколько подгрупп с худшим ответом на иммунохимиотерапию, которые требуют применения новых видов лечения.

В 2000 г. А.А. Alizadeh и соавт., сравнив генетические профили нормальных и опухолевых лимфоидных клеток, выделили три основных подтипа ДВКЛ. Особенностью одного из них является генетический профиль, характерный для нормальных лимфоцитов зародышевого (герминального) центра. Одна из

особенностей этих клеток — экспрессия CD10 и BCL6. Опухолевые элементы другого подтипа экспрессируют такие же гены, как и нормальные активированные постгерминальные клетки, отличающиеся высоким уровнем экспрессии ядерного фактора каппа (NF-κB), IRF4 и BCL2. Третий, неклассифицируемый, подтип встречается в 10–15 % случаев [7].

Клиническая валидация подтвердила прогностическую значимость происхождения опухолевых клеток. В частности, G. Gutierrez-Garcia и соавт., оценив результаты иммунохимиотерапии у 157 больных ДВКЛ в группах с различным происхождением опухолевых клеток, получили 5-летнюю выживаемость без прогрессирования (ВБП) 76 и 31 % у больных с герминальным и постгерминальным вариантами ДВКЛ соответственно [8].

В аналогичном исследовании D.W. Scott и соавт., в котором приняли участие 344 пациента, также получавших терапию по схеме R-CHOP, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных с герминальным и постгерминальным вариантами ДВКЛ составила 56 и 48 % соответственно [9].

Необходимо отметить, что прогностическая значимость происхождения опухолевых клеток утрачивается при рецидивах ДВКЛ [10].

Определение генетического профиля опухолевых клеток ДВКЛ обладает большей информативностью по сравнению с иммунофенотипированием [11, 12], однако из-за высокой стоимости не является в настоящее время рутинным методом исследования. Наиболее широкое применение в клинике нашел алгоритм иммунофенотипирования, разработанный С.Р. Hans и соавт. в 2004 г. [13].

Прогностическое значение морфологических вариантов ДВКЛ противоречиво. В некоторых исследованиях сообщается, что иммунобластный вариант ДВКЛ отличается худшим прогнозом даже при применении ритуксимаба [11, 14]. Анапластический вариант ДВКЛ также может плохо отвечать на лечение. Эта группа ДВКЛ гетерогенна, в ней часто встречается мутация в гене TP53 [15], наличие которой коррелирует с плохим прогнозом.

Эти знания инкорпорированы в современную классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2017). Классификация ДВКЛ базируется на происхождении опухолевых клеток и их молекулярных характеристиках. Основными отличиями ее от предыдущей версии классификации ВОЗ 2008 г. помимо происхождения опухолевых клеток являются учет экспрессии антигенов CD5, MYC и BCL2, замена прежней категории «лимфома без дополнительных уточнений» (БДУ) двумя новыми: В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с

экспрессией MYC и BCL2 и/или транслокацией BCL6; В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности БДУ [16]. Лимфомы высокой степени злокачественности БДУ составляют около 80 % ДВКЛ. Около 20 % случаев обозначены как специфичные варианты ДВКЛ. Они, в количестве 13, специфицированы на основе отчетливых морфологических и иммунофенотипических характеристик.

## РОЛЬ ПЭТ-КТ В СТАДИРОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ДВКЛ

Основной целью стадирования с учетом комплекса других параметров при агрессивных лимфомах, включая ДВКЛ, является стратификация пациентов на группы риска для выбора оптимальной терапии. Одним из важнейших элементов стадирования выступает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

## ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Первые публикации методик применения этого нового перспективного метода исследования, основанного на регистрации уровня гликолитической активности в тканях, стали появляться в конце 1980-х годов [17–19].

Предпринятые в то время клинические исследования относительно информативности ПЭТ показали ее превосходство над другими методами лучевой диагностики в выявлении как нодальных, так и экстранодальных поражений при лимфомах [20–22]. По сравнению с компьютерной томографией (КТ) ПЭТ позволяла обнаруживать очаги поражения при лимфомах на 5–10 % больше в количественном выражении [23–25].

Представляется важным, что повышенная чувствительность ПЭТ не сопровождается заметным снижением специфичности. Как показали результаты исследования M. Hutchings и соавт., в рамках которого при первичном стадировании 99 больных самостоятельная ПЭТ была проведена у 38 пациентов, а совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ) — у 61, самостоятельная ПЭТ привела к повышению стадии в 19 % случаев, к понижению — в 5 %, а к изменению программы лечения — у 9 % больных. Соответствующие значения для ПЭТ, дополненной КТ, составили 17,5 и 7,0 % [26].

Все еще не решенным остается вопрос о целесообразности комбинирования ПЭТ с КТ, усиленной контрастированием. Исследований, в которых сравнивалась бы эффективность комбинаций ПЭТ с КТ без контрастирования и КТ с контрастированием, до сих пор не проводилось. Основной причиной является отсутствие возможности одновременного выполнения и ПЭТ, и КТ с применением контрастного усиления, что существенно усложняет исследование. Следует отметить, что 95 % ПЭТ-КТ исследований проводятся с контрастным усилением, что не усложняет процедуру и существенно повышает информативность исследования особенно для области шеи, брюшной полости и малого таза. Таким образом, оптимальным вариантом является выполнение и ПЭТ, и КТ с контрастом для

лучшего анатомического контроля локализации очагов поражения [27, 28].

## ПЭТ-КТ И ТРЕПАНОБИОПСИЯ КОСТНОГО МОЗГА В СИСТЕМЕ СТАДИРОВАНИЯ ДВКЛ

К настоящему времени нет единого мнения о том, может ли ПЭТ полностью заменить рутинную трепанобиопсию костного мозга в системе стадирования ДВКЛ. Хотя в современных клинических рекомендациях предполагается применение трепанобиопсии, многие исследователи считают, что она имеет значение далеко не для всех пациентов. ПЭТ-сканы, подозрительные в отношении опухолевого поражения костного мозга, могут показывать как очаговый, так и диффузный характер его вовлечения, что, естественно, отражается на стратегии применения трепанобиопсии как метода достоверной диагностики [29–33].

A.B. Khan и соавт. показали, что ПЭТ позволяет выявлять клинически значимое поражение костного мозга, однако при этом ВБП и ОВ у этих пациентов не отличаются от результатов лечения больных с IV стадией ДВКЛ без поражения костного мозга [29].

Иной точки зрения придерживались H.J. Adams и соавт., которые провели метаанализ данных, полученных в 7 исследованиях. На основании итогов метаанализа авторы пришли к выводу, что отрицательная относительно костного мозга ПЭТ не исключает его поражения при лимфомах. С учетом высокой чувствительности и специфичности ПЭТ (88,7 и 99,8 % соответственно) признаки диффузного или очагового поражения костного мозга, несомненно, должны верифицироваться по материалу его биопсии [30]. Это мнение было подкреплено результатами следующего ретроспективного исследования H.J. Adams и соавт., в котором в 31 % ПЭТ-отрицательных данных поражение костного мозга было установлено на основании изучения трепанобиоптатов [31].

В исследовании, проведенном L.H. Sehn и соавт., установлено, что положительная ПЭТ при отрицательном результате по трепанобиоптату не оказывает влияния на ОВ, т. к. не меняет значения IPI. В то же время совпадение данных ПЭТ и трепанобиопсии ухудшает показатели как ОВ, так и ВБП. Это позволило авторам высказать мнение о том, что исключение трепанобиопсии не влияет на исход заболевания [34].

L. Berthet и соавт. сопоставили результаты ПЭТ и исследований трепанобиоптата костного мозга, проведенных в рамках первичного стадирования у 133 больных ДВКЛ. Они подсчитали, что чувствительность ПЭТ относительно опухолевого поражения костного мозга существенно превосходит (94 %) возможность трепанобиопсии как метода (24 %). Хотя в работе проводились только односторонние биопсии костного мозга, что не могло не повлиять на уровень чувствительности метода, очевидное превосходство ПЭТ над трепанобиопсией позволило авторам высказать точку зрения об отсутствии необходимости ее выполнения [35].

Такое же суждение вынесли A.R. Teagle и соавт., получившие еще большие значения чувствительности

и специфичности ПЭТ в отношении поражения костного мозга при ДВКЛ (100 и 100 % соответственно), хотя методология исследования (использование в качестве референсного стандарта результатов трепанобиопсии) не представляется безупречной [36].

Таким образом, учитывая отсутствие единой точки зрения относительно возможности ПЭТ обеспечивать исчерпывающей информацией относительно поражения костного мозга при ДВКЛ, целесообразно в случаях отсутствия или диффузного повышения уровня метаболизма, регистрируемых методов ПЭТ, проводить иммунофенотипирование лимфоцитов жидкой субстанции костного мозга и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата. Очаговая форма гиперметаболизма по результатам ПЭТ не требует иммуноморфологической верификации поражения костного мозга.

## ВОПРОСЫ ТРАКТОВКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЭТ-КТ

Определенной проблемой при использовании ПЭТ в качестве инструмента для оценки эффективности терапии является возможность получения ложноположительных данных вследствие сопутствующих инфекционных и воспалительных процессов, некроза опухоли. В работе H.S. Han и соавт. [37] при оценке эффективности 6 циклов терапии по схеме R-СНОР положительные ПЭТ-сканы были обнаружены у 9 (19 %) из 57 больных ДВКЛ. Результат лечения у одного из больных расценен как частичная ремиссия. Пациент получал высокодозную химиотерапию с последующей трансплантацией аутологичных ГСК. В итоге ПЭТ-исследование оказалось отрицательным. У 2 пациентов с отсутствием остаточных опухолевых очагов последующие ПЭТ-исследования, проведенные с интервалом 1–5 мес., показали отрицательный результат, что подтвердило достижение полной ремиссии. У 6 пациентов по данным КТ имелись остаточные очаги, у 3 из них промежуточные ПЭТ-сканы были положительными. Биопсия положительного по данным ПЭТ очага в нижней челюсти у 1 из этих больных показала наличие воспалительного процесса с некротическими массами без признаков лимфомы. У другого больного обнаружен ПЭТ-положительный очаг в области одной из почек, персистировавший как при промежуточной, так и окончательной оценке, а также через 3 мес. наблюдения. В результате проведенной нефрэктомии выявлен почечноклеточный рак. Еще 4 пациента наблюдались (медиана 24 мес.) без морфологической верификации ПЭТ-положительных очагов поражения. Признаков прогрессирования лимфомы в период наблюдения не зафиксировано. У 1 больного ДВКЛ стадии IIА/Е с поражением легкого ПЭТ, проведенная через 5 лет после лечения лимфомы, позволила обнаружить новый очаг в легком, морфологическое исследование которого показало наличие аденокарциномы [37].

Как следует из приведенной выше работы С.К. Нон и соавт. [37], вероятность получения при ПЭТ ложноположительных относительно опухоли результатов предполагает уточнение сомнительных данных с помощью других методов лучевой диагностики и биопсии [38].

Таким образом, тщательная интерпретация результата ПЭТ с последующей после завершения терапии ДВКЛ морфологической верификацией позволяет избежать избыточной терапии у части первичных больных ДВКЛ.

Существует также противоположная гипердиагностике возможность недооценки данных ПЭТ вследствие нарушения метаболизма глюкозы, обусловленного индивидуальными генетическими особенностями у части пациентов.

М. Broecker-Preuss и соавт. сопоставили результаты исследования полиморфизма в генах, ответственных за метаболизм глюкозы у 342 пациентов с ДВКЛ. Авторы показали, что соответствующие гены могут существенно снижать чувствительность ПЭТ как метода, следствием чего может быть сокращение времени до прогрессирования и ухудшение показателей ОВ у этой категории больных [39].

Немаловажным достоинством ПЭТ является и финансовый аспект. Применение ПЭТ позволяет существенно сократить стоимость стадирования у больных с лимфомами. Как показано в исследовании С.К. Нон и соавт., стоимость стадирования лимфом с применением ПЭТ, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ), оказалась почти в 2 раза меньше по сравнению со стоимостью стандартного обследования, включавшего в этой работе КТ органов по обе стороны диафрагмы, МРТ избранных областей, остеосцинтиграфию, сцинтиграфию с галлием, лапаротомию и лимфангиографию [40].

Накопленные знания о преимуществах ПЭТ привели к тому, что с начала 2000-х годов ПЭТ-КТ стала занимать ведущее место в стадировании ДВКЛ.

Регистрация уровня метаболизма глюкозы во взаимосвязи с анатомическими структурами, обеспечиваемой КТ, позволяет получать совмещенную картину анатомо-функциональных данных.

Первые исследования, в которых оценивалось стадирование ДВКЛ по результатам только КТ и с применением ПЭТ-КТ, показали, что ПЭТ-КТ позволяет повысить стадию заболевания у 5–15 % пациентов, в то время как понижение стадии встречается крайне редко [41]. В исследовании Р. Ranaani и соавт., посвященном эффективности стадирования, использование ПЭТ-КТ привело к повышению стадии в 31 % случаев, а изменение тактики лечения — у 17 (25 %) из 68 больных лимфомами. Снижение стадии коснулось только 1 % пациентов [42].

ПЭТ позволяет обнаруживать дополнительные по отношению к КТ опухолевые очаги. Это может повлиять на принятие решения относительно необходимости проведения терапии, направленной на предупреждение распространения лимфомы, например, в ЦНС [43].

## ПЭТ-КТ И РАЗРАБОТКА ПРИНЦИПОВ РИСК-АДАПТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

В отличие от системы стадирования лимфом, принятой в 1971 г. в Ann Arbor [44], позволяющей иметь весьма условное представление о размере опухолевой массы, ПЭТ-КТ в этом отношении предоставляет значительно большие возможности. Общий объем

опухоли определяется на основании количественной оценки метаболически активной ткани, выражающейся в метаболическом объеме злокачественного новообразования или суммарной гликолитической активности всех опухолевых очагов.

В 2009 г. международная рабочая группа, собравшаяся во французском городе Deauville, утвердила критерии для интерпретации данных ПЭТ-КТ у больных лимфомами, что позволило разрабатывать программы риск-адаптированной терапии на основе результатов промежуточной ПЭТ-КТ [45]. В 2011 г. в рамках Международной конференции по злокачественным лимфомам были утверждены рекомендации по применению ПЭТ-КТ при стадировании, промежуточном контроле эффективности химиотерапии и для оценки эффективности лечения лимфом [46].

Возможности базовой ПЭТ имеют большое значение для выбора тактики лечения на основе прогнозирования его результата.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОБЪЕМ ОПУХОЛИ И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПЭТ-КТ

Большинство прогностических факторов при лимфомах коррелирует с общим объемом опухоли или опосредованно отражает его. Это было продемонстрировано при лимфоме Ходжкина около 30 лет назад полуколичественным методом определения числа вовлеченных лимфатических зон и размера их поражения. Было показано, что объем опухолевой массы является наиболее важным фактором прогноза. При этом многофакторный анализ продемонстрировал, что по сравнению с объемом опухолевой массы большинство других прогностических факторов теряет свою значимость.

Объем опухолевой массы имеет важное прогностическое значение при ДВКЛ [47–50]. При ПЭТ-КТ объем опухолевой массы практически идентичен метаболическому объему опухоли, что делает последний важнейшим прогностическим инструментом.

Крупнейшим исследованием прогностической ценности метаболического объема опухоли стала работа L. Kostakoglu и соавт., в которую было включено 1418 первичных больных ДВКЛ. В ходе исследования установлено, что исходный метаболический объем опухоли влияет как на ВБП, так и ОВ [51].

В ретроспективных исследованиях показано, что большой метаболический объем опухоли и высокий уровень гликолиза в ней связаны с худшей ВБП и ОВ [52–55]. В противоположность этому низкий метаболический объем опухоли коррелирует с более лучшим прогнозом (3-летняя ВБП 77 и 48 %, ОВ 92 и 56 % соответственно), даже если лечение больных с высоким метаболическим объемом было эскалировано с учетом результатов промежуточной ПЭТ-КТ [56].

L. Ceriani и соавт. показали, что метаболический объем опухоли при ДВКЛ служит самостоятельным прогностическим фактором в отношении как ВБП, так и ОВ. В то же время уровень гликолитической активности в опухоли такую способность не продемонстрировал [57]. Более того, метаболический объем опухоли коррелирует с фармакокинетикой ритуксимаба в

обратной зависимости. Рост метаболического объема опухоли сопряжен с уменьшением концентрации ритуксимаба в крови, что может послужить причиной снижения эффективности препарата [58].

Таким образом, поскольку метаболический объем опухоли и уровень гликолиза в ней обладают практически одинаковой информативностью, для оценки опухолевой массы чаще используется только метаболический объем опухоли.

Метаболический объем опухоли может служить хорошей основой для дальнейшего совершенствования систем стратификации пациентов. В настоящее время проводится множество клинических исследований, посвященных разработке новых инструментов стратификации больных ДВКЛ [46].

Согласно результатам работы J.J. Eertink и соавт., совмещение исходных радиологических данных с параметрами IPI позволяет более достоверно прогнозировать эффективность терапии первой линии при ДВКЛ. В качестве радиологических параметров авторы использовали базовый метаболический объем опухоли, максимальное значение уровня метаболизма, наибольшее расстояние между самым крупным и более мелкими очагами поражения [59]. К такому же выводу пришли S.K. Yim и соавт., оценившие возможность сочетания базового IPI и данных промежуточной ПЭТ-КТ у 220 первичных больных ДВКЛ [60].

Наиболее вескими оказались выводы кооперированного исследования C. Thieblemont и соавт., в котором использовались данные обследования 2174 первичных больных ДВКЛ. Выделенные авторами три категории риска убедительно коррелировали с результатами лечения. Комбинация большого метаболического объема ( $\geq 220 \text{ см}^3$ ) со статусом по ECOG  $\geq 2$  баллов позволила идентифицировать группу больных с наиболее агрессивным вариантом течения ДВКЛ [61].

В свою очередь, M.G. Mikhaeel и соавт. в когорте из 147 больных ДВКЛ показали, что в качестве эффективного прогностического инструмента может использоваться совокупность базового метаболического объема и результата промежуточной ПЭТ-КТ [62].

Метаболический объем опухоли во взаимосвязи с молекулярным профилем ДВКЛ также может способствовать повышению прогностической ценности ПЭТ-КТ [63].

A.-S. Cottreau и соавт. проверили прогностический потенциал максимального расстояния между очагами поражения, зарегистрированными при ПЭТ-КТ. Авторы по результату ПЭТ-КТ у 290 первичных больных ДВКЛ обнаружили обратную зависимость между показателями ВБП/ОВ и максимальным расстоянием между очагами повышенного уровня гликолиза независимо от метаболического объема опухоли. Объединение этих двух характеристик повышает прогностический потенциал ПЭТ-КТ [64].

Несмотря на полученные обширные сведения относительно прогностической значимости метаболического объема опухоли, этот показатель до настоящего времени не внедрен в клиническую практику. Сложности связаны с невозможностью стандартизации технических аспектов определения метаболического объема опухоли.

Это обстоятельство отражено в систематическом обзоре, выполненном R. Froot и соавт., в результате которого были выявлены существенные недостатки в системах подсчета метаболического объема опухоли. Авторы проанализировали 31 клиническое исследование, в котором в качестве одного из элементов базового обследования больных ДВКЛ использовался метаболический объем опухоли. Большинство исследований оказалось ретроспективными, гетерогенными по методологии и статистически неубедительными [65].

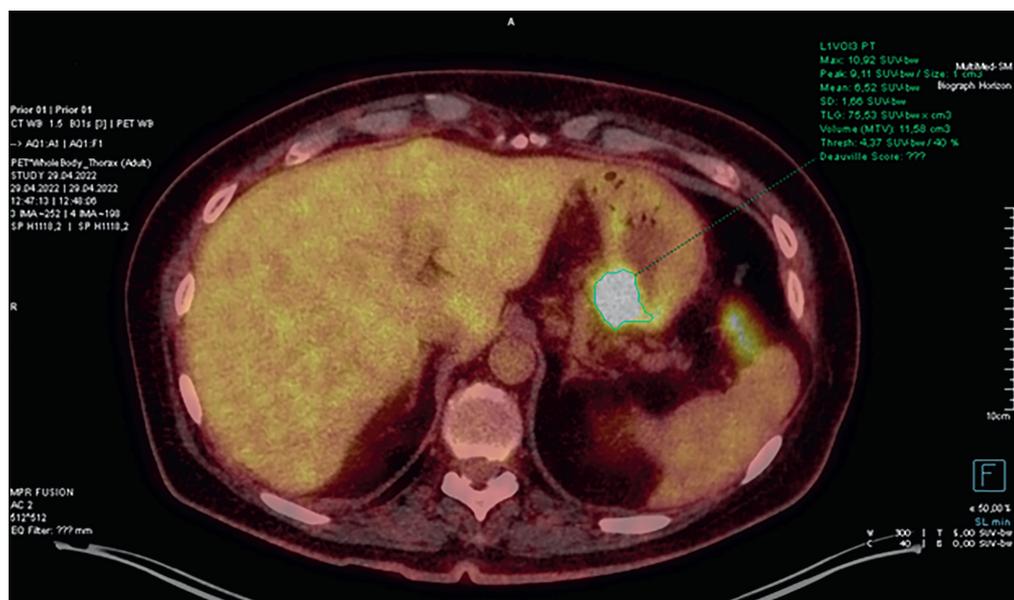
## ПЭТ-КТ И КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДВКЛ

Роль ПЭТ-КТ в контроле эффективности проводимой терапии при ДВКЛ трудно переоценить. Результаты промежуточной ПЭТ-КТ (пПЭТ-КТ) могут служить основанием для коррекции программы иммунохимиотерапии: эскалации либо деэскалации (рис. 1 и 2) [66–68].

На рис. 1 в стенке кардиального отдела желудка по малой кривизне определяется образование размером до 23 × 15 мм с повышенной фиксацией фтордезоксиглюкозы (ФДГ) (SUVmax = 10,92). В сравнении с предыдущим исследованием на рис. 2 отмечается положительная динамика SUVmax = 2,61 без фиксации ФДГ. Промежуточная ПЭТ-КТ при ДВКЛ имеет важное прогностическое значение независимо от результатов исследования (отрицательного или положительного) [69–71].

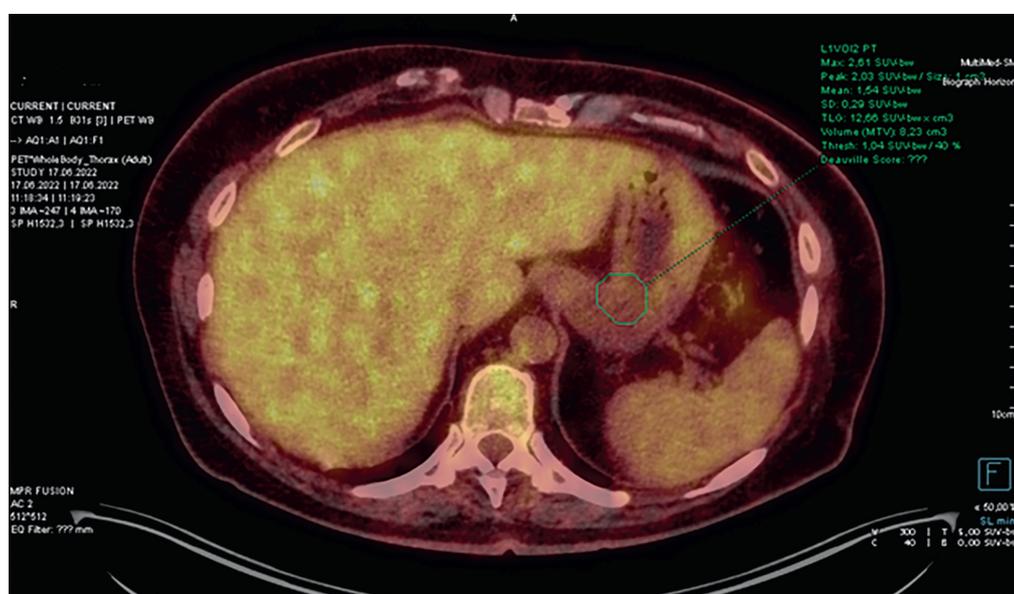
У больных ДВКЛ с уровнем ответа на противоопухолевое лечение 4–5 баллов по шкале Deauville показатели ВВП и ОВ хуже, чем у больных с ответом 1–3 балла [72–74].

Одним из первых сообщений о применении пПЭТ-КТ была работа С.Н. Moskowitz и соавт. [75]. В исследовании участвовало 97 первичных больных с распространенными стадиями ДВКЛ. Промежуточная ПЭТ-КТ проводилась после 4 циклов индукционной иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-14. При отрицательных данных пПЭТ-КТ больные получали 3 цикла консолидирующей терапии по схеме R-ICE.



**Рис. 1.** ПЭТ-КТ, выполненная до начала иммунохимиотерапии у пациента с ДВКЛ

**Fig. 1.** PET/CT in a DLBCL patient prior to immunochemotherapy



**Рис. 2.** Промежуточная ПЭТ-КТ, выполненная после 2 циклов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP у пациента с ДВКЛ

**Fig. 2.** Interim PET/CT in a DLBCL patient after 2 R-CHOP immunochemotherapy cycles

При положительном результате пПЭТ-КТ выполнялась биопсия. При отсутствии опухоли в биоптате следовали 3 цикла R-ICE, а при наличии — 3 цикла R-ICE с последующей высокодозной химиотерапией и поддержкой аутологичными ГСК. При медиане наблюдения 44 мес. ВВП составила 79 %, ОВ — 90 %. Из 59 больных с отрицательным результатом пПЭТ-КТ 51 оставался под наблюдением в ремиссии без признаков прогрессирования болезни. Из 38 больных с положительными данными пПЭТ-КТ при исследовании биоптатов ДВКЛ подтверждена только у 5 из них. Таким образом, доля ложноположительных пПЭТ-КТ составила 81 % [75].

В систематический обзор и метаанализ, проведенный С.N. Burggraaff и соавт. с целью оценить влияние пПЭТ-КТ на ВВП у больных ДВКЛ, было отобрано 19 исследований, результаты которых опубликованы до 2017 г. и включали суммарно 2366 пациентов. Неблагоприятное прогностическое значение пПЭТ-КТ в отношении ВВП чаще всего превышало 80 %. При этом разброс значений чувствительности, специфичности и прогностически благоприятного значения был существенно большим по сравнению с неблагоприятным прогнозом (33–87, 49–94 и 20–74 % соответственно) [76].

Ряд исследований был посвящен поиску оптимального времени выполнения пПЭТ-КТ в системе базовой терапии у больных ДВКЛ.

Доля больных ДВКЛ с положительными результатами пПЭТ-КТ после 1-го цикла R-CHOP составила 53 % [73], в то время как после 2 циклов она уменьшалась до 35–46 % [66, 71, 77, 78]. Полученные данные послужили основанием для проведения дальнейших исследований по оценке эффективности пПЭТ-КТ после 2 и более циклов индукционной терапии.

J.J. Eertink и соавт. провели крупный метаанализ данных 9 клинических исследований, включавших суммарно 1692 больных ДВКЛ. Индукционная терапия у всех больных проводилась по схеме R-CHOP. В результате метаанализа установлено, что оптимальным временем для выполнения пПЭТ-КТ служит интервал после 2-го цикла индукционной терапии. С целью определить больных с неэффективной терапией (5 баллов по Deauville или уменьшения SUVmax < 70 %) целесообразно провести пПЭТ-КТ после 4 циклов индукционной терапии [79].

Крупнейшим проспективным рандомизированным исследованием роли пПЭТ-КТ признается PETAL, в котором участвовало 862 больных с агрессивными лимфомами, 609 из которых имели ДВКЛ [71]. После первых 2 циклов R-CHOP проводилась пПЭТ-КТ, на основании результатов которой пациенты рандомизировались в группы. При констатации положительного ответа по пПЭТ-КТ пациентам проводилось еще 4 цикла R-CHOP с двумя дополнительными инфузиями ритуксимаба или без него. При отсутствии или недостаточном эффекте после 2 циклов базовой терапии проводилось еще 6 циклов R-CHOP либо назначалась интенсифицированная блоковая терапия по схемам, разработанным для лимфомы Беркитта. Отсутствие ответа на базовую терапию по данным пПЭТ-КТ зафиксировано у 108 (12 %) больных. Отрицательный результат пПЭТ-КТ был получен у 754

(88 %) пациентов. В итоге проведенного исследования авторы констатировали важную роль пПЭТ-КТ в качестве инструмента прогнозирования эффективности лечения в целом у больных с агрессивными лимфомами, получавшими терапию по схеме R-CHOP. Кроме того, авторы подтвердили, что дополнительные введения ритуксимаба нецелесообразны [71].

Неэффективность дополнительных введений ритуксимаба была доказана как в более ранних, так и в более поздних исследованиях [79, 80].

Общепризнанным является применение ПЭТ-КТ также по окончании всей программы противоопухолевого лечения больных ДВКЛ [81–89]. Согласно клиническим рекомендациям, проведение ПЭТ-КТ по завершении всей программы противоопухолевого лечения целесообразно не менее чем через 3 нед. после химиотерапии и 8–12 нед. после лучевой терапии. Такой подход обеспечивает снижение доли ложноположительных результатов ПЭТ-КТ [82].

В отличие от пПЭТ-КТ конечная ПЭТ-КТ (кПЭТ-КТ) служит более достоверным индикатором ВВП и ОВ [90–94]. Первостепенное значение имеет ВВП, т. к. от нее непосредственно зависит ОВ [95]. Авторы этого, одного из крупнейших исследований отдаленных результатов лечения больных ДВКЛ использовали базу данных SEAL (The Surrogate Endpoint for Aggressive Lymphoma). Группа SEAL представляет собой международное содружество гематологов, онкологов, гематопатологов, специалистов по статистическому анализу и исследователей. Она была сформирована в 2018 г. для составления базы индивидуальных метаданных больных ДВКЛ. Методика отбора пациентов описана в работе D.J. Sargent и соавт. [96]. Приведение собранных сведений к единой форме осуществлялось центром статистики по данным SEAL в клинике Мейо (США).

В исследование M.J. Maurer и соавт. включено 5853 больных ДВКЛ из базы данных SEAL, получавших терапию по схеме R-CHOP [95]. Итоги этой работы убедительно свидетельствуют о том, что результаты терапии больных ДВКЛ, оцененные в течение первых 24 мес. после ее завершения, можно признать надежным, хотя и суррогатным, индикатором долгосрочной выживаемости [95].

Прогностическая ценность кПЭТ-КТ довольно высокая. У больных ДВКЛ с отрицательным результатом кПЭТ-КТ 2-летние бессобытийная выживаемость и ВВП, по данным разных авторов, составляют 76–97 % [66, 77, 78, 97–100]. В литературе продолжает обсуждаться вопрос о роли кПЭТ-КТ в принятии решения относительно целесообразности проведения консолидирующей лучевой терапии у больных ДВКЛ. Безусловно, этот вопрос может рассматриваться лишь при отрицательных результатах кПЭТ-КТ после иммунохимиотерапии.

Роль ПЭТ-КТ в мониторинге больных ДВКЛ после полного завершения программного противоопухолевого лечения очевидна. В течение долгого времени существовало общее мнение, согласно которому раннее выявление рецидивов и/или признаков прогрессирования ДВКЛ при минимальном размере опухолевых поражений способствует достижению лучших результатов терапии. Однако практика

показывает, что, во-первых, большинство случаев рецидивов/прогрессирования регистрируется при появлении клинических симптомов вне расписания контрольных ПЭТ-КТ. В посвященное этому вопросу большое проспективное исследование было включено 680 больных ДВКЛ из ресурсной базы MER (Molecular Epidemiology Resource) Университета Айовы (США), специализированной программы по исследованию лимфом клиники Мейо (США), а также Центра по изучению рака им. Леона Берара в Лионе (Франция) [101]. Все больные получали иммунохимиотерапию на основе доксорубина (R-CHOP, R-CHOP-подобные). Ремиссия достигнута у 552 (81 %) пациентов, у 112 (20 %) из них развились рецидивы. Большинство рецидивов (64 %) было зарегистрировано вне расписания программы наблюдения. При заранее запланированных ПЭТ-КТ рецидивы до появления клинических симптомов ДВКЛ диагностированы только у 9 (1,6 %) из 552 больных [101]. Разумеется, что в такой ситуации у авторов были все основания считать проведение ПЭТ-КТ в процессе наблюдения нецелесообразным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на все достижения по широкому внедрению ПЭТ-КТ в систему лечения больных ДВКЛ, все еще не нашли окончательного решения вопросы, связанные с возможностью дальнейшего повышения прогностической роли исходной (до лечения), промежуточной (в процессе лечения) и конечной (по завершении лечения) ПЭТ-КТ. Кроме того, остается нерешенным вопрос о целесообразности использования данного метода лучевой диагностики в долгосрочном мониторинге у этой категории пациентов после полного завершения программного противоопухолевого лечения. В качестве новых прогностических параметров, активно обсуждаемых в настоящее время, могут выступать высокий метаболический объем опухоли на этапе первичной диагностики ДВКЛ, а также скорость наступления полного метаболического ответа в процессе противоопухолевого лечения. Следует отметить, что указанные параметры апробированы и эффективно используются при другой злокачественной лимфоидной опухоли, а именно классической лимфоме Ходжкина.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** А.А. Вовченко, А.А. Даниленко, Н.А. Фалалеева.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** А.А. Вовченко.

**Анализ и интерпретация данных:** А.А. Вовченко.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** А.А. Вовченко, А.А. Даниленко, Н.А. Фалалеева.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
2. 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. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
3. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987–94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
4. 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(4):235–42. doi: 10.1056/NEJMoa011795.
5. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3121–7. doi: 10.1200/JCO.2005.05.1003.
6. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857–61. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.
7. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–11. doi: 10.1038/35000501.
8. Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood*. 2011;117(18):4836–43. doi: 10.1182/blood-2010-12-322362.
9. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2848–56. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2383.
10. Gu K, Weisenburger DD, Fu K, et al. Cell of origin fails to predict survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2012;30(3):143–9. doi: 10.1002/hon.1017.
11. Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2010;116(23):4916–25. doi: 10.1182/blood-2010-03-276766.
12. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396–407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445.
13. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TV, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275–82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
14. Horn H, Staiger AM, Vohringer M, et al. Diffuse large B-cell lymphomas of immunoblastic type are a major reservoir for MYC-IGH translocations. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(1):61–6. doi: 10.1097/PAS.0000000000000319.
15. Li M, Liu Y, Wang Y, et al. Anaplastic Variant of Diffuse Large B-cell Lymphoma Displays Intricate Genetic Alterations and Distinct Biological Features. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(10):1322–32. doi: 10.1097/PAS.0000000000000836.
16. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
17. Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK, et al. Whole-body positron emission tomography: Part I. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med*. 1992;33(6):1191–9.
18. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, et al. Cancer detection with whole-body PET using 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17(4):582–9. doi: 10.1097/00004728-199307000-00012.
19. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, et al. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clin*. 2014;9(4):355–70. doi: 10.1016/j.cpet.2014.07.006.
20. Paul R. Comparison of fluorine-18–2-fluorodeoxyglucose and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med*. 1987;28(3):288–92.
21. Newman JS, Francis IR, Kaminski MR, Wahl RL. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. *Radiology*. 1994;190(1):111–6. doi: 10.1148/radiology.190.1.8259386.
22. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer*. 2001;91(5):889–99.

23. Mylam KJ, Nielsen AL, Pedersen LM, Hutchings M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *PET Clin.* 2014;9(4):443–55. doi: 10.1016/j.cpet.2014.06.001.
24. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A meta-analysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer.* 2005;104(5):1066–74. doi: 10.1016/j.hoc.2016.07.003.
25. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging – do we need contrast-enhanced CT? *Radiology.* 2004;232(3):823–9. doi: 10.1148/radiol.2323030985.
26. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2006;91(4):482–9.
27. Elstrom RL, Leonard JP, Coleman M, et al. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;19(10):1770–3. doi: 10.1093/annonc/mdn282.
28. Pelosi E, Pregno P, Penna D, et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Radiol Med.* 2008;113(4):578–90. doi: 10.1007/s11547-008-0264-7.
29. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood.* 2013;122(1):61–7. doi: 10.1182/blood-2012-12-473389.
30. Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(3):565–74. doi: 10.1007/s00259-013-2623-4.
31. Adams HJ, Kwee TC, Fijnheer R, et al. Bone marrow 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography cannot replace bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2014;89(7):726–31. doi: 10.1002/ajh.23730.
32. Cerci JJ, Gyorke T, Fanti S, et al. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prognostic prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med.* 2014;55(10):1591–7. doi: 10.2967/jnumed.113.134486.
33. Hong J, Lee Y, Park Y, et al. Role of FDG-PET/CT in detecting lymphomatous bone marrow involvement in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2012;91(5):687–95. doi: 10.1007/s00277-011-1353-6.
34. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1452–7. doi: 10.1200/JCO.2010.33.3419.
35. Berthet L, Cochet A, Kanoun S, et al. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1244–50. doi: 10.2967/jnumed.112.114710.
36. Teagle AR, Barton H, Charles-Edwards E, et al. Use of FDG PET/CT in identification of bone marrow involvement in diffuse large B cell lymphoma and follicular lymphoma: comparison with iliac crest bone marrow biopsy. *Acta Radiol.* 2017;58(12):1476–84. doi: 10.1177/0284185117701305.
37. Han HS, Escalon MP, Hsiao B, et al. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens. *Ann Oncol.* 2009;20(2):309–18. doi: 10.1093/annonc/mdn629.
38. Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1998;9(10):1117–22. doi: 10.1023/a:1008486928190.
39. Broecker-Preuss M, Becher-Boveleth N, Muller SP, et al. Impact of germline polymorphisms in genes regulating glucose uptake on positron emission tomography findings and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: results from the PETAL trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148(10):2611–21. doi: 10.1007/s00432-021-03796-z.
40. Hoh CK, Gaspy J, Rosen P, et al. Whole-body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. *J Nucl Med.* 1997;38(3):343–8.
41. Fuertes S, Setoain X, Lopez-Guillermo A, et al. The value of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the staging of diffuse large B-cell lymphoma. *Med Clin (Barc).* 2007;129(18):688–93. doi: 10.1157/13112510.
42. Raanani P, Shasha Y, Perry C, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol.* 2006;17(1):117–22. doi: 10.1093/annonc/mdj024.
43. Tilly H, da Silva MG, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v116–25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
44. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860–1.
45. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(8):1257–60. doi: 10.1080/10428190903040048.
46. Barrington SF, Mikhaeel NG, 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;32(27):3048–58. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
47. Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, et al. Tumor burden assessment and its implication for a prognostic model in advanced diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1986;4(6):859–65. doi: 10.1200/JCO.1986.4.6.859.
48. Rivas-Delgado A, Nadeu F, Enjuanes A, et al. Mutational Landscape and Tumor Burden Assessed by Cell-free DNA in Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Population-Based Study. *Clin Cancer Res.* 2021;27(2):513–21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2558.
49. Locke FL, Rossi JM, Neelapu SS, et al. Tumor burden, inflammation, and product attributes determine outcomes of axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(19):4898–911. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002394.
50. Barrington SF, Meignan MJ. Time to Prepare for Risk Adaptation in Lymphoma by Standardizing Measurement of Metabolic Tumor Burden. *Nucl Med.* 2019;60(8):1096–102. doi: 10.2967/jnumed.119.227249.
51. Kostakoglu L, Martelli M, Sehn LH, et al. Baseline PET-derived metabolic tumor volume metrics predict progression-free and overall survival in DLBCL after first-line treatment: results from the phase 3 GOYA study. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):824. doi: 10.1182/blood.v130.suppl\_1.824.824.
52. Ilyas H, Mikhaeel NG, Dunn JT, et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):1142–54. doi: 10.1007/s00259-018-3953-z.
53. Vercellino L, Cottreau A, Casasnovas O, et al. High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood.* 2020;135(16):1396–405. doi: 10.1182/blood.2019003526.
54. Schmitz C, Huttmann A, Muller SP, et al. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: post-hoc analysis from the PETAL trial. *Eur J Cancer.* 2020;124:25–36. doi: 10.1016/j.ejca.2019.09.027.
55. Guzman Ortiz S, Mucientes Rasilla J, Vargas Nunez JA, et al. Evaluation of the prognostic value of different methods of calculating the tumour metabolic volume with 18F-FDG PET/CT, in patients with diffuse large cell B-cell lymphoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2020;39(6):340–6. doi: 10.1016/j.remnm.2020.06.007.
56. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(11):2017–22. doi: 10.1007/s00259-014-2822-7.
57. Ceriani L, Gritti G, Cascione L, et al. SAKK38/07 study: integration of baseline metabolic heterogeneity and metabolic tumor volume in DLBCL prognostic model. *Blood Adv.* 2020;4(6):1082–92. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001201.
58. Tout M, Casasnovas O, Meignan M, et al. Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report. *Blood.* 2017;129(19):2616–23. doi: 10.1182/blood-2016-10-744292.
59. Eertink JJ, van de Brug T, Wieggers SE, et al. 18F-FDG PET baseline radiomics features improve the prediction of treatment outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(3):932–42. doi: 10.1007/s00259-021-05480-3.
60. Yim SK, Yhim HY, Han YH, et al. Early risk stratification for diffuse large B-cell lymphoma integrating interim Deauville score and International Prognostic Index. *Ann Hematol.* 2019;98(12):2739–48. doi: 10.1007/s00277-019-03834-4.
61. Thieblemont C, Chartier L, Duhren U, et al. A tumor volume and performance status model to predict outcome before treatment in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(23):5995–6004. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006923.
62. Mikhaeel MG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(7):1209–19. doi: 10.1007/s00259-016-3315-7.
63. Cottreau AS, Lanic H, Mareschal S, et al. Molecular profile and FDG-PET/CT total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3801–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2825.
64. Cottreau A-S, Meignan M, Nioche C, et al. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT. *Ann Oncol.* 2021;32(3):404–11. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.019.
65. Froid R, Burton C, Tsoumpas C, et al. Baseline PET/CT imaging parameters for prediction of treatment outcome in Hodgkin and diffuse large B cell lymphoma: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(10):3198–220. doi: 10.1007/s00259-021-05233-2.
66. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol.* 2015;33(23):2523–9. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9846.
67. Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C, et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood.* 2017;130(11):1315–26. doi: 10.1182/blood-2017-02-766691.
68. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):3003–11. doi: 10.1200/JCO.20.00999.

69. El-Galaly TC, Villa D, Gormsen LC, et al. FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions. *J Intern Med*. 2018;284(4):358–76. doi: 10.1111/joim.12813.
70. Kim J, Song YS, Lee JS, et al. Risk stratification of diffuse large B-cell lymphoma with interim PET-CT based on different cutoff Deauville scores. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(2):340–7. doi: 10.1080/10428194.2017.1339877.
71. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, et al. Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL): a multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2024–34. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8093.
72. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(1):37–43. doi: 10.1182/blood-2010-12-327767.
73. Mylam KJ, Kostakoglu L, Hutchings M, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography after one cycle of chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of a Nordic/US intergroup study. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(7):2005–12. doi: 10.3109/10428194.2014.975800.
74. Hertzberg M, Gandhi MK, Trotman J, et al. Early treatment intensification with R-ICE and 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin)-BEAM stem cell transplantation in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients and positive interim PET after 4 cycles of R-CHOP-14. *Haematologica*. 2017;102(2):356–63. doi: 10.3324/haematol.2016.154039.
75. Moskowitz CH, 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(11):1896–903. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5942.
76. Burggraaff CN, de Jong A, Hoekstra OS, et al. Predictive value of interim positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):65–79. doi: 10.1007/s00259-018-4103-3.
77. Schoder H, Polley MC, Knopp MV, et al. Prognostic value of interim FDG-PET in diffuse large cell lymphoma: results from the CALGB 50303 Clinical Trial. *Blood*. 2020;135(25):2224–34. doi: 10.1182/blood.2019003277.
78. Mikhaeel NG, Cunningham D, Counsell N, et al. FDG-PET/CT after two cycles of R-CHOP in DLBCL predicts complete remission but has limited value in identifying patients with poor outcome — final result of a UK National Cancer Research Institute prospective study. *Br J Haematol*. 2021;192(3):504–13. doi: 10.1111/bjh.16875.
79. Eertink JJ, Burggraaff CN, Heymans MW, et al. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients. *Blood Adv*. 2021;5(9):2375–84. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004467.
80. Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). *Br J Haematol*. 2015;170(1):56–65. doi: 10.1111/bjh.13389.
81. Pardo E, Coronado M, Martin A, et al. Intensification treatment based on early FDG-PET in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a phase II GELTAMO trial. *Br J Haematol*. 2014;167(3):327–36. doi: 10.1111/bjh.13036.
82. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579–86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
83. 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):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
84. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4652–61. doi: 10.1200/JCO.2005.01.891.
85. Juweid ME, Cheson BD. Role of positron emission tomography in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4577–80. doi: 10.1200/JCO.2005.01.904.
86. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med*. 2006;354(5):496–507. doi: 10.1056/NEJMra050276.
87. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, 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(5):571–8. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2305.
88. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110(10):3507–16. doi: 10.1182/blood-2007-06-097238.
89. Juweid ME. 18F-FDG PET as a routine test for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: where is the evidence? *J Nucl Med*. 2008;49(1):9–12. doi: 10.2967/jnumed.107.046292.
90. Manohar K, Mittal BR, Raja S, et al. Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):714–9. doi: 10.3109/10428194.2012.717693.
91. Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012;119(9):2066–73. doi: 10.1182/blood-2011-06-359943.
92. Adams HJ, de Klerk JM, Fijnheer R, et al. Residual anatomical disease in diffuse large B-cell lymphoma patients with FDG-PET-based complete response after first-line R-CHOP therapy: does it have any prognostic value? *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39(5):810–5. doi: 10.1097/RCT.0000000000000270.
93. Bishton MJ, Hughes S, Richardson F, et al. Delineating outcomes of patients with diffuse large B cell lymphoma using the National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index and positron emission tomography-defined remission status; a population-based analysis. *Br J Haematol*. 2016;172(2):246–54. doi: 10.1111/bjh.13831.
94. Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, et al. Analysis of prognostic value of complete response by PETCT and further stratification by clinical and biological markers in DLBCL patients. *Med Oncol*. 2017;34(2):29. doi: 10.1007/s12032-017-0885-6.
95. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1822–7. doi: 10.1093/annonc/mdy203.
96. Sargent DJ, Shi Q, Flowers CR, et al. The Search for Surrogate Endpoints in Trials in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Surrogate Endpoints for Aggressive Lymphoma Project. *Oncologist*. 2017;22(12):1415–8. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0177.
97. Micallef IN, Maurer MJ, Wiseman GA, et al. Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4053–61. doi: 10.1182/blood-2011-02-336990.
98. Cox MC, Ambrogi V, Lanni V, et al. Use of interim [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography is not justified in diffuse large B-cell lymphoma during first-line immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(2):263–9. doi: 10.3109/10428194.2011.614704.
99. Gonzalez-Barca E, Canales M, Cortes M, et al. Predictive value of interim 18F-FDG-PET/CT for event free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma homogeneously treated in a phase II trial with six cycles of R-CHOP-14 plus pegfilgrastim as first-line treatment. *Nucl Med Commun*. 2013;34(10):946–52. doi: 10.1097/MNM.0b013e328363c695.
100. Carr R, Fanti S, Paez D, et al. Prospective international cohort study demonstrates inability of interim PET to predict treatment failure in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med*. 2014;55(12):1936–44. doi: 10.2967/jnumed.114.145326.
101. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3506–12. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7561.