

ОБЗОРЫ

REVIEWS

ПЭТ-КТ при гематологических злокачественных опухолях: что достигнуто и к чему стремиться

PET/CT in Hematological Malignancies: What Has Been Achieved and What Remains to Be Done

А.С. Субботин, А.И. Пронин, Т.М. Гелиашвили, П.Е. Тулин, Т.С. Басова, Б.М. Хакулова, Г.С. Тумян, А.А. Семенова

AS Subbotin, AI Pronin, TM Geliashvili, PE Tulin, TS Basova, BM Khakulova, GS Tumyan, AA Semenova

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

ПЭТ-КТ стала неотъемлемым элементом ведения пациентов с большинством гематологических злокачественных опухолей. Метод обеспечивает эффективное стадирование заболевания, отражает состояние опухолевой ткани в процессе и после завершения лечения, позволяет исключить или подтвердить рецидив опухоли. Однако на современном этапе своего развития ПЭТ-КТ как перспективное диагностическое направление обладает гораздо большими возможностями, значимыми для клинических специалистов. ПЭТ-КТ позволяет заменить другие методы визуализации, стратифицировать пациентов на прогностические группы, применяется для навигации по клиническим решениям, касающимся терапии и т. д. Перечисленные направления формируются и развиваются чрезвычайно быстро и не могут быть в полной мере охвачены в одном обзоре. Цель данной работы заключается в освещении основных возможностей и перспективных направлений развития ПЭТ-КТ с потенциальной клинической значимостью.

PET/CT has become an indispensable technique in the management of patients with most hematological malignancies. This method provides effective staging of the disease, reflects the state of tumor tissue both during and after treatment, and gives the basis to rule-out or -in a tumor relapse. At the present stage of its development, however, PET/CT being a promising diagnostic technique implies a greater potential for clinical professionals. PET/CT can replace other imaging techniques, it can be used for prognostic stratification of patients as well as for treatment-related and other kinds of decision-making navigation. These tendencies take shape and develop very quickly, which makes it impossible to cover all of them in a single review. The aim of the present paper is to dwell on the key opportunities and promising areas of PET/CT development with regard to its potential clinical significance.

Ключевые слова: ПЭТ-КТ, радиофармпрепарат, лимфома, множественная миелома, тераностика, иммуно-ПЭТ.

Keywords: PET/CT, radiopharmaceutical, lymphoma, multiple myeloma, theranostics, immuno-PET.

Получено: 4 октября 2023 г.

Received: October 4, 2023

Принято в печать: 15 марта 2024 г.

Accepted: March 15, 2024

Для переписки: Алексей Сергеевич Субботин, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; e-mail: a.subbotin@ronc.ru

For correspondence: Aleksei Sergeevich Subbotin, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: a.subbotin@ronc.ru

Для цитирования: Субботин А.С., Пронин А.И., Гелиашвили Т.М. и др. ПЭТ-КТ при гематологических злокачественных опухолях: что достигнуто и к чему стремиться. Клиническая онкогематология. 2024;17(2):109–28.

For citation: Subbotin AS, Pronin AI, Geliashvili TM, et al. PET/CT in Hematological Malignancies: What Has Been Achieved and What Remains to Be Done. Clinical oncohematology. 2024;17(2):109–28. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-109-128

DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-109-128

ВВЕДЕНИЕ

Изучение лимфом началось с работы Томаса Ходжкина, представленной им в 1832 г. Точку отсчета истории позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) сложно выбрать, поскольку появление этого метода диагностики — результат каскада важнейших открытий, которые привели к получению первых ПЭТ-изображений головного мозга с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) 16 августа 1976 г. в Филадельфии (США). Одна из наиболее ранних публикаций, посвященных роли ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при лимфомах, относится к 1987 г.; в ней сравниваются возможности ПЭТ и сцинтиграфии с ^{67}Ga -галлия цитратом [1]. Таким образом, история визуализации лимфом с помощью ПЭТ насчитывает более 35 лет, за это время ПЭТ стала во многом незаменимым методом диагностики в данной сфере.

Цель настоящей работы заключается в кратком обзоре возможностей и преимуществ, которыми обладает позитронно-эмиссионная томография, со-

вмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), в визуализации опухолевых заболеваний системы крови на современном этапе и основных направлений развития этого метода.

СТАДИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

ПЭТ-КТ является методом гибридной визуализации, предоставляющим комплексную информацию об анатомических и функциональных изменениях в организме. За счет этого достигается ее высокая чувствительность и специфичность. Это преимущество гибридной визуализации реализуется в т. ч. при оценке распространенности опухолевого процесса, которая может значительно влиять на тактику ведения пациента. В свое время КТ вытеснила «стадирующую лапаротомию» из перечня диагностических процедур при лимфомах. Широкое распространение ПЭТ-КТ в целом оказало существенное влияние на диагностический алгоритм при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях.

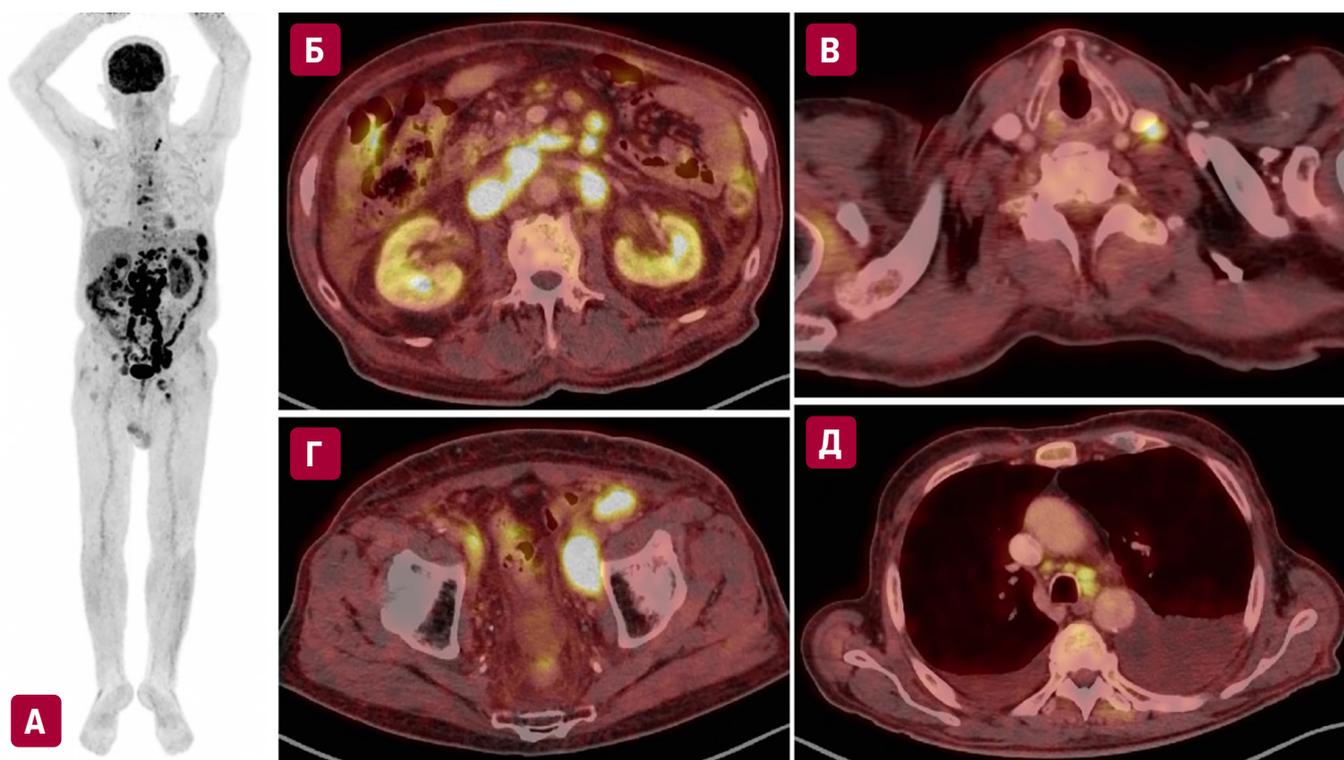


Рис. 1. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением лимфатических узлов ниже диафрагмы (брюшной полости, забрюшинных, подвздошных) до начала противоопухолевой терапии. (А) На трехмерном MIP-изображении определяются очаги повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы. На аксиальных срезах ПЭТ-КТ-изображений визуализируются увеличенные (Б) лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 18,5, размером до 57 × 27 мм и (Г) наружные подвздошные лимфатические узлы слева с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 10,11, размером до 42 × 26 мм, а также лимфатические узлы менее 10 мм в диаметре (В) в левой надключичной области с повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 6,49, размером до 10 × 8 мм и (Д) в средостении с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 6,68, размером до 15 × 8 мм. Выявление поражения дополнительных групп лимфатических узлов в данном наблюдении изменяет стадию заболевания

Fig. 1. Diffuse large B-cell lymphoma with lymph node lesions below the diaphragm (abdominal, retroperitoneal, and iliac nodes), prior to chemotherapy. (A) Three-dimensional MIP image with increased ^{18}F -FDG uptake in lymph nodes on both sides of the diaphragm. The axial PET/CT sections showing enlarged (B) lymph nodes in abdominal and retroperitoneal cavities with ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 18.5, size up to 57 × 27 mm and (Г) external iliac lymph nodes on the left with ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 10.11, size up to 42 × 26 mm, as well as lymph nodes < 10 mm in diameter (В) in the left supraclavicular area with increased ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 6.49, size up to 10 × 8 mm and (Д) mediastinum with ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 6.68, size up to 15 × 8 mm. The lesions identified in additional groups of lymph nodes in this case gives ground for reconsidering the stage of the disease

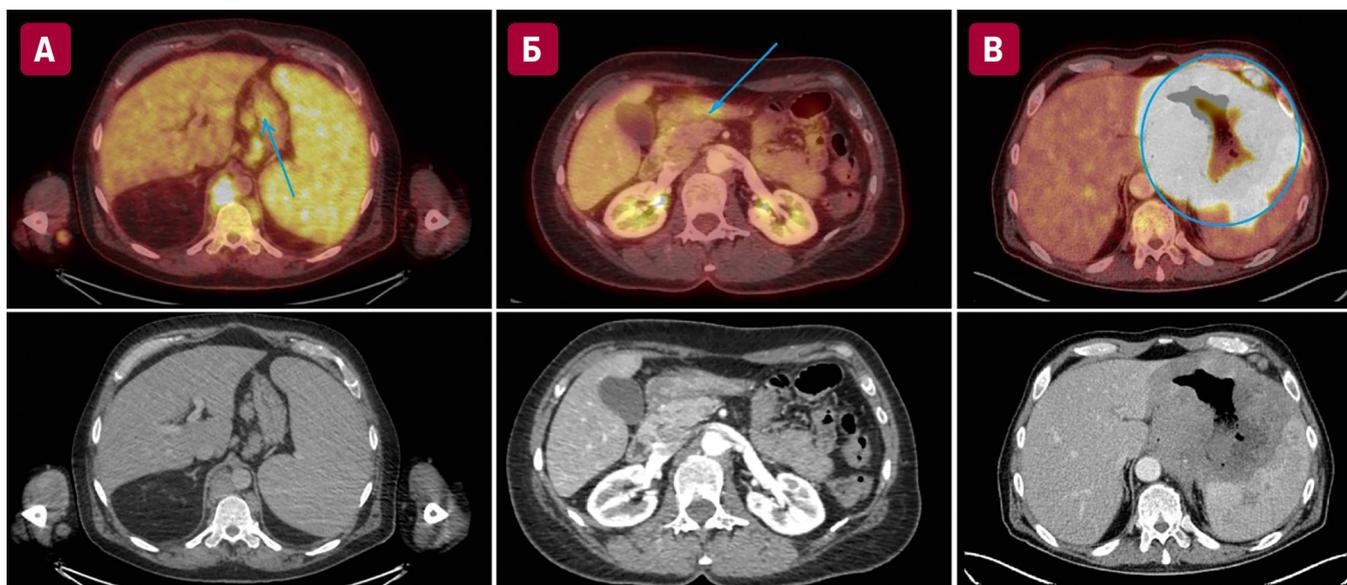


Рис. 2. Поражение желудка при различных вариантах неходжкинских лимфом:

А — лимфома из клеток мантии, бластоидный вариант, до начала противоопухолевой терапии. В стенках желудка неравномерное накопление ^{18}F -ФДГ с наличием участков относительного повышения накопления РФП до SUVmax-bw 4,27, сопутствующие объемные изменения желудочной стенки не определяются; **Б** — MALT-лимфома с поражением желудка до начала противоопухолевой терапии. В стенках пилорического отдела желудка определяются трудно различимые участки утолщения желудочной стенки с относительно повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 4,14; **В** — диффузная В-крупноклеточная лимфома желудка до начала противоопухолевой терапии. В резко утолщенных до 65 мм стенках всех отделов желудка отмечается крайне высокий уровень накопления ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 39,98, стенки желудка тесно прилегают к окружающим органам без четких границ, просвет желудка зияет

Fig. 2. Stomach lesions in different non-Hodgkin lymphoma variants:

A — mantle cell lymphoma, blastoid variant, prior to chemotherapy. Gastric walls with nonuniform ^{18}F -FDG uptake, some areas with relative radiopharmaceutical uptake increase up to SUVmax-bw = 4.27, no associated changes in the volume of gastric walls; **B** — MALT-lymphoma with stomach lesion, prior to chemotherapy. The gastropyloric area with hardly identifiable gastric wall thickening with relative increase of ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 4.14; **B** — diffuse large B-cell gastric lymphoma, prior to chemotherapy. All gastric walls are drastically thickened up to 65 mm and show extremely high ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 39.98, gastric walls are adjacent to the surrounding organs without showing distinct boundaries, the gastric lumen is gaping

Изменение стадии заболевания

ПЭТ-КТ позволяет выявлять большее количество опухолевых очагов в сравнении с методами анатомической визуализации (КТ и МРТ). Это достигается прежде всего за счет определения поражения лимфатических узлов размером до 15 мм (рис. 1), внутренних органов со сложной для оценки анатомией, например ЖКТ (рис. 2), костного мозга и опухолевой инфильтрации паренхиматозных органов до появления структурных изменений в них. В то же время ПЭТ-КТ позволяет исключить опухолевое поражение увеличенных лимфатических узлов и анатомических отклонений в паренхиматозных органах при неопухолевых причинах подобных изменений. При впервые диагностированной классической лимфоме Ходжкина (кЛХ) по результатам ПЭТ-КТ стадия заболевания изменяется в сторону увеличения у 20 % пациентов, в сторону уменьшения — у 5 %, выбор первой линии лечения изменяется у 10–15 % больных [2–4].

Несмотря на превосходство ПЭТ-КТ над методами анатомической визуализации при неходжкинских лимфомах (НХЛ), роль более достоверного стадирования во многом зависит от гистологического типа и планируемого лечения. Например, фолликулярная лимфома (ФЛ), аналогично прочим индолентным лимфомам, характеризуется в т. ч. инкурабельностью. В то же время ФЛ может быть потенциально излечима при локализованных формах поражения, наблюдаемых

примерно в 15–20 % случаев при условии включения локорегионарного метода воздействия на опухоль в состав общего плана лечения. Такой подход позволяет достичь долгосрочной выживаемости, свободной от заболевания, у 30–40 % пациентов. Соответственно важнейшей задачей при планировании лечения у этой группы пациентов является подтверждение ограниченности опухолевого поражения. По данным ПЭТ-КТ стадия ФЛ повышается у 45–50 % пациентов с предположительно локализованными формами болезни [5–7]. При другом иммуноморфологическом варианте НХЛ — лимфоме из клеток мантии (мантийноклеточной лимфоме, МКЛ) — большинство пациентов ко времени постановки диагноза имеют III–IV стадию с часто отмечаемыми экстранодальными поражениями. Для МКЛ типично вовлечение ЖКТ, которое макроскопически определяется в 10 % случаев, микроскопически — в 92 % и сопровождается явными клиническими симптомами у 30 % больных.

Несмотря на высокую чувствительность, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявлять поражение ЖКТ при МКЛ лишь у 11–20 % пациентов, а также обладает лимитированными возможностями в обнаружении поражения костного мозга. Однако даже подтвержденное поражение ЖКТ или костного мозга по результатам ПЭТ-КТ редко изменяет стадию заболевания и лишь в отдельных случаях (< 4 %) оказывает влияние на тактику ведения пациентов. Следовательно, ши-

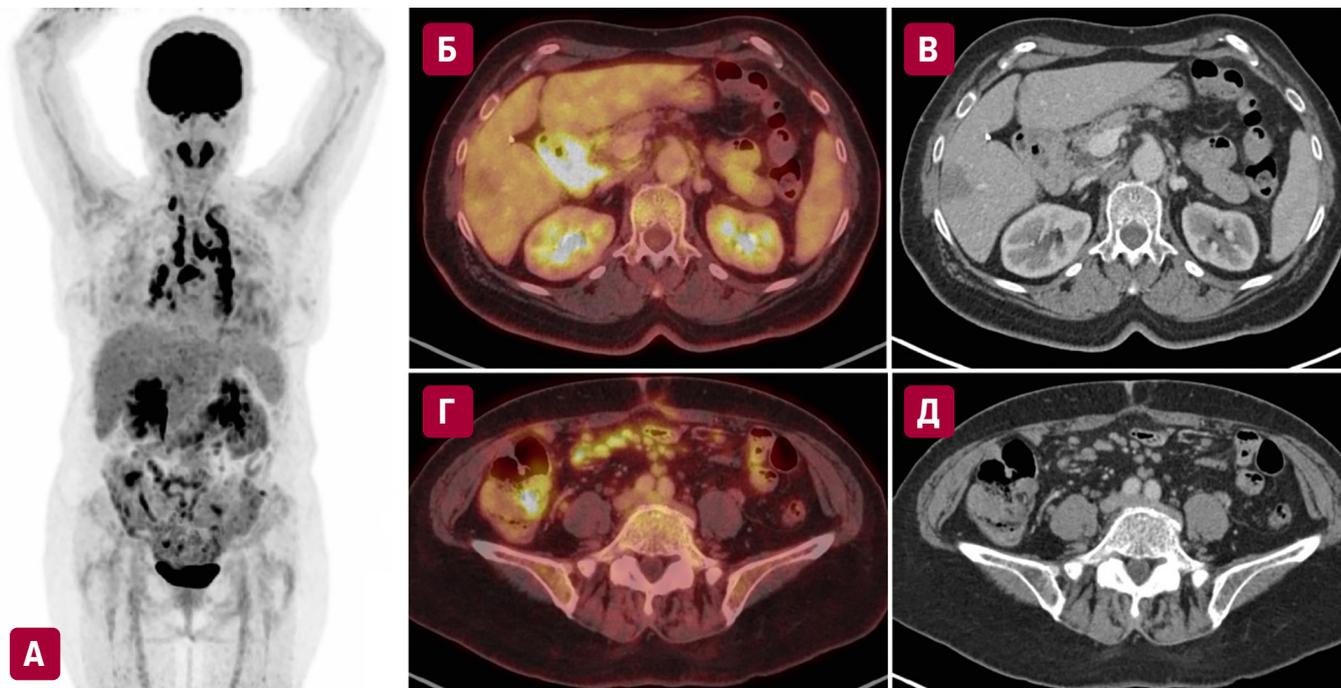


Рис. 3. Лимфома из клеток мантии. Первый рецидив спустя 2 года после завершения противоопухолевой терапии. ПЭТ-КТ выполнена впервые:

А — на трехмерном MIP-изображении определяется повышенное накопление ^{18}F -ФДГ во внутригрудных и внутрибрюшных лимфатических узлах; Б — аксиальный срез ПЭТ-КТ и (В) сопутствующий аксиальный срез КТ с внутривенным контрастным усилением. Определяется повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в неравномерно утолщенных до 10 мм стенках двенадцатиперстной кишки до $\text{SUV}_{\text{max-bw}} 10,16$, соответствующее вовлечению при НХЛ; Г — аксиальный срез ПЭТ-КТ и (Д) сопутствующий аксиальный срез КТ с внутривенным контрастным усилением. Определяется локально повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в стенке терминального отрезка подвздошной кишки вблизи илеоцекального клапана до $\text{SUV}_{\text{max-bw}} 9,55$ без выраженных сопутствующих объемных изменений кишечной стенки, расцененное как поражение при НХЛ (не было верифицировано). Кроме того, визуализируются мезентериальные лимфатические узлы с повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ до $\text{SUV}_{\text{max-bw}} 5,56$, размером до 12×11 мм, соответствующие опухолевому поражению

Fig. 3. Mantle cell lymphoma. The first relapse, 2 years after chemotherapy completion. PET/CT performed for the first time:

А — three-dimensional MIP image with increased ^{18}F -FDG uptake in intrathoracic and intraabdominal lymph nodes; Б — axial PET/CT section and (В) related axial CT section with intravenous contrast enhancement. Increased ^{18}F -FDG uptake in nonuniformly thickened (< 10 mm) duodenal walls up to $\text{SUV}_{\text{max-bw}} = 10.16$, associated with the involvement in NHL; Г — axial PET/CT section and (Д) related axial CT section with intravenous contrast enhancement. Locally increased ^{18}F -FDG uptake in the subiliac wall near the ileocecal valve up to $\text{SUV}_{\text{max-bw}} = 9.55$ without pronounced changes in the volume of bowel walls, regarded as a lesion in NHL (not verified). Besides, mesenteric lymph nodes with increased ^{18}F -FDG uptake up to $\text{SUV}_{\text{max-bw}} = 5.56$, size up to 12×11 mm are seen, which conform to the tumor lesion

рокое применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в стадировании МКЛ не может быть рекомендовано и оправдывается скорее для подтверждения ранних стадий заболевания (рис. 3) [8–12]. Аналогично, при нодальных Т-клеточных лимфомах (ТКЛ) дополнительные зоны опухолевого поражения по результатам ПЭТ-КТ выявляются у 50 % пациентов, но эти находки повышают стадию лишь у 5 % больных [13]. Основные сложности диагностики MALT-лимфом заключаются в склонности к поражению органов с высоким или вариабельным физиологическим накоплением ^{18}F -ФДГ (например, желудка и ткани орбиты) и сравнительно низким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани. Наиболее высокая чувствительность ПЭТ-КТ при стадировании MALT-лимфомы отмечается при нодальных поражениях и вовлечении легких. Применение ^{18}F -ФДГ ПЭТ-КТ при подозрении на указанные варианты поражения наиболее целесообразно [14].

Поражение костного мозга

Традиционно поражение костного мозга при гематологических злокачественных опухолях определяется по результатам исследования аспирата

(пункция) или трепанобиоптата (биопсия). Пункция и биопсия костного мозга — инвазивные процедуры, стандартные точки для получения материала находятся в крыльях подвздошных костей. Полученные таким образом образцы костного мозга позволяют выявить как диффузное, так и очаговое поражение при наличии локальных изменений в зоне забора материала. Однако отрицательный результат исследования биоптата костного мозга не исключает неоднородного его поражения, локализующегося за пределами области получения материала. ПЭТ-КТ обладает лимитированной чувствительностью в выявлении диффузной инфильтрации костного мозга, поскольку повышение накопления радиофармпрепарата (РФП) в костномозговой ткани может наблюдаться при ряде неопухолевых процессов, однако характеризуется высокой информативностью при очаговом поражении костного мозга. Наиболее высокая диагностическая ценность ПЭТ-КТ в установлении поражения костного мозга определена при кЛХ. Ключевой особенностью биологии кЛХ является формирование полиморфно-клеточных гранулем с немногочисленными опухолевыми клетками Березовского—Рид—Штернберга

и Ходжкина в обильном неопуховом микроокружении, состоящем преимущественно из клеток воспаления. Элементы микроокружения вырабатывают необходимые для поддержания жизнеспособности опухолевых клеток цитокины, которые при большом объеме опухолевой ткани оказывают системное влияние на организм пациента с появлением симптомов интоксикации («В-симптомов»).

Одним из последствий системного воздействия цитокинов, формируемых клетками микроокружения при ЛХ, является реактивное повышение накопления ^{18}F -ФДГ в селезенке и/или костном мозге, которое имеет диффузный характер. С другой стороны, необходимость формирования воспалительной гранулемы значительно осложняет диффузную инфильтрацию костного мозга при ЛХ. Соответственно диффузное равномерное повышение накопления ^{18}F -ФДГ при кЛХ служит маркером реактивного процесса. Напротив, очаговое повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в костном мозге указывает на опухолевое его поражение при кЛХ. В целом чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ в выявлении поражения костного мозга составляют 96,9 и 99,7 % соответственно. Вероятность ложноотрицательного результата ПЭТ-КТ при наличии подтвержденного по трепанобиоптату поражения костного мозга составляет 1 % и практически не оказывает влияния на тактику ведения больных. У 13 % пациентов с отрицательными результатами трепанобиопсии поражение костного мозга установлено по данным ПЭТ-КТ. Трепанобиопсия костного мозга при ЛХ не рекомендуется, если пациенту выполнялось стадирование по ПЭТ-КТ [15, 16].

В выявлении поражения костного мозга при НХЛ информативность ПЭТ-КТ ниже, чем при ЛХ. Наиболее частый вариант НХЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), характеризуется двумя типами поражения костного мозга: с крупноклеточным составом, аналогичным обнаруживаемому в пораженных лимфатических узлах или внутренних органах (конкордантное поражение), и с мелкоклеточным составом, расцениваемым как параллельно протекающая НХЛ низкой степени злокачественности (дискордантное поражение). Прогноз у пациентов с конкордантным поражением костного мозга при ДВКЛ хуже, чем у больных с дискордантным его вовлечением или отсутствием поражения костного мозга вовсе. Наличие дискордантного поражения костного мозга негативно влияет на безрецидивную, но не общую выживаемость. Ко времени постановки диагноза ДВКЛ поражение костного мозга определяется у 10–25 % пациентов. У 40–72 % из них отмечается дискордантный вариант, характеризующийся чаще диффузным мелкоклеточным поражением костного мозга с лимитированной чувствительностью ПЭТ-КТ и более высокой информативностью трепанобиопсии. Конкордантное, т. е. крупноклеточное, поражение костного мозга при ДВКЛ имеет очаговый паттерн, хорошо обнаруживаемый методом ПЭТ-КТ и характеризующийся лимитированными возможностями трепанобиопсии. Положительные результаты исследования трепанобиоптата отмечаются приблизительно у $\frac{1}{3}$ пациентов с отрицательными результатами ПЭТ-КТ и практически во всех случаях имеют дискор-

дантную природу. Таким образом, учитывая важность установления конкордантного варианта поражения при ДВКЛ, ПЭТ-КТ превосходит по своей значимости трепанобиопсию, но по отдельности оба этих метода не позволяют получить исчерпывающие сведения о состоянии костного мозга и являются взаимодополняющими. Тем не менее пункция и трепанобиопсия при ДВКЛ могут быть рекомендованы в тех случаях, когда выявление дискордантного поражения может оказать влияние на выбор программной терапии [17, 18]. Для ФЛ были получены сходные результаты, свидетельствующие о взаимодополняющей роли ПЭТ-КТ и трепанобиопсии в диагностике опухолевого поражения костного мозга [19]. При других иммуноморфологических вариантах НХЛ значение ПЭТ-КТ в выявлении поражения костного мозга изучено недостаточно и выполнение трепанобиопсии не может быть в полной мере заменено ПЭТ-КТ (рис. 4).

При множественной миеломе (ММ) морфологическое исследование костного мозга является обязательной процедурой и не может быть вытеснено применением высокочувствительных методов функциональной визуализации. Однако при столь гетерогенном по своей природе опухолевом заболевании данные ПЭТ-КТ могут способствовать идентификации очагов поражения с отличающимися функциональными характеристиками, не вошедших в объем материала, полученного для патоморфологического исследования, в котором может быть обнаружен более неблагоприятный в прогностическом плане биологический фенотип опухолевых клеток.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Развитие современной терапии злокачественных новообразований имеет направленность на персонализацию, т. е. выбор оптимального режима лечения для конкретного случая заболевания с учетом индивидуальных особенностей пациента. Одним из шагов к персонализации противоопухолевого лечения служит риск-адаптированный подход, основанный на стратификации пациентов на прогностические группы с различным ожидаемым исходом, позволяющий определять потребность в более интенсивном или, напротив, менее токсичном воздействии на опухоль. Появление риск-адаптированных режимов улучшило исходы заболевания у пациентов, однако у большей или меньшей части из них развиваются рецидивы. Например, при кЛХ эта пропорция составляет 10–25 %, что указывает на необходимость более эффективной стратификации пациентов и изучения новых прогностических факторов [20]. Многие прогностически важные параметры исходят из данных ПЭТ-КТ, но их роль при различных гематологических опухолевых заболеваниях неравнозначна. Стратификация пациентов на прогностические группы для планирования эффективного системного лечения может быть достигнута с применением показателей, отражающих опухолевую нагрузку, биологическую активность опухоли, а также факторов, указывающих на состояние организма пациента в целом и его способность к восстановлению гомеостаза после противоопухолевой терапии.

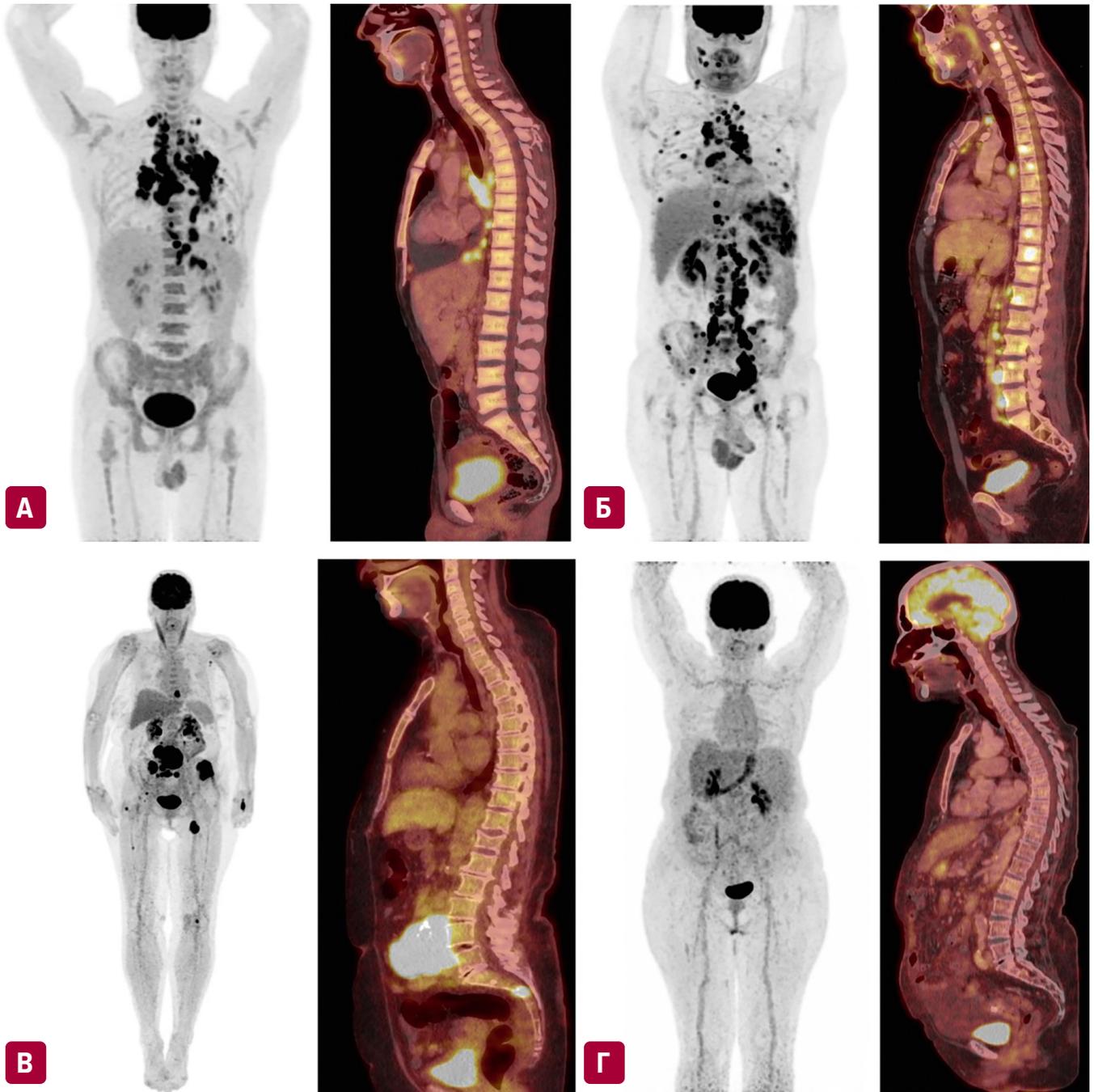


Рис. 4. Изменения костного мозга при гематологических злокачественных опухолях:

А — классическая лимфома Ходжкина до начала противоопухолевой терапии. Диффузно повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в костном мозге без отдельно определяемых очагов, SUVmax-bw = 2,86, соответствующее реактивным изменениям; **Б** — классическая лимфома Ходжкина до начала противоопухолевой терапии. Множественные очаги повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге, SUVmax-bw до 11,05 при фоновом накоплении РФП в костном мозге SUVmax-bw 2,61, соответствующие опухолевой инфильтрации; **В** — диффузная В-крупноклеточная лимфома до начала противоопухолевой терапии. Очаги повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в костях, часть очагов с литической деструкцией, наиболее интенсивное накопление отмечается в теле позвонка S_{III} до SUVmax-bw 24,69; **Г** — лимфома маргинальной зоны с верифицированным поражением костного мозга до начала противоопухолевой терапии. Отмечается диффузное неравномерное накопление ^{18}F -ФДГ в костном мозге с наличием участков относительного повышения накопления РФП, наиболее интенсивно в теле позвонка L_I до SUVmax-bw 2,37 при фоновом накоплении в крыльях подвздошных костей до SUVmax-bw 1,50

Fig. 4. Bone marrow changes in hematological malignancies:

A — classical Hodgkin lymphoma, prior to chemotherapy. Diffusely increased ^{18}F -FDG uptake in the bone marrow without any clearly identifiable foci, SUVmax-bw = 2.86 conforms to reactive changes; **B** — classical Hodgkin lymphoma, prior to chemotherapy. Multiple foci of increased ^{18}F -FDG uptake in the bone marrow, SUVmax-bw up to 11.05, with background bone marrow radiopharmaceutical uptake of SUVmax-bw = 2.61, which conforms to tumor infiltration; **B** — diffuse large B-cell lymphoma, prior to chemotherapy. Foci of increased ^{18}F -FDG uptake in the bones, some of them with lytic destruction, the highest uptake is observed in the body of S3 up to SUVmax-bw = 24.69; **Г** — marginal zone lymphoma with the verified bone marrow lesion, prior to chemotherapy. Diffuse nonuniform ^{18}F -FDG uptake in the bone marrow with some areas of relative increase in radiopharmaceutical uptake, the highest uptake up to SUVmax-bw = 2.37 is observed in the body of L2, with background uptake up to SUVmax-bw = 1.50 in iliac wings

Волюметрические показатели

Одним из наиболее значимых прогностических маркеров может считаться опухолевая нагрузка — общее количество опухолевой ткани в организме пациента. Очевидно, что у больных с большей опухолевой массой в организме при прочих равных условиях прогноз хуже, чем у пациентов с меньшим объемом опухолевой ткани. Определение абсолютной опухолевой нагрузки невыполнимо, однако отдельные параметры, оцененные по данным методов визуализации, могут служить суррогатами этого показателя. В некоторой степени определение стадии опухолевого процесса и такой параметр, как «bulky», т. е. наличие массивных конгломератов, приблизительно указывали на опухолевую нагрузку и были достаточными для разделения пациентов на группы риска. С появлением чувствительных методов визуализации и более совершенных методов обработки изображений начали активно применяться параметры, точнее отражающие объем опухолевой массы. Наиболее широкое распространение из них получил метаболический (или молекулярный) объем опухоли (metabolic tumor volume, MTV). Измерение MTV возможно для конкретного опухолевого очага или суммарно для всех опухолевых очагов — общий метаболический объем опухоли (total metabolic tumor volume, TMTV). Метод основан на трехмерном оконтуривании опухолевых очагов по заданному порогу метаболической активности с измерением их объема, поэтому значение TMTV приближено к показателю истинной опухолевой нагрузки. На текущем этапе развития технологий широкому внедрению TMTV препятствует ряд ограничений, связанных со сложностями выполнения измерений при большом количестве очагов, стандартизацией подходов для получения воспроизводимого результата и исключением влияния физиологического накопления РФП на измерения. Однако этот показатель активно изучается; кроме того, предстоит определить пороговые значения TMTV для стратификации пациентов на прогностические группы. TMTV может использоваться для оценки эффективности терапии, и эта область его применения также изучается.

Комбинирование объема опухолевой ткани и присущей ей биологической активности, отражаемой средним уровнем накопления РФП в пределах всего объема опухоли (standardized uptake value, SUVmean), привело к формированию комплексного показателя — общего уровня накопления РФП в опухоли, для ^{18}F -ФДГ называемого общим гликолизом в опухоли (total lesion glycolysis, TLG). Таким образом, показатели TLG при опухолях с большим объемом поражения, но низким уровнем накопления РФП или с ограниченным поражением, но высоким уровнем накопления РФП могут быть соизмеримыми. TLG обладает высокой потенциальной прогностической значимостью, а также может использоваться для количественной оценки эффективности лечения. В целом применение этого показателя развивается параллельно с TMTV, поскольку основные сложности их широкого внедрения в рутинную практику аналогичны. В качестве примера, указывающего на высокую прогностическую роль TLG, может быть приведена способность

этого комплексного показателя независимо от других прогностических параметров разделять пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ) на прогностические группы. Больные с низкими значениями TLG имеют лучшие показатели 5-летней безрецидивной и общей выживаемости (99 и 100 % соответственно) в сравнении с пациентами с высокими значениями TLG (64 и 80 % соответственно) [21, 22]. Показатели общего накопления могут быть вычислены и для других РФП, например для ^{11}C -метионина (total lesion methionine uptake, TLMU) и ^{68}Ga -пентиксафора (total lesion CXCR4 expression, TLE_{CXCR4}) (рис. 5).

Для ММ были предложены волюметрические параметры, аналогичные MTV и TLG: процент поражения костного мозга (percentage of bone marrow involvement, PBI) и интенсивность поражения костного мозга (intensity of bone marrow involvement, IBI). Измерение показателя PBI осуществляется путем оконтуривания костной системы по данным КТ-компонента исследования с применением полученной маски к ПЭТ-изображениям. Затем вычисляется общий объем костного мозга, объем костного мозга с накоплением РФП выше заданного порога (например, уровня накопления РФП в паренхиме печени) и соотношение пораженного костного мозга и его общего объема. Показатель IBI вычисляется как произведение общего объема пораженного костного мозга и значения SUVmean в том же объеме. Высокие значения IBI ко времени постановки диагноза ММ коррелируют с худшими показателями общей выживаемости, а изменение IBI после лечения ($\Delta\text{IBI}\%$) обладает потенциалом для количественной оценки результатов терапии. В отличие от TLG, учитывающего только очаговое поражение, IBI оценивает также диффузную инфильтрацию костного мозга, что является принципиально важным аспектом исследования ММ [23, 24].

Метаболические показатели

Биологическая активность опухоли оказывает существенное влияние на течение заболевания и его прогноз. Высокий уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани может отражать интенсивность процессов, указывающих на более агрессивный фенотип опухоли, таких как пролиферация, ангиогенез и гипоксия. Важное прогностическое значение показатель SUV имеет при опухолях с переменным накоплением ^{18}F -ФДГ, в частности НХЛ низкой степени злокачественности и ММ. Так, при хроническом В-клеточном лимфолейкозе (ХЛЛ) высокий SUV в опухолевой ткани является нетипичным и свидетельствует об агрессивном течении заболевания и неблагоприятном прогнозе с высоким риском гистологической трансформации, которая наблюдается в 10 % случаев. Пороговое значение SUVmax 10 позволяет разделить пациентов с ХЛЛ на две прогностические группы с медианой общей выживаемости 56,7 и 6,9 мес. в группах ниже и выше порогового уровня соответственно. При этом пациенты с разными стадиями ХЛЛ, но аналогичными уровнями SUVmax в опухолевой ткани имеют одинаковый прогноз [25]. При ММ одним из неблагоприятных прогностических факторов является высокий уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой

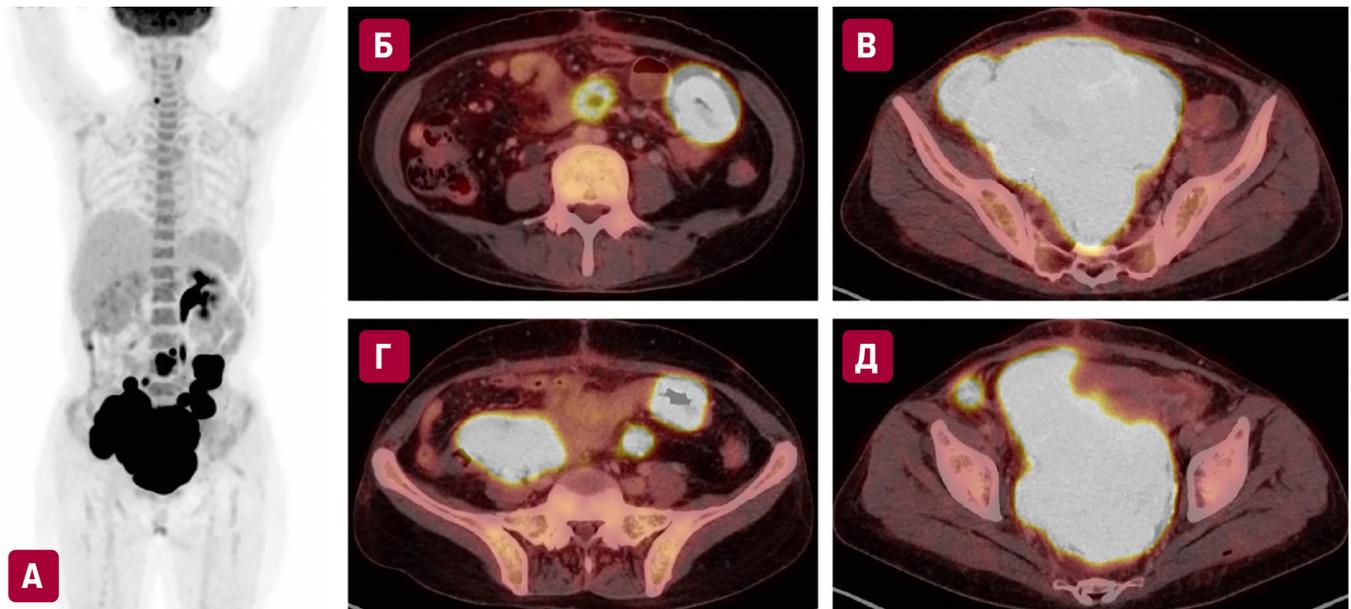


Рис. 5. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, кишечника до начала противоопухолевой терапии:

А — на трехмерном МИР-изображении определяются очаги повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевых массах ниже диафрагмы и в одиночном надключичном лимфатическом узле справа; Б–Д — на аксиальных срезах ПЭТ-КТ-изображений определяются опухолевые массы (Б, Г) в подвздошной кишке с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 29,26, с метаболическим объемом 42,19 см³, общим уровнем гликолиза (TLG) 812 г; (Б–Д) в массивном опухолевом конгломерате брюшной полости и полости малого таза с накоплением ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 32,33, с метаболическим объемом 987,1 см³, TLG 19 465,75 г. Обращает на себя внимание сниженная физиологическая активность в головном мозге на исследованном уровне за счет феномена поглощения РФП

Fig. 5. Diffuse large B-cell lymphoma with lymph node lesions on both sides of the diaphragm and bowels, prior to chemotherapy: A — three-dimensional MIP image with foci of increased ^{18}F -FDG uptake in the tumor masses below the diaphragm and a single supraclavicular lymph node on the right; Б–Д — axial PET/CT sections showing tumor masses (Б, Г) in the ileum with ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 29.26, with metabolic volume of 42.19 cm³, total lesion glycolysis (TLG) 812 g; (Б–Д) the tumor bulk in the abdominal and pelvic cavities with ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 32.33, metabolic volume of 987.1 cm³, TLG 19,465.75 g. Note a reduced physiological activity in the brain at the analyzed level due to the phenomenon of radiopharmaceutical absorption

ткани. Негативное влияние на прогноз оказывают значения SUVmax $\geq 4,2$ [26].

Прогностические факторы, зависящие от статуса пациента

Саркопения — утрата мышечной массы, ассоциируется с повышением риска травматизации, ограничениями к проведению лечения, высокой летальностью, неблагоприятным прогнозом. Предложенные методы диагностики саркопии включают оценку функции мышц (скорость походки, измерение силы хватки и т. д.) и непрямые методы (УЗИ, КТ и МРТ), позволяющие изучать количественные, но не качественные характеристики. Для установления саркопии по результатам ПЭТ-КТ может быть оценено накопление ^{18}F -ФДГ в мышцах, например в подвздошной (измерение более релевантно отражает состояние мышечной массы всего тела) и медиальной широкой мышце бедра (мышцы конечностей более подвержены влиянию функциональной нагрузки). При изучении возможностей идентификации саркопии по результатам ПЭТ-КТ выявлена связь между ней и выживаемостью, что указывает на потенциальную роль ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в качестве косвенного маркера саркопии [27].

Прочие прогностические факторы

Наиболее простым для оценки прогностическим параметром является расстояние между двумя

самыми удаленными опухолевыми очагами — максимальная диссеминация опухоли (Dmax). Она представляет собой длину отрезка, соединяющего центральные точки двух наиболее удаленных ^{18}F -ФДГ-положительных опухолевых очагов. Данный показатель представляется весьма перспективным благодаря своей практически абсолютной воспроизводимости и в настоящее время активно изучается в т. ч. для определения оптимальных пороговых значений [28]. Радиометрический анализ — одно из перспективных направлений развития визуализации, обладает потенциалом в компьютерно-ассистированной гистологической классификации, стадировании, ранней оценке эффективности лечения, а также в прогнозировании рефрактерного течения заболевания [20]. Вовлечение иммунопривилегированных областей (центральной нервной системы, периферических нервов, яичек) свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе течения гематологических опухолевых заболеваний. При ММ прогностическое значение имеет количество ^{18}F -ФДГ-положительных опухолевых очагов (исход заболевания хуже у пациентов с > 3 очагами), поражение костей добавочного скелета, наличие пара- и экстрамедуллярных поражений. При этом отсутствие каких-либо радиологических проявлений заболевания (литических очагов в костях, диффузного или очагового повышения накопления РФП в костном мозге) у пациентов с впервые диагностированной

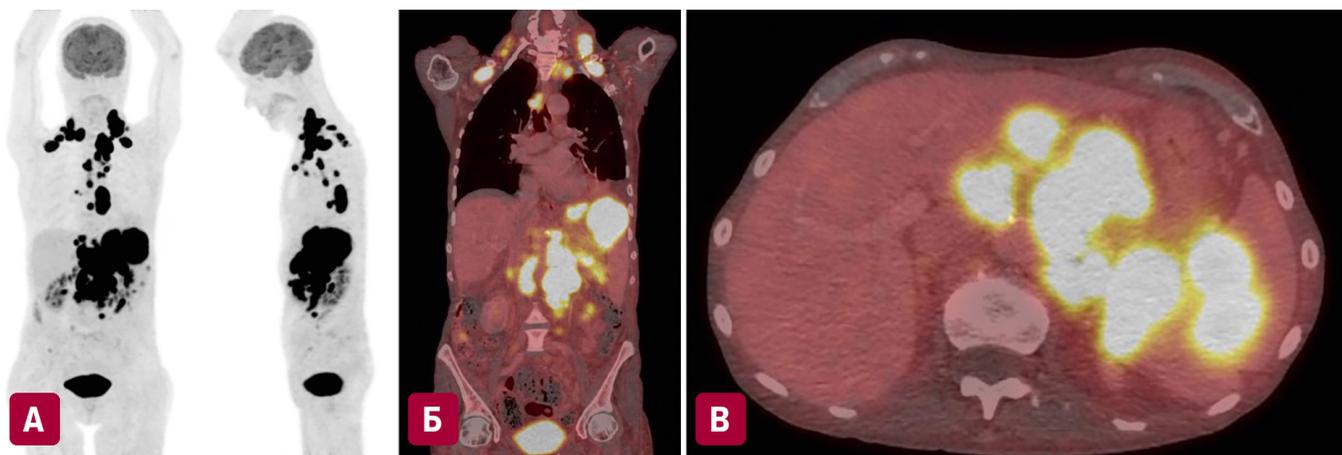


Рис. 6. Диффузная В-крупноклеточная лимфома до начала противоопухолевой терапии:

А — на трехмерных MIP-реконструкциях в передней и боковой проекциях визуализируются участки крайне высокого накопления ^{18}F -ФДГ, соответствующие опухолевому поражению лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы и селезенки. Обращает на себя внимание значительно сниженное физиологическое накопление ^{18}F -ФДГ в головном мозге за счет активного поглощения РФП опухолевой тканью; Б — на срезе ПЭТ-КТ-изображения во фронтальной плоскости определяется поражение шейных, надключичных, внутригрудных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, селезенки; наиболее высокий уровень накопления ^{18}F -ФДГ в забрюшинных лимфатических узлах; В — на срезе ПЭТ-КТ-изображения в аксиальной плоскости определяется массивное опухолевое поражение лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства до $\text{SUV}_{\text{max-bw}}$ 23,06, селезенки до $\text{SUV}_{\text{max-bw}}$ 21,43

Fig. 6. Diffuse large B-cell lymphoma, prior to chemotherapy:

А — anterior and lateral views of three-dimensional MIP reconstructions show the areas of extremely high ^{18}F -FDG uptake, which conforms to the tumor lesions in lymph nodes on both sides of the diaphragm and spleen. Note a considerably reduced physiological ^{18}F -FDG uptake in the brain due to active radiopharmaceutical absorption by tumor tissue; Б — frontal view of the PET/CT image showing lesions in cervical, supraclavicular, intrathoracic, intraabdominal, and retroperitoneal lymph nodes and spleen; the highest ^{18}F -FDG uptake in retroperitoneal lymph nodes; В — axial PET/CT section showing bulky tumor lesions in abdominal and retroperitoneal lymph nodes up to $\text{SUV}_{\text{max-bw}} = 23.06$ and spleen up to $\text{SUV}_{\text{max-bw}} = 21.43$

ММ свидетельствует о более благоприятном прогнозе в сравнении с больными, у которых определяется как минимум 1 очаг повышенного накопления РФП. Большой объем опухолевой ткани с активным захватом ^{18}F -ФДГ может приводить к относительному дефициту РФП в областях физиологического накопления с формированием феномена поглощения, или феномена секвестрации, РФП. Он проявляется более низкими фоновыми и физиологическими значениями SUV_{max} (например, визуально определяемым снижением накопления ^{18}F -ФДГ в ткани головного мозга — феномен «холодного мозга»). Феномен поглощения РФП также свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания (рис. 6).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Опухолевые очаги при лимфомах после успешного лечения могут подвергаться полной резорбции, но могут и сохраняться в виде остаточных фиброзных масс, не содержащих жизнеспособной опухолевой ткани. После завершения терапии могут определяться увеличенные лимфатические узлы, мягкотканые уплотнения, очаговые изменения во внутренних органах. У 60 % пациентов с лимфомами наблюдаются остаточные анатомические изменения, но лишь в 18 % случаев в них сохраняется жизнеспособная опухолевая ткань [29]. Идентификация персистирующего опухолевого поражения является важнейшей задачей, невыполнимой с использованием методов анатомической визуализации (рис. 7). Небольшой объем остаточной опухолевой ткани может быть успешно

излечен с помощью лучевой терапии, а исключение жизнеспособного опухолевого поражения избавляет от ненужного дообследования, в т. ч. с применением инвазивных методов. Функциональные изменения в опухолевой ткани определяются в раннем периоде после начала терапии, благодаря чему может быть реализована своевременная оценка эффективности лечения. Наличие или отсутствие повышенного накопления РФП служат признаком, позволяющим эффективно разграничивать опухолевые и фиброзные изменения в остаточных объемных образованиях после успешной противоопухолевой терапии.

Необходимо учитывать неравноценную роль ПЭТ-КТ при визуализации различных гематологических опухолевых заболеваний, в т. ч. при оценке эффективности терапии. Даже среди ^{18}F -ФДГ-avidных лимфом ПЭТ-КТ обладает неодинаковой информативностью при определении достигнутого ответа. При лимфомах с низким уровнем накопления РФП оптимальным считается использование критериев ответа, основанных на изменении размеров опухолевых очагов.

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ может применяться для ранней оценки эффективности лечения. Такой подход имеет важное прогностическое значение и/или служит основанием для изменения программы лечения после выполнения промежуточной ПЭТ-КТ. Кроме того, с целью оценить результаты завершеного программного лечения проводится заключительная ПЭТ-КТ. Ранняя оценка ответа опухоли лежит в основе ПЭТ-адаптированной терапии. Ее реализация стала возможной благодаря внедрению 5-балльной шкалы оценки эффективности противоопухолевого лечения лимфом (шкала Deauville). Принципы использования

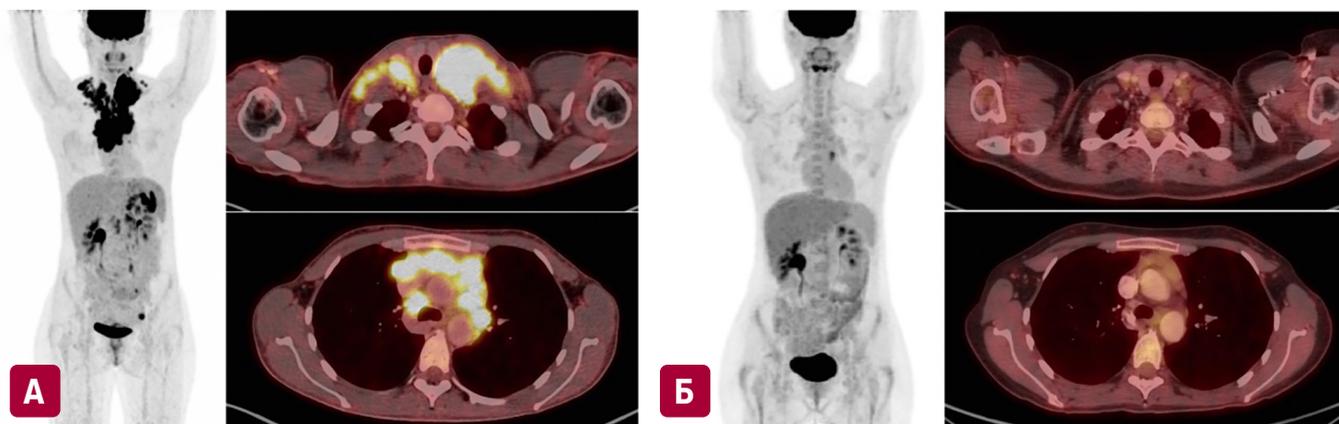


Рис. 7. Определение ответа опухоли на проводимое лечение:

А — классическая лимфома Ходжкина до начала противоопухолевой терапии. На трехмерном МIP-изображении и срезах ПЭТ-КТ-изображений в аксиальной плоскости определяются опухолевые очаги в увеличенных лимфатических узлах по обе стороны диафрагмы с высоким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ, наиболее интенсивным в шейных и надключичных лимфатических узлах до SUVmax-bw 18,48, размеры шейных лимфатических узлов до 40×31 мм; Б — тот же пациент, ПЭТ-КТ выполнена после 6 циклов BEACOPP-esc. На трехмерном МIP-изображении опухолевые очаги с повышенным накоплением ^{18}F -ФДГ не определяются. Визуализируются остаточные увеличенные лимфатические узлы в объеме исходного поражения с низким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в шейных лимфатических узлах до SUVmax-bw 1,83, размеры шейных лимфатических узлов сократились до 18×16 мм. Уровень накопления РФП равен 3 баллам по 5-балльной шкале Deauville, $\Delta\text{SUVmax\%} = -90$ %, что соответствует полному метаболическому ответу. В то же время сократившиеся лимфатические узлы остаются увеличенными по данным КТ, что соответствует критериям частичного ответа. Таким образом, данные анатомических методов визуализации не позволяют получить исчерпывающую информацию о глубине достигнутого ответа

Fig. 7. Assessment of tumor response to the treatment:

А — classical Hodgkin lymphoma, prior to chemotherapy. Three-dimensional MIP image and axial PET/CT sections showing tumor lesions in enlarged lymph nodes on both sides of the diaphragm with high ^{18}F -FDG uptake, the highest uptake up to $\text{SUVmax-bw} = 18.48$ is observed in cervical and supraclavicular lymph nodes, size of cervical lymph nodes up to 40×31 mm; Б — the same patient, PET/CT performed after completing 6 BEACOPP-esc cycles. No tumor lesions with increased ^{18}F -FDG uptake on the three-dimensional MIP image. Residual enlarged lymph nodes with initial lesion volume and low ^{18}F -FDG uptake up to $\text{SUVmax-bw} = 1.83$ are seen in cervical lymph nodes, cervical lymph node size reduced to 18×16 mm. Radiopharmaceutical uptake scoring 3 on the 5-point Deauville scale, $\Delta\text{SUVmax\%} = -90$ %, which conforms to complete metabolic response. The reduced lymph nodes, however, remain enlarged on CT scans, which conforms to partial response criteria. Thus, the data obtained by anatomical imaging methods do not provide comprehensive information on the depth of achieved response

этой шкалы широко известны, а одним из ее важнейших преимуществ является гибкость трактовки результатов лечения с учетом клинического контекста. Применение 5-балльной шкалы при оценке результатов промежуточной ПЭТ-КТ может служить основанием для принятия важных клинических решений, что будет более подробно рассмотрено в следующем разделе настоящего обзора. Достигнутые 1, 2 или 3 балла по шкале Deauville расцениваются как ПЭТ-отрицательный результат, а 4 и 5 баллов — как ПЭТ-положительный.

При крупноклеточных НХЛ ранняя оценка эффективности лечения имеет важное прогностическое значение, но пока не рекомендуется для модификации программы терапии в рутинной клинической практике. Определение глубины ответа НХЛ по 5-балльной шкале менее достоверно коррелирует с исходом в сравнении с показателем изменения абсолютного значения SUVmax — $\Delta\text{SUVmax\%}$. В то же время при кЛХ целесообразнее применять 5-балльную шкалу Deauville [30]. Так, использование порогового значения для ПЭТ-негативности $\Delta\text{SUVmax\%} \leq 66$ % позволило разделить пациентов с ДВКЛ на две группы: с 3-летней безрецидивной выживаемостью 79 % при ПЭТ-отрицательных результатах и 44 % — при ПЭТ-положительных. При применении 5-балльной шкалы Deauville с 1–3 баллами в качестве ПЭТ-отрицательных результатов показатели 3-летней выживаемости составили 81 (ПЭТ-) и 59 % (ПЭТ+) соответственно [31].

В исследовании LNH-2007-3B подтверждена меньшая достоверность 5-балльной шкалы в прогнозировании исхода лечения в сравнении с $\Delta\text{SUVmax\%}$ [32]. Оба подхода к оценке ответа опухоли на проведенное лечение сопряжены с некоторыми ограничениями, но их комбинация позволяет достичь более высокой прогностической ценности результата промежуточной ПЭТ-КТ при НХЛ [33].

Дополнительное улучшение прогностической ценности отрицательного результата промежуточной ПЭТ-КТ при агрессивных В-клеточных лимфомах может быть достигнуто при более позднем выполнении промежуточного сканирования — после 4 циклов противоопухолевого лечения, а также при использовании более строгих критериев ПЭТ-негативности (1 или 2 балла по 5-балльной шкале) [34]. При ПМВКЛ значение промежуточного ПЭТ-КТ-сканирования противоречивое, имеются свидетельства как отсутствия различий в исходах у пациентов с ПЭТ-положительными и ПЭТ-отрицательными результатами по данным промежуточного сканирования, так и значительно различающейся 3-летней безрецидивной выживаемости между теми же группами пациентов — 57 (ПЭТ+) и 94 % (ПЭТ-) соответственно [35–37].

При ФЛ результаты и промежуточного, и заключительного ПЭТ-КТ-сканирования обладают прогностической значимостью в отношении безрецидивной выживаемости. Однако прогнозирование общей выживаемости возможно только по результатам

заключительного ПЭТ-КТ-сканирования. Таким образом, при ФЛ достаточно выполнения ПЭТ-КТ после завершения лечения [38]. При оценке результатов промежуточного ПЭТ-КТ при ФЛ для определения ПЭТ-негативности также целесообразно применять показатель $\Delta SUV_{max}\%$ с пороговым значением 75 %. При промежуточной оценке эффективности терапии ФЛ, основанной на 5-балльной шкале Deauville, следует учитывать, что у пациентов с 3–5 баллами с высокой вероятностью сохраняется повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани после завершения лечения [39]. Напротив, при ТКЛ данные заключительного ПЭТ-КТ-сканирования могут обладать лимитированной прогностической значимостью: для положительного результата — 82,0–88,9 %, для отрицательного — 58,6–64,0 %. При ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфоме прогностическая ценность отрицательного результата выше — 83 % [40]. Следует отметить, что при ТКЛ корреляция результатов промежуточного ПЭТ-КТ-исследования с безрецидивной выживаемостью в течение 2–3 лет достаточно явная: 55–62 % при ПЭТ-отрицательном результате и 0–18 % — при ПЭТ-положительном [41, 42]. Выполнение промежуточного ПЭТ-КТ-сканирования при ТКЛ имеет клинически значимый потенциал, поскольку нередко наблюдается прогрессирование в процессе лечения или ближе к его завершению.

Из разных подходов к определению ПЭТ-негативности по 5-балльной шкале Deauville, $\Delta SUV_{max}\%$ или $\Delta MTV_{2,5}\%$ каждый сам по себе имеет важное самостоятельное прогностическое значение в отношении показателей выживаемости. Однако комбинирование всех этих подходов позволяет разделять пациентов на группы со значительно отличающимся долгосрочным прогнозом. Так, медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 64 мес. и не достигнута соответственно в группе с ПЭТ-отрицательными результатами по всем трем параметрам, 7,9 и 23 мес. при ПЭТ-позитивности по одному или двум из них, 4,1 и 9,6 мес. соответственно при ПЭТ-позитивности по всем трем подходам (5-балльной шкале Deauville, $\Delta SUV_{max}\%$, $\Delta MTV_{2,5}\%$). У пациентов с 3 баллами по 5-балльной шкале Deauville прогноз значительно хуже, чем у больных с 1–2 баллами, что указывает на необходимость применения более строгих критериев ПЭТ-негативности при ТКЛ [43].

Иммунотерапия позволила улучшить исходы заболевания у пациентов с рецидивами/рефрактерным течением лимфом, но при этом существенно осложнила оценку ответа опухоли на лечение. Вследствие своего непрямого механизма действия, например, терапия ингибиторами контрольных точек может вызывать развитие иммуноопосредованных реакций, сопровождающихся преходящим увеличением размеров и/или повышением накопления РФП в опухолевых очагах, имитирующим прогрессирование заболевания (псевдопрогрессирование). Выявление нетипичных вариантов ответа на иммунотерапию потребовало формирования отдельных критериев оценки эффективности лечения. В настоящее время для лимфом предложены критерии LYRIC и RECIL. Критерии LYRIC являются дополнением к критериям Lugano. Впервые вводится понятие «неопределенный ответ», подра-

зумевающий вероятность псевдопрогрессирования опухоли. Неопределенный ответ подразделяется на три подкатегории в зависимости от сроков начала иммунотерапии, изменения размеров опухолевых очагов и повышения уровня накопления РФП в них. При неопределенном ответе тактика ведения пациента сводится к продолжению иммунотерапии с выполнением контрольных исследований до появления явных признаков прогрессирования или, наоборот, ответа опухолевой ткани либо к проведению биопсии сомнительных очагов. Критерии RECIL смещают баланс значимости данных КТ и ПЭТ в сторону первого метода и позволяют строго разделять пациентов по категориям ответа. Несмотря на имеющийся выбор критериев для оценки эффективности иммунотерапии, псевдопрогрессирование часто вызывает диагностические трудности и может потребовать исключения истинного прогрессирования на основании патоморфологического исследования [44, 45].

При ММ литические очаги в костях могут подвергаться частичному заживлению по периферии, но также могут оставаться неизменными даже при ответе опухоли на лечение. Рубцовая ткань в области массивных мягкотканых образований может быть неотличима от остаточного опухолевого поражения, поэтому методы анатомической визуализации (рентгенография, КТ, МРТ) в определении эффективности терапии ММ имеют ограниченное значение. Снижение уровня накопления РФП в опухолевой ткани после лечения коррелирует с традиционным ответом и показателями выживаемости, а остаточное накопление ^{18}F -ФДГ свидетельствует о более негативном прогнозе даже в группе пациентов с клиническим полным ответом (рис. 8). Следует учитывать вероятность исходно низкого накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевой ткани ММ, при котором целесообразно оценивать эффективность лечения с применением альтернативных РФП или по данным МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями. В качестве порога достигнутого ^{18}F -ФДГ-отрицательного результата при ММ был определен уровень накопления ^{18}F -ФДГ в паренхиме печени, что открывает возможности для применения 5-балльной шкалы Deauville с целью оценить эффективность лечения ^{18}F -ФДГ-avidных плазмноклеточных новообразований [46]. Тем не менее применение такого подхода требует дальнейшего изучения и валидации и к настоящему времени не может рекомендоваться для широкого использования в клинической практике.

Успехи, достигнутые в лечении ММ, привели к возможности практически полной элиминации опухолевых клеток, что имеет важное прогностическое благоприятное значение. В связи с этим существенным аспектом определения глубины достигнутого ответа является оценка минимальной остаточной болезни (МОБ). МОБ оценивается по результатам высокочувствительных методов исследования костного мозга, таких как многоцветная проточная цитометрия (NGF) и секвенирование нового поколения (NGS). Чувствительность методов достигает выявления одной опухолевой клетки на 10^5 – 10^6 исследованных мононуклеарных клеток костного мозга. Однако анализ изолированного образца костного мозга, полученного из стандартной точки при выполнении трепанобиопсии, создает значительные

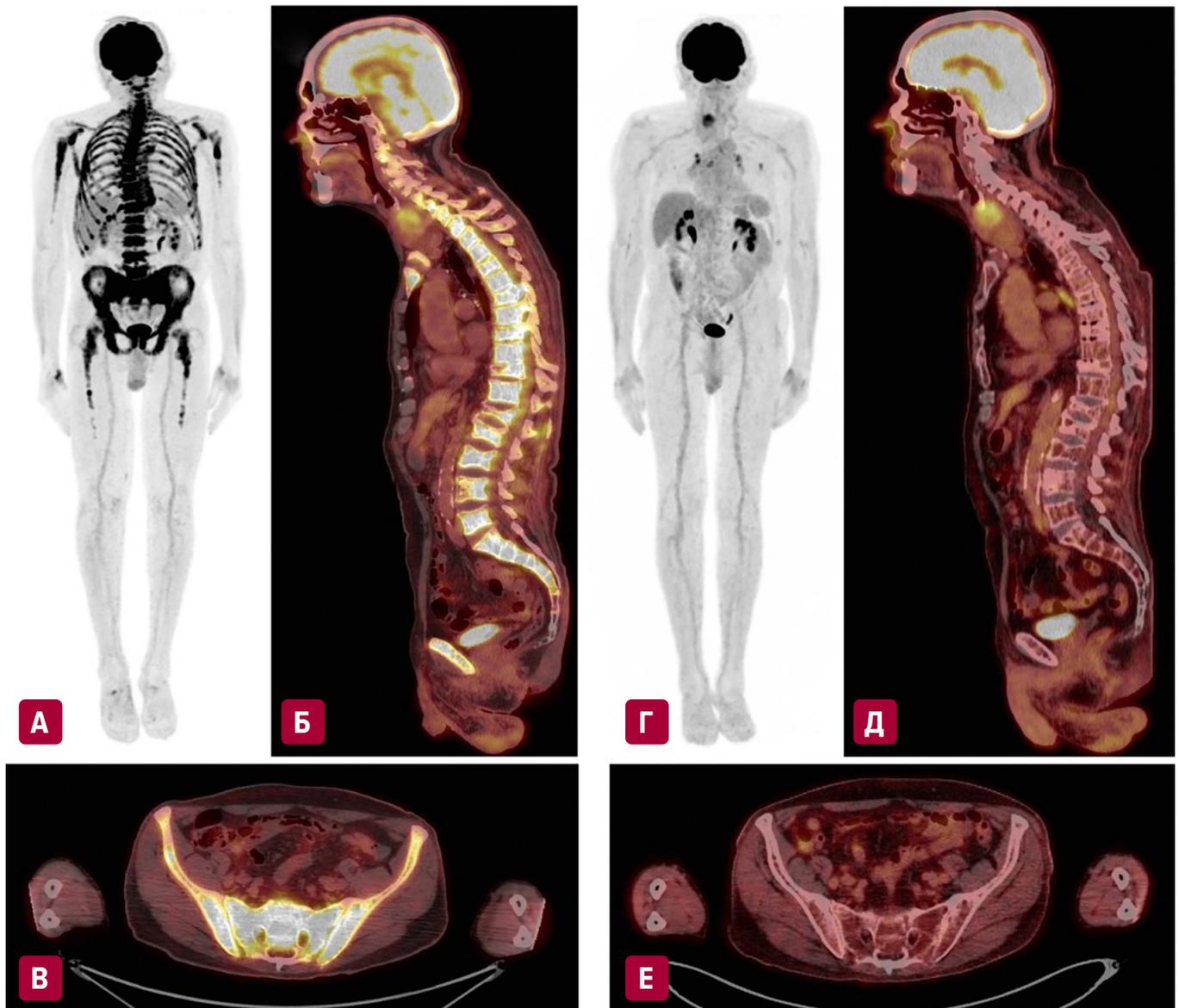


Рис. 8. Оценка ответа опухоли на проведенное лечение при множественной миеломе. (А) На трехмерном МIP-изображении, на срезах ПЭТ-КТ-изображений в (Б) сагитальной и (В) аксиальной плоскостях определяется диффузно-неравномерно повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в костном мозге до SUVmax-bw 11,24 с наличием отдельных очагов с уровнем накопления ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 17,77. После 8 циклов терапии по схеме VCP на (А) трехмерном МIP-изображении, на срезах ПЭТ-КТ-изображений в (Б) сагитальной и (В) аксиальной плоскостях отмечается нормализация накопления ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 1,57 на фоне сохраняющихся деструктивных изменений костной ткани с компрессионными переломами тел отдельных позвонков. Полный ответ на проведенное лечение

Fig. 8. Assessment of tumor response to multiple myeloma treatment. (A) Three-dimensional MIP image, (B) sagittal, and (B) axial PET/CT sections show diffuse nonuniformly increased ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 11.24 in the bone marrow, some foci with ^{18}F -FDG up to SUVmax-bw = 17.77. After completion of 8 VCP cycles, (A) three-dimensional MIP image, (B) sagittal, and (B) axial PET/CT sections show the normalization of ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 1.57 with sustaining destructive changes in the bone tissue and compression fractures of some vertebral bodies. Complete response to the treatment

ограничения при наличии неоднородно выраженного его поражения, а также никак не учитывает возможность наличия остаточной опухолевой ткани в очагах костной деструкции и экстрамедуллярных поражений. Это ограничение преодолевается использованием методов функциональной визуализации, таких как МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями и ПЭТ-КТ. При этом исследование ткани костного мозга и методы визуализации предоставляют взаимодополняющую информацию в определении МОБ-статуса. Пациенты с определяемой МОБ-негативностью по результатам указанных выше двух подходов характеризуются бла-

гоприятным прогнозом безрецидивной выживаемости, а больные с дважды положительными результатами — неблагоприятным прогнозом с коротким временем до прогрессирования ММ (рис. 9) [47].

ПЭТ-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Классическая лимфома Ходжкина

Недостаточно эффективное лечение лимфом способствует развитию рецидивов и рефрактерности опухоли к лекарственному воздействию. В такой

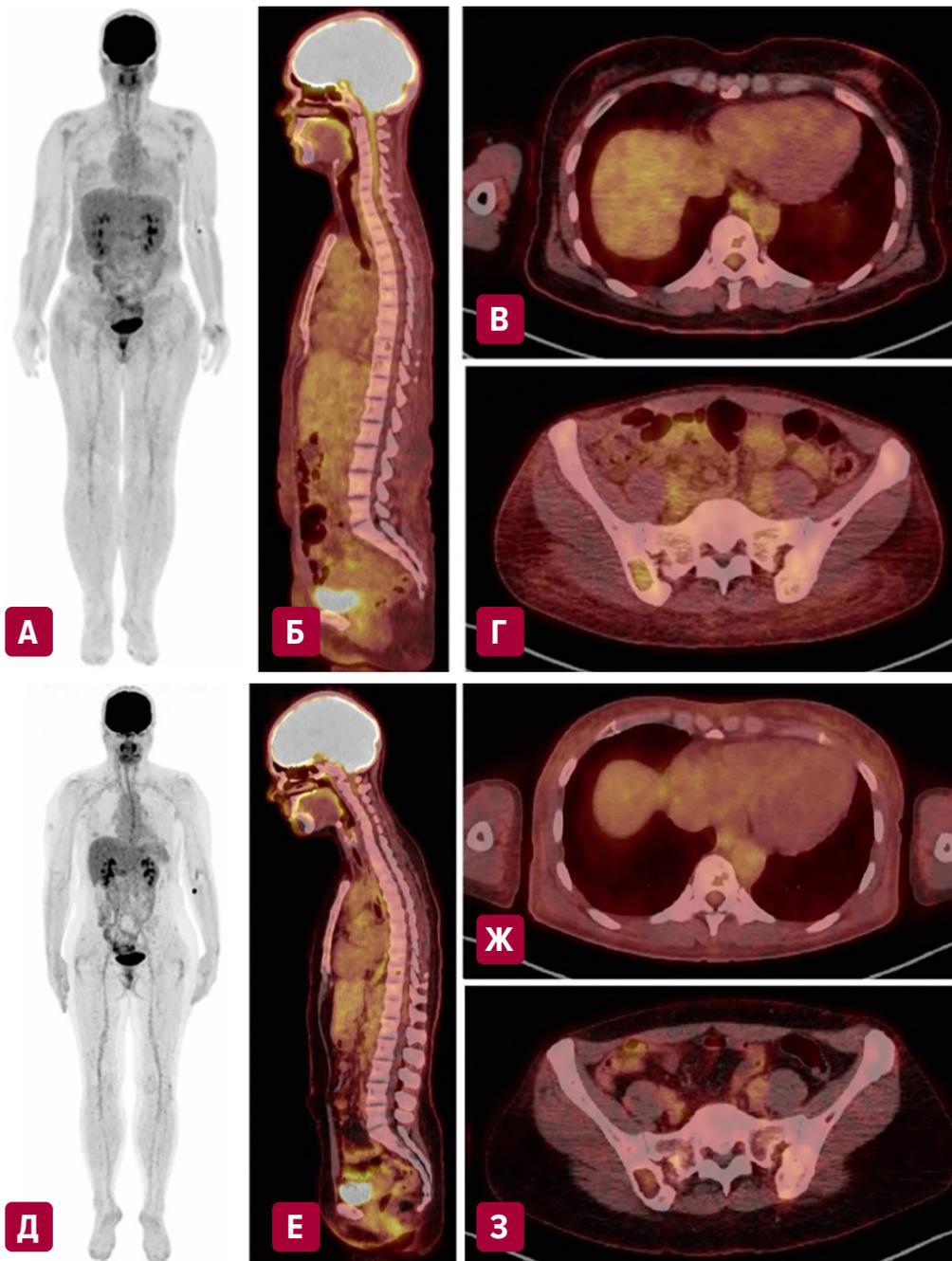


Рис. 9. Определение МОБ-статуса по данным ПЭТ-КТ при множественной миеломе:

(А–Г) ПЭТ-КТ, выполненная при впервые диагностированной ММ: А — трехмерная МIP-реконструкция и (Б) сагиттальный срез ПЭТ-КТ-изображения, на которых отсутствуют очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ; В, Г — аксиальные срезы ПЭТ-КТ-изображений с определяемыми очагами литической деструкции в позвонке Th₁₀ и крыле правой подвздошной кости с низким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ до SUVmax-bw 3,02; (Д–З) ПЭТ-КТ, выполненная через 2 года после завершения программной терапии ММ, включающей лечение по схеме VRd, высокодозную химиотерапию мелфаланом с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга. Достигнут полный ответ. Данные о результатах определения МОБ-статуса по костному мозгу недоступны; Д — трехмерная МIP-реконструкция и (Е) сагиттальный срез ПЭТ-КТ-изображения, на которых отсутствуют очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ; Ж, З — аксиальные срезы ПЭТ-КТ-изображений с определяемыми очагами литической деструкции в позвонке Th₁₀ и крыле правой подвздошной кости без повышенного накопления ^{18}F -ФДГ (SUVmax-bw 2,18, ниже фонового накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге) и определяемого мягкотканного компонента. Отсутствие очагов повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге и экстрамедуллярных поражений в течение длительного времени, а также других признаков прогрессирования заболевания может наряду с МОБ-отрицательным статусом по костному мозгу служить дополнительным предиктором благоприятного прогноза в целом

Fig. 9. Determination of MRD status using PET/CT scans in multiple myeloma:

(A–G) PET/CT performed in newly diagnosed MM: A — three-dimensional MIP reconstruction and (B) sagittal PET/CT section showing no pathological ^{18}F -FDG uptake foci; B, C — axial PET/CT sections with identifiable foci of lytic destruction in Th₁₀ and the right iliac wing with low ^{18}F -FDG uptake up to SUVmax-bw = 3.02; (D–Z) PET/CT performed in 2 years after completing program treatment of MM including VRd and high-dose melphalan chemotherapy with subsequent autologous bone marrow transplantation. Complete response is achieved. The data on MRD status using bone marrow scans are not available; D — three-dimensional MIP reconstruction and (E) sagittal PET/CT section showing no pathological ^{18}F -FDG uptake foci; Ж, З — axial PET/CT sections with identifiable foci of lytic destruction in Th₁₀ and the right iliac wing without increased ^{18}F -FDG uptake (SUVmax-bw = 2.18, lower than background bone marrow ^{18}F -FDG uptake) and identifiable soft-tissue element. The absence of both increased ^{18}F -FDG uptake foci in the bone marrow and extramedullary lesions over a long period of time as well as the absence of other signs of the disease progression along with MRD-negative bone marrow status can generally be regarded as an additional predictor of favorable prognosis

ситуации требуется проведение последующих линий терапии с меньшей вероятностью достижения успешного результата. С другой стороны, агрессивный терапевтический подход с применением более сложных схем лечения сопровождается высоким риском развития непосредственных и отдаленных нежелательных явлений, в т. ч. серьезных (заболевания сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, развитие вторых опухолей), негативно влияющих на качество жизни пациентов и увеличивающих риск преждевременной смерти. Таким образом, в выборе оптимального подхода к лечению пациента необходимо соблюдение баланса между эффективностью и безопасностью терапии. Поскольку метаболические изменения в опухолевой ткани под воздействием лекарственного противоопухолевого лечения существенно опережают по времени своего развития анатомические изменения, ранняя оценка эффективности терапии по результатам ПЭТ-КТ может служить инструментом контроля этого баланса.

Промежуточная ПЭТ-КТ (обычно после 2 циклов противоопухолевой терапии) позволяет с высокой достоверностью прогнозировать исход лечения и своевременно его модифицировать в случае недостаточной эффективности. Реализация концепции ПЭТ-адаптированной терапии требует двух главных условий: 1) высокая прогностическая ценность отрицательного результата исследования для безопасной деэскалации лечения у пациентов с достигнутым ПЭТ-отрицательным ответом; 2) наличие эффективных альтернативных режимов терапии у пациентов с недостаточным эффектом предшествующего лечения.

При КЛХ результаты промежуточного ПЭТ-КТ-контроля могут служить основанием для принятия решений о необходимости интенсификации лечения при недостаточном ответе или, наоборот, его деэскалации при условии достижения полного ответа. В случае КЛХ, лечение которой начато с режима ABVD, оба этих условия соблюдаются. Достигнутая ПЭТ-негативность после 2 циклов химиотерапии обладает достаточной прогностической значимостью для безопасного лимитирования токсичности терапии, например, путем уменьшения общего количества циклов, отказа от блеомицина или консолидирующей лучевой терапии. При недостаточной эффективности ABVD схема лечения может быть изменена на более интенсивный режим BEACOPPesc., позволяющий улучшить прогноз выживаемости. При этом у пациентов с положительными результатами промежуточной ПЭТ-КТ после 2 циклов ABVD и продолжающих получать лечение по схеме ABVD исходы терапии хуже, чем у больных, переведенных на BEACOPPesc. [48]. Если лечение КЛХ начато с режима BEACOPP, необходимо учитывать некоторые особенности при интерпретации результатов промежуточного ПЭТ-КТ-сканирования, например заключающиеся в более высокой вероятности ложноположительных результатов после 2 циклов терапии. По этой причине оптимальным представляется выполнение промежуточного сканирования после 3–4 циклов BEACOPP. Эскалация лечения у пациентов с недостаточной эффективностью режима

первой линии BEACOPP по данным промежуточного сканирования продолжает изучаться.

У пациентов с ранними стадиями КЛХ ПЭТ-негативность по данным промежуточного сканирования может служить основанием для отказа от консолидирующей лучевой терапии в последующем. Отказ от лучевой терапии на основании данных промежуточной ПЭТ-КТ сопровождается незначительным увеличением частоты рецидивов, 3-летней безрецидивной выживаемостью 94,6 % у пациентов с проведенной консолидирующей лучевой терапией и 90,8 % у больных без таковой. Однако у пациентов без лучевой терапии потенциально уменьшается риск развития отдаленных осложнений лечения [49, 50].

Эффективность ПЭТ-адаптированной терапии была доказана по результатам проспективного многоцентрового международного исследования, в котором отмена блеомицина и лучевой терапии в качестве мероприятий по деэскалации лечения не сопровождалась значительным ухудшением результатов [53]. При этом существенно снижался риск развития осложнений со стороны легких, а эскалация терапии у пациентов с положительными результатами промежуточной ПЭТ-КТ увеличивала 3-летнюю безрецидивную выживаемость до 65 % [51–53].

Неходжкинские лимфомы

Развитию ПЭТ-адаптированной терапии НХЛ препятствует сравнительно низкая прогностическая ценность отрицательного результата и отсутствие эффективных альтернативных режимов лечения, позволяющих улучшить исход заболевания. Исследование PETAL включало 853 пациента с агрессивными НХЛ, которым выполнялось промежуточное ПЭТ-КТ-исследование после 2 циклов R-CHOP с порогом ПЭТ-отрицательного результата $\Delta SUV_{max} \% \geq 66$ % [54]. Из общего числа 13 % пациентов с промежуточными ПЭТ-положительными результатами были рандомизированы на две группы: с продолжением лечения по схеме R-CHOP до 8 циклов и с эскалацией лечения по схемам, разработанным для лимфомы Беркитта. Положительные результаты промежуточного ПЭТ-КТ-контроля имели отрицательное прогностическое значение, однако интенсификация лечения не позволила увеличить частоту ремиссий и улучшить показатели общей выживаемости в сравнении с пациентами, продолжавшими терапию по схеме R-CHOP. Прогностическая ценность отрицательного результата промежуточного ПЭТ-КТ-сканирования оказалась низкой, поскольку у 20–30 % пациентов с ПЭТ-отрицательными результатами развивались отсроченные рецидивы [54]. Применение R-ICE в качестве альтернативного режима при положительных результатах промежуточного контроля после 3 курсов R-CHOP по поводу ДВКЛ также не улучшило 2-летнюю безрецидивную выживаемость. У 29 % больных ДВКЛ с ^{18}F -ФДГ-отрицательными результатами промежуточного контроля в течение 4 лет развивались рецидивы [55].

Таким образом, результаты промежуточного ПЭТ-КТ-контроля при НХЛ не могут быть рекомендованы для принятия клинических решений в рутинной практике, а достигнутый по данным промежуточного

контроля ПЭТ-отрицательный показатель не всегда исключает риск развития рецидивов опухоли.

ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВОВ И ТРАНСФОРМАЦИЙ

Использование ПЭТ-КТ для раннего установления рецидивов, еще до появления клинических признаков заболевания, в повседневной практике не рекомендуется. Не было доказано улучшение исхода лечения рецидивов КЛХ при максимально раннем их выявлении. Показатели безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с КЛХ, которым в план наблюдения после завершения всей программы терапии включались повторные ПЭТ-КТ, не отличались от таковых у больных со стандартным клиническим наблюдением без ПЭТ-КТ. Однако стоимость наблюдения с применением ПЭТ-КТ оказывается в 10 раз выше [56].

Гистологическая трансформация индолентных НХЛ в агрессивные типы (синдром Рихтера) является одним из возможных путей эволюции опухолевого процесса. Наиболее часто гистологическая трансформация в ДВКЛ наблюдается при ХЛЛ, ФЛ, лимфомах маргинальной зоны. Ежегодный риск трансформации НХЛ низкой степени злокачественности составляет 1–3 %, для ФЛ 1–2-го цитологического типа кумулятивный риск трансформации в течение 10 лет равен 8 % [57, 58].

Исход заболевания при агрессивных лимфомах, развившихся вследствие гистологической трансформации индолентных опухолей, хуже, чем при вариантах *de novo*. Наличие трансформации существенно влияет на тактику ведения пациентов, а следовательно, выявление этого процесса имеет принципиальное клиническое значение. Гистологическая трансформация может наблюдаться в нескольких группах пораженных лимфатических узлов, в отдельной группе, в пределах одного лимфатического узла или его части, а также в экстранодальных очагах. При этом методами анатомической визуализации невозможно идентифицировать изменение иммуноморфологического варианта В-клеточной лимфоидной опухоли во всем объеме поражения или его части. Гистологическое исследование образцов опухолевой ткани, полученных из одного или нескольких очагов поражения, не позволяет исключить трансформацию в других очагах.

В выявлении трансформации НХЛ низкой степени злокачественности ПЭТ-КТ предоставляет эксклюзивную информацию о наличии и распространении подозрительных опухолевых очагов и может использоваться для навигации биопсии [59]. Признаком гистологической трансформации может служить выделяющийся на фоне остального объема опухолевого поражения сравнительно более высокий уровень накопления РФП (рис. 10).

Однако в выявлении пациентов с высоким риском трансформации роль ПЭТ-КТ ограничена. Риск последующей трансформации впервые диагностированной ФЛ по данным ПЭТ-КТ не может быть спрогнозирован, в т. ч. на основании показателей SUVmax и гетерогенности накопления РФП в опухолевой ткани [60].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ РАДИОФАРМАЦЕВТИКИ

Большинство злокачественных лимфопролиферативных заболеваний — ^{18}F -ФДГ-авидные, что позволяет с высокой достоверностью определять распространенность опухоли, оценивать ответ на противоопухолевое лечение и выявлять рецидивы по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Однако некоторые варианты НХЛ низкой степени злокачественности обладают низким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ и не могут полноценно визуализироваться методом ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Помимо этого ^{18}F -ФДГ обладает рядом ограничений, таких как склонность к повышенному накоплению в очагах воспаления, затрудненная визуализация головного мозга и основания черепа, переменное физиологическое накопление в органах ЖКТ и т. д. ММ характеризуется выраженной клональной гетерогенностью с потенциалом к различиям фенотипических свойств между субпопуляциями опухолевых клонов и, соответственно, вероятностью различной их тропности к ^{18}F -ФДГ. Информативность ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в визуализации диффузной инфильтрации костного мозга и случаев опухолевого поражения с низкой активностью гексокиназы-2 существенно снижается в сравнении с ^{18}F -ФДГ-авидным очаговым поражением при ММ. Таким образом, существует потребность в альтернативных РФП для гематологических злокачественных опухолей, в первую очередь для преодоления ограничений ^{18}F -ФДГ.

^{68}Ga -пентиксафор

Хемокиновый рецептор 4-го типа CXCR4 экспрессируется нормальными мононуклеарами крови, стволовыми клетками/клетками-предшественницами гемопоэтического ряда и вовлечен в процессы хемотаксиса, миграции, хоминга клеток. Кроме того, этот рецептор экспрессируется клетками более 30 злокачественных новообразований, в т. ч. гематологических, и обладает эффектами, активирующими клеточную пролиферацию, миграцию метастатических опухолевых клеток, стимулирует ангиогенез. Применение РФП, накапливающегося в тканях с высоким уровнем экспрессии CXCR4 при гематологических новообразованиях, перспективно при ММ, лейкозах и лимфомах. ^{68}Ga -пентиксафор позволяет обнаруживать больше опухолевых очагов, чем ^{18}F -ФДГ, у большинства пациентов с ММ, лучше выявлять диффузную инфильтрацию костного мозга. Этот РФП имеет важное прогностическое значение, поскольку активная экспрессия CXCR4 в опухолевой ткани при ММ считается неблагоприятным фактором прогноза. Кроме того, использование ^{68}Ga -пентиксафора открывает возможности для тераностики. Следует учитывать, что экспрессия CXCR4 в опухолевой ткани является динамическим процессом и может угнетаться под воздействием лечения или активироваться при рецидивах [61–63].

^{11}C -метионин

L-метил- ^{11}C -метионин (^{11}C -метионин) является меченой аминокислотой, которая быстро накапливается в опухолевой ткани за счет LAT1-системы и встраивается в структуру синтезируемых белков

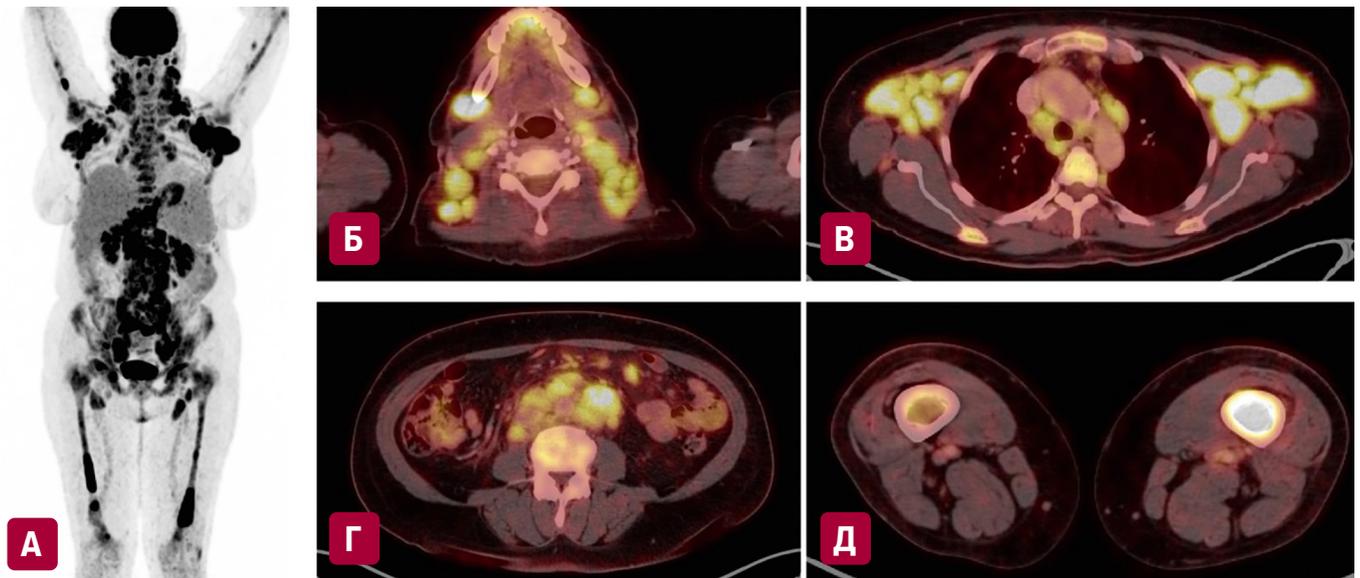


Рис. 10. Хронический лимфолейкоз с поражением всех групп лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы до начала противоопухолевой терапии:

А — на MIP-изображении определяется опухолевое поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы и костного мозга с высоким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ; Б–Г — визуализируются лимфатические узлы с отличающимися уровнями накопления ^{18}F -ФДГ (умеренно повышенным и высоким), в т. ч. в составе одной пораженной группы лимфатических узлов: (Б) в шейных — до SUVmax-bw 11,01, (В) в подмышечных — до SUVmax-bw 7,24, (Г) в забрюшинных — до SUVmax-bw 9,27; Д — определяется диффузно повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в костном мозге костномозговых каналов бедренных костей, умеренно повышенное справа до SUVmax-bw 2,36 и крайне высокое на этом же уровне слева до SUVmax-bw 23,38. ПЭТ-КТ-картина трансформации лимфомы маргинальной зоны в ДВКЛ (в дальнейшем подтверждено гистологически). Анатомические методы визуализации не позволяют улавливать отличия, сопровождающие гистологическую трансформацию. В то же время результаты ПЭТ-КТ могут использоваться для навигации выбора точки биопсии подозрительных в отношении гистологической трансформации опухолевых очагов

Fig. 10. Chronic lymphocytic leukemia with lesions in all groups of lymph nodes on both sides of the diaphragm, prior to chemotherapy: А — MIP image showing tumor lesion in lymph nodes on both sides of the diaphragm and bone marrow with high ^{18}F -FDG uptake; Б–Г — lymph nodes with other ^{18}F -FDG uptake levels (moderately increased and high levels), also within a single affected group of lymph nodes: (Б) up to SUVmax-bw = 11.01 in cervical lymph nodes, (В) up to SUVmax-bw = 7.24 in axillary lymph nodes, (Г) up to SUVmax-bw = 9.27 in retroperitoneal lymph nodes; Д — diffusely increased ^{18}F -FDG uptake in the bone marrow of femoral medullary canals, moderately increased uptake up to SUVmax-bw = 2.36 on the right and extremely high uptake up to SUVmax-bw = 23.38 on the left at the same level. PET/CT demonstrates the transformation of marginal zone lymphoma into DLBCL (later histologically confirmed). Anatomical imaging methods do not provide a way to discern differences associated with histological transformation. PET/CT data, however, can be used for navigation while selecting biopsy sites in tumor lesions suspicious for histological transformation

(в т. ч. моноклонального протеина). В связи с этим информативность ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином наиболее высокая при парапротеинемических опухолях. В группе из 78 пациентов с ММ ^{11}C -метионин позволил выявить большее количество опухолевых очагов в сравнении с ^{18}F -ФДГ у 56,4 % больных. У 41 % пациентов оба РФП показали сходные результаты, и лишь у 5,6 % пациентов исследование с ^{18}F -ФДГ оказалось более информативным [64]. В целом по своей чувствительности ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином настолько превосходит ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, что требует разработки собственных прогностических параметров. ^{11}C -метионин может использоваться для визуализации несекретирующей ММ, оценки эффективности лечения и выявления рецидивов, а также для определения достигнутой МОБ-негативности. Отсутствие физиологического накопления ^{11}C -метионина в ткани головного мозга обуславливает более высокую достоверность в оценке состояния костей черепа в сравнении с исследованием, выполненным с ^{18}F -ФДГ. Основным ограничением этого РФП является короткий период полураспада изотопа ^{11}C (20 мин), что делает невозможным его транспортировку в ПЭТ-центры без циклотрона. В рутинной клиниче-

ской практике для визуализации гематологических злокачественных опухолей ^{11}C -метионин используется редко [65, 66].

^{18}F -флударабин

Для высокоспецифичной визуализации опухолей В-клеточной природы был разработан РФП ^{18}F -флударабин. Для него характерно низкое фоновое накопление, умеренно повышенное — в очагах острого и хронического воспаления, высокое — в В-клеточных опухолях, не зависящее от фазы клеточного цикла. Благодаря этим свойствам ^{18}F -флударабин обладает значительным потенциалом для визуализации В-клеточных лимфом независимо от степени их злокачественности, определения лимфом ЦНС. Этот РФП может использоваться для уточняющей дифференциальной диагностики природы повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в сомнительных очагах (особенно в процессе или после завершения терапии), а также для оценки ответа опухоли и выявления рецидива [67, 68]. Применение ^{18}F -флударабина в настоящее время ограничено исследованиями на моделях опухолей и воспаления, а также у небольших групп пациентов.

Другие РФП

Из других РФП, обладающих потенциальной ролью в визуализации гематологических опухолей, могут рассматриваться ^{11}C -холин, ^{18}F -холин, ^{11}C -ацетат и ^{18}F -фтортимидин. Имеются описания отдельных клинических наблюдений и небольших групп пациентов с гематологическими опухолями, исследованных с ^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-FAPI, ^{18}F -фторидом натрия [69–75].

ИММУНО-ПЭТ

Моноклональные антитела (МА) широко используются в современных схемах лечения злокачественных новообразований как в сочетании с цитотоксическими препаратами, так и в режиме монотерапии. Их высокая селективность к определенным молекулярным мишеням позволяет достигать превосходных результатов лечения с минимизацией токсических эффектов. Однако МА также могут применяться для таргетной визуализации злокачественных новообразований при включении позитрон-излучающих изотопов в структуру их молекулы — иммуно-ПЭТ. Учитывая медленную фармакокинетику МА, визуализация с применением РФП на их основе требует отсроченного сканирования, что обуславливает использование для этих целей изотопов с более длительным периодом полураспада ($T_{1/2}$), как правило ^{89}Zr ($T_{1/2}$ 78,4 ч), ^{64}Cu ($T_{1/2}$ 12,7 ч) или ^{124}I ($T_{1/2}$ 4,2 дня). Применение диагностических изотопов в сочетании с МА обеспечивает визуализацию рецептора-мишени в организме пациента, за счет чего обеспечивается высокая специфичность метода, чувствительность которого зависит от степени экспрессии мишени опухолевыми клетками. В качестве молекулы-носителя может использоваться практически любое МА. Иммуно-ПЭТ может выполняться для оценки распространенности опухолевого процесса, планирования таргетной терапии с определением потенциальной чувствительности опухолевой ткани к МА, входящему в состав РФП, а также эффективности проведенной терапии. Потенциально данная группа препаратов может использоваться для планирования таргетной радионуклидной терапии (РНТ) с применением меченных терапевтическими изотопами МА.

Меченый ритуксимаб изучался на моделях опухолевых тканей. Описаны единичные клинические наблюдения по применению РФП на основе ритуксимаба у пациентов с НХЛ. ПЭТ-КТ с ^{89}Zr -ритуксимабом потенциально может использоваться для подтверждения опухолевого поражения при НХЛ в сомнительных очагах в качестве альтернативы биопсии (например, при технической сложности ее выполнения). Кроме того, этот РФП применяется для планирования радиоиммунотерапии ^{90}Y -ритуксимабом и для оценки сохраняющейся чувствительности опухолевой ткани к ритуксимабу у пациентов с ранними рецидивами НХЛ, получавших этот препарат в первой линии терапии [76–78]. ^{64}Cu -DOTA-ритуксимаб изучался на моделях опухолей и продемонстрировал свойства, требуемые для визуализации и контроля терапии НХЛ. Однако данный РФП не получил широкого распространения и

не изучался в исследованиях с включением пациентов. За последние 10 лет имеются лишь единичные публикации, посвященные ^{64}Cu -DOTA-ритуксимабу [79].

Для радиоиммунотерапии НХЛ применяются РФП ^{90}Y -ибритумомаб-тиуксетан и ^{131}I -тозитумомаб, являющиеся мечеными анти-CD20-МА. Для таргетной визуализации НХЛ, в частности, при планировании радиоиммунотерапии был предложен ^{89}Zr -ибритумомаб-тиуксетан, активно накапливающийся в опухолевых очагах НХЛ, также обладающими активным накоплением ^{18}F -ФДГ. Это может свидетельствовать о потенциально высокой чувствительности опухоли к терапии ^{90}Y -ибритумомаб-тиуксетаном [80]. Кроме того, описаны меченые анти-CD30-МА, изучаемые в настоящее время на моделях опухолей, в частности ^{89}Zr -ДФО-брентуксимаб ведотин [81].

Анти-CD38-МА даратумумаб применяется при рецидивах ММ. Опухолевые клетки при ММ характеризуются высоким уровнем экспрессии CD38, значительно превышающим экспрессию в нормальных плазматических клетках костного мозга. Потенциал ПЭТ-КТ с меченым даратумумабом заключается в высокоспецифичной оценке распространенности опухолевого процесса и определении объема опухолевого поражения. Кроме того, этот РФП обладает потенциалом, позволяющим оценивать эффективность лечения, определять МОБ-статус, прогнозировать исход противоопухолевой терапии с включением даратумумаба. Поскольку *in vivo* наблюдается диссоциация небольших количеств меченых МА, приводящая к высвобождению изотопов из их структуры, в качестве изотопа для РФП на основе даратумумаба предпочтительнее ^{64}Cu , т. к. ^{89}Zr обладает неспецифической остеотропностью и может накапливаться в очагах активного обмена костной ткани, что сопровождается риском ложноположительных результатов. ^{89}Zr -даратумумаб изучался на моделях ММ и у небольшой группы пациентов с рецидивами ММ. Отмечалось повышенное накопление РФП в известных и новых опухолевых очагах [82]. Несмотря на начальный этап развития анти-CD38-таргетной визуализации, на моделях ММ и НХЛ уже изучаются РФП второго поколения, такие как ^{89}Zr -ДФО-изатуксимаб [83].

ТЕРАНОСТИКА

Замена диагностического изотопа в структуре молекулы РФП на терапевтический изотоп без изменения характеристик распределения РФП открывает возможности для высокоселективной по отношению к опухолевой ткани РНТ. При этом РФП с диагностическим изотопом может использоваться для планирования лечения, а РФП с терапевтическим изотопом — для лечебного воздействия. Такой подход получил название «тераностика», а взаимозаменяемые диагностические и терапевтические изотопы — «тераностические пары». Подавляющее большинство терапевтических изотопов по типу излучаемой частицы подразделяются на β - и α -излучающие. β -терапия эффективнее при крупных опухолевых очагах и способна оказывать лечебное воздействие на гетерогенно экспрессирующие молекулу-мишень опухо-

левые очаги. α -терапия эффективнее при небольших скоплениях опухолевых клеток.

Основным показанием для таргетной РНТ могут служить наблюдения с рефрактерным течением злокачественных новообразований с исчерпанными альтернативными опциями предшествующего противоопухолевого лечения.

В тераностике гематологических опухолей активно изучаются две категории препаратов: направленные против CXCR4 и MA. ^{68}Ga -пентиксафор применяется для визуализации лимфом, ММ, лейкозов и некоторых других злокачественных новообразований. Замена в структуре РФП изотопа ^{68}Ga на терапевтический изотоп с незначительной модификацией структуры молекулы-носителя позволяет использовать его для таргетной РНТ. Изучались два варианта CXCR4-таргетной РНТ: с применением ^{177}Lu -пентиксатера и ^{90}Y -пентиксатера. Активное накопление этих РФП в костном мозге обусловлено экспрессией молекулы-мишени нормальными клетками гемопоэтического ряда. В связи с этим терапия с применением указанных РФП всегда сопровождается выраженной миелосупрессией и требует последующей трансплантации аутологичного или аллогенного костного мозга. По этой причине предпочтительнее использование ^{90}Y ($T_{1/2}$ 64 ч), чем ^{177}Lu ($T_{1/2}$ 6,67 дня), поскольку после введения РФП для безопасной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток требуется выжидание в течение временного интервала, равного четырем периодам полураспада изотопа, во избежание токсического воздействия остаточного излучения на трансплантат. Исследования эффективности меченого пентиксатера включают небольшие группы пациентов.

В исследовании, включавшем 3 пациентов с рефрактерной прогрессирующей ММ, один из них умер от сепсиса в течение 3 нед. после терапии, у второго пациента получен частичный ответ, у третьего — полный ответ. Однако продолжительность жизни больных с частичным и полным ответами составила 6 и 3 мес. Оба пациента умерли от прогрессирования заболевания [84, 85].

В исследовании, включавшем 8 пациентов с рефрактерной ММ, частичный ответ при лечении $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -пентиксатером был достигнут у 5, полный ответ — у 1; 2 пациента умерли от сепсиса и синдрома лизиса опухоли [86]. В группе из 6 пациентов с рефрактерной ДВКЛ частичный ответ достигнут у 2, минимальный ответ — у 2; у 2 больных причиной смерти послужили сепсис и аспергиллез головного мозга [87].

В исследовании, включавшем 4 пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ТКЛ, терапия ^{90}Y -пентиксатером в комбинации с трансплантацией костного мозга позволила достичь полного ответа у 2 больных, частичного ответа — у 1. Четвертый пациент умер от перитонита через 16 дней после терапии. У пациентов с достигнутым ответом медиана времени до прогрессирования составила 7 мес. (диапазон 4–25 мес.), медиана наблюдения — 29 мес. Ко времени опубликования результатов исследования все 3 пациента оставались под наблюдением [88]. Для таргетной α -терапии была предложена тераностическая пара $^{89}\text{Zr}/^{227}\text{Th}$ -офатумумаб, направленная против опухолей, экспрессирующих CD20 [89].

Утрата изначально имеющейся чувствительности опухолевых клеток к даратумумабу в процессе лечения наблюдается примерно у 60 % пациентов с ММ, при этом экспрессия CD38 на мембранах опухолевых клеток сохраняется. Соответственно применение меченого даратумумаба обладает потенциалом в лечении рефрактерных гематологических опухолей, даже нечувствительных к «холодному» (т. е. немеченому) даратумумабу. ^{177}Lu -даратумумаб и ^{67}Cu -даратумумаб обладают потенциалом в лечении ряда CD38-позитивных опухолей, в первую очередь ММ. Исследования на моделях CD38-позитивных опухолей продемонстрировали высокий уровень накопления РФП в опухолевой ткани и незначительное его фоновое накопление. Благодаря этому ^{177}Lu -даратумумаб обладает лимитированной гематологической токсичностью [90, 91]. Активно исследуется роль таргетной α -терапии на моделях ММ с многообещающими предварительными результатами [92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие технических и программных возможностей ПЭТ-КТ-сканеров, появление новых РФП, накопление знаний по визуализации гематологических злокачественных опухолей привели к тому, что ПЭТ-КТ быстро заняла свою нишу в арсенале методов диагностики и заслуженно завоевала репутацию «золотого стандарта» в стадировании и оценке эффективности лечения большинства опухолей системы крови. Однако этот результат достигнут за счет реализации лишь малой части потенциала, скрывающегося в ПЭТ-КТ, и уже в обозримом будущем диагностические возможности этого метода будут раскрыты в большей степени. В настоящем обзоре отмечены лишь некоторые успехи, сопровождавшие широкое распространение ПЭТ-КТ в клинической практике. Кроме того, обозначены некоторые важные перспективы развития ПЭТ-КТ как новой технологии, устремленной в будущее.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Г.С. Тумян, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.С. Субботин, А.И. Пронин.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: А.С. Субботин, Т.С. Басова, П.Е. Тулин, Т.М. Гелиашвили.

Подготовка рукописи: А.С. Субботин, А.И. Пронин, Б.М. Хакулова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Paul R. Comparison of fluorine-18-2-fluorodeoxyglucose and gallium-67-citrate imaging for detection of lymphoma. *J Nucl Med.* 1987;28(3):2889.
- Barrington SF, Mikhaeel GN, 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.* 2016;34(21):2562. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229.
- Vassilakopoulos TP, Prassopoulos V, Rondogianni P, et al. Role of FDG-PET/CT in staging and first line treatment of Hodgkin and aggressive B-cell lymphomas. *MEMO.* 2015;8:105–14. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.09.004.
- Hutchings M. How does PET/CT help in selecting therapy for patients with Hodgkin lymphoma? *Hematology Am Soc Hematol Educ Programm Book.* 2012;2012:322–7. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.322.
- Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, et al. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8(5):287–93. doi: 10.3816/CLM.2008.n.040.
- Wirth A, Foo M, Seymour JF, et al. Impact of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):213–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.051.
- Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(12):2307–14. doi: 10.1007/s00259-010-1539-5.
- Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, et al. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2011;86(10):841–5. doi: 10.1002/ajh.22126.
- Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinical, endoscopic, and pathological study. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(10):1274–80. doi: 10.1097/O1.pas.0000208899.15859.cb.
- Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer.* 2003;97(3):586–91. doi: 10.1002/cncr.11096.
- McKay P, Leach M, Jackson R, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;159(4):405–26. doi: 10.1111/bjh.12046.
- Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, et al. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(9):1633–42. doi: 10.1007/s00259-010-1469-2.
- Casulo C, Schoder H, Feeney J, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(10):2163–7. doi: 10.3109/10428194.2013.767901.
- Cohen D, Perry C, Hazut-Krauthammer S, et al. Is There a Role for [18F] FDG PET-CT in Staging MALT Lymphoma? *Cancers.* 2022;14(3):750. doi: 10.3390/cancers14030750.
- Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol.* 2014;25(5):921–7. doi: 10.1093/annonc/mdt533.
- El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4508–14. doi: 10.1200/JCO.2012.42.4036.
- Cerci JJ, Gyorke T, Fanti S, et al. Combined PET and biopsy evidence of marrow involvement improves prediction in diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med.* 2014;55(10):1591–7. doi: 10.2967/jnumed.113.134486.
- 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.
- Rodenas-Quinoner I, Tzu Chen-Liang, Martin-Santos T, et al. Accuracy and prognostic impact of FDG PET/CT and biopsy in bone marrow assessment of follicular lymphoma at diagnosis: A Nation-Wide cohort study. *Cancer Med.* 2023;12(6):6536–46. doi: 10.1002/cam4.5424.
- Triumbari EKA, Gatta R, Maiolo E, et al. Baseline 18F-FDG PET/CT Radiomics in Classical Hodgkin's Lymphoma: The Predictive Role of the Largest and the Hottest Lesions. *Diagnostics.* 2023;13(8):1391. doi: 10.3390/diagnostics13081391.
- Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline 18FDG PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood.* 2015;126(8):950–6. doi: 10.1182/blood-2014-12-616474.
- Hu L, Luo N, Li L, et al. A preliminary investigation of the relationship between 18F-FDG PET/CT metabolic parameters and prognosis in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Front Oncol.* 2023;13:1171048. doi: 10.3389/fonc.2023.1171048.
- Takahashi MES, Mosci C, Souza EM, et al. Proposal for a Quantitative 18F-FDG PET/CT Metabolic Parameter to Assess the Intensity of Bone Involvement in Multiple Myeloma. *Sci Rep.* 2019;9(1):16429. doi: 10.1038/s41598-019-52740-2.
- Takahashi MES, Mosci C, Duarte GO, et al. Intensity of bone involvement: A quantitative 18F-FDG PET/CT evaluation for monitoring outcome of multiple myeloma. *Nucl Med Commun.* 2021;42(12):1375–81. doi: 10.1097/MNM.0000000000001470.
- Falchi L, Keating MJ, Marom EM, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood.* 2014;123(18):2783–90. doi: 10.1182/blood-2013-11-536169.
- Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood.* 2011;118(23):5989–95. doi: 10.1182/blood-2011-06-361386.
- Umit EG, Korkmaz U, Baysal M, et al. Evaluation of Sarcopenia with F-18 FDG PET/CT and relation with disease outcomes in patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer Care.* 2020;29(6):e13318. doi: 10.1111/ecc.13318.
- Albano D, Treglia, G, Dondi F, et al. 18F-FDG PET/CT Maximum Tumor Dissemination (Dmax) in Lymphoma: A New Prognostic Factor? *Cancers.* 2023;15(9):2494. doi: 10.3390/cancers15092494.
- Surbone A, Longo DL, DeVita VT, et al. Residual abdominal masses in aggressive non-Hodgkin's lymphoma after combination chemotherapy: significance and management. *J Clin Oncol.* 1988;6(12):1832–7. doi: 10.1200/JCO.1988.6.12.1832.
- Ibrahim F, Gabelloni M, Faggioni L, et al. Are Semi-quantitative Methods Superior to Deauville Scoring in the Monitoring Therapy Response for Pediatric Hodgkin Lymphoma? *J Pers Med.* 2023;13(3):445. doi: 10.3390/jpm13030445.
- Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8–9 April 2010. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(12):2171–80. doi: 10.3109/10428194.2010.529208.
- Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo 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.
- Duarte S, Roque A, Saraiva T, et al. Interim FDG[®]-PET SUVmax Variation Adds Prognostic Value to Deauville 5-Point Scale in the Identification of Patients with Ultra-High-Risk Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023;23(2):e107–e116. doi: 10.1016/j.clml.2022.11.009.
- Sehn LH, Hardy ELG, Gill KK, et al. Phase 2 trial of interim PET scan-tailored therapy in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood.* 2014;124: Abstract 392.
- 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.
- Moskowitz C, Hamlin PA, Maragulia J, et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;116: Abstract 420.
- Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol.* 2011;29(23):3194–200. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0736.
- Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the groupe d'Etudes des lymphomas de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4317–22. doi: 10.1200/JCO.2012.43.0934.
- Merryman RW, Michaud L, Redd R, et al. Interim Positron Emission Tomography During Frontline Chemoimmunotherapy for Follicular Lymphoma. *HemaSphere.* 2023;7(2):e826. doi: 10.1097/HS9.0000000000000826.
- Cahu X, Bodet-Milin C, Brissot E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group. *Ann Oncol.* 2011;22(3):705–11. doi: 10.1093/annonc/mdq415.
- Tomita X, Hattori Y, Fujisawa S, et al. Posttherapy 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for predicting outcome in patients with peripheral T cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2015;94(3):431–6. doi: 10.1007/s00277-014-2227-5.
- Li YJ, Li ZM, Xia XY, et al. Prognostic value of interim and posttherapy 18F-FDG PET/CT in patients with mature T-cell and natural killer cell lymphomas. *J Nucl Med.* 2013;54(4):507–15. doi: 10.2967/jnumed.112.110262.
- Jung S-H, Ahn J-S, Kim Y-K, et al. Prognostic significance of interim PET/CT based on visual, SUV-based, and MTV-based assessment in the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *BMC Cancer.* 2015;15:198–206. doi: 10.1186/s12885-015-1193-1.
- 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):2489–96. doi: 10.1182/blood-2016-05-718528.
- Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol.* 2017;28(7):1436–47. doi: 10.1093/annonc/mdx097.
- Kraeber-Bodere F, Zweegman S, Perrot A, et al. Prognostic value of positron emission tomography/computed tomography in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients from CASSIOPEIA: the CASSIOPET study. *Haematologica.* 2023;108(2):621–6. doi: 10.3324/haematol.2021.280051.
- Rasche L, Alapat D, Kumar M, et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for monitoring of residual disease in myeloma. *Leukemia.* 2019;33(7):1713–22. doi: 10.1038/s41375-018-0329-0.

48. Zheng S, Gupta K, Goyal P, et al. Outcomes of Patients with Positive Interim Positron Emission Tomography (PET) Continuing ABVD in the Clinical Setting. *Cancers*. 2023;15(6):1760. doi: 10.3390/cancers15061760.
49. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598–607. doi: 10.1056/NEJMoa1408648.
50. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1188–94. doi: 10.1200/JCO.2013.51.9298.
51. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419–29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
52. Press OW, Li H, Schoder H, et al. US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2020–7. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1119.
53. Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. Interim PET-adapted chemotherapy in advanced Hodgkin lymphoma (HL): results of the second interim analysis of the Italian GITIL/FIL HD0607 trial. *Hematol Oncol*. 2015;33s:163.
54. Duehrsen U, Huttman A, Muller S, et al. Positron emission tomography (PET) guided therapy of aggressive lymphomas – a randomized controlled trial comparing different treatment approaches based on interim PET results (PETAL Trial). *Blood*. 2014;124:391.
55. Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy and predictive value of mid-treatment PET scanning for diffuse large B-cell lymphoma. *ECOG study E3404*. *Hematol Oncol*. 2013;31:138.
56. Dann EJ, Berkahn L, Mashhach T, et al. Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. *Br J Haematol*. 2014;164(5):694–700. doi: 10.1111/bjh.12687.
57. Fischer T, Zing NPC, Chiattono CS, et al. Transformed follicular lymphoma. *Ann Hematol*. 2018;97(1):17–29. doi: 10.1007/s00277-017-3151-2.
58. Federico M, Caballero-Barrigon MD, Marcheselli L, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol*. 2018;5(8):e369–e367. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30090-5.
59. Rajamaki A, Kuitunen H, Sorigie M, et al. FDG-PET/CT-guided rebiopsy may find clinically unsuspected transformation of follicular lymphoma. *Cancer Med*. 2023;12(1):407–11. doi: 10.1002/cam4.4924.
60. Mir F, Barrington SF, Brown H, et al. Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. *Blood*. 2020;135(15):1214–8. doi: 10.1182/blood.2019001091.
61. Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, et al. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12)-dependent migration and homing in multiple myeloma. *Blood*. 2007;109(7):2708–17. doi: 10.1182/blood-2006-07-035857.
62. Lapa C, Luckerath K, Kircher S, et al. Potential influence of concomitant chemotherapy on CXCR4 expression in receptor directed endoradiotherapy. *Br J Haematol*. 2019;184(3):440–3. doi: 10.1111/bjh.15096.
63. Lapa C, Schreder M, Schirbel A, et al. [68Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in multiple myeloma – Comparison to [18F]FDG and laboratory values. *Theranostics*. 2017;7(1):205–12. doi: 10.7150/thno.16576.
64. Lapa C, Garcia-Velloso MJ, Luckerath K, et al. (11)C-Methionine-PET in multiple myeloma: a combined study from two different institutions. *Theranostics*. 2017;7(11):2956–64. doi: 10.7150/thno.20491.
65. Hammerton K, Cooper DA, Duckett M, Penny R. Biosynthesis of immunoglobulin in human immunoproliferative diseases. Kinetics of synthesis and secretion of immunoglobulin and protein by bone marrow cells in myeloma. *J Immunol*. 1978;121(2):409–17.
66. Morales-Lozano MI, Rodriguez-Otero P, Sancho L, et al. 11C-Methionine PET/CT in Assessment of Multiple Myeloma Patients: Comparison to 18F-FDG PET/CT and Prognostic Value. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9895. doi: 10.3390/ijms23179895.
67. Barre L, Hovhannysyan N, Bodet-Milin C, et al. [18F]-Fludarabine for Hematological Malignancies. *Front Med*. 2019;6:77. doi: 10.3389/fmed.2019.00077.
68. Hovhannysyan N, Dhilly M, Fidalgo M, et al. [18F]Fludarabine-PET in a murine model of multiple myeloma *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177125. doi: 10.1371/journal.pone.0177125.
69. Nanni C, Zamagni E, Cavo M, et al. 11C-choline vs. 18F-FDG PET/CT in assessing bone involvement in patients with multiple myeloma. *World J Surg Oncol*. 2007;5:68. doi: 10.1186/1477-7819-5-68.
70. Cassou-Mounat T, Balogova S, Nataf V, et al. 18F-fluorocholine versus 18F-fluorodeoxyglucose for PET/CT imaging in patients with suspected relapsing or progressive multiple myeloma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(11):1995–2004. doi: 10.1007/s00259-016-3392-7.
71. Ho CL, Chen S, Leung YL, et al. 11C-Acetate PET/CT for Metabolic Characterization of Multiple Myeloma: A Comparative Study with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2014;55(5):749–52. doi: 10.2967/jnumed.113.131169.
72. Sachpekidis C, Goldschmidt H, Kopka K, et al. Assessment of glucose metabolism and cellular proliferation in multiple myeloma: A first report on combined 18F-FDG and 18F-FLT PET/CT imaging. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):28. doi: 10.1186/s13550-018-0383-7.
73. Veerasuri S, Redman S, Graham R, et al. Non-prostate uptake on 18F-PSMA-1007 PET/CT: a case of myeloma. *BJR Case Rep*. 2020;7(2):20200102. doi: 10.1259/bjrcr.20200102.
74. Sonmezoglu K, Vatankulu B, Elverdi T, et al. The role of 68Ga-DOTA-TATE PET/CT scanning in the evaluation of patients with multiple myeloma: preliminary results. *Nuc Med Commun*. 2017;38(1):76–83. doi: 10.1097/MNM.0000000000000610.
75. Elboga U, Sahin E, Burak Cayirli Y, et al. Comparison of [68Ga]-FAP PET/CT and [18F]-FDG PET/CT in Multiple Myeloma: Clinical Experience. *Tomography*. 2022;8(1):293–302. doi: 10.3390/tomography8010024.
76. Jauw YWS, Zijlstra JM, de Jong D, et al. Performance of 89Zr-Labeled-Rituximab-PET as an Imaging Biomarker to Assess CD20 Targeting: A Pilot Study in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0169828. doi: 10.1371/journal.pone.0169828.
77. Vaes M, Bron D, Vugts DJ, et al. Safety and Efficacy of Radioimmunotherapy with 90Yttrium-Rituximab in Patients with Relapsed CD20+ B Cell Lymphoma: A Feasibility Study. *J Cancer Sci Ther*. 2012;4:394–400.
78. De Jong A, Mous R, van Dongen GAMS, et al. 89Zr-rituximab PET/CT to detect neurolymphomatosis. *Am J Hematol*. 2016;91(6):649–50. doi: 10.1002/ajh.24328.
79. Chypry A. 64Cu-Labeled DOTA-conjugated rituximab, a chimeric murine/human anti-CD20 monoclonal antibody. 2012 Sep 20. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004–2013.
80. Perk LR, Visser OJ, Stigter-van Walsum M, et al. Preparation and Evaluation of (89)Zr-Zevalin for Monitoring of (90)Y-Zevalin Biodistribution with Positron Emission Tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(11):1337–45. doi: 10.1007/s00259-006-0160-0.
81. Kang L, Jiang D, Ehlerding EB, et al. Noninvasive Trafficking of Brentuximab Vedotin and PET Imaging of CD30 in Lung Cancer Murine Models. *Mol Pharm*. 2018;15(4):1627–34. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b01168.
82. Ulaner GA, Sobol NB, O'Donoghue JA, et al. CD38-targeted Immuno-PET of Multiple Myeloma: From Xenograft Models to First-in-Human Imaging. *Radiology*. 2020;295(3):606–15. doi: 10.1148/radiol.2020192621.
83. Herrero Alvarez N, Michel AL, Viray TD, et al. 89Zr-DFO-Isatuximab for CD38-Targeted ImmunoPET Imaging of Multiple Myeloma and Lymphomas. *ACS Omega*. 2023;8(25):22486–95. doi: 10.1021/acsomega.3c00624.
84. Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, et al. First-in-Human Experience of CXCR4-Directed Endoradiotherapy with 177Lu- and 90Y-Labeled Pentixather in Advanced-Stage Multiple Myeloma with Extensive Intra- and Extramedullary Disease. *J Nucl Med*. 2016;57(2):248–51. doi: 10.2967/jnumed.115.167361.
85. Hanscheid H, Schirbel A, Hartrampf P, et al. Biokinetics and Dosimetry of 177Lu-Pentixather. *J Nucl Med*. 2022;63(5):754–60. doi: 10.2967/jnumed.121.262295.
86. Lapa C, Herrmann K, Schirbel A, et al. CXCR4-directed endoradiotherapy induces high response rates in extramedullary relapsed multiple myeloma. *Theranostics*. 2017;7(6):1589–97. doi: 10.7150/thno.19050.
87. Lapa C, Hanscheid H, Kircher M, et al. Feasibility of CXCR4-directed radioligand therapy in advanced diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med*. 2019;60(1):60–4. doi: 10.2967/jnumed.118.210997.
88. Buck AK, Grigoleit GU, Kraus S, Schirbel A. C-X-C Motif Chemokine Receptor 4–Targeted Radioligand Therapy in Patients with Advanced T-Cell Lymphoma. *J Nucl Med*. 2023;64(1):34–9. doi: 10.2967/jnumed.122.264207.
89. Abou DS, Longtine M, Fears A, et al. Evaluation of Candidate Theranostics for 227Th/89Zr Paired Radioimmunotherapy of Lymphoma. *J Nucl Med*. 2023;64(7):1062–8. doi: 10.2967/jnumed.122.264979.
90. Kang L, Li C, Rosenkrans ZT, et al. CD38-Targeted Theranostics of Lymphoma with 89Zr/177Lu-Labeled Daratumumab. *Adv Sci*. 2021;8(10):2001879. doi: 10.1002/advs.202001879.
91. Kang L, Jiang D, Ehlerding E, et al. Safety and dosimetry evaluation of radioimmunotherapy using 177Lu-labeled antibodies in lymphoma. *J Nucl Med*. 2019;60(Suppl 1):1004.
92. Dawicki W, Allen KJH, Jiao R, et al. Daratumumab-225 actinium conjugate demonstrates greatly enhanced antitumor activity against experimental multiple myeloma tumors. *Oncol Immunology*. 2019;8(8):1607673. doi: 10.1080/2162402X.2019.1607673.