

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Первичные лимфоидные опухоли костей: ^{18}F -FDG ПЭТ и ПЭТ-КТ как методы диагностики и оценки эффективности противоопухолевого лечения

Primary Bone Lymphomas: ^{18}F -FDG PET and PET-CT as Methods of Diagnosis and Efficacy Estimation of Antitumor Treatment

А.К. Смольянинова¹, Э.Р. Москалец², Г.А. Яцык¹,
И.Э. Костина¹, А.С. Боголюбская³, Н.Г. Габеева¹,
Э.Г. Гемджян¹, С.А. Татарникова¹,
Д.С. Бадмаджапова¹, Е.Е. Звонков¹

AK Smol'yaninova¹, ER Moskalets², GA Yatsyk¹,
IE Kostina¹, AS Bogolyubskaya³, NG Gabeeva¹,
EG Gemdzhian¹, SA Tatarnikova¹, DS Badmadzhapova¹,
EE Zvonkov¹

¹ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

¹ National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

² АО «Европейский медицинский центр», ул. Щепкина, д. 35, Москва, Российская Федерация, 129090

² European Medical Center, 35 Shchepkina str., Moscow, Russian Federation, 129090

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Острови-
тянова, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

³ NI Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997

РЕФЕРАТ

Актуальность. Первичная лимфома костей (ПЛК) — это редкая злокачественная опухоль. Первичное обследование, предполагающее выявление всех исходных очагов поражения, служит необходимым условием выбора наиболее оптимальной тактики противоопухолевого лечения. Использование стандартных методов диагностики (рентгенография, КТ, МРТ) не всегда позволяет оценить истинную распространенность опухоли. Другой хорошо известной особенностью ПЛК является сложность при оценке эффекта проводимого лечения в связи с выраженными остаточными изменениями в костях, которые сохраняются у большинства пациентов. К тому же данные о применении при ПЛК такого метода метаболической визуализации, как ^{18}F -FDG ПЭТ, в доступной литературе встречаются нечасто.

Цель. Изучить особенности использования ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG при первичном обследовании и оценке эффективности терапии у пациентов с ПЛК.

Материалы и методы. В исследование включен 21 больной ПЛК, которому при первичном обследовании и через 1 мес. после окончания терапии выполнена ^{18}F -FDG ПЭТ. Результаты ^{18}F -FDG ПЭТ сопоставлялись с данными структурных методов диагностики (КТ, МРТ) и исследованием материала биопсии патологических очагов.

Результаты. Интенсивный захват ^{18}F -FDG (SUV_{max} 8,6–40,1, среднее SUV_{max} 23,5), по данным ПЭТ, отмечался у всех пациентов в очагах опухоли, выявленных по результатам структурных методов диагностики и подтвержденных биопсией. Кроме того, в каждом из 21 наблюдения определялась патологическая инфильтрация прилежащих мягких тканей с высокой метаболической

ABSTRACT

Background. Primary bone lymphoma (PBL) is a rare malignant tumor. Initial examination aimed at detecting all primary lesions is an indispensable prerequisite for the choice of optimal antitumor treatment. Standard methods of diagnosis (X-ray, CT, and MRI) are not always adequate to measure the real tumor mass. Another well-known characteristic feature of PBL is a challenge in evaluating the effect of its treatment because of residual changes in the bones of most patients. However, the data on using ^{18}F -FDG PET, another method of metabolic imaging, in PBL are rather rare in accessible literature.

Aim. To study the specific use of PET with ^{18}F -FDG at initial examination and efficacy estimation of PBL treatment.

Materials & Methods. The trial included 21 PBL patients who received PET with ^{18}F -FDG at initial examination and a month after the end of treatment. The results of ^{18}F -FDG PET imaging were compared with the data obtained by means of structural diagnostic methods (CT and MRI) and the analysis of biopsy samples with pathologic lesions.

Results. Intensive uptake of ^{18}F -FDG (SUV_{max} 8.6–40.1, mean SUV_{max} 23.5), according to PET data, was reported in all patients in those tumor lesions which were identified by the structural diagnostic methods and confirmed by biopsies. Besides, each of 21 cases showed pathologic infiltration of adjacent soft tissues with high metabolic activity. In PET-CT with ^{18}F -FDG 13 further tumor localizations were revealed in 8 (38 %) patients. On completing the therapy, according to CT and MRI data, residual changes were observed in all ($n = 21, 100 \%$) patients. The residual metabolic activity in the involved bones was identified in 13 (62 %) patients (SUV_{max} 2.91–8.7, mean SUV_{max} 4.2). In 4 of them the residual lesions

активностью. При ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG обнаружено 13 дополнительных локализаций опухоли у 8 (38 %) больных. После окончания терапии остаточные изменения, по данным КТ и МРТ, сохранялись у всех ($n = 21$, 100 %) пациентов. При этом остаточная метаболическая активность в пораженных костях определялась у 13 (62 %) больных (SUV_{max} 2,91–8,7, среднее SUV_{max} 4,2). Биопсия остаточного образования выполнена у 4 из них. Ни в одном из 4 случаев данных за опухоль не получено. Только у 1 из 13 пациентов с остаточными метаболическими изменениями развился рецидив опухоли. Общая 10-летняя выживаемость в группах пациентов с FDG+ остаточными изменениями и без таковых составила 91 и 100 % соответственно, однако различия статистически незначимы ($p = 0,39$).

Заключение. ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG является высокочувствительным методом оценки первичного объема поражения у пациентов с ПЛК. В 100 % случаев в костных и мягкотканых очагах наблюдалось интенсивное накопление ^{18}F -FDG. В то же время в нашем исследовании сохранение метаболической активности после противоопухолевого лечения отмечалось более чем у половины пациентов и не было обусловлено опухолью у большинства из них. В связи с этим, по нашему мнению, сохранение резидуальной метаболической активности при ПЛК не всегда может служить показанием к продолжению противоопухолевого лечения или проведению лучевой терапии с целью консолидации.

Ключевые слова: первичная лимфома костей, выживаемость, позитронно-эмиссионная томография, диагностика, оценка эффективности противоопухолевого лечения.

Получено: 2 августа 2019 г.

Принято в печать: 5 декабря 2019 г.

Для переписки: Анна Константиновна Смольянинова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(926)912-31-16; e-mail: annmo8@mail.ru

Для цитирования: Смольянинова А.К., Москалец Э.Р., Яцык Г.А. и др. Первичные лимфоидные опухоли костей: ^{18}F -FDG ПЭТ и ПЭТ-КТ как методы диагностики и оценки эффективности противоопухолевого лечения. Клиническая онкогематология. 2020;13(1):33–49.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-33-49

were subjected to biopsy. None of 4 cases was reported to show tumors. Only in 1 out of 13 patients with residual metabolic changes a tumor relapse was detected. Overall 10-year survival in the groups of patients with and without FDG+ residual changes was 91 % and 100 %, respectively, with insignificant differences ($p = 0.39$).

Conclusion. PET-CT with ^{18}F -FDG is a highly sensitive technique for evaluating the primary lesion volumes in PBL patients. In 100 % of bone and soft tissue lesions an intensive uptake of ^{18}F -FDG was observed. At the same time our study showed persistent metabolic activity on completing antitumor treatment in more than a half of patients, and in most of them it was not caused by tumor. Therefore, in our view, ongoing residual metabolic activity in PBL cannot always be regarded as an indication for continued treatment or consolidation radiotherapy.

Keywords: primary bone lymphoma, survival, positron emission tomography, diagnosis, efficacy estimation of antitumor treatment.

Received: August 2, 2019

Accepted: December 5, 2019

For correspondence: Anna Konstantinovna Smol'yaninova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(926)912-31-16; e-mail: annmo8@mail.ru

For citation: Smol'yaninova AK, Moskalets ER, Yatsyk GA, et al. Primary Bone Lymphomas: ^{18}F -FDG PET and PET-CT as Methods of Diagnosis and Efficacy Estimation of Antitumor Treatment. Clinical oncohematology. 2020;13(1):33–49 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-33-49

ВВЕДЕНИЕ

Первичные лимфомы костей (ПЛК) составляют только 2 % всех опухолей костей и 5 % всех экстракраниальных лимфоидных опухолей [1–3]. В соответствии с современными представлениями диагноз ПЛК устанавливается при поражении одной или нескольких костей (возможно вовлечение регионарных лимфатических узлов), т. е. стадия IЕ, IIЕ или IVE по классификации Ann Arbor [1, 4].

Основную часть (> 95 %) ПЛК составляет диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) [1–3].

ПЛК является редким заболеванием, поэтому планирование и осуществление проспективных ис-

следований представляет значительные сложности. Весь мировой опыт основан на ретроспективных, преимущественно небольших работах.

ПЛК является курабельной злокачественной опухолью костей благодаря высокой химио- и радиочувствительности. Исследования последних лет показали, что при использовании современной иммунотерапии возможно излечение более 90 % пациентов с ПЛК [5–7]. Стадия является ведущим фактором, определяющим прогноз и выбор терапии при ПЛК. Так, если при локальной IЕ стадии применения режимов иммунотерапии типа R-СНОР, консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) достаточно для получения ремиссии у большинства пациентов, то при распространенных стадиях (> IЕ) наиболее

эффективно использование высокодозных программ химиотерапии (R-mNHL-BFM-90) [1, 2, 5–11]. В связи с этим выявление всех, в т. ч. и внекостных, очагов опухоли является одной из важнейших задач при первичном обследовании пациентов с ПЛК.

Другой важной и по-прежнему не решенной клинической задачей остается оценка эффективности противоопухолевой терапии при ПЛК. Сохранение патологических изменений в пораженных костях, которое наблюдается у большинства пациентов с ПЛК, является одной из уникальных особенностей именно этой локализации лимфоидной опухоли [12, 13]. При этом достоверных критериев рентгенологической диагностики, позволяющих отличить остаточную опухоль от вторичных неспецифических изменений в костях, не существует. Подобная ситуация всегда очень сложная и нередко вынуждает клиницистов проводить травматичную процедуру биопсии тканей из зоны остаточных изменений в костях или начинать агрессивную химиотерапию второй линии.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) со фтор-18-фтордезоксиглюкозой (^{18}F -FDG) в настоящее время является стандартным методом, который применяется как при первичном обследовании для выявления отдаленных очагов опухоли, так и для оценки противоопухолевого эффекта у больных с агрессивными лимфомами [14, 15]. Следует отметить, что данные о применении ПЭТ с ^{18}F -FDG при ПЛК ограничиваются несколькими ретроспективными исследованиями.

Цель настоящего проспективного исследования — изучить особенности ПЭТ-диагностики при первичном обследовании и оценке эффекта противоопухолевой терапии у пациентов с ПЛК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в настоящее исследование:

- 1) возраст ≥ 16 лет;
- 2) достоверно верифицированный диагноз лимфомы с первичным поражением костей;
- 3) поражение как минимум одной кости без отдаленных нодальных и/или висцеральных очагов, допускалось поражение регионарных лимфатических узлов и мягких тканей;
- 4) обследование, обязательно включавшее ^{18}F -FDG ПЭТ или ПЭТ-КТ, МРТ и трепанобиопсию костного мозга.

^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ проводилась в разных ПЭТ-центрах г. Москвы с использованием различных ПЭТ-сканеров. В связи с этим мы провели клинический анализ в соответствии с предоставленными заключениями специалистов по ПЭТ-диагностике без ревизии данных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ. При оценке метаболической активности в пораженных областях в автоматическом режиме рассчитывали максимальное стандартизованное накопление радиофармпрепарата (SUV_{max}). Для оценки эффекта терапии ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ выполняли через 1 мес. после окончания противоопухолевого лечения. Отрицательными результатами ПЭТ (полный метаболический ответ) считались заключения, в которых

специалистом по ПЭТ-диагностике делался вывод об отсутствии метаболической активности во всех зонах исходного поражения, выявленных по результатам ПЭТ/ПЭТ-КТ до начала лечения ($\text{SUV}_{\text{max}} \leq 2,5$). При оценке эффективности лечения с использованием шкалы визуальной оценки Deauville результаты 1–3 балла свидетельствовали о полном метаболическом ответе.

Статистический анализ включал анализ выживаемости и расчет показателей информативности методов диагностической визуализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичное обследование

В табл. 1 представлены основные клинические характеристики включенных в исследование пациентов ($n = 21$). Среди них было 12 женщин и 9 мужчин. Средний возраст составил 44 года (диапазон 16–78 лет). Наиболее частой локализацией опухоли были кости таза (19 %), черепа (14 %) и позвоночник (14 %), опухоли другой локализации — 53 %.

По результатам иммуноморфогистохимического исследования биоптатов опухоли у всех больных был установлен диагноз ДВКЛ.

На рентгенограммах и при КТ в большинстве случаев ($n = 15$) выявлялись распространенные участки литической деструкции, часто с разрушением кортикальной пластинки и мягкотканым компонентом (рис. 1). Деструкция смешанного характера имела место в 5 наблюдениях. Остеобластический тип поражения костей встречался редко ($n = 1$).

При МРТ в T2-взвешенном режиме определялись распространенные зоны неоднородного изогиперинтенсивного сигнала от костей и мягких тканей в пораженной области (рис. 2, А). При T1-взвешенном режиме выявлены участки сигнала низкой интенсивности, накапливающие контрастный препарат (рис. 2, Б, В). На изображениях в режиме с жироподавлением указанные изменения были гиперинтенсивными (рис. 2, Г).

У 2 пациентов (№ 3 и 8) результаты МРТ свидетельствовали о распространенном опухолевом поражении костей без вовлечения коркового слоя, что было подтверждено данными морфологического исследования биоптата опухоли. Однако при КТ и рентгенографии пораженных областей патологические изменения отсутствовали, т. е. получены ложноотрицательные результаты (рис. 3).

При первичном обследовании 11 пациентам была проведена ^{18}F -FDG ПЭТ и 9 — ^{18}F -FDG ПЭТ-КТ. Результаты ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ были положительными у всех больных, при этом наблюдался высокий уровень метаболизма во всех очагах опухоли. Среднее значение SUV_{max} в очагах поражения составило 23,5 (диапазон 8,6–40,1). За исключением 1 пациента (№ 12), во всех остальных 20 случаях область патологического захвата радиофармпрепарата распространялась за пределы пораженных костей в окружающие мягкие ткани (рис. 4). Наряду с обнаруженными с помощью стандартных методов обследования локализациями опухоли при ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ установлено 13 новых очагов поражения у 8 (38 %) пациентов (рис. 5, А–3). Все

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов по результатам ¹⁸FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ до начала противоопухолевого лечения

Пациент №	Пол/возраст (лет)	Диагноз	Локализация опухоли	Тип поражения кости	SUV _{max}	Мягкие ткани	Регионарные лимфатические узлы	Новые очаги поражения после ПЭТ	Стадия до ПЭТ	Стадия после ПЭТ
1	Ж/42	ДВКЛ	Нижняя челюсть, подбородочный бугор	Склеротический	10,0	+	-	0	I	I
2	Ж/26	ДВКЛ	Большая берцовая кость	Литический	25,0	+	+	0	IV	IV
3	Ж/16	ДВКЛ	Лобная, теменная правая кости, позвонки L ₁ , правое X ребро, кости таза	Смешанный	13,9	+	-	2	I	IV
4	Ж/54	ДВКЛ	Верхняя челюсть, лобная пазуха слева, правая орбита	Литический	18,0	+	+	0	II	II
5	Ж/49	ДВКЛ	Правая бедренная кость	Смешанный	10,5	+	-	0	I	I
6	Ж/65	ДВКЛ	Верхняя челюсть, правая орбита	Литический	29,7	+	+	0	II	II
7	М/50	ДВКЛ	Верхняя челюсть, лобная пазуха, орбита с 2 сторон	Литический	15,8	+	-	1	I	IV
8	М/56	ДВКЛ	Верхняя челюсть	Литический	24,1	+	+	1	II	IV
9	М/32	ДВКЛ	Позвонки Th _{хп} -S _{хп} , кости таза	Литический	34,0	+	+	0	IV	IV
10	М/21	ДВКЛ	Кости стопы и правого голеностопного сустава	Смешанный	35,8	+	+	1	II	IV
11	М/39	ДВКЛ	Кости таза, правая плечевая кость, подъязычная кость, правые VII и IX ребра, правая бедренная кость	Смешанный	14,2	+	-	5	I	IV
12	М/36	ДВКЛ	Левая плечевая кость	Смешанный	33,3	-	+	1	I	II
13	Ж/67	ДВКЛ	Правая бедренная кость	Литический	40,1	+	+	0	IV	IV
14	Ж/54	ДВКЛ	Левая плечевая кость	Литический	25,5	+	-	0	I	I
15	Ж/33	ДВКЛ	Кости таза, позвонки L _{хп} , правая бедренная кость	Литический	21,81	+	+	0	IV	IV
16	Ж/78	ДВКЛ	Кости таза	Литический	27,87	+	+	0	IV	IV
17	М/33	ДВКЛ	Кости таза, позвонки Th _{хп} , L _{хп} , правая лопатка	Литический	25,05	+	+	0	IV	IV
18	Ж/47	ДВКЛ	Кости таза	Литический	8,6	+	+	0	IV	IV
19	Ж/46	ДВКЛ	Позвонки Th _{хп} , Th _{хп}	Литический	36,37	+	-	0	I	IV
20	М/44	ДВКЛ	Большая и малая правые берцовые кости	Литический	21,2	+	+	1	I	II
21	М/61	ДВКЛ	Верхняя челюсть	Литический	13,42	+	-	0	I	I

SUV_{max} — стандартизованное накопление радиофармпрепарата; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома.

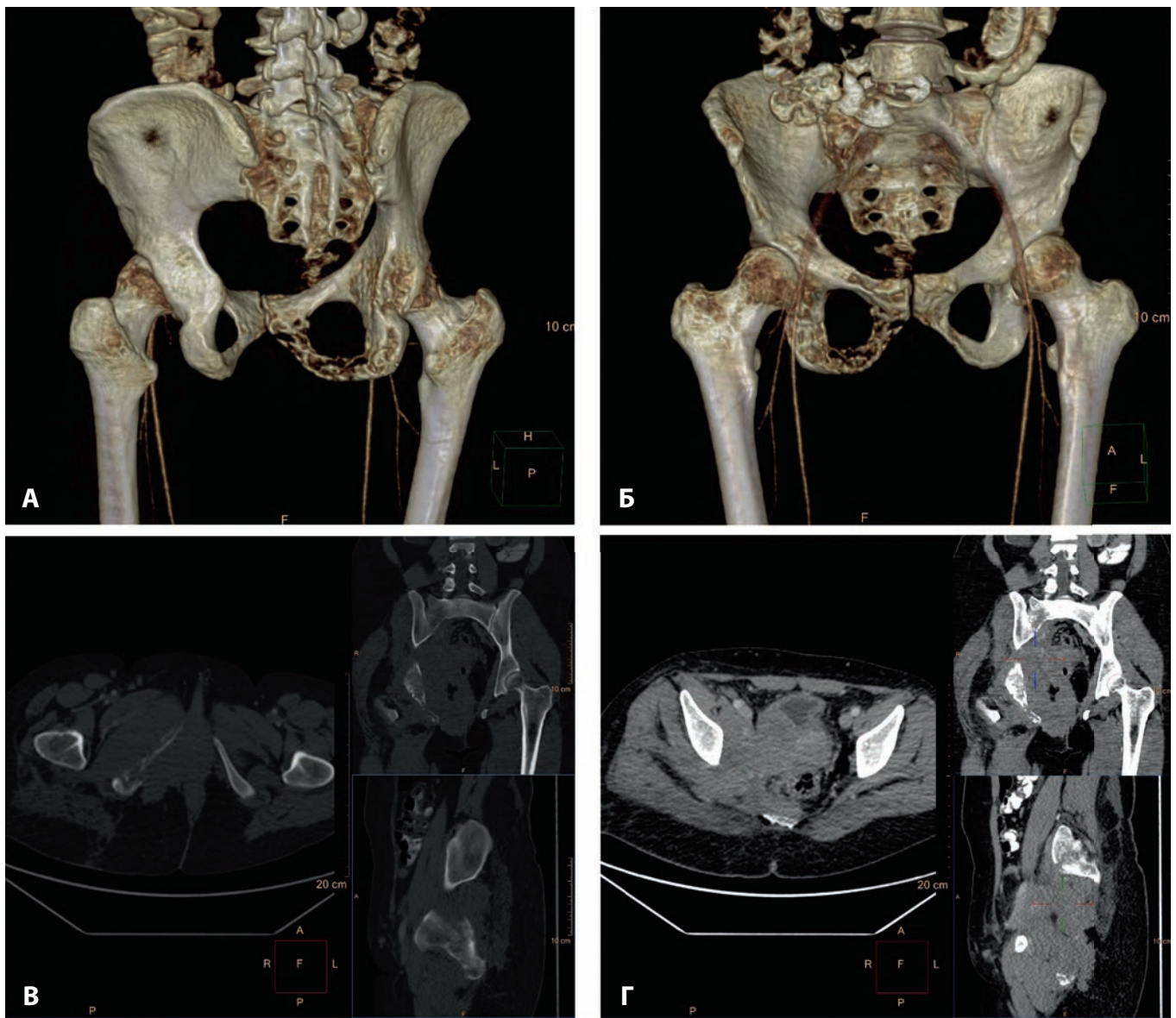


Рис. 1. Пациентка № 15. КТ и 3D-реконструкция костей таза: выраженные структурные изменения в правой седалищной и лобковой костях, где отмечаются большие участки деструкции кости с прерыванием коркового слоя на значительном протяжении (А, Б). Вокруг разрушенной седалищной кости, муфтообразно охватывая ее, определяется массивная «плюс-ткань» мягкотканной плотности с суммарными размерами 123,7 × 93,0 мм (на уровне большого вертела правой бедренной кости) (В, Г)

Fig. 1. Female patient No. 15. CT and 3D-reconstruction of pelvic bones: pronounced structural changes in the right ischial and pubic bones with expansive bone destruction and discontinuous cortex at a considerable length (A, B). A massive “plus-tissue” of soft-tissue density and total size of 123.7 × 93.0 mm (at the level of trochanter major of the right pelvic bone) forming a sleeve around the involved pelvic bone (B, G)

впервые выявленные при ПЭТ очаги гиперметаболизма подтверждались методами структурной диагностики (КТ, МРТ). У 1 пациентки (№ 3) впервые обнаруженные при ^{18}F -FDG ПЭТ изменения в костях таза были рентгенонегативными и определялись только при МРТ (см. рис. 3). У 5 из 8 пациентов выявленные при ПЭТ новые очаги были дистантными (отдаленными от места первичной локализации опухоли). Ни у кого из этих 8 пациентов не было клинических проявлений, связанных с обнаруженной новой локализацией опухоли.

Оценка результатов лечения

Все пациенты в настоящем исследовании получали только иммунохимиотерапию или комбинированное лекарственное и лучевое лечение. После окончания лечения остаточные изменения по результатам

МРТ и КТ сохранялись у всех ($n = 21$, 100 %) больных при стойкой регрессии клинико-лабораторных признаков опухоли (исчезновение боли, В-симптомов, нормализация уровня лактатдегидрогеназы) (рис. 6; см. рис. 5, И–М). Патологические изменения оставались только в костях, в то время как отмечалась быстрая регрессия мягкотканых опухолей и регионарных лимфатических узлов. Обращало на себя внимание, что у всех больных наблюдалось изменение характера поражения костей с литического на смешанный с постепенным нарастанием склеротического компонента.

По результатам контрольной ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ через 1 мес. после окончания лечения у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в виде значительного снижения или исчезновения патоло-

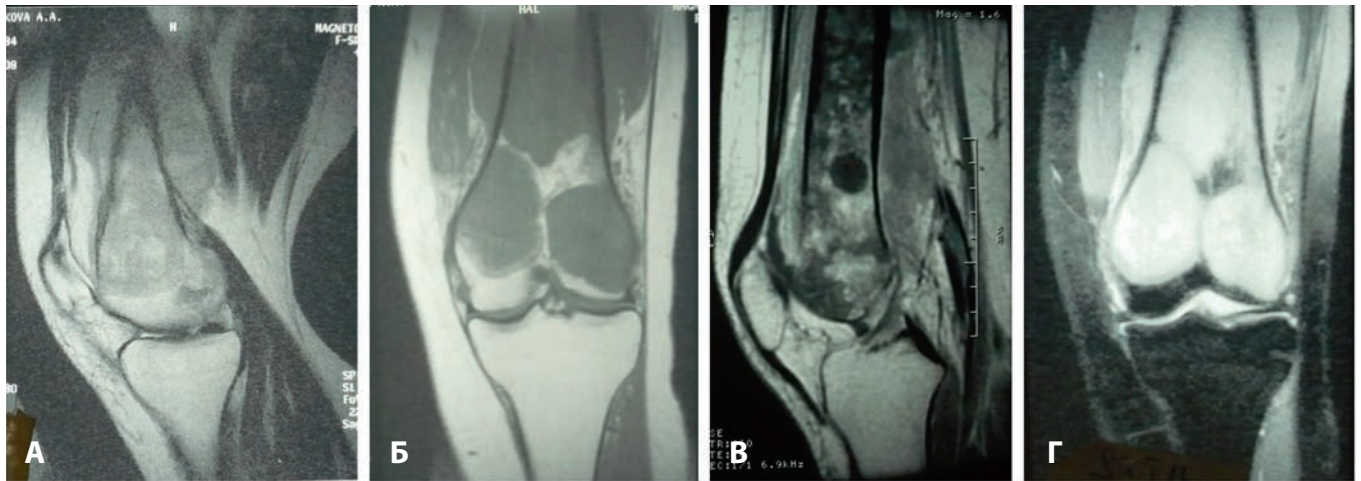


Рис. 2. Пациентка № 5. МРТ коленного сустава: на T2-взвешенном изображении (А) в области дистального метаэпифиза с распространением на диафиз и окружающие мягкие ткани определяются зоны изогипоинтенсивного сигнала. На T1-взвешенных изображениях (Б, В) зоны гипоинтенсивного МР-сигнала, накапливающие контрастный препарат (В). На изображении с жироподавлением (Г) выявляется повышение МР-сигнала от указанных зон патологических изменений

Fig. 2. Female patient No. 5. MRI of the knee joint: the T2-weighted MR image (A) shows isohypointense signal in the region of distal metatarsophysis expanding to diaphysis and surrounding soft tissues. The T1-weighted MR images (B, B) show zones of hypointense MR-signal with contrast uptake (B). The STIR image (Г) with enhanced MR-signal spreading from the mentioned zones with pathologic changes

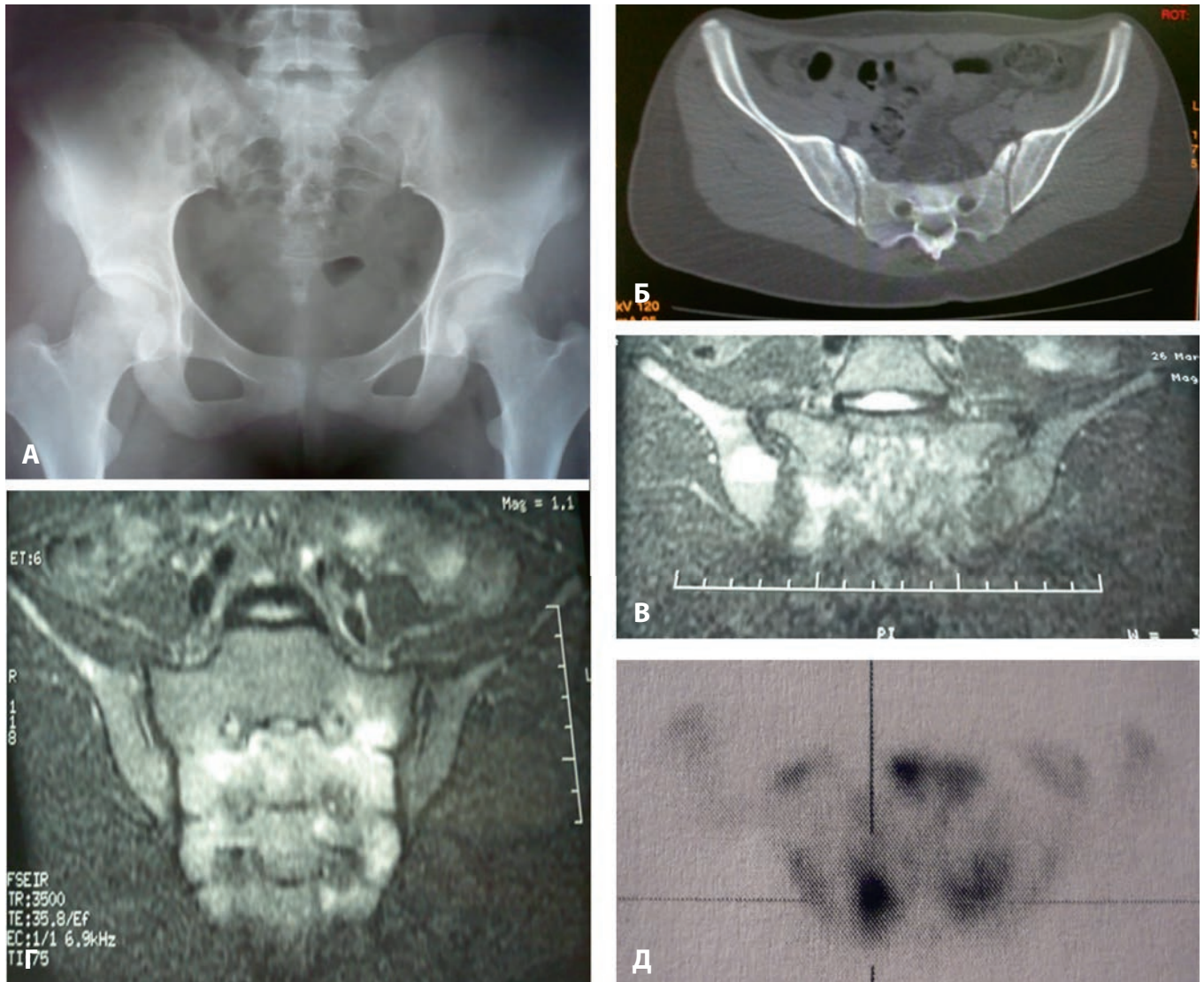


Рис. 3. Пациентка № 3. Рентгенография (А) и КТ (Б) костей таза: патологических изменений нет. МРТ костей таза (В, Г): распространенные патологические изменения в правой подвздошной кости и крестце без деструкции кортикального слоя. ПЭТ с ^{18}F -FDG (Д): очаги гиперфиксации в костях таза

Fig. 3. Female patient No 3. X-ray (A) and CT (B) of pelvic bones: no pathologic changes. MRI of pelvic bones (B, Г): extended pathologic changes in the right iliac and sacral bones without cortex destruction. PET with ^{18}F -FDG (Д): zones of hyperfixation in pelvic bones

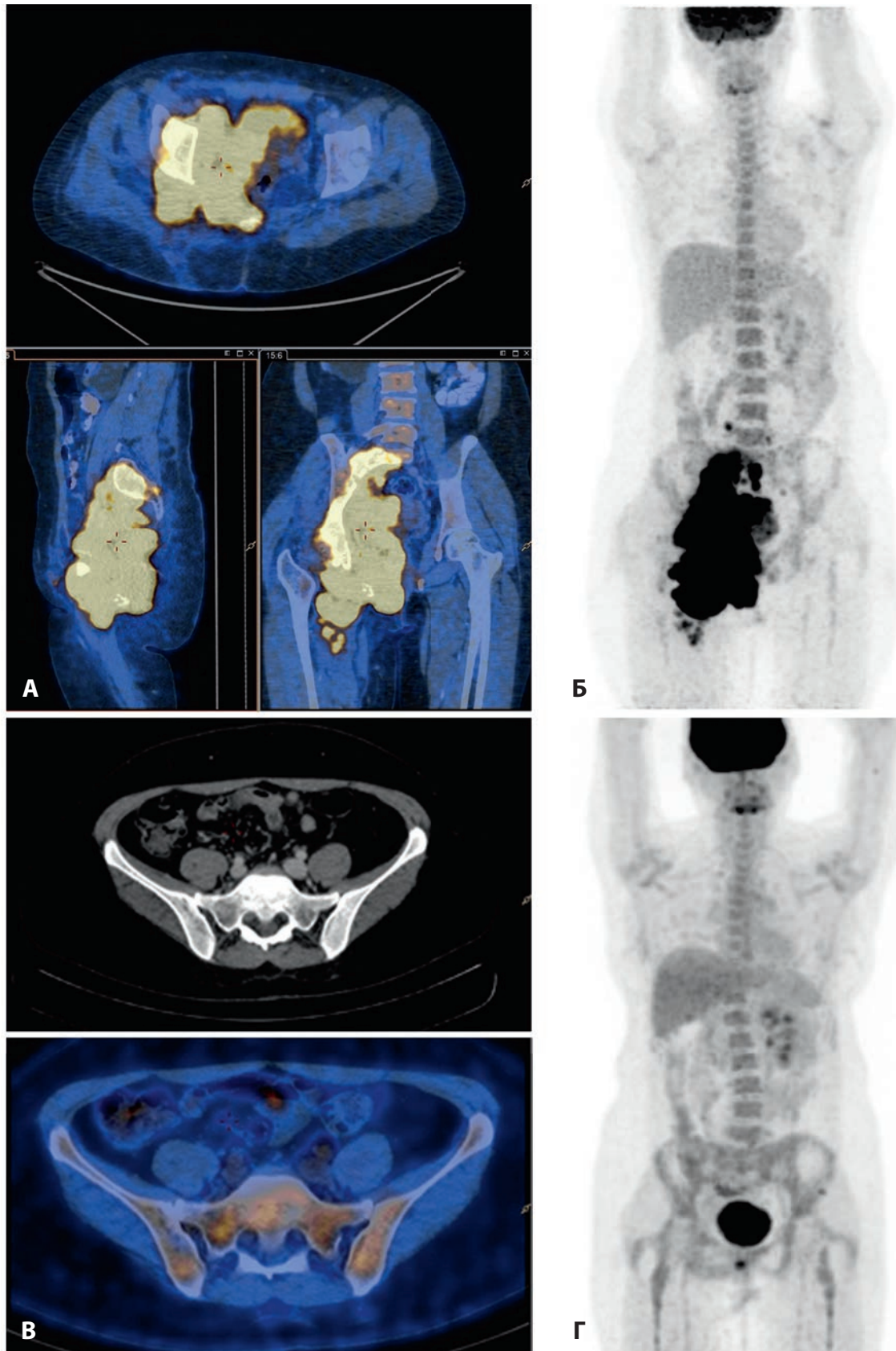


Рис. 4. Пациентка № 15. ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG до начала противоопухолевого лечения (А, Б): конгломерат метаболически активной опухолевой ткани в области таза с вовлечением в процесс костей, прилегающих мышц, правых отделов матки и придатков, единичных паховых лимфатических узлов справа, максимальный размер $100 \times 120 \times 233$ мм, $\text{SUV}_{\text{max}} 21,81$. ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG через 17 мес. после окончания лечения (В, Г): снижение метаболической активности в инфильтрате малого таза и пораженных костях — полный метаболический ответ (Deauville 2)

Fig. 4. Female patient No. 15. PET-CT with ^{18}F -FDG prior to antitumor treatment (A, B): conglomerated tumor tissue with metabolic activity in the pelvic region with the involvements of bones, adjacent muscles, the right uterine and adnexa, and some inguinal lymph nodes on the right, maximum size $100 \times 120 \times 233$ mm, $\text{SUV}_{\text{max}} 21,81$. PET-CT with ^{18}F -FDG 17 months after the end of treatment (B, Г): decreased metabolic activity of pelvic infiltrate and involved bones, i.e. complete metabolic response (Deauville 2)

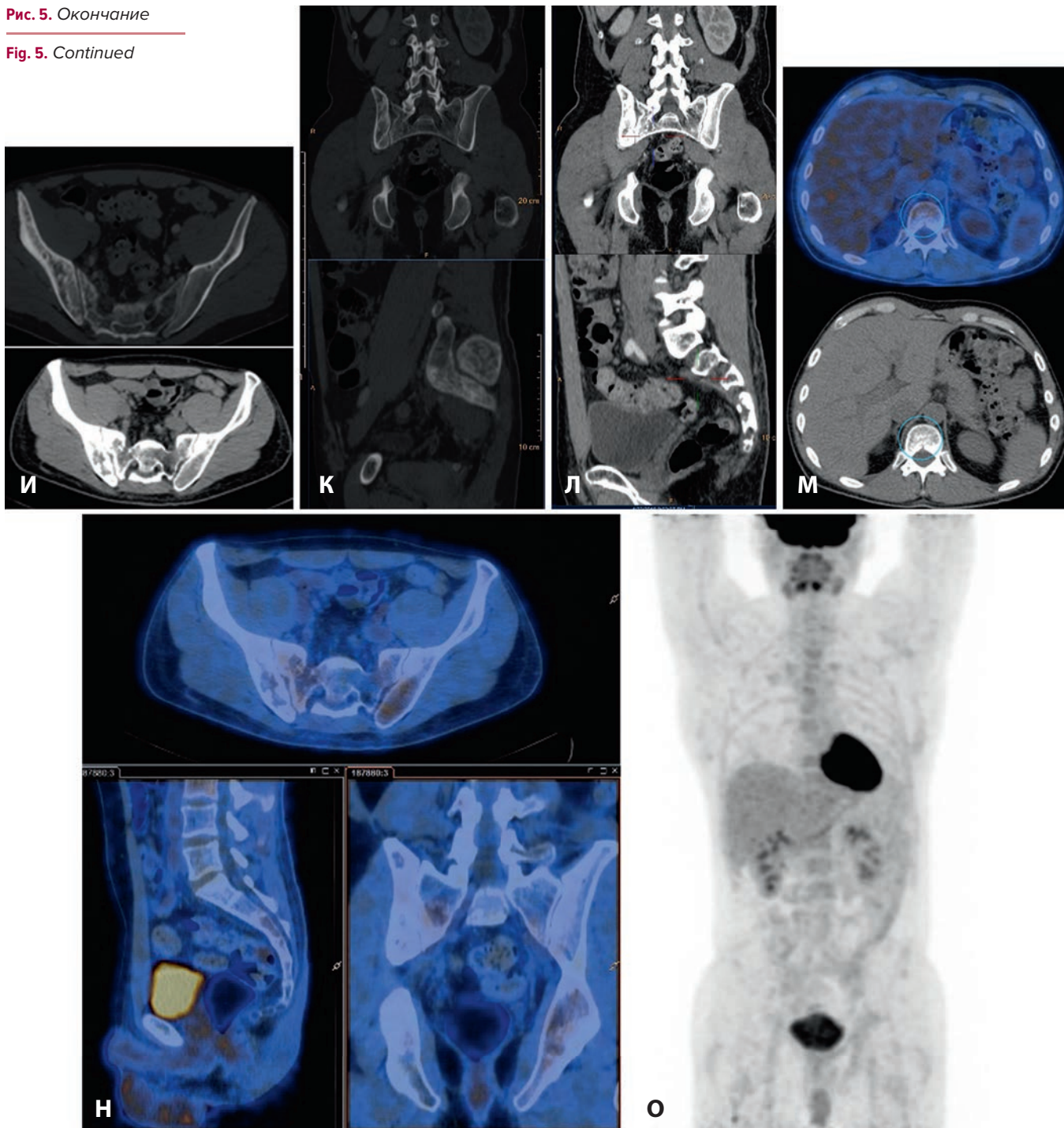


Рис. 5. Пациент № 17. ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG до начала противоопухолевого лечения (А–З): в костях скелета множественные очаги накопления ^{18}F -FDG с деструкцией костной ткани. В правой лопатке SUV_{max} 6,62, в позвонке Th_{XII} SUV_{max} 8,06, в L_I SUV_{max} 7,21. Пронижается деструкция крестца с мягкотканым компонентом, признаками распространения в крестцовый канал, вовлечением правой грушевидной, внутренней запирательной мышц и мезоректальной фасции (SUV_{max} 25,05). В костях таза без выраженных деструктивных изменений (SUV_{max} 5,21). ПЭТ с ^{18}F -FDG через 1 мес. после окончания лечения (И–О): в костях скелета сохраняются множественные очаги деструкции, преимущественно склеротического характера без накопления ^{18}F -FDG, в правой лопатке, позвонках Th_{XII} и L_I, костях таза. Мягкотканый компонент в области крестца справа при настоящем исследовании достоверно не определяется. Полный метаболический ответ (Deauville 1)

Fig. 5. Patient No. 17. PET-CT with ^{18}F -FDG prior to antitumor treatment (A–3): multiple uptakes of ^{18}F -FDG in the skeletal region with bone tissue destruction. In the right scapula SUV_{max} 6.62, in Th12 SUV_{max} 8.06, in L1 SUV_{max} 7.21. Sacral destruction with a soft-tissue component, signs of extending to sacral canal, involvements of the right piriformis, obturator internus muscles, and mesorectal fascia (SUV_{max} 25.05). No pronounced destructive changes in pelvic bones (SUV_{max} 5.21). PET-CT with ^{18}F -FDG a month after the end of treatment (И–О): remaining multiple skeletal destructive lesions of mainly sclerotic type, without ^{18}F -FDG uptake, in the right scapula, in Th12 and L1, and pelvic bones. No obvious signs of the soft-tissue component over the right sacral region. Complete metabolic response (Deauville 1)

Рис. 5. Окончание

Fig. 5. Continued



гической метаболической активности в пораженных областях. При этом у 8 (38 %) больных результаты контрольной ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ были отрицательными (рис. 7, табл. 2; см. рис. 4 и 5). У остальных 13 (62 %) больных сохранялась метаболическая активность в пораженных областях ($n = 12$) или выявлялись новые очаги гиперметаболизма ($n = 1$), среднее SUV_{max} 4,2 (диапазон 2,91–8,7) (рис. 8). Биопсия выполнена 4 из этих 13 пациентов, в т. ч. больному с выявленным новым патологическим очагом. По данным морфологического исследования определялись распространенные зоны остеонекроза, признаков опухоли не выявлено ни в одном случае. Пациентам с локальной стадией и FDG+ остаточными изменениями проводилась консолидирующая ЛТ. У 10 из 12 пациентов с положительной контрольной ПЭТ было проведено

повторное (третье) исследование. Интервал между второй и третьей ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ составил в среднем 9 мес. (диапазон 2–26 мес.). У 8 больных отмечалось дальнейшее снижение или исчезновение метаболической активности в ранее выявленных очагах (см. рис. 4 и 6), что позволило установить ПЭТ-отрицательную ремиссию у 4 больных ($\text{SUV}_{\text{max}} < 2,5$). У 2 больных (№ 7 и 8) отмечалась отрицательная динамика в виде появления очагов гиперметаболизма в зонах исходного опухолевого поражения. При этом только у одного из этих пациентов (№ 8) был подтвержден рецидив опухоли с летальным исходом. У второго больного (№ 7) появление очагов гиперметаболизма, вероятно, было обусловлено воспалительными изменениями, т. к. после проведенного курса антибактериальной терапии при контрольной

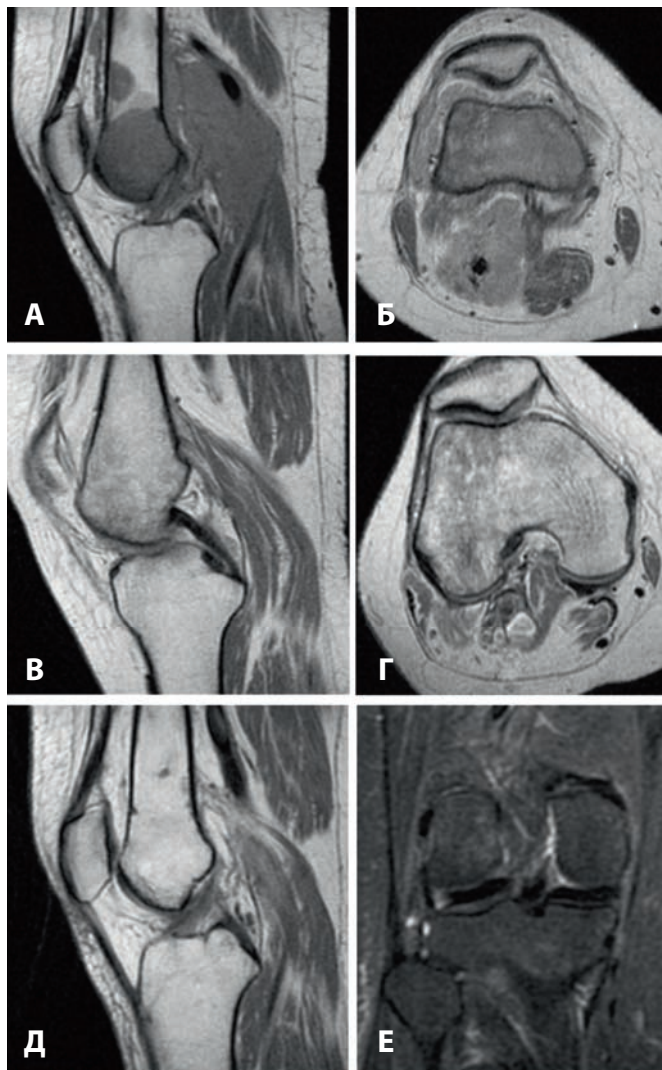


Рис. 6. Пациентка № 5. МРТ до начала противоопухолевого лечения (А, Б): солидное образование в дистальном отделе правой бедренной кости с распространением в мягкие ткани, T1SE в сагиттальной (А) и трансверсальной (Б) проекциях. МРТ после окончания 4 курсов терапии (В, Г): полная регрессия солидного образования в дистальном отделе правой бедренной кости, сохраняется зона неоднородного МР-сигнала в дистальных отделах правой бедренной кости, T1SE в сагиттальной (В) и трансверсальной (Г) проекциях. МРТ через 2 года после окончания лечения (Д, Е): сохранение очагов в дистальном отделе правой бедренной кости и проксимальном отделе большеберцовой кости, (Д) T1SE в сагиттальной проекции и (Е) режим с жироподавлением во фронтальной проекции

Fig. 6. Female patient No. 5. MRI prior to antitumor treatment (A, B): solid lesion in the distal right femur extending to soft tissues, T1SE in sagittal (A) and transversal (B) views. MRI after 4 courses of treatment (B, Г): complete regression of the solid lesion in the distal right femur with remaining non-homogeneous MR-signal zone in the distal right femur, T1SE in sagittal (B) and transversal (Г) views. MRI 2 years after the end of treatment (Д, Е): remaining lesions in the distal femur and proximal tibia, (Д) T1SE in sagittal view and (Е) STIR in coronal view

^{18}F -FDG ПЭТ-КТ отмечалась регрессия патологических изменений. В настоящее время у этого пациента сохраняется ремиссия при сроке наблюдения 107 мес. Заметим, что у пациента № 8 с рецидивом отрицательная динамика по ПЭТ сопровождалась изменениями в самочувствии: вновь появились В-симптомы, сильная боль. У больного № 7 новые очаги метабо-

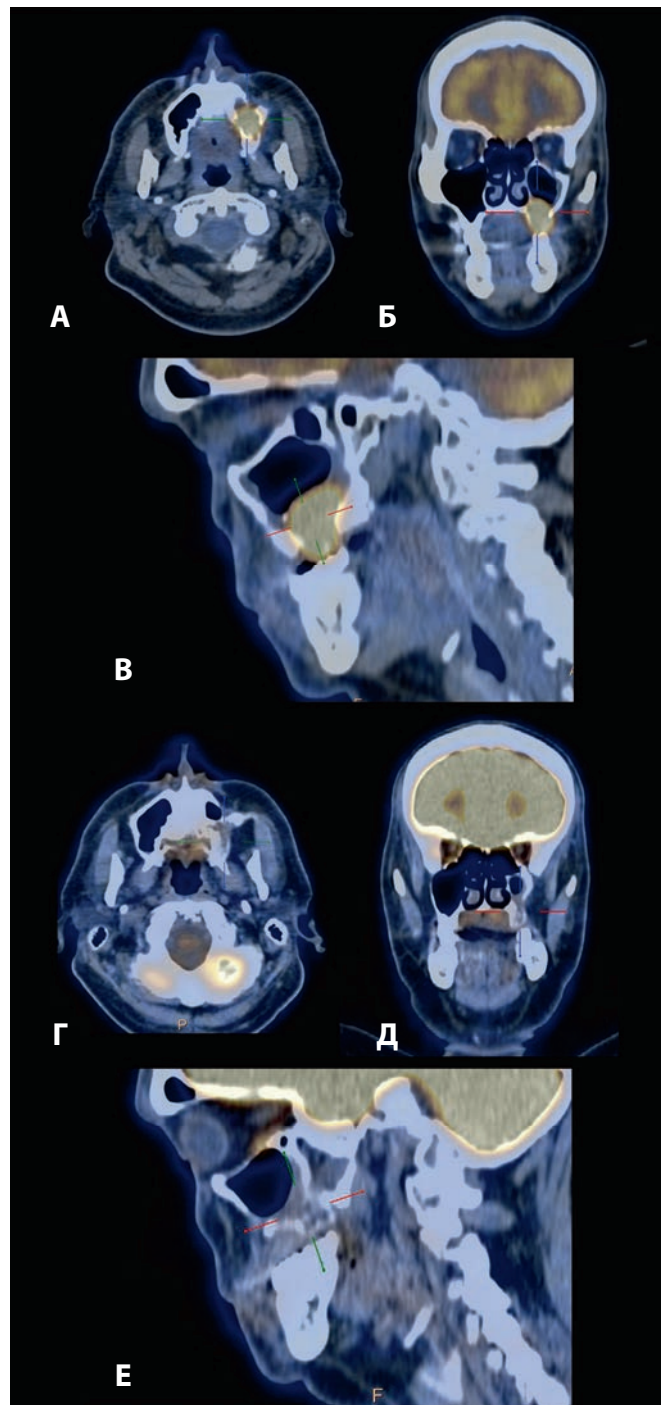


Рис. 7. Пациент № 21. ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG до начала противоопухолевого лечения (А–Б): в нижних отделах верхнечелюстной пазухи определяется образование с гиперфиксацией ^{18}F -FDG (SUV_{max} 13,42), деструкцией стенок верхнечелюстной пазухи, распространением в области альвеолярных отростков верхней челюсти. ПЭТ с ^{18}F -FDG через 1 мес. после окончания лечения (Г–Е): в нижних отделах левой верхнечелюстной пазухи отмечается участок утолщения слизистой с низким накоплением ^{18}F -FDG (SUV_{max} 1,93). Деструктивные изменения в области альвеолярных отростков верхней челюсти слева без патологического накопления ^{18}F -FDG — полный метаболический ответ (Deauville 2)

Fig. 7. Patient No. 21. PET-CT with ^{18}F -FDG prior to antitumor treatment (A–B): lesion in lower maxillary sinus with ^{18}F -FDG hyperfixation (SUV_{max} 13.42), maxillary sinus wall destruction, and maxillary alveolar bone involvement. PET with ^{18}F -FDG a month after the end of treatment (Г–Е): mucosal thickening with low uptake of ^{18}F -FDG (SUV_{max} 1.93) in the lower left maxillary sinus. Destructive changes of maxillary alveolar bone on the left without pathological uptake of ^{18}F -FDG, i.e. complete metabolic response (Deauville 2)

Таблица 2. Результаты ¹⁸FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ через 1 мес. после окончания противоопухолевого лечения

Пациент №	ПЭТ/ПЭТ-КТ	Интервал между ПЭТ/ПЭТ-КТ, мес.	Лечение	Динамика SUV _{max}	Шкала Deauville, баллы	Изменения в костях	Новые очаги	Биопсия/наблюдение	Рецидив	Срок наблюдения, мес.
1	Вторая	4	ХТ + ЛТ	10,0–0,0	1	Склеротические	Нет	Наблюдение	Нет	124
2	Вторая	8	ХТ	25,0–4,1	НД	Смешанные	Нет	Биопсия	Нет	119
	Третья	6		4,1–3,86						
3	Вторая	4	ХТ	13,9–3,4	НД	Смешанные	Нет	Наблюдение	Нет	118
	Третья	2		3,4–2,6						
	Четвертая	5		2,6–0,7						
	Вторая	4	ХТ + ЛТ	18,0–0,0						
5	Вторая	4	ХТ + ЛТ	10,5–3,6	НД	Смешанные	Нет	Наблюдение	Нет	115
	Третья	26		3,6–0,0						
	Вторая	4	ХТ	29,7–0,0						
7	Вторая	4	ХТ	15,8–2,9	НД	Смешанные	Нет	Наблюдение	Нет	107
	Третья	11		2,9–8,7						
	Четвертая	5		8,7–2,2						
	Вторая	4	ХТ	24,1–6,5						
8	Третья	9	ХТ	6,5–40,1	НД	Смешанные	Да (в носоглотке)	Биопсия	Да, через 14 мес.	37, умер
	Вторая	4	ХТ	34,0–0,0						
9	Третья	82	ХТ	0,0–0,0	1	Склеротические	Нет	Биопсия	Нет	104
	Вторая	4	ХТ	35,8–3,3						
10	Третья	12	ХТ	3,3–0,8	НД	Смешанные	Нет	Наблюдение	Нет	103
	Вторая	4	ХТ	14,2–2,4						
12	Вторая	4	ХТ + ЛТ	33,3–3,12	4	Смешанные	Нет	Биопсия	Нет	104
	Третья	7		3,12–2,0						
	Вторая	5	ХТ + ЛТ	40,1–3,6						
13	Третья	6	ХТ	3,6–1,6	2	Смешанные	Нет	Наблюдение	Нет	64
	Вторая	4	ХТ + ЛТ	25,5–3,2						
15	Вторая	4	ХТ	21,81–3,72	3	Смешанные	Нет	Биопсия	Нет	30
	Третья	18		3,72–2,93						
	Вторая	4	ХТ	27,87–0,0						
17	Вторая	4	ХТ	25,05–0,0	1	Смешанные	Нет	Наблюдение	Нет	26
	Вторая	4	ХТ	8,6–3,7						
	Третья	3		3,7–3,04						
19	Вторая	4	ХТ	36,37–0,0	1	Смешанные	Нет	Наблюдение	Нет	17
	Третья	5	ХТ	21,2–4,0						
20	Третья	5	ХТ + ЛТ	13,42–1,93	2	Смешанные	Нет	Наблюдение	Нет	30
	Вторая	4	ХТ	1,93–0,0						
21	Третья	5	ХТ + ЛТ	13,42–1,93	2	Смешанные	Нет	Наблюдение	Нет	19
	Вторая	4	ХТ	1,93–0,0						

SUV_{max} — стандартизованное накопление радиофармпрепарата; ЛТ — лучевая терапия; НД — нет данных; ХТ — химиотерапия.

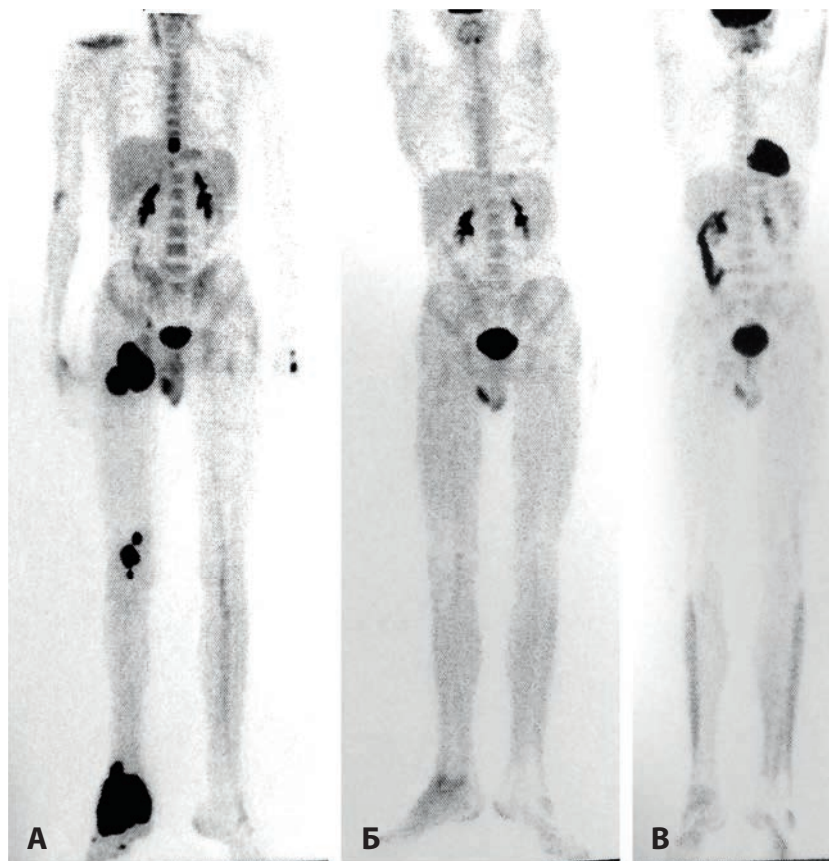


Рис. 8. Пациент № 10. ПЭТ с ^{18}F -FDG до начала противоопухолевого лечения (А): специфическая ткань с высокой метаболической активностью ($\text{SUV}_{\text{max}} 35,8$) в костях и мягких тканях правого голеностопного сустава, прилежащих отделах голени, в правой стопе, правой подколенной, пахово-бедренной областях, позвонке Th_x. ПЭТ с ^{18}F -FDG через 1 мес. после окончания лечения (Б): исчезновение активной специфической ткани в правой стопе, правой пахово-бедренной области, позвонке Th_x. Однако сохраняется диффузное повышенное накопление ^{18}F -FDG в проекции костных и мягкотканых структур правого голеностопного сустава с наличием отдельных патологических очагов метаболической активности низкой интенсивности ($\text{SUV}_{\text{max}} 3,3$) — частичный метаболический ответ. ПЭТ с ^{18}F -FDG через 13 мес. после окончания лечения (В): исчезновение резидуальной активности во всех ранее пораженных областях — полный метаболический ответ

Fig. 8. Patient No. 10. PET with ^{18}F -FDG prior to antitumor treatment (A): a specific tissue with high metabolic activity ($\text{SUV}_{\text{max}} 35.8$) in the bones and soft tissues of the right ankle joint, adjacent tibia, the right foot, the right popliteal and inguinofemoral areas, and in Th10. PET with ^{18}F -FDG a month after the end of treatment (B): no active specific tissue in the right foot, the right inguinofemoral area, and Th10. But diffuse increased uptake of ^{18}F -FDG remains in bone and soft-tissue structures of the right ankle joint with some pathologic foci of low-level metabolic activity ($\text{SUV}_{\text{max}} 3.3$), i.e. partial metabolic response. PET with ^{18}F -FDG 13 months after the end of treatment (C): no residual activity in any of the previously affected regions, i.e. complete metabolic response

лизма были обнаружены при плановом обследовании, жалобы отсутствовали.

Четвертая ПЭТ была выполнена 2 пациентам (№ 3 и 7) с резидуальным накоплением ^{18}F -FDG, при которой был подтвержден полный метаболический ответ.

Оценка метаболического ответа по 5-балльной шкале Deauville (DS) выполнена у 12 пациентов. В соответствии с критериями визуальной оценки по шкале Deauville при ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ через 1 мес. после окончания лечения были получены следующие результаты: 7 больных с DS 1, 2 — с DS 3 и 3 — с DS 4. Таким образом, при оценке по шкале Deauville у 9 (75 %) пациентов был получен полный метаболический ответ. Больным с DS 4 была выполнена третья ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ, при которой во всех случаях был получен отрицательный результат (2 больных с DS 3 и 1 — с DS 1). У пациента с рецидивом ПЛК оценка метаболического ответа по шкале Deauville не проводилась.

В настоящее время у 20 из 21 включенного в исследование больного сохраняется ремиссия ПЛК,

средний срок наблюдения 69 мес. (диапазон 16–124 мес.). 1 больной (№ 8) умер от рецидива опухоли через 37 мес. после окончания терапии.

Таким образом, в нашем исследовании у всех пациентов результаты ПЭТ при $\text{SUV}_{\text{max}} \leq 2,5$ были истинно отрицательными. В то же время у 11 (91 %) из 12 больных с $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,5$ результаты ПЭТ были ложноположительными. Чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностическое значение ПЭТ при оценке полуколичественным методом составили 100 (1/1), 40 (8/20), 8 (1/12) и 100 % (8/8) соответственно, диагностическая точность метода — 48 % (9/21) (табл. 3). Общая 10-летняя выживаемость в группах пациентов с FDG+ остаточными изменениями и без таковых статистически значимо не отличалась и составила 91 и 100 % соответственно ($p = 0,39$) (рис. 9).

При использовании шкалы Deauville ложноотрицательных результатов также не было, в то же время ни у одного больного с положительной ПЭТ рецидива опухоли не наблюдалось. Из-за отсутствия событий

Таблица 3. Показатели информативности методов КТ, МРТ и ПЭТ при оценке эффективности противоопухолевого лечения через 1 мес. после его окончания

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
КТ	100	10	14	5	10
МРТ	100	0	5	5	0
ПЭТ	100	45	48	5	100

ОПЗ — отрицательное прогностическое значение;

ППЗ — положительное прогностическое значение.

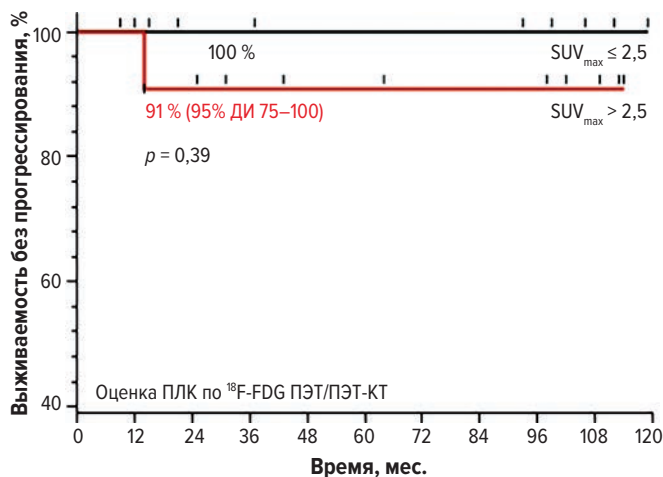


Рис. 9. Выживаемость без прогрессирования больных ПЛК ($n = 21$; медиана наблюдения 64 мес.; 1 летальный исход), стратифицированная по результатам метаболической диагностики методом ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ (принятая точка разделения метода — $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,5$) после первой линии терапии. Кривые ВБП статистически значимо не различаются ($p = 0,39$, логранговый критерий). Срок жизни определяли от начала лечения (при измерении времени от даты метаболической диагностики результаты аналогичные)

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ВБП — выживаемость без прогрессирования; КТ — компьютерная томография; ПЛК — первичная лимфома костей; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

Fig. 9. Progression-free survival of PBL patients ($n = 21$; median follow-up 64 months; 1 death), stratified by metabolic diagnosis results obtained by ^{18}F -FDG PET/PET-CT method (cut-off point is $\text{SUV}_{\text{max}} > 2.5$) after the first therapy line. No significant differences in PFS curves (log rank test $p = 0.39$). Time of life was determined from the start of treatment (similar results with measurement of time from the date of metabolic diagnosis)

95% ДИ — 95% confidence interval; ВБП — progression-free survival; КТ — computer tomography; ПЛК — primary bone lymphoma; ПЭТ — positron emission tomography.

в данной группе пациентов положительное и отрицательное прогностические значения визуального метода оценки не определяли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, лимфомы с поражением костей подразделяются на 4 группы: первая — поражение одной кости с вовлечением/без вовлечения регионарных лимфоузлов; вторая — множественное поражение костей без вовлечения других органов и генерализованной лимфаденопатии; третья — поражение

костей в сочетании с вовлечением других органов или отдаленными нодальными очагами; четвертая — поражение костей у пациентов с установленным диагнозом лимфомы, появившееся при прогрессировании или рецидиве опухоли. Несмотря на кажущуюся ясность определения первичного и вторичного поражений костей, на практике точно разделить эти два типа не всегда удается. Например, лимфоидная опухоль, которая первично возникает в мягких тканях, лимфатических узлах или других органах и вторично инфильтрирует прилежащие кости, не может считаться ПЛК. При таких локализациях, как назальные/параназальные кости в сочетании с поражением слизистой синусов, позвонки и окружающие мягкие ткани, установить первоисточник опухолевого роста зачастую невозможно [16–19].

Вторичное поражение костей (группы 3 и 4) является нередким событием при распространенных стадиях лимфатических опухолей. В подобных ситуациях поражение костей расценивается как экстранодальный очаг, что учитывается при определении стадии и прогноза. Первичное поражение костей представляет редкий вид экстранодальных лимфоидных опухолей, составляющий не более 1 % всех лимфом [16]. Важно, что при вторичном вовлечении костей прогноз существенно хуже, чем при ПЛК. Пациенты из этой группы являются кандидатами для проведения высокодозной терапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), тогда как при ПЛК в таком объеме противоопухолевого лечения нет необходимости.

Анализ результатов первичного обследования у больных ПЛК в нашем исследовании показал, что рентгенографические изменения в костях были разнообразными и неспецифичными. Наиболее часто встречался литический тип деструкции с инвазией в окружающие мягкие ткани. Остеобластический тип поражения наблюдался крайне редко. Интересно, что, по данным литературы, остеобластический тип деструкции более характерен для вторичного поражения костей при неходжкинских лимфомах (НХЛ), а также для лимфомы Ходжкина [20, 21].

Как известно, МРТ является наиболее точным методом структурной диагностики при ПЛК. Кроме того, МРТ считается оптимальным методом оценки поражения мягких тканей, вовлечения спинного мозга и степени его компрессии (при локализации опухоли в костях позвоночника) [22, 23]. В нашем исследовании у пациентов при МРТ выявлялась инфильтрация костного мозга (губчатой кости) с полным или частичным замещением опухолью. Кроме того, мы описали 2 случая, когда при распространенной опухолевой инфильтрации, локализованной только в губчатой костной ткани, наблюдалось отсутствие соответствующих патологических изменений в костях при КТ и рентгенографии. Феномен распространенного поражения губчатой кости и мягких тканей при минимальной кортикальной деструкции характерен именно для ПЛК, а при других опухолях встречается редко. С помощью высокопольной МРТ в таких случаях выявляются тонкие линейные каналы, пенетрирующие кортикальный слой и накапливающие контрастное вещество [15, 24, 25].

Наилучшим методом исследования для оценки распространения лимфоидной опухоли является ^{18}F -FDG ПЭТ [15, 26]. ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ в Луганской классификации 2014 г. рекомендована в качестве стандартной процедуры при первичном обследовании, определении стадии и оценке результатов терапии у больных с накапливающими FDG лимфомами [27, 28]. Не вызывает сомнений, что применение методов метаболической визуализации при ПЛК имеет большое значение, особенно у больных с локальной стадией (IE), установленной по данным стандартного протокола обследования (КТ, рентгенография, МРТ). Именно в этой группе выявление дополнительных очагов опухоли может повлиять на выбор дальнейшей тактики лечения. Однако, как упоминалось выше, исследований, посвященных использованию ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ при стадировании ПЛК, немного. Еще меньше данных о применении метаболической диагностики в оценке эффективности терапии при этой редкой опухоли.

Остановимся подробнее на наиболее значимых исследованиях ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ при ПЛК. Как и ожидалось, по результатам работ, в которых при первичном обследовании больным ПЛК проводилась ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ, число пациентов с IV стадией возросло [14, 29–34]. Например, по данным L.J. Wang и соавт. [34], у 47,4 % (9/19) больных ПЛК при ^{18}F -FDG ПЭТ были выявлены дополнительные отдаленные очаги поражения, а в 82,4 % (16/19) случаев установлена опухолевая инфильтрация окружающих мягких тканей. В нашем исследовании локальный характер опухоли по результатам ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ был подтвержден только у 3 (33 %) из 9 пациентов с IE стадией, в то время как у остальных 6 (67 %) пациентов при ПЭТ были выявлены новые очаги поражения.

По данным литературы, при ПЛК наблюдается интенсивное накопление ^{18}F -FDG в очагах опухоли, средний SUV_{max} составляет $12,0 \pm 4,6$ (диапазон 5,5–21,0) [35]. У пациентов в нашем исследовании значения SUV_{max} оказались примерно в 2 раза выше. Очевидно, такая разница связана с тем, что в исследуемую группу попали только больные с диагнозом ДВКЛ, тогда как в других работах выборки пациентов обычно были гетерогенными и включали группы с различными иммуноморфологическими вариантами НХЛ.

В последнее время чаще проводят ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG. ^{18}F -FDG ПЭТ-КТ — это гибридный метод визуализации, позволяющий одновременно получить функциональную и анатомическую информацию об опухоли. ^{18}F -FDG ПЭТ-КТ имеет большую по сравнению с обычной КТ чувствительность и специфичность у пациентов с лимфомами. При экстранодальных лимфомах чувствительность, специфичность и точность ПЭТ-КТ составляют 97, 100 и 98 % vs 87, 85 и 84 % стандартной КТ, а при поражении костей лимфоидной опухолью чувствительность КТ еще меньше и составляет только 17 %. По данным N.G. Schaefer и соавт., лишь в 32 из 193 подтвержденных (морфологически, ПЭТ) костных опухолевых очагов у больных лимфомами при КТ выявлялись соответствующие изменения [29]. Сходные результаты опубликованы L.J. Wang и соавт.: чувствительность ^{18}F -FDG ПЭТ-КТ при поражении костей также была значимо выше, чем только КТ,

и составила 98,9 vs 43,2 % ($p = 0,000$) [34]. При этом в половине случаев при КТ изменения в пораженных костях носили слабовыраженный характер и могли быть пропущены при диагностике. Что касается ПЭТ в тех же зонах, она позволяла с легкостью установить специфические поражения благодаря высокоинтенсивному захвату ^{18}F -FDG опухолью. Авторы заключают, что у больных с лимфомами костей диагностическая ценность ПЭТ значительно превосходит КТ, в т. ч. и с в/в контрастированием. В связи с этим проведение только КТ без ПЭТ у больных с лимфоидными опухолями костей нецелесообразно ни при первичном обследовании, ни для оценки результатов лечения. С другой стороны, добавление КТ к ПЭТ позволяет получить важную дополнительную информацию об анатомической локализации FDG+ изменений, уточнить оптимальное место для биопсии, снизить число ложноположительных результатов у 42 % больных с поражением костей [36].

Таким образом, можно сделать заключение, что в сравнении с комплексом инструментальных методов, традиционно применяющихся для оценки распространенности опухоли при ПЛК (КТ, МРТ), ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ является наиболее информативным исследованием. Высокая точность ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ при определении стадии заболевания позволяет оптимизировать тактику лечения у каждого конкретного больного ПЛК.

Оценка результатов лечения при ПЛК является нерешенной проблемой, т. к. элиминации всех патологических изменений в зоне локализации опухоли (как критерия полной ремиссии) удается достичь в редких случаях. В большинстве обзоров, посвященных ПЛК, указывается на возможные ложноположительные результаты рентгенографии, КТ, МРТ, обусловленные нарушением костной архитектоники из-за восстановления костной ткани. Обычно наблюдается регрессия мягкотканного компонента опухоли, изменений в кортикальном слое при сохраняющейся патологической инфильтрации губчатой кости. Некоторые исследователи полагают, что нарастание склеротических изменений при исходном литическом типе деструкции служит косвенным подтверждением регрессии опухоли. Однако этот признак не является универсальным, т. к. остаточные изменения при ПЛК далеко не всегда представлены остеосклерозом [30, 37–40]. Проведение повторной биопсии остаточного образования нередко сопряжено с серьезными техническими сложностями, а также может увеличить риск патологических переломов при локализации в длинных трубчатых костях [30, 31, 41]. Так, у пациента с рецидивом в нашем исследовании была проведена биопсия остаточного образования с повышенной метаболической активностью. Однако, несмотря на отрицательные результаты иммуноморфологического исследования, именно в этой области у больного развился рецидив лимфоидной опухоли.

Таким образом, единые критерии для оценки эффективности лечения ПЛК не сформулированы [14, 31, 40–45]. Как оказалось, даже такой современный метод диагностики, как ^{18}F -FDG ПЭТ, обладающий высокой точностью при определении поражения костей при первичном обследовании, после проведенной

противоопухолевой терапии имеет ограниченную диагностическую значимость из-за относительно невысокой специфичности метода. Наблюдающиеся ложноположительные результаты обусловлены костным ремоделированием после противоопухолевого лечения, воспалительными изменениями, остеонекрозом. Как известно, все эти процессы характеризуются высокой гликолитической активностью. В 2007 г. была опубликована работа А.Р. Ng и соавт., посвященная прогностическому значению FDG+ остаточных изменений у больных с ДВКЛ костей после лечения. Оказалось, что при поражении костей ДВКЛ FDG+ остаточные изменения после терапии имеют меньшее положительное прогностическое значение по сравнению с таковыми в нодальных и мягкотканых очагах [45].

По данным L. Rigacci и соавт. [46], у 11 (46 %) из 24 пациентов ПЛК после проведенного лечения при ^{18}F -FDG ПЭТ сохранялась метаболическая активность в пораженных костях ($\text{SUV}_{\text{max}} \geq 2,5$), что должно было бы трактоваться как частичная ремиссия. При этом только у 2 из этих 11 пациентов развился рецидив опухоли. Авторы провели ретроспективный слепой пересмотр данных ПЭТ у 17 больных для оценки метаболических изменений по 5-балльной шкале Deauville и получили следующие результаты: 13 больных с DS 2, 3 — с DS 3 и 1 — с DS 4, ни одного больного с DS 5. Таким образом, при оценке по шкале Deauville только у 1 из 17 больных результаты ПЭТ свидетельствовали о сохранении метаболически активной опухоли. Из 2 больных с рецидивами опухоли один был с DS 2, другой — с DS 4. По мнению авторов, у больных ПЛК для оценки ПЭТ после лечения предпочтительно использовать 5-балльную шкалу Deauville, что позволяет снизить число ложноположительных результатов с 38 (9/24) до 6 % (1/17) [46].

По нашим данным, отрицательные результаты ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ после противоопухолевого лечения соответствовали степени ответа на терапию у всех больных ПЛК, тогда как результаты 91 % положительных ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ после терапии были ложными. У этих больных рецидивы не развивались при 5- и 10-летнем сроках наблюдения. Например, в нашем исследовании у 1 больного при контрольной ПЭТ-КТ с ^{18}F -FDG было выявлено повышение метаболической активности в зоне локализации опухоли, что было расценено специалистом по ПЭТ-диагностике как прогрессирование болезни. Однако рецидив у этого пациента не развился, а описываемый очаг патологической метаболической активности подвергся спонтанной регрессии через 5 мес. и, вероятно, был обусловлен воспалительными изменениями.

При ПЛК после окончания терапии примерно в $1/4$ случаев врач сталкивается с неполным ответом как по данным МРТ, так и по результатам ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ. Если руководствоваться общепринятыми принципами терапии лимфом, то у такого больного необходимо продолжить противоопухолевое лечение с использованием схем второй линии, аутоТГСК и т. д. По результатам нашего исследования при ПЛК такая тактика представляется ошибочной и может привести к избыточному лечению пациента, который уже на-

ходится в состоянии ремиссии. Применив тактику динамического наблюдения, а именно отслеживая тенденцию к снижению метаболической активности при повторных ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ, мы доказали, что 20 (91 %) больных ПЛК с неполной ремиссией не нуждались в продолжении терапии.

Таким образом, стандартные критерии оценки метаболического ответа у пациентов с ПЛК использоваться не могут [47–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему мнению, сохранение резидуальной метаболической активности при ПЛК не является показанием к продолжению противоопухолевого лечения или к проведению консолидирующей ЛТ. Обычно изменения при КТ и МРТ сохраняются у пациентов с ПЛК годами, остаточная метаболическая активность по ПЭТ в большинстве случаев исчезает в течение 12 мес. после окончания противоопухолевой терапии. В этой связи, если у пациента с ПЛК после окончания лечения наблюдается исчезновение клинических проявлений (боли, симптомов интоксикации), а по данным МРТ и ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ отмечается регрессия опухоли мягких тканей, лимфатических узлов при сохраняющихся патологических изменениях в костях, то мы рекомендуем проводить контроль ПЭТ в динамике.

Методы визуализации всего тела продолжают совершенствоваться. Например, согласно недавно опубликованным исследованиям, такой метод диагностики, как диффузно-взвешенная МРТ всего тела, сопоставим с ^{18}F -FDG ПЭТ/ПЭТ-КТ по специфичности, чувствительности и точности у больных с лимфоидными опухолями. При этом диффузно-взвешенная МРТ обладает рядом существенных преимуществ (нет необходимости вводить контрастный препарат, отсутствует лучевая нагрузка и т. д.) [51–54].

Опыт применения данного метода у больных с лимфомами пока невелик, а при ПЛК подобные работы еще вообще не проводились. В дальнейшем мы планируем изучить возможности новых методов диагностики у больных с таким сложным вариантом лимфоидной опухоли, как ПЛК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.К. Смольянинова, Е.Е. Звонков.
Сбор и обработка данных: А.К. Смольянинова, Э.Г. Гемджян.

Предоставление материалов исследования: А.К. Смольянинова, Э.Р. Москалец, Г.А. Яцык, И.Э. Костина, Н.Г. Габеева, С.А. Татарникова, Д.С. Бадмаджпова, Е.Е. Звонков.

Анализ и интерпретация данных: А.К. Смольянинова, Э.Р. Москалец, Г.А. Яцык, И.Э. Костина, А.С. Боголюбская, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Звонков.

Подготовка рукописи: А.К. Смольянинова, Э.Р. Москалец, Г.А. Яцык, И.Э. Костина, А.С. Боголюбская, Н.Г. Габеева, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Звонков.

Окончательное одобрение рукописи: Э.Р. Москалец, Г.А. Яцык, И.Э. Костина, А.С. Боголюбская, Э.Г. Гемджян, Е.Е. Звонков.

Административная поддержка: Е.Е. Звонков.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Matikas A, Briasoulis A, Tzannou I, et al. Primary bone lymphoma: a retrospective analysis of 22 patients treated in a single tertiary center. *Acta Haematol.* 2013;130(4):291–6. doi: 10.1159/000351051.
- Bacci G, Jaffe N, Emiliani E, et al. Therapy for primary non-Hodgkin's lymphoma of bone and a comparison of results with Ewing's sarcoma. Ten year's experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Cancer.* 1986;57(8):1468–72. doi: 10.1002/1097-0142(19860415)57:8<1468::aid-cnrcr2820570806>3.0.co;2-0.
- Fidias P, Spiro I, Scobczak ML, et al. Long-term results of combined modality therapy in primary bone lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(5):1213–38. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00305-3.
- Messina C, Ferreri AJ, Govi S, et al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international Extranodal Lymphoma Study Group (the IELSG 14 study). *Br J Haematol.* 2014;164(6):834–40. doi: 10.1111/bjh.12714.
- Морозова А.К., Звонков Е.Е., Мамонов В.Е. и др. Первичные лимфатические опухоли костей и мягких тканей: сравнительная оценка результатов лечения. *Терапевтический архив.* 2012;84(7):42–9. [Morozova AK, Zvonkov EE, Mamonov VE, et al. Primary lymphomas of bones and soft tissues: comparative assessment of treatment results. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;84(7):42–9. (In Russ)]
- Gabeeva NG, Zvonkov EE, Morozova AK, et al. Long-term follow-up of primary bone diffuse large B-cell lymphoma treated with m NHL-BFM-90. *Blood.* 2016;128(22):3025.
- Смольянинова А.К., Габеева Н.Г., Мамонов В.Е. и др. Первичная лимфома костей: 10-летние результаты проспективного исследования в одной клинике. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(S1):181. [Smolyaninova AK, Gabeeva NG, Mamonov VE, et al. Primary bone lymphoma: 10-year results of a prospective single-center trial. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2018;63(S1):181. (In Russ)]
- Lewis VO, Primus G, Anastasi J, et al. Oncologic outcomes of primary lymphomas of bone in adults. *Clin Orthop Rel Res.* 2003;415:90–7. doi: 10.1097/01.blo.0000093901.12372.ad.
- Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, et al. Malignant Lymphoma of Bone. *Cancer.* 1986;58(12):2646–55. doi: 10.1002/1097-0142(19861215)58:12<2646::aid-cnrcr2820581217>3.0.co;2-u.
- Смольянинова А.К., Габеева Н.Г., Мамонов В.Е. и др. Первичные лимфомы костей: долгосрочные результаты проспективного одноцентрового исследования. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(3):247–62. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-247-262. [Smolyaninova AK, Gabeeva NG, Mamonov VE, et al. Primary Bone Lymphomas: Long-Term Results of a Prospective Single-Center Trial. *Clinical oncohematology.* 2019;12(3):247–62. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-247-262. (In Russ)]
- Ueda T, Aozasa K, Ohsawa M, et al. Malignant lymphomas of bone in Japan. *Cancer.* 1989;64(11):2387–92. doi: 10.1002/1097-0142(19891201)64:11<2387::aid-cnrcr2820641132>3.0.co;2-1
- Meignan M, Barrington S, Ilti E, et al. Report on the 4th international workshop on positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 3–5 October 2012. *Leuk Lymphoma.* 2013;55(1):31–7. doi: 10.3109/10428194.2013.802784.
- Егорова Е.К., Габеева Н.Г., Мамонов В.Е. и др. Первичные лимфатические опухоли костей: описание двух случаев и обзор литературы. *Онкогематология.* 2008;3(4):5–10. [Egorova EK, Gabeeva NG, Mamonov VE, et al. Primary lymphatic tumors of bones: two case reports and a review of literature. *Onkogematologiya.* 2008;3(4):5–10. (In Russ)]
- Christie DR, Dear K, Le T, et al. Limited chemotherapy and shrinking field radiotherapy for osteolymphoma (primary bone lymphoma): results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 99.04 and Australasian Leukaemia and Lymphoma Group LY02 prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1164–70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.036.
- Iwaya Y, Tekenaka K, Akamatsu T. Primary Gastric Diffuse Large B-cell Lymphoma with Orbital Involvement: Diagnostic Usefulness of 18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Intern Med.* 2011;50(18):1953–6. doi: 10.2169/INTERNALMEDICINE.50.5524.
- Demircay E, Hornicek J, Mankin HJ, et al. Malignant Lymphoma of Bone: A Review of 119 Patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(8):2684–90. doi: 10.1007/s11999-013-2991-x.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. (eds) Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization Classification of Tumours. 3rd Edition. Lyon: IARC Press; 2002.
- Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology.* 2006;48(1):3–12. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02284.x.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. World health organization classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2013. 468 p.
- Krishnan A, Shirkhoda A, Tehranzadeh T, et al. Primary Bone Lymphoma: Radiographic–MR Imaging Correlation. *RadioGraph.* 2003;23(6):1371–87. doi: 10.1148/rg.236025056.
- Mulligani ME, Kransdorf MJ. Sequestra in Primary Lymphoma of Bone: Prevalence and Radiologic Features. *Am J Roentgenol.* 1993;160(6):1245–8. doi: 10.2214/ajr.160.6.8498226.
- Canete AN, Bloem HL, Kroon HM. Primary bone tumors of the spine. *Radiologia.* 2016;58(Suppl 1):68–80. doi: 10.1016/j.rj.2016.01.001.
- Mikhaeel NG. Primary bone lymphoma. *Clin Oncol.* 2012;24(5):366–70. doi: 10.1016/j.clon.2012.02.006.
- Hicks DC, Gokan T, O'Keefe RJ, et al. Primary lymphoma of bone: correlation of magnetic resonance imaging features with cytokine production by tumor cells. *Cancer.* 1995;75(4):973–80. doi: 10.1002/1097-0142(19950215)75:4<973::aid-cnrcr2820750412>3.0.co;2-8.
- Messina C, Christie D, Zucca E, et al. Primary and secondary bone lymphomas. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(3):235–46. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.02.001.
- Remier RR, Bruce AC, Yong RC, et al. Lymphoma Presenting in Bone. Results of Histopathology, Staging, and Therapy. *Ann Intern Med.* 1977;87(1):50–5. doi: 10.7326/0003-4819-87-1-50.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–67. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- Jawad MU, Schneiderbauer MM, Min ES, et al. Primary Lymphoma of Bone in Adult Patients. *Cancer.* 2010;116(4):871–9. doi: 10.1002/cncr.24828.
- Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, et al. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2007;34(1):60–7. doi: 10.1007/s00259-006-0238-8.
- Ramadan KM, Shenker T, Sehn LH, et al. 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann Oncol.* 2007;18(1):129–35. doi: 10.1093/annonc/mdl329.
- Park YH, Kim S, Choi SJ, et al. Clinical impact of whole-body FDG-PET for evaluation of response and therapeutic decision-making of primary lymphoma of bone. *Ann Oncol.* 2005;16(8):1401–2. doi: 10.1093/annonc/mdl234.
- Park YH, Choi SJ, Ryoo BY, et al. PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose for primary lymphoma of bone. *Clin Nucl Med.* 2005;30(2):131–4. doi: 10.1097/00003072-200502000-00020.
- Singh T, Satheesh C, Lakshmaiah C, et al. Primary bone lymphoma: A report of two cases and review of the literature. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(3):296–8. doi: 10.4103/0973-1482.73366.
- Wang LJ, Wu HB, Wang M, et al. Utility of F-18 FDG PET/CT on the evaluation of primary bone lymphoma. *Eur J Radiol.* 2015;84(11):2275–9. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.09.011.
- Baar J, Burkes RL, Gospodarowicz M. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Semin Oncol.* 1999;26(3):270–5.
- Liu Y. The role of 18F-FDG PET/CT in staging and restaging primary bone lymphoma. *Nucl Med Commun.* 2017;38(4):319–24. doi: 10.1097/MNM.0000000000000652.
- Kim SY, Shin DY, Lee SS. Clinical characteristics and outcomes of primary bone lymphoma in Korea. *Korean J Hematol.* 2012;47(3):213–8. doi: 10.5045/kjh.2012.47.3.213.
- Milks KS, McLean TW, Anthony EY. Imaging of primary pediatric lymphoma of bone. *Pediatr Radiol.* 2016;46(8):1150–7. doi: 10.1007/s00247-016-3597-8.
- Zinzani PL, Carrillo G, Ascani S, et al. Primary bone lymphoma: experience with 52 patients. *Haematologica.* 2003;88(3):280–5.
- Baar J, Burkes R, Bell R. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of Bone. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1994;73(4):1194–9. doi: 10.1002/1097-0142(19940215)73:4<1194::aid-cnrcr2820730412>3.0.co;2-r.
- Choi J, Raghavan M. Diagnostic imaging and Image-Guided Therapy of Skeletal Metastases. *Cancer Control.* 2012;19(2):102–12. doi: 10.1177/107327481201900204.
- Hwang S. Imaging of lymphoma of musculoskeletal system. *Magn Reson Imag Clin N Am.* 2010;18(1):75–93. doi: 10.1016/j.mric.2009.09.006.
- Rapport AP, Constine LS, Packman CH, et al. Treatment of Multifocal Lymphoma of Bone With Intensified Promace-Cytabom Chemotherapy and Involved Field Radiotherapy. *Am J Hematol.* 1998;58(1):1–7. doi: 10.1002/(SICI)1096-8652(199805)58:1<1::AID-AJH1>3.0.CO;2-X.

44. Seymour JF. Extra-nodal lymphoma in rare localisations: bone, breast and testes. *Hematol Oncol.* 2013;31(Suppl 1):60–3. doi: 10.1002/hon.2081.
45. Ng AP, Wirth A, Seymour JF, et al. Early therapeutic response assessment by (18)FDG-positron emission tomography during chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Isolated residual positivity involving bone is not usually a predictor of subsequent treatment failure. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(3):596–600. doi: 10.1080/10428190601099965.
46. Rigacci L, Kovalchuk S, Berti V, et al. The use of Deauville 5-point score could reduce the risk of false-positive fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the posttherapy evaluation of patients with primary bone lymphomas. *World J Nucl Med.* 2018;17(3):157–65. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_42_17.
47. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4652–61. doi: 10.1200/JCO.2005.01.891.
48. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579–86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
49. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):571–8. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2305.
50. Albano D, Agnello F, Patti C, et al. Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging: Assessment of patient experience. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2017;48(4):1043–7. doi: 10.1016/j.ejrnm.2017.06.002.
51. Wang D, Huo Y, Chen S et al. Whole-body MRI versus ¹⁸F-FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: a meta-analysis. *Onco-Targ Ther.* 2018;11:3597–608. doi: 10.2147/OTT.S148189.
52. Galia M, Albano D, Tarella C, et al. Whole body magnetic resonance in indolent lymphomas under watchful waiting: the time is now. *Eur Radiol.* 2017;28(3):1187–93. doi: 10.1007/s00330-017-5071-x.
53. Toledano-Massiah S, Luciani A, Itti E, et al. Whole-Body Diffusion-weighted Imaging in Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *RadioGraph.* 2015;35(3):747–64. doi: 10.1148/rg.2015140145.
54. Koh D, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1622–35. doi: 10.2214/AJR.06.1403.

