Особенности визуализации различных вариантов лимфомы Ходжкина методом совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии

А.С. Субботин[1], Н.Г. Афанасьева[2]

[1] ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер», ул. Блюхера, д. 42, Челябинск, Российская Федерация, 454087

[2] ФГБОУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Воровского, д. 64, Челябинск, Российская Федерация, 454092

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. ПЭТ-КТ в настоящее время имеет важное клиническое значение при лимфоме Ходжкина (ЛХ) и применяется как для первичного стадирования и рестадирования опухоли, так и для оценки эффективности проводимого лечения. В литературных источниках имеются указания на возможное отсутствие накопления радиофармпрепарата в опухолевой ткани при ЛХ до начала первичного лечения. Низкая метаболическая активность опухолевой ткани до начала лечения затрудняет оценку динамики заболевания в период противоопухолевого воздействия. Цель настоящей работы — определить частоту низкой метаболической активности опухолевой ткани при ЛХ.

Методы. Ретроспективно изучены результаты 131 ПЭТ-КТ всего тела с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), выполненных пациентам с гистологически верифицированной ЛХ за период с 2011 по 2015 г. Были изучены характеристики накопления ФДГ при различных гистологических типах ЛХ, уровень метаболической активности у больных с наличием симптомов опухолевой интоксикации (В-симптомов).

Результаты. Низкая метаболическая активность наблюдалась у 4 % пациентов с впервые установленной ЛХ. Наиболее высокий уровень метаболической активности определялся при нодулярном склерозе, наиболее низкий — при нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием. У пациентов с общими симптомами отмечался более высокий уровень метаболической активности радиофармпрепарата.

Заключение. Для ЛХ в целом характерна высокая метаболическая активность опухолевых масс. Для более точной оценки динамики результатов лечения ЛХ целесообразнее проводить первичное стадирование до начала терапии. Это связано с тем, что в ряде случаев исходное низкое накопление ФДГ в опухолевых массах может имитировать отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани в пораженных лимфатических узлах при оценке результатов лечения.

Features of Imaging of Different Types of Hodgkin's Lymphoma Using Combined Positron Emission and Computed Tomography

AS Subbotin[1], NG Afanas'eva[2]

[1] Chelyabinsk District Clinical Oncological Dispensary, 42 Blyukhera str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454087

[2] South Ural State Medical University, 64 Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092

ABSTRACT

Background & Aims. At present, PET-CT has an important clinical significance in Hodgkin's lymphoma (HL) and is used both for initial tumor staging and restaging and for the evaluation of treatment efficacy. Published data indicate the possible lack of radiotracer accumulation in the tumor tissue in HL before primary treatment. A low metabolic activity of the tumor tissue prior to treatment makes it difficult to assess the treatment dynamics during the anti-tumor therapy. The aim of this work is to determine the incidence of the low metabolic activity of tumor tissue in HL.

Methods. Findings of 131 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) whole body PET-CT scans of patients with histologically verified HL (over the period from 2011 to 2015) were studied retrospectively. Patterns of FDG accumulation in different histological types of HL, as well as the levels of metabolic activity in patients with tumor-related toxicity symptoms (B-symptoms) were studied.

Results. The low metabolic activity was detected in 4 % of patients with *de novo* HL. The highest levels of metabolic activity were detected in nodular sclerosis and the lowest ones in nodular lymphocyte-predominant HL. Higher levels of radiotracer metabolic activity were observed in patients with general symptoms.

Conclusion. In general, a high metabolic activity of the neoplasm is typical for HL. Primary staging before the treatment should be performed for a more accurate evaluation of dynamics of HL treatment outcomes, because in a number of cases a baseline low FDG accumulation in the neoplasm may imitate the absence of a viable tumor tissue in the affected lymph nodes at assessment of treatment results.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, гистологические варианты, ПЭТ-КТ, 18F-фтордезоксиглюкоза.

Получено: 25 августа 2016 г.
Принято в печать: 19 декабря 2016 г.

Для переписки: Алексей Сергеевич Субботин, ул. Блюхера, д. 42, Челябинск, Российская Федерация, 454087; e-mail: acsubbotin@yandex.ru

Для цитирования: Субботин А.С., Афанасьева Н.Г. Особенности визуализации различных вариантов лимфомы Ходжкина методом совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии. Клиническая онкогематология. 2017;10(1):61–4.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-61-64

Keywords: Hodgkin's lymphoma, histological types, PET-CT, 18F-fluorodeoxyglucose.

Received: August 25, 2016
Accepted: December 19, 2016

For correspondence: Aleksei Sergeevich Subbotin, 42 Blyukhera str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454087; e-mail: acsubbotin@yandex.ru

For citation: Subbotin AS, Afanas'eva NG. Features of Imaging of Different Types of Hodgkin's Lymphoma Using Combined Positron Emission and Computed Tomography.
Clinical oncohematology. 2017;10(1):61–4 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-61-64

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — это злокачественное новообразование, характеризующееся высокой курабельностью. Полное излечение достигается у 80–90 % пациентов с локализованными стадиями и у 60–70 % — с распространенными. Удовлетворительные результаты лечения ЛХ являются следствием высокой эффективности современного противоопухолевого лекарственного лечения и программ радиотерапии. Тем не менее при длительном наблюдении за пациентами, излеченными от ЛХ, стало очевидным наличие большого количества отдаленных последствий терапии. Это — развитие вторых опухолей, осложнений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, ухудшающих качество жизни пациентов и в целом сокращающих продолжительность жизни [1]. В то же время недостаточность первичного лечения сопровождается развитием рецидивов ЛХ, которые сложнее поддаются терапии и в ряде случаев рефрактерны к любому из применяемых методов противоопухолевого воздействия [2].

Баланс между достаточностью проводимого лечения и его безопасностью является основой тактики в борьбе с ЛХ. Важное звено ведения пациентов при ЛХ — оценка результатов проводимого лечения, в т. ч. промежуточных. В настоящее время оптимальным методом оценки эффективности проводимого лечения, т. е. динамики изменения опухолевых поражений, считается позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [3–6]. В ряде работ указывается на возможное отсутствие признаков повышения метаболической активности в опухолевой ткани при ЛХ в 1–3 % случаев до начала лечения [7–10]. Наличие или отсутствие повышенного уровня накопления ФДГ в опухолевой ткани при первичном стадировании влияет на возможность оценки результатов лечения. Изучение характеристик накопления ФДГ в опухолевой ткани при различных гистологических типах ЛХ позволило бы оптимизировать оценку динамики результатов лечения путем обозначения вариантов опухоли с более низким показателем SUVmax при первичном стадировании и, как следствие, более осторожной трактовкой данных ПЭТ-КТ при оценке лечения. В литературе не приводятся сведения, касающиеся особенностей накопления ФДГ при различных гистологических типах ЛХ и анализа возможных причин низкого уровня метаболической активности опухолевой ткани при этом заболевании.

Цель — изучить накопление ФДГ в опухолевой ткани при ПЭТ-КТ у больных с различными гистологическими вариантами ЛХ в период диагностики и первичного стадирования; определить долю пациентов с низкой метаболической активностью опухолевой ткани при ЛХ до начала первичного лечения.

МЕТОДЫ

В ПЭТ-центре ГБУЗ ЧОКОД за период с 2011 по 2015 г. была проведена 131 ПЭТ-КТ с целью первичного стадирования пациентам с впервые выявленной ЛХ. У всех больных диагноз верифицирован гистологически и подтвержден иммуногистохимическим исследованием. Преобладали больные женского пола (n = 69; 53 %). Распределение по гистологическим типам было следующим. Классическая ЛХ (n = 123; 94 %):

- нодулярный склероз (n = 68; 52 %);
- смешанно-клеточный вариант (n = 35; 27 %);
- лимфоидное истощение (n = 13; 10 %);
- лимфоидное преобладание (n = 13; 5 %).

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием имела место у 8 (6 %) пациентов. У 64 пациентов общие симптомы (В-симптомы) отсутствовали, у 67 больных отмечались лихорадка, ночные поты, потеря массы тела.

ПЭТ-КТ проводилась по стандартной методике. Подготовка к исследованию включала в себя легкий безуглеводный ужин. Последний прием пищи разрешался не ранее чем за 8 ч до исследования. Пациентам перед введением ФДГ проводился гликемический контроль. ФДГ вводилась в объеме с активностью 200 МБк/м^2 поверхности тела пациента. Длительность распределения радиофармпрепарата составляла 60–120 мин. Сканирование начинали с проведения нативной фазы мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Затем выполняли ПЭТ-исследование с разделением области сканирования на 5–6 «кроватей» с длительностью каждой из них 3 мин. После этого внутривенно болюсно вводили йодсодержащее мономерное неионное контрастное вещество в объеме 100–150 мл и сканировали артериальную и венозную

фазы МСКТ. Оценка метаболической активности патологических очагов осуществлялась путем измерения показателя SUVmax, а также его соизмерения с показателем SUVmax в паренхиме печени.

Статистическая обработка материала осуществлялась путем вычисления средней ошибки средней величины по формуле:

$$m = \frac{\delta}{\sqrt{n}},$$

где m — средняя ошибка средней величины, δ — среднеквадратическое отклонение, n — число наблюдений. Среднеквадратическое отклонение вычислялось по формулам:

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum(x - M)^2}{n}} \text{ при } n \geq 30 \text{ и}$$

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum(x - M)^2}{n - 1}} \text{ при } n < 30,$$

где x — значение переменной ряда, M — среднеарифметическое всех переменных ряда.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты настоящего исследования представлены в табл. 1.

У 5 (4 %) пациентов в пораженных лимфатических узлах определялось накопление ФДГ, равное или меньшее накоплению ФДГ паренхимой печени. Во всех случаях наблюдалось увеличение лимфатических узлов пораженных групп. Следует отметить, что у всех пациентов с низкой метаболической активностью пораженных лимфатических узлов отсутствовали В-симптомы. Из этих 5 пациентов полное отсутствие признаков повышения метаболической активности в патологически измененных, увеличенных лимфатических узлах наблюдалось у 3 (2 %) пациентов. Из них у 2 был верифицирован смешанно-клеточный вариант ЛХ, у 1 — нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием. У пациентки с метаболически неактивными увеличенными лимфатическими узлами, пораженными смешанно-клеточным вариантом ЛХ, была ВИЧ-инфекция. Другая больная, с метаболически неактивными увеличенными лимфатическими узлами, с верифицированным по биоптату смешанно-клеточным вариантом ЛХ, не имела в анамнезе каких-либо отличительных особенностей. Пациент с метаболически неактивной нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием отмечал увеличение пораженных лимфатических узлов в течение нескольких лет.

У пациентов без В-симптомов диапазон SUVmax в опухолевых массах варьировал от 1,4 до 22,5, среднее значение составило 10,1 ± 0,8. У пациентов с В-симптомами диапазон SUVmax составил 5,3–40,0, в среднем — 16,3 ± 0,9.

В большинстве случаев ЛХ характеризуется высоким уровнем накопления ФДГ, соизмеримым с накоплением радиофармпрепарата при агрессивных неходжкинских лимфомах. С учетом небольшой доли опухолевых клеток Березовского—Рид—Штернберга в опухолевых массах высокое накопление ФДГ не может объясняться активно протекающими процессами гликолиза в этих клетках. Следовательно, гиперметаболизм опухолевой ткани, вероятнее всего, обусловлен активным обменом веществ в клетках микроокружения, выделяющих большое количество биологически активных веществ. Биохимические процессы, протекающие в опухолевой ткани при ЛХ, аналогичны активным воспалительным процессам, при которых также наблюдается высокая утилизация ФДГ. Следовательно, высокий уровень поглощения ФДГ при ЛХ, скорее всего, связан с активностью нормальных иммунокомпетентных клеток организма, формирующих микроокружение для немногочисленных опухолевых клеток. Данная теория подтверждается тем, что пациенты с общими симптомами при ЛХ имеют больший уровень метаболической активности в опухолевых массах в сравнении с пациентами, у которых болезнь протекает без клинически выраженной интоксикации. Все варианты классической ЛХ характеризуются соизмеримым высоким уровнем метаболической активности. При нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием уровень метаболической активности в среднем несколько ниже, что может объясняться большей склонностью нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием к индолентному клиническому течению.

Более высокий средний уровень накопления ФДГ в опухолевых массах у пациентов с наличием В-симптомов может быть связан с большей активностью опухолевого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для ЛХ в целом характерна высокая метаболическая активность опухолевых масс. Классическая ЛХ харак-

Таблица 1. Особенности метаболической активности опухолевой ткани при различных гистологических вариантах лимфомы Ходжкина

Гистологический тип	Минимальное значение SUVmax	Максимальное значение SUVmax	Среднее значение SUVmax	Число пациентов с SUVmax в пораженных структурах ≤ SUVmax печени
Все типы (n = 131)	1,4	40,0	14,1 ± 0,6	5
Нодулярный склероз (n = 68)	2,7	40,0	14,2 ± 0,9	1
Смешанно-клеточный вариант (n = 35)	1,4	26,0	13,1 ± 1,1	2
Лимфоидное истощение (n = 13)	3,2	22,5	12,5 ± 2,2	1
Лимфоидное преобладание (n = 7)	6,6	12,2	11,0 ± 3,4	0
Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием (n = 8)	1,6	20,0	9,8 ± 2,1	1

теризуется высокой метаболической активностью, соизмеримой для всех четырех гистологических вариантов. Метаболическая активность нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием в среднем несколько ниже, чем метаболическая активность классических вариантов. В группе пациентов с клинически выраженными симптомами интоксикации уровень метаболической активности опухолевых масс был выше, чем в группе с ЛХ без В-симптомов. Для более точной оценки динамики результатов лечения ЛХ целесообразнее проводить первичное стадирование до начала терапии. Это связано с тем, что в ряде случаев исходное низкое накопление ФДГ в опухолевых массах может имитировать отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани в пораженных лимфатических узлах при оценке результатов лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.
Сбор и обработка данных: все авторы.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Отдаленные последствия лучевой и комбинированной терапии больных лимфомой Ходжкина. Клиническая онкогематология. 2008;1(2):131–5.

[Ilyin NV, Vinogradova YuN. Late side effects after radio- and combined therapy in patients with Hodgkin's lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya. 2008;1(2):131–5. (In Russ)]

2. Курпешев О.К., Павлов В.В., Шкляев С.С. Эффективность локальной гипертермии при химиотерапевтическом и/или лучевом лечении рецидивов лимфомы Ходжкина. Сибирский онкологический журнал. 2013;4(58):28–30.

[Kupreshev OK, Pavlov VV, Shklyaev SS. Efficacy of local hyperthermia in chemotherapy and/or radiation therapy for recurrences of Hodgkin's lymphoma. Sibirskii onkologicheskii zhurnal. 2013;4(58):28–30. (In Russ)]

3. Гранов А.М., Ильин Н.В. (ред.) Лимфомы. СПб.: РНЦРХТ, 2010. С. 222–40.

[Granov AM, Il'in NV, eds. Limphomy. (Lymphomas.) Saint Petersburg: RNCRHT Publ.; 2010. pp. 222–40. (In Russ)]

4. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. J Nucl Med. 2013;54(5):683–90. doi: 10.2967/jnumed.112.110890.

5. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048–58. doi: 10.1200/jco.2013.53.5229.

6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800.

7. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Дергунова Н.И. и др. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 124 с.

[Trufanov GE, Ryazanov VV, Dergunova NI, et al. Sovmeschennaya pozitronno-emissionnaya i kompyuternaya tomographiya (PET-KT) v onkologii. (Combined positron emission and computed tomography (PET-CT) in oncology.) Saint-Petersburg: ELBI-SPb.; 2005. 124 p. (In Russ)]

8. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al. 18F-FDG Avidity in Lymphoma Readdressed: A Study of 766 Patients. J Nucl Med. 2010;51(1):25–30. doi: 10.2967/jnumed.109.067892.

9. Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, et al. The usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) and a comparison of 18F-FDG-PET with ^{67}gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. Cancer. 2007;110(3):652–9. doi: 10.1002/cncr.22807.

10. Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. Blood. 2003;101(10):3875–6. doi: 10.1182/blood-2002-09-2778.