

Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в определении степени злокачественности неходжкинских лимфом

М. М. Ходжибекова*

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России

Role of Positron Emission Tomography with ^{18}F -FDG in Predicting Malignancy Grade of non-Hodgkin's Lymphoma

M. M. Khodzhbekova*

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies,
Ministry of Healthcare of Russia

Реферат

Целью настоящего исследования явилось изучение степени накопления ^{18}F -ФДГ при позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в опухолевых очагах у больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) различной степени агрессивности. Проанализированы результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ 63 больных НХЛ различных гистологических типов. Изображения ПЭТ оценивались визуально и полуколичественно с определением показателя стандартизированного уровня захвата ^{18}F -ФДГ ($\text{SUV}_{\text{макс}}$). Для окончательного анализа у каждого пациента рассматривался очаг патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) с максимальной метаболической активностью. Полученные данные свидетельствуют о более высоких данных $\text{SUV}_{\text{макс}}$ у больных агрессивными НХЛ по сравнению с пациентами индолентными типами НХЛ ($13,1 \pm 6,4$ и $5,2 \pm 4,2$, $p = 0,0003$). Пороговое значение $\text{SUV}_{\text{макс}}$, позволяющее дифференцировать степень агрессивности заболевания, составило 9,6. Основная часть (90,9 %) пациентов индолентными НХЛ имели значения $\text{SUV}_{\text{макс}}$ ниже 9,6. В настоящем исследовании был зафиксирован диапазон значений $\text{SUV}_{\text{макс}}$ (от 2,1 до 6,7), определявшийся как при индолентных, так и при агрессивных типах злокачественных лимфом. Чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике агрессивных и индолентных НХЛ составили 68,3 и 90,9% ($\text{AUC} = 0,78$) соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что степень накопления ^{18}F -ФДГ при ПЭТ позволяет дифференцировать НХЛ различной степени злокачественности.

* **Ходжибекова Малика Маратовна**, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России.
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
Тел.: +7 (812) 596-66-49. Электронная почта: malika_25@mail.ru

Khodzhbekova Malika Maratovna, Ph. D. Med., Nuclear Medicine Physician of Positron Emission Tomography Department of Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny pos., Leningradskaya st., 70.
Phone number: +7 (812) 596-66-49. E-mail: malika_25@mail.ru

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ, неходжкинские лимфомы, агрессивный тип и индолентный тип неходжкинских лимфом.

Abstract

Glucose metabolism has been shown to be increased in neoplastic tissue. It has been suggested that high activity of glucose metabolism is associated with a high grade of malignancy of human cancer. We have determined the ability of positron emission tomography (PET) with the ^{18}F -FDG to detect manifestation sites of malignant lymphoma and to differentiate aggressive from indolent tumors. We studied glucose metabolism in 63 patients with untreated non-Hodgkin's (NHL) lymphoma. PET images were evaluated visually and semiquantitatively by calculation of standardized uptake values (SUV_{max}). The focus of pathological accumulation of radiopharmaceutical with the maximum metabolic activity was considered for the final analysis of each patient. In 22 patients with indolent lymphoma, mean SUV_{max} was 5,2.

In 41 patients with aggressive lymphoma, a significantly higher ^{18}F -FDG uptake was observed (mean $\text{SUV}_{\text{max}} = 13,1$, $p = 0,0003$) and a cut off value $\text{SUV}_{\text{max}} = 9,6$ accurately discriminated between aggressive and indolent lymphoma. The results of this study suggest that the degree of ^{18}F -FDG uptake correlates with the aggressiveness of lymphomas and allow differentiating NHL of varying degrees of malignancy.

Key words: Positron Emission Tomography with ^{18}F -FDG, non-Hodgkin's Lymphoma, aggressive and indolent Lymphoma.

Актуальность

Около 85 % всех злокачественных лимфом составляют неходжкинские лимфомы (НХЛ), а смертность от них в 10 раз выше, чем от лимфомы Ходжкина (ЛХ). НХЛ представляют собой очень разнородную группу болезней, и частота встречаемости НХЛ значительно возросла за последние десятилетия [1]. По степени злокачественности НХЛ подразделяются на агрессивные и индолентные. Агрессивные НХЛ быстро прогрессируют, имеют относительно короткую выживаемость. Наиболее часто встречающейся агрессивной НХЛ является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, частота встречаемости которой составляет 30 % от всех неходжкинских лимфом агрессивного типа [1]. Индолентный тип НХЛ характеризуется медленным прогрессированием и длительной выживаемостью [1]. Около 22 % всех индолентных типов НХЛ составляют фолликулярные лимфомы Gr 1 и 2 [1]. Главным видом

лечения НХЛ является химиотерапия. Программа лечения обязательно учитывает стадию и степень дифференцировки НХЛ. Особый упор делается на лечение агрессивных форм НХЛ. При НХЛ низкой степени злокачественности применяются различные виды лечения в зависимости от стадии и типа лимфомы. Однако некоторые индолентные лимфомы могут трансформироваться в агрессивные. В этом случае очень важно выявить этих пациентов с целью назначения им более интенсивного лечения [6, 9].

Клиническая диагностика неходжкинских лимфом предполагает использование всего спектра клинико-лабораторных и лучевых методов диагностики. Дополнительное обследование включает рентгенологическое исследование желудка, костей позвоночника и таза, трепанобиопсию, сцинтиграфию костного мозга и по показаниям магнитно-резонансную томо-

графию (МРТ). Только гистологическое исследование лимфатического узла или фрагмента опухоли может определить степень агрессивности злокачественной лимфомы. Но в случае невозможности получения биопсийного материала дифференцировать опухоли высокой и низкой степени злокачественности затруднительно. Также в научной литературе имеются многообещающие результаты по применению МРТ в дифференциальной диагностике степени агрессивности НХЛ, однако они не используются в рутинной клинической практике [4, 5, 7].

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ эффективно применяется в онкологической практике, в том числе в диагностике, стадировании и оценки эффективности лечения злокачественных лимфом. Визуализация злокачественных опухолей при ПЭТ возможна благодаря повышенному накоплению ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах, указывающих на высокий уровень метаболизма глюкозы в данной области. Интенсивность накопления глюкозы в опухолевых клетках определяется активностью гликолиза в них: чем выше уровень гликолиза, тем активнее происходит накопление РФП в опухоли. В опухолях различной степени злокачественности метаболизм глюкозы может колебаться в широком диапазоне. По данным литературы применение ПЭТ при визуализации опухолей мозга, молочных желез, печени и костно-мышечной системы выявило значимую корреляционную зависимость между уровнем метаболической активности опухоли и степенью ее злокачественности [8].

Неинвазивная дифференциальная диагностика степени агрессивности НХЛ представляет большой интерес в несколь-

ких случаях: во-первых, при недоступности биопсийного материала для гистологического исследования, во-вторых, для определения возможной трансформации индолентной НХЛ в агрессивную и, в-третьих, как альтернатива биопсии в случае рецидива заболевания.

Цель: изучение степени накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах неходжкинских лимфом различной степени злокачественности в соответствии с гистологическим типом лимфомы.

Материалы и методы

В исследование включены результаты ПЭТ с ^{18}F -ФДГ 63 больных с впервые выявленной НХЛ. Обследованная группа состояла из 19 мужчин и 44 женщин в возрасте от 25 до 82 лет. У всех пациентов диагноз был подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследований. 41 пациент имел агрессивную НХЛ и 22 пациента — индолентную НХЛ различных гистологических типов (табл.).

Позитронная эмиссионная томография выполнялась до начала специфического лечения по стандартному протоколу. Исследование выполнялось натошак через 90–120 мин после внутривенного введения РФП в режиме обследования «всего тела» от мочки уха до верхней трети бедра. Изображения ПЭТ оценивались визуально и полуколичественно с определением показателя стандартизованного уровня захвата ^{18}F -ФДГ ($\text{SUV}_{\text{макс}}$). У каждого пациента были проанализированы все очаги патологического накопления РФП, однако для статистического анализа результатов был выбран очаг с максимальной метаболической активностью.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением

Распределение обследованных больных по гистологическим типам НХЛ

Гистологический тип лимфомы		Число больных	
		Абс.	%
Агрессивная НХЛ (n = 41 (65,1 %))	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	24	58,5
	Фолликулярная лимфома Gr 3	6	14,6
	Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома	4	9,8
	Лимфома зоны мантии	3	7,3
	Анапластическая крупноклеточная лимфома	3	7,3
	Лимфома Беркитта	1	2,4
Индолентная НХЛ (n = 22 (34,9 %))	Фолликулярная лимфома Gr1-2	7	31,8
	Экстранодальная лимфома маргинальной зоны	12	54,5
	Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома	2	9,1
	Лимфоплазмацитарная лимфома	1	4,5

непараметрических методов статистического анализа. Для оценки статистической достоверности рассчитанных критериев использовались показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости (p). Для статистики различия были приняты 4 основных уровня достоверности: высокий – $p < 0,001$, средний – $p < 0,01$, низкий (предельный) – $p < 0,05$, незначимый (недостоверный) – $p > 0,05$. Чувствительность и специфичность ПЭТ в дифференциальной диагностике агрессивных и индолентных НХЛ определяли с помощью характеристической кривой ROC-анализа.

Результаты и их обсуждение

Визуально при анализе изображений ПЭТ у всех больных агрессивными и индолентными типами НХЛ были выявлены очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ. Большинство пациентов имели множественные очаги патологической гиперфиксации РФП, некоторые из ко-

торых имели тенденцию к слиянию с образованием конгломератов. При оценке уровня накопления ^{18}F -ФДГ в определяемых очаговых образованиях значения $\text{SUV}_{\text{макс}}$ находились в диапазоне от 1,1 до 27,5, среднее значение составило $9,95 \pm 6,4$. Было отмечено, что основная часть пациентов с агрессивными НХЛ имели более высокую степень накопления РФП, чем пациенты с индолентными НХЛ. Детальный анализ результатов ПЭТ показал, что в группе больных с агрессивными типами злокачественных лимфом показатель $\text{SUV}_{\text{макс}}$ колебался в пределах от 2,1 до 27,5 и среднее значение его составило $13,1 \pm 6,4$. У 22 пациентов с индолентным типом заболевания среднее значение $\text{SUV}_{\text{макс}}$ составило $5,2 \pm 4,2$ с минимальным значением 1,1 и максимальным – 19,3. Сопоставление данных $\text{SUV}_{\text{макс}}$ 2 обследованных групп больных выявило, что степень метаболической активности патологических образований у больных агрессивными НХЛ была достоверно выше, чем у больных

с индолентным типом заболевания ($p = 0,0003$). На рис. 1 представлено распределение значений SUV_{\max} у больных агрессивными и индолентными НХЛ.

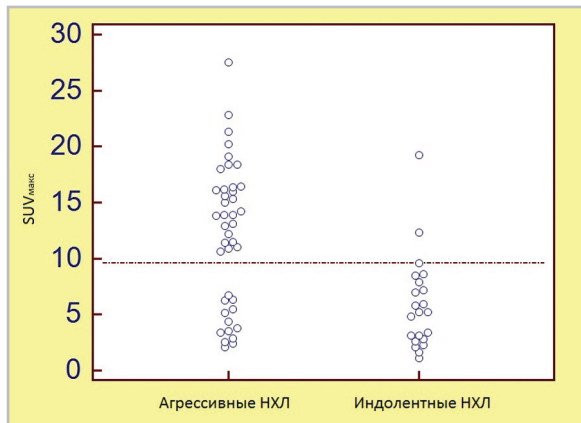


Рис. 1. Значения SUV_{\max} больных агрессивными и индолентными типами НХЛ

Из рисунка видно, что группа больных с агрессивным типом заболевания имели более высокие показатели SUV_{\max} в сравнении с показателями индолентной группы больных. При этом пороговое значение SUV_{\max} , позволяющее дифференцировать степень агрессивности заболевания, составило 9,6. Основная часть (90,9) пациентов с индолентными НХЛ имели значения SUV_{\max} ниже 9,6. Только у 2 пациентов с MALT лимфомой желудка и фолликулярной лимфомой G₁ были зафиксированы значения SUV_{\max} , равные 12,3 и 19,3 соответственно. Относительно первой группы пациентов с агрессивными лимфомами 68,3 больных имели значения SUV_{\max} выше 9,6. Однако у оставшихся 31,7 больных данной группы определялись такие же значения SUV_{\max} , как и у пациентов с индолентными типами НХЛ.

Таким образом, в настоящем исследовании был зафиксирован диапазон зна-

чений SUV_{\max} (от 2,1 до 6,7), определявшийся как при индолентных, так и при агрессивных типах злокачественных лимфом.

Для определения диагностической эффективности ПЭТ в дифференциальной диагностике агрессивности НХЛ с помощью ROC-анализа нами были подсчитаны показатели чувствительности и специфичности метода (рис. 2).

Из рисунка видно, что чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике агрессивных и индолентных НХЛ составили 68,3 и 90,9 % ($AUC = 0,78$) соответственно.

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют, что метаболическая активность патологических очагов при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может

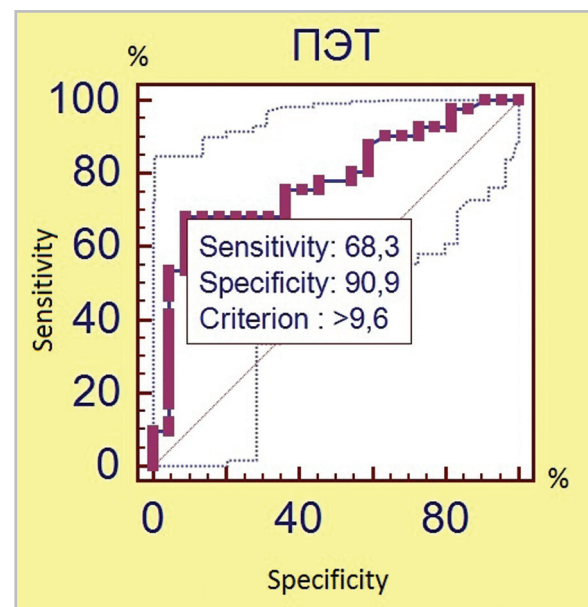


Рис. 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике НХЛ различной степени агрессивности (Sensitivity — чувствительность; Specificity — специфичность; Criterion — пороговое значение)

свидетельствовать о степени агрессивности НХЛ. Высокие значения степени накопления РФП $SUV_{\text{макс}} \geq 10,0$ увеличивают вероятность агрессивного течения заболевания. Анализ литературных данных также подтверждает полученные нами результаты [2, 3, 10]. В исследовании M. Lapela et al. по анализам результатов 22 пациентов с впервые выявленной НХЛ была отмечена достоверная разница ($p = 0,003$) между пациентами с высокой и низкой степенью злокачественности заболевания. H. Schoder et al. провели исследование на большой группе больных, включавшей в себя 97 пациентов с НХЛ. Несмотря на широкий диапазон значений $SUV_{\text{макс}}$ в группе с агрессивным (от 3,2 до 43) и индолентным типами заболевания (от 2,3 до 13), они также получили результаты, подтверждающие достоверную разницу ($p < 0,01$) в показателе метаболической активности между пациентами этих групп. Авторами были зарегистрированы перекрестные значения $SUV_{\text{макс}}$, встречающиеся как у пациентов с агрессивным, так и с индолентным типом заболевания. Однако большая часть (81) больных с индолентными лимфомами имела значение метаболической активности патологических очагов менее 10. Аналогичные данные были отмечены и в нашем исследовании. Диапазон значений $SUV_{\text{макс}}$ от 2,1 до 6,7 определялся как при агрессивных, так и при индолентных типах НХЛ. Вместе с тем различия между обеими группами больных были статистически достоверны ($p = 0,0003$) и более 90 больных индолентными лимфомами имели значения $SUV_{\text{макс}} \leq 9,6$.

Выводы

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что степень

накопления ^{18}F -ФДГ при ПЭТ позволяет дифференцировать НХЛ различной степени агрессивности. При проведении прицельной биопсии рекомендуется учитывать результаты ПЭТ, так как патологические очаги с максимальной метаболической активностью в наибольшей степени отражают агрессивность опухоли. Средний уровень метаболической активности может регистрироваться при обоих типах НХЛ.

Список литературы

1. Гранов А. М., Ильин Н. В. Лимфомы: Науч.-практ. изд. СПб., 2010. 272 с.
2. Bodet-Milin C., Eug'ene T., Gastinne T. et al. FDG-PET in follicular lymphoma management // J. of Oncol. 2012. V. 2012. Article ID 370272. 8 p.
3. Cronin C. G., Swords R., Truong M. T. et al. Clinical utility of PET/CT in lymphoma // Nucl. Med. and Mol. Imag. 2010. V. 194. №. 1. P. 91–105.
4. Kwee T. C., Ludwig I., Uiterwaal C. S. et al. ADC measurements in the evaluation of lymph nodes in patients with non-Hodgkin lymphoma: feasibility study // Magn. Resonance Mater. in Phys., Biol. and Med. 2011. V. 24. №. 1. P. 1–8.
5. Kwee T. C., Takahara T., Luijten P. R. et al. ADC measurements of lymph nodes: inter- and intraobserver reproducibility study and an overview of the literature // Eur. J. Radiol. 2010. V. 75. №. 2. P. 215–220.
6. Ngeow J. Y. Y., Quek R. H. H., Ng D. C. E. et al. High SUV uptake on FDG PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG PET/CT staging in lymphoma // An. of Oncol. 2009. V. 20. №. 9. P. 1543–1547.
7. Okada M., Sato N., Ishii K. et al. FDG PET/CT versus CT, MR Imaging, and

- 67Ga scintigraphy in the post therapy evaluation of malignant lymphoma // Radiograph. 2010. V. 30. N. 4. P. 939–957.
8. *Plathow C., Weber W. A.* Tumor cell metabolism imaging // J. Nucl. Med. 2008. V. 49. №. 6. P. 43–63.
 9. *Seam P., Juweid M. E., Cheson B. D.* The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma // Blood. 2007. V. 110. №. 10. P. 3507–3516.
 10. *Wong C. O., Thie J., Parling-Lynch K. J. et al.* Investigating the existence of quantum metabolic values in non-Hodgkin's lymphoma by 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-d-glucose positron emission tomography // Mol. Imag. and Biol. 2007. V. 9. №. 1. P. 43–49.
- Hodgkin lymphoma: feasibility study. Magn. Resonance Mater. in Phys., Biol. and Med. 2011. V. 24. N. 1. P. 1–8.
5. *Kwee T. C., Takahara T., Luijten P. R. et al.* ADC measurements of lymph nodes: inter- and intraobserver reproducibility study and an overview of the literature. Eur. J. Radiol. 2010. V. 75. N. 2. P. 215–220.
 6. *Ngeow J. Y. Y., Quek R. H. H., Ng D. C. E. et al.* High SUV uptake on FDG PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG PET/CT staging in lymphoma. An. of Oncol. 2009. V. 20. N. 9. P. 1543–1547.
 7. *Okada M., Sato N., Ishii K. et al.* FDG PET/CT versus CT, MR Imaging, and 67Ga scintigraphy in the post therapy evaluation of malignant lymphoma. Radiograph. 2010. V. 30. N. 4. P. 939–957.
 8. *Plathow C., Weber W. A.* Tumor cell metabolism imaging. J. Nucl. Med. 2008. V. 49. N. 6. P. 43–63.
 9. *Seam P., Juweid M. E., Cheson B. D.* The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. Blood. 2007. V. 110. N. 10. P. 3507–3516.
 10. *Wong C. O., Thie J., Parling-Lynch K. J. et al.* Investigating the existence of quantum metabolic values in non-Hodgkin's lymphoma by 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-d-glucose positron emission tomography. Mol. Imag. and Biol. 2007. V. 9. N. 1. P. 43–49.

References

1. *Granov A. M., Il'in N. V.* Lymphoma. Scientific-practical edition. Saint-Petersburg, 2010. 272 p. (in Russian).
2. *Bodet-Milin C., Eug'ene T., Gastinne T. et al.* FDG-PET in follicular lymphoma management. J. of Oncol. 2012. V. 2012. Article ID 370272. 8 p.
3. *Cronin C. G., Swords R., Truong M. T. et al.* Clinical utility of PET/CT in lymphoma. Nucl. Med. and Molecular Imag. 2010. V. 194. N. 1. P. 91–105.
4. *Kwee T. C., Ludwig I., Uiterwaal C. S. et al.* ADC measurements in the evaluation of lymph nodes in patients with non-

Сведения об авторе

Ходжибекова Малика Маратовна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России.
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
Тел.: +7 (812) 596-66-49. Электронная почта: malika_25@mail.ru

Khodzhibekova Malika Maratovna, Ph. D. Med., Nuclear Medicine Physician of Positron Emission Tomography Department of Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 197758, Russia, Saint-Petersburg, Pesochny pos., Leningradskaya st., 70.
Phone number: +7 (812) 596-66-49. E-mail: malika_25@mail.ru

Автор заявляет, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурентных интересов.