

Оригинальные статьи

Интерпретация исследований ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела у пациентов с лимфомой после химиотерапии с использованием шкалы Довиль и полуколичественного анализа

Р.А. Сакович, С.А. Хоружик, А.В. Дзюбан, О.А. Барановский, К.В. Поддубный, С.И. Готто, Э.А. Жаврид

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь

Interpretation of whole body FDG-PET/CT examinations in patients with lymphoma after chemotherapy using Deauville scale and semi-quantitative analysis

R.A. Sakovich, S.A. Kharuzhyk, A.V. Dziuban, O.A. Baranovski, K.V. Paddubny, S.I. Gotto, E.A. Zhavrid

Ключевые слова: лимфома, позитронная эмиссионная томография, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, шкала Довиль, стандартизованный показатель накопления, прогнозирование эффективности химиотерапии

Цель: Провести анализ интерпретации исследований позитронной эмиссионной томографии всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ФДГ-ПЭТ/КТ), у пациентов с лимфомой после завершения химиотерапии (ХТ), оценить воспроизводимость устанавливаемых категорий и прогностические свойства шкалы Довиль (Deauville scale), определить полезность полуколичественного анализа ПЭТ-изображений на основе измерения стандартизованного показателя накопления (СПН).

Материал и методы: В ретроспективное исследование включены 89 взрослых пациентов с лимфомой, которым выполнена ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела после завершения ХТ и которые находились под наблюдением не менее 6 месяцев после ПЭТ/КТ. Лимфома Ходжкина (ЛХ) имела место у 34 человек, неходжкинские (НХЛ) — у 55. Интерпретацию исследований ПЭТ/КТ проводили с использованием 5-бальной шкалы Довиль. Сравнивали категории Довиль (Д), установленные при рутинной клинической интерпретации и независимом ретроспективном пересмотре. Окончательную категорию устанавливали консенсусом. При категориях Д 1-3 результат ПЭТ/КТ считали отрицательным (полная регрессия опухолей), Д 4-5 — положительным (неполная регрессия). **Результаты:** Результат ПЭТ/КТ после завершения ХТ был отрицательным у 64 (72%) пациентов и положительным у 25 (28%). Установленные разными врачами категории Довиль совпали в 85% случаев (коэффициент согласия κ 0,80), оценка степени регрессии лимфомы — в 97% (κ 0,92). Диффузное накопление ФДГ в костном мозге после ХТ отмечено у 7 (8%) пациентов. Чувствительность ПЭТ/КТ при прогнозировании прогрессирования/рецидива лимфомы в течение 6 месяцев составила 72%, специфичность — 83%, точность — 81%, положительное прогностическое значение — 52%, отрицательное прогностическое значение — 92%. Однолетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) при категориях Д 1-2 составила 95%, Д 3 — 57%, Д 4-5 — 56%. ВБП при категориях Д 3 и Д 4-5 достоверно не отличалась ($p=0,52$). Значение СПН метаболически активных остаточных образований $> 4,7$ прогнозирует прогрессирование/рецидив лимфомы с чувствительностью 68% и специфичностью 81%. **Выводы:** Доказана высокая воспроизводимость устанавливаемых разными врачами категорий и подтверждены прогностические свойства шкалы Довиль при исследованиях ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с лимфомой после ХТ. ВБП при категориях Д 3 и Д 4-5 не отличалась, ввиду чего при категории Д 3 рекомендуется проведение дополнительных диагностических исследований с целью уточнения активности остаточных образований, рассмотреть показания к дополнительному лечению или необходим более частый контроль в динамике.

Key words: lymphoma, positron emission tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, Deauville scale, standardized uptake value, chemotherapy effectiveness prediction

Purpose: To analyze interpretation of whole body positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose combined with X-ray computed tomography (FDG-PET/CT) in patients with lymphoma after completion of chemotherapy (ChT), to assess reproducibility of established categories and prognostic properties of Deauville scale, to determine utility of PET images semi-quantitative analysis based on measurement of standardized uptake value (SUV). **Material and methods:** A retrospective study included 89 adult patients with lymphoma who underwent whole body FDG-PET/

CT after completion of ChT and who were observed for at least 6 months after PET/CT. Hodgkin lymphoma (HL) occurred in 34 people, non-Hodgkin lymphoma (NHL) in 55. Interpretation of PET/CT studies was performed using a 5-point Deauville scale. Deauville (D) categories established during routine clinical interpretation and independent retrospective review were compared. The final category was established by consensus. In categories D 1-3 PET/CT result was considered negative (complete tumor response), D 4-5 — positive (incomplete response). **Results:** PET/CT result after ChT completion was negative in 64 (72%) patients and positive in 25 (28%). Deauville categories assigned by different doctors coincided in 85% of cases (coefficient of agreement κ 0.80), lymphoma response category — in 97% (κ 0.92). Diffuse FDG accumulation in the bone marrow after ChT was noted in 7 (8%) patients. PET/CT sensitivity for prediction of lymphoma progression/recurrence within 6 months was 72%, specificity 83%, accuracy 81%, positive predictive value 52%, negative predictive value 92%. One-year progression-free survival (PFS) in categories D 1-2 was 95%, D 3 — 57%, D 4-5 — 56%. PFS for categories D 3 and D 4-5 did not differ significantly ($p = 0.52$). The value of SUV of metabolically active residual lesions > 4.7 predicts lymphoma progression/recurrence with sensitivity of 68% and a specificity of 81%. **Conclusions:** The high reproducibility of the categories established by different physicians was proved and prognostic properties of Deauville scale were confirmed in FDG-PET/CT studies performed in patients with lymphoma after ChT. PFS in categories D 3 and D 4-5 did not differ, therefore, in the category D 3 it is recommended to conduct additional diagnostic studies to determine the activity of residual lesions, to consider indications for additional treatment or more frequent monitoring is needed.

ВВЕДЕНИЕ

Первое исследование позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенное с рентгеновской компьютерной томографией (ФДГ-ПЭТ/КТ), выполнено в Республиканском ПЭТ-центре на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова 23 октября 2015 года пациенту с неходжкинской лимфомой. Установлено метаболически активное поражение желудка, лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. В 2015 году обследовано 93 пациента с лимфомой, в 2016 году — 955, за 8 месяцев 2017 года — 865, что на 52% больше по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года. По количеству проводимых в Республиканском ПЭТ-центре ПЭТ/КТ-исследований лимфомы находятся на первом месте. У пациентов с лимфомами ПЭТ/КТ всего тела применяют для оценки распространенности опухолевого процесса до начала лечения (стадирования) и при рецидиве заболевания, определения степени регрессии опухолей в процессе и после завершения лечения (рестадирования), выбора места биопсии при подозрении на трансформацию низкоклеточной лимфомы в высококлеточную [1].

Шкала Довиль — широко используемая в международной практике 5-балльная шкала оценки ПЭТ/КТ-исследований у пациентов с лимфомой после лечения. Основное назначение шкалы Довиль — стандартизация и повышение воспроизводимости интерпретации ПЭТ/КТ-исследований. Свое название шкала получила по имени населенного пункта на юге Франции, где в 2009 году состоялся международный семинар гематологов и врачей ядерной медицины — экспертов по лимфомам, утвердивший шкалу для интерпретации ПЭТ-исследований, выполняемых в процессе химиотерапии (ХТ) при лимфоме Ходжкина (ЛХ) и диффузной В-крупноклеточной (ДВКЛ) неходжкинской лимфоме (НХЛ) [2]. В дальнейшем шкала была распространена на все виды ФДГ-avidных (накапливающих ФДГ)

лимфом при интерпретации ПЭТ/КТ-исследований как в процессе, так и после окончания лечения [3].

Использование шкалы Довиль предполагает визуальное или полуколичественное сравнение накопления ФДГ в метаболически активных очагах с референтными тканями — окружающим фоном, пулом крови средостения и печени. При этом оценивают очаги повышенного накопления, отличного от физиологического и обусловленного другими причинами (воспаление, инфекция), с учетом их расположения и КТ-характеристик. Один балл соответствует отсутствию накопления ФДГ выше окружающего фона, 2 балла — накоплению $\leq$ пула крови средостения, 3 балла — выше пула крови средостения, но $\leq$ печени, 4 балла — умеренно выше печени, 5 баллов — значительно (в 2-3 раза) выше печени и/или новые поражения. Также выделяют категорию X — новое накопление ФДГ, наиболее вероятно не связанное с лимфомой. Категории Д 1-2 считаются отрицательными — полный метаболический ответ опухоли на лечение (полная регрессия), категории Д 4-5 — положительными (неполная регрессия), категория Д 3 имеет промежуточное значение [3-5]. В недавно опубликованном международном руководстве по критериям ответа лимфомы на лечение отрицательными указаны категории Д 1-3 [6]. Следовательно, отношение к интерпретации категории Д 3 меняется. При полуколичественном анализе ПЭТ-изображений рассчитывают стандартизованный показатель накопления (СПН) ФДГ [7]. Поскольку результат ПЭТ/КТ, выполненной после завершения изначально назначенной ХТ, может влиять на тактику дальнейшего лечения пациента, важна правильная и воспроизводимая оценка ПЭТ/КТ-исследований на основе использования шкалы Довиль и расчета значений СПН.

Цель работы — провести анализ интерпретации исследований ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела, выполненных в Республиканском ПЭТ-центре пациентам с лимфомой после завершения ХТ, оценить воспроизводимость устанавливаемых категорий и прогностические свойства шкалы Довиль, опре-

делить полезность полуколичественного анализа ПЭТ-изображений на основе расчета СПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены пациенты с морфологически верифицированной лимфомой, которым в 2015-2017 гг. в Республиканском ПЭТ-центре на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова выполнена ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела после завершения ХТ и которые находились под наблюдением не менее 6 месяцев после ПЭТ/КТ. Лечение лимфомы проводили в соответствии с национальными стандартами, всегда начиная с ХТ [8]. После завершения исходно назначенной схемы ХТ и проведения ПЭТ/КТ по показаниям назначали дополнительное лечение — ХТ второй линии, лучевую терапию, высокодозную химиотерапию. Большинство пациентов проходили лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова. Информацию о лечении пациентов в других онкологических учреждениях Республики получали из Республиканского канцер-регистра. После лечения пациенты находились под наблюдением онколога, им проводили клинические и радиологические обследования в соответствии с национальными стандартами.

Подготовка пациента к ПЭТ/КТ-исследованию проводилась в соответствии с принятой в нашем учреждении методикой и включала ограничение приема пищи на протяжении не менее 4 часов и физической активности на протяжении суток перед исследованием. Уровень глюкозы в крови перед началом сканирования не должен превышать 8,3 ммоль/л [7]. Непосредственно перед началом сканирования пациент отдыхал в неподвижном положении на протяжении одного часа. Для проведения ПЭТ/КТ-исследований использовали сканеры Discovery 710 и Discovery IQ (два сканера) производства Дженерал Электрик, США. Первый из них включает 64-рядный КТ-сканер, два других — 16-рядный. При проведении пациенту повторных ПЭТ/КТ-исследований использовали один и тот же томограф. Зона сканирования — от орбитомеатальной линии до средней трети бедра на 7-9 последовательных уровнях, количество которых зависело от роста пациента. Время сканирования одного уровня составляло 2-4 минуты, общее время сканирования — 20-40 минут. КТ-изображения реконструировали с толщиной среза 2,5 мм, для органов грудной полости — дополнительно с толщиной 1,25 мм.

Согласно принятой в нашем учреждении практике, рутинное описание ПЭТ/КТ-исследований осуществлялось двумя специалистами консенсусом — врачом радионуклидной диагностики и врачом-рентгенологом. Для этого использовали рабочие станции сканера с предустановленным программным обеспечением. Проводили визуальный и полуколичественный анализ изображений с указанием значений максимального стандартизованного показателя накопления (СПН) в пуле крови средостения (в проекции дуги аорты), в

печени (центральные отделы правой доли) и метаболически активных очагах. Для определения СПН наносили зону интереса круглой, прямоугольной или произвольной формы, после чего значение СПН рассчитывалось программным обеспечением автоматически с нормализацией по безжировой массе тела. В заключении указывали категорию Довиль. При выставлении категории Довиль не учитывали накопление ФДГ явно физиологического (органы, имеющие высокий метаболизм глюкозы, выделение ФДГ почками) или неопухолевого (бурый жир, посттравматические переломы ребер, инфекция, воспаление) характера.

Все ПЭТ/КТ-исследования ретроспективно независимо пересматривались участником научного исследования. Сравнили категории Довиль (далее Д), установленные при рутинной проспективной интерпретации врачами отделения ПЭТ/КТ, с категориями, установленными при ретроспективном пересмотре. В случае расхождения категорий проводили консилиум не менее трех врачей ПЭТ/КТ с целью достижения широкого консенсуса.

В соответствии с международными рекомендациями, результат ПЭТ/КТ при категориях Д 1-3 считали отрицательным (полный метаболический ответ, полная регрессия), при категориях Д 4-5 — положительным (неполный метаболический ответ, неполная регрессия) [4, 6]. Анализировали диагностическую эффективность ПЭТ/КТ при прогнозировании прогрессирования/рецидива лимфомы, для чего определяли показатели чувствительности, специфичности, точности, положительного прогностического значения (ППЗ) и отрицательного прогностического значения (ОПЗ). Поскольку проведение биопсии всем пациентам для морфологической верификации результата ПЭТ/КТ после завершения ХТ клинически нецелесообразно и невозможно по этическим соображениям, для определения показателей диагностической эффективности использовали следующие критерии. Если при ПЭТ/КТ установлена полная регрессия, но в течение 6 месяцев после этого развился рецидив, результат ПЭТ/КТ считали ложно отрицательным (ЛО), при отсутствии рецидива — истинно отрицательным (ИО). Если при ПЭТ/КТ установлена неполная регрессия, но в течение 6 месяцев не развилось прогрессирования/рецидива, результат ПЭТ/КТ считали ложно положительным (ЛП), при развитии прогрессирования/рецидива — истинно положительным (ИП). Аналогично определяли показатели диагностической эффективности ПЭТ/КТ при прогнозировании прогрессирования/рецидива лимфомы в течение всего периода наблюдения.

Рассчитывали **выживаемость без прогрессирования (ВБП) — период времени от начала лечения до рецидива, прогрессирования, смерти или даты последнего визита при отсутствии указанных событий** — у пациентов с положительным, отрицательным результатом ПЭТ/КТ и отдельно у пациентов с категорией Д 3.

Ряд пациентов после завершения исходно назначенной схемы ХТ и проведения ПЭТ/КТ получали дополнительное лечение, которое могло оказать влияние на вероятность прогрессирования/рецидива лимфомы и, следовательно, оценку прогностических свойств ПЭТ/КТ. Поэтому показатели диагностической эффективности ПЭТ/КТ и ВБП рассчитали отдельно для всех пациентов, пациентов получавших и не получавших дополнительное лечение.

Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Excel 2007, SPSS 20.0, MedCalc 12.5. Для оценки степени согласия устанавливаемых разными врачами категорий Довиль рассчитывали показатель каппа Коэна (κ). Значение κ 0,00-0,20 означает слабое согласие, 0,21-0,40 — среднее, 0,41-0,60 — умеренное, 0,61-0,80 — хорошее, 0,81-1,00 — очень хорошее [9]. С помощью анализа характеристических кривых (ROC-анализа) вычисляли пороговое значение СПН метаболически активных очагов при прогнозировании прогрессирования/рецидива лимфомы. Выживаемость исследовали по методу Каплана–Мейера. Достоверность отличия выживаемости оценивали с помощью log-rank теста. Для сравнения частоты встречаемости признака в двух независимых группах использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов

В исследование включены 89 пациентов (средний возраст $45,1 \pm 14,8$ лет, 44 мужчины, 45 женщин) с морфологически верифицированной лимфомой, которым выполнена ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела после завершения ХТ и которые находились под наблюдением не менее 6 месяцев после ПЭТ/КТ. ЛХ имела место у 34 человек, НХЛ — у 55. У пациентов с НХЛ наиболее часто встречался агрессивный морфологический вариант ДВКЛ — у 30 (55%) человек. Индолентные НХЛ имели место у 12 (22%) пациентов, в том числе из клеток маргинальной зоны — 6, фолликулярная грейд (G) 1-2 — 5, мелкоклеточная лимфоцитарная — 1. НХЛ из клеток мантийной зоны, некоторые варианты которой относят к индолентным, встречались у 6 человек. Из 89 пациентов вариably ФДГ-авидные варианты лимфомы имели место у 7 (8%), включая 6 с НХЛ из клеток маргинальной зоны и одного с мелкоклеточной лимфоцитарной НХЛ. Стадии лимфомы распределились следующим образом: I стадия — 5 пациентов, II — 28, III — 21, IV — 35. Количество курсов ХТ составило от 3 до 8. У 46 (84%) пациентов с НХЛ лечение включало моноклональное антитело ритуксимаб. Дополнительное лечение после завершения исходно назначенной схемы ХТ и выполнения ПЭТ/КТ проведено 46 (52%) пациентам, в том числе 20 с ЛХ и 26 с НХЛ.

Визуальный анализ ПЭТ/КТ-исследований после завершения ХТ и воспроизводимость категорий Довиль

Интервал времени от завершения ХТ до проведения ПЭТ/КТ составил 41 ± 29 дней. Уровень глюкозы в крови перед началом сканирования варьировал от 3,6 до 7,9 ммоль/л. Введенная активность ФДГ составила от 145 до 501 МБк, в среднем 305 ± 57 МБк. Сканирование начинали в среднем через 66 ± 20 минут после внутривенного введения ФДГ. Примеры установления категорий Довиль 1-5 представлены на рисунке 1.

При анализе ПЭТ/КТ-изображений в первую очередь исключали накопление ФДГ физиологического и неопухолевого характера. У ряда пациентов имело место повышенное накопление ФДГ в щитовидной железе, симметричное в Вальдейеровом кольце, очаговое или диффузное в кишечнике (желудке, толстой кишке), симметричное в лимфоузлах корней легких, метаболически активные очаги в легких, что в комплексе с данными КТ и клинической информацией расценивали как накопление неспецифического характера. Точная дифференциация очагов опухолевого и неспецифического характера в некоторых случаях была сложной. Так, у двух (2%) пациентов на основании повышенного накопления ФДГ (СПН 8,9 и 13,7) в лимфоузлах средостения и корней легких проспективно и ретроспективно установлена категория Д 5, но в дальнейшем верифицирован саркоидоз (рисунок 2). Для сопутствующего лимфоме саркоидоза характерно симметричное вовлечение лимфоузлов средостения и корней легких, высокая метаболическая активность которых после ХТ сохраняется несмотря на регрессию поражений в других зонах. Диффузное повышенное накопление ФДГ в костном мозге выше печени отмечено у 7 (8%) пациентов. У одного из них имела место ЛХ, у 6 — НХЛ. Рецидив лимфомы развился у 2 из 7 человек. Диффузное повышенное накопление в селезенке выше печени встретилось только у одного (1%) пациента.

Категории Довиль, установленные при проспективной интерпретации врачами отделения ПЭТ/КТ и ретроспективной интерпретации участником научного исследования, не совпали в 13 (15%) из 89 случаев, что у трех (3%) пациентов привело к расхождению оценки степени регрессии опухолей. Показатель согласия κ при установлении категорий Д 1-5 составил 0,80 (хорошее согласие), при установлении полной/неполной регрессии — 0,92 (очень хорошее согласие).

Проведен анализ трех случаев расхождения категорий Довиль, в которых имело место расхождение оценки степени регрессии лимфомы (таблица 1). В первом случае у пациентки с ДВКЛ до и после лечения в корне легкого определялись неувеличенные метаболически активные лимфо-

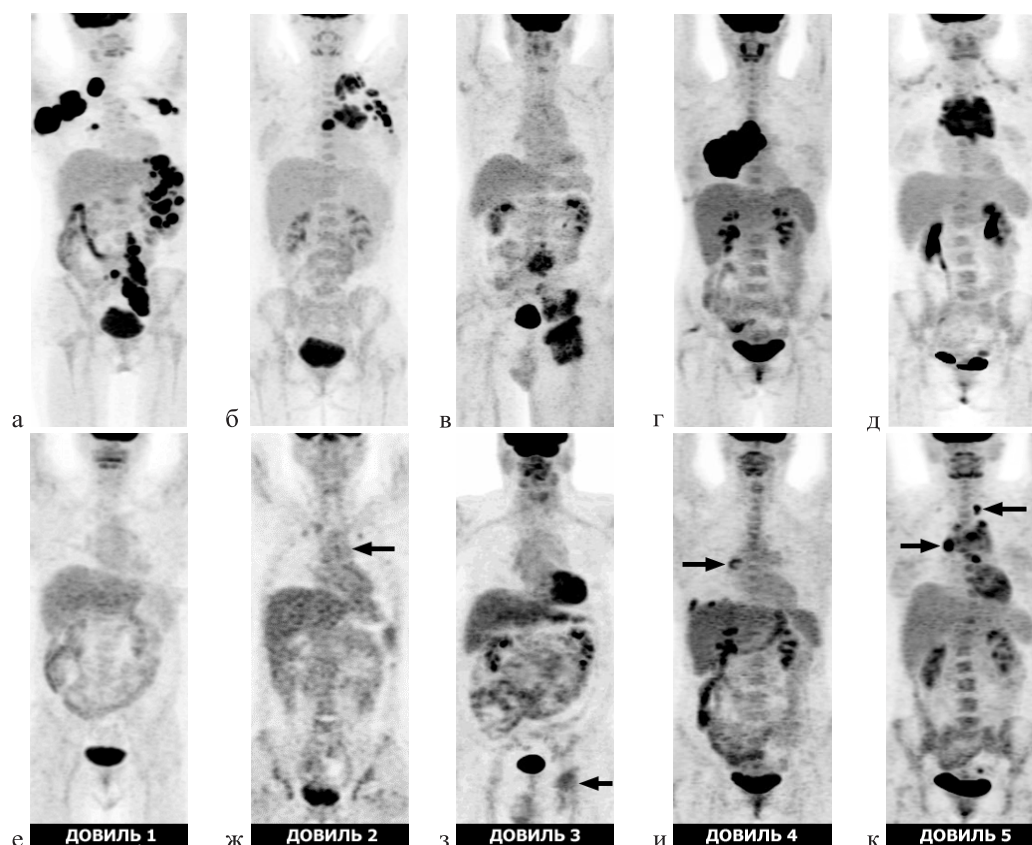


Рисунок 1 — Примеры установления категорий Довиль 1-5 у пациентов с лимфомой.

Верхний ряд — ПЭТ всего тела пяти разных пациентов до лечения, нижний ряд — ПЭТ всего тела тех же пациентов после ХТ.

(а, е) Пациентка Ш. 55 лет с ДВКЛ, I стадия. (б, ж) Пациентка Н. 33 лет с ЛХ, II ст. (в, з) Пациент В. 58 лет с ДВКЛ, II ст.

(г, и) Пациентка В. 32 лет с ДВКЛ, II ст. (д, к) Пациентка С. 32 лет с медиастинальной В-крупноклеточной НХЛ, II ст.

Остаточные метаболически активные образования показаны стрелками

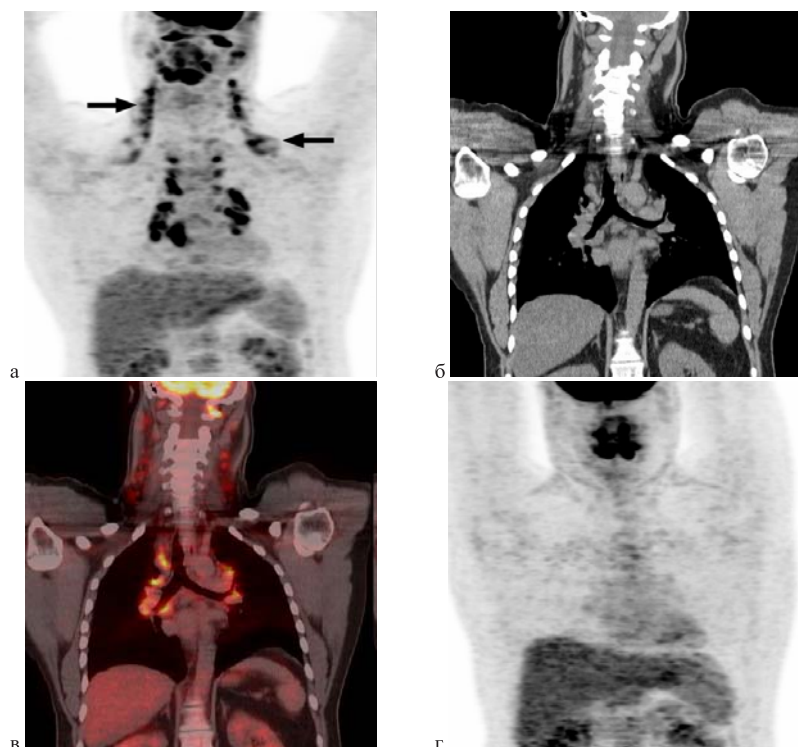


Рисунок 2 — Пример ложно положительного результата ПЭТ/КТ после ХТ.

Пациент К. 31 года с ЛХ, IV стадия.

(а-в) ПЭТ/КТ после 6 курсов ХТ. Определяются метаболически активные (СПН 8,9) увеличенные лимфоузлы в средостении и корнях легких, на основании чего установлена категория Д 5. Имеется накопление ФДГ физиологического характера в ротоглотке и местах локализации бурого жира (стрелки). После ПЭТ/КТ-исследования в лимфоузлах средостения морфологически верифицирован саркоидоз. (г) При ПЭТ через 4 месяца метаболически активных лимфоузлов не выявлено (спонтанная регрессия)

узлы, значение СПН в них снизилось с 2,9 до 2,7 (рисунок 3). Проспективно установлена категория Д 4, при ретроспективной интерпретации — Д 1. Найти широкий консенсус в данном случае не удалось — двое из трех специалистов настаивали на опухолевой природе лимфоузлов, что не подтвердилось при динамическом наблюдении (отсутствие прогрессирования в течение 12 месяцев). Во втором случае у пациента с фолликулярной НХЛ в дельто-

видной мышце плеча до лечения на ПЭТ-изображениях определялся метаболически активный очаг без структурных изменений при КТ. После лечения метаболический размер очага уменьшился с 2,5 см до 1,1 см, СПН снизился с 10,2 до 6,2 (рисунок 4). При проспективной интерпретации установлена категория Д 4, при ретроспективной — Д 1, широким консенсусом — Д 1 (очаг накопления неспецифического характера), справедливость чего под-

Таблица 1 — Случаи расхождения устанавливаемых разными врачами категорий Довиль, в которых разошлась оценки степени регрессии лимфомы

Пациент	Вид лимфомы, стадия	Зона интереса	Категория Довиль			Результат наблюдения
			Проспективно	Ретроспективно	Широкий консенсус	
Жен., 73 года	НХЛ (ДВКЛ), I	Лимфоузлы корня легкого	4	1	Не достигнут	В течение 12 месяцев без прогрессирования
Муж., 52 года	НХЛ (фолликулярная), I	Мягкие ткани плеча	4	1	1	В течение 13 месяцев без прогрессирования
Жен., 19 лет	ЛХ (нодулярный склероз), II	Подключичный и диафрагмальный лимфоузлы	2	4	4	Прогрессирование через 8 месяцев

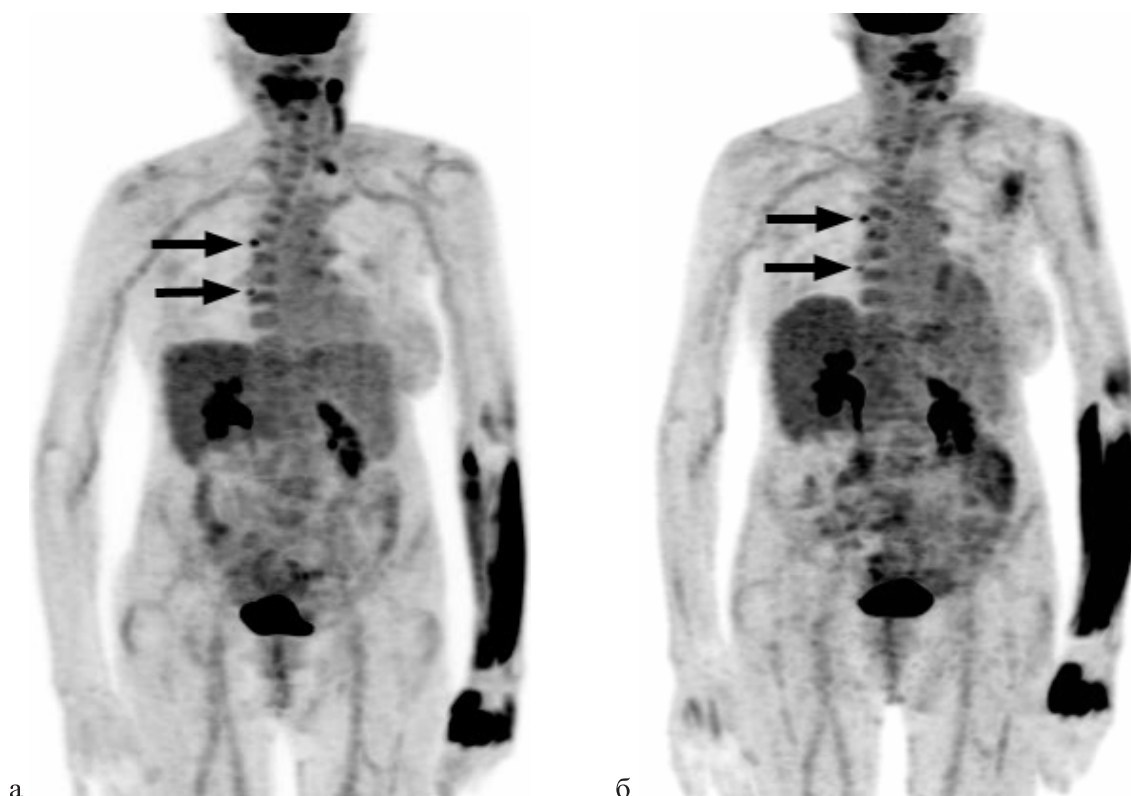


Рисунок 3 — Пример сложности установления категории Довиль.

Пациентка К. 73 лет с ДВКЛ, I стадия. (а) При ПЭТ всего тела до лечения определяются метаболически активные лимфоузлы на шее слева и в корне правого легкого (стрелки). (б) При ПЭТ после 6 курсов ХТ лимфоузлы на шее не определяются, лимфоузлы в корне правого легкого без существенной динамики (стрелки). При обоих исследованиях имеется физиологическое накопление ФДГ в Вальдейеровом кольце и накопление в мышцах левого предплечья вследствие двигательной активности. При интерпретации разными врачами установлены категории Д 4 и Д 1.

При наблюдении в течение 12 месяцев данных за прогрессирование лимфомы не получено

твердилась при динамическом наблюдении (отсутствие прогрессирования на протяжении 13 месяцев). В третьем случае у пациентки с ЛХ имело место расхождение оценки подключичного и диафрагмального лимфоузлов: проспективно расценены как реактивные (Д 2), ретроспективно — как опухолевые (Д 4), широким консенсусом установлена категория Д 4, что подтвердилось дальнейшим прогрессированием. Указанные примеры показывают имеющиеся сложности при интерпретации ПЭТ/КТ-исследований после завершения ХТ лимфомы, связанные с неспецифическим характером накопления ФДГ.

Таким образом, совпадение категорий Довиль при интерпретации разными врачами имело место у 76 пациентов, широким консенсусом категория установлена еще 12 пациентам, найти консенсус не удалось у одного (для дальнейшего анализа в данном случае присвоена категория Д 4, поддержанная двумя специалистами из трех). В итоге, у

89 пациентов с использованием описанной методики нахождения широкого консенсуса установлены следующие категории Довиль: Д 1 — 38 пациентов, Д 2 — 19, Д 3 — 7, Д 4 — 10, Д 5 — 15. Следовательно, результат ПЭТ/КТ после завершения ХТ был отрицательным (Д 1-3, полная регрессия) у 64 (72%) пациентов, положительным (Д 4-5, не полная регрессия) — у 25 (28%).

Прогностические свойства шкалы Довиль

Длительность наблюдения от даты ПЭТ/КТ-исследования варьировала от 1 до 18 месяцев, в среднем $9,8 \pm 3,8$ месяца. У всех пациентов с наблюдением менее 6 месяцев на дату последнего визита имело место прогрессирование или рецидив лимфомы. В течение 6 месяцев после ПЭТ/КТ прогрессирование/рецидив развились у 18 (20%) пациентов, в течение всего периода наблюдения — у 26 (29%).

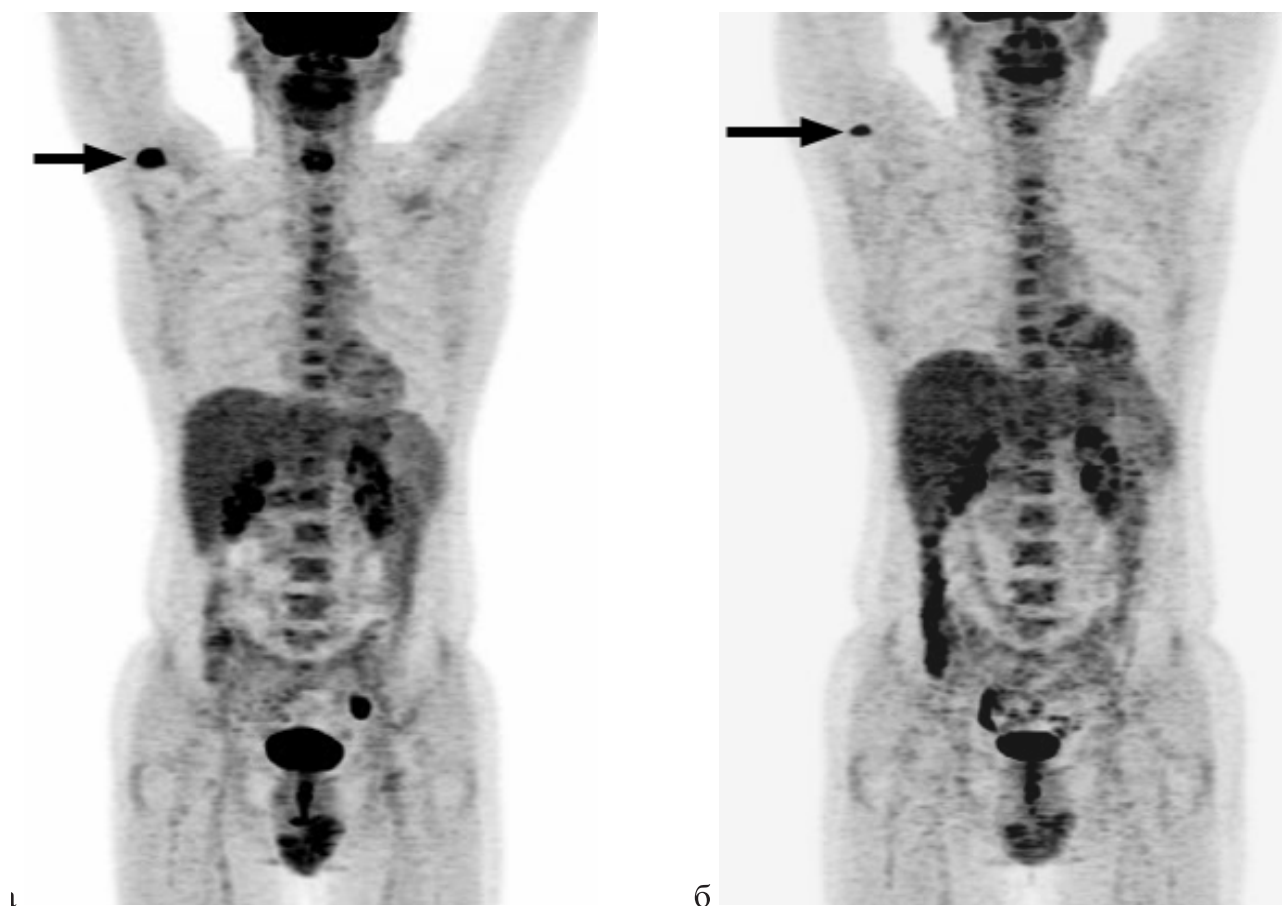


Рисунок 4 — Пример сложности установления категории Довиль.

Пациент М. 52 лет с фолликулярной НХЛ G1, I стадия. (а) При ПЭТ всего тела до лечения определяются метаболически активные подвздошный лимфоузел слева и очаг в проекции дельтовидной мышцы плеча справа (стрелка). (б) При ПЭТ после 6 курсов ХТ подвздошный лимфоузел не определяется. Очаг в мягких тканях плеча уменьшился (стрелка), СПН снизился с 10,2 до 6,3. При интерпретации разными врачами установлены категории Д 4 и Д 1. При наблюдении в течение 13 месяцев данных за прогрессирование лимфомы не получено

Из 64 пациентов с отрицательным после ХТ результатом ПЭТ/КТ прогрессирование/рецидив в течение 6 месяцев развились у 5 человек, в течение всего периода наблюдения — у 11 (ложно отрицательный результат ПЭТ/КТ). Из 25 пациентов с положительным результатом ПЭТ/КТ прогрессирование/рецидив в течение 6 месяцев не развились у 12 человек, в течение всего периода наблюдения — у 10 (ложно положительный результат ПЭТ/КТ). Показатели диагностической эффективности ПЭТ/КТ после завершения ХТ при прогнозировании прогрессирования/рецидива лимфомы в общей группе пациентов, а также отдельно у пациентов не получавших и получавших дополнительное лечение, представлены в таблице 2. Чув-

ствительность ПЭТ/КТ при прогнозировании прогрессирования/рецидива лимфомы в течение 6 месяцев в общей группе пациентов составила 72%, специфичность — 83%, точность — 81%, ППЗ — 52%, ОПЗ — 92%. **Обращает внимание достаточно низкая прогностичность положительного результата ПЭТ/КТ после завершения ХТ, которая варьировала от 36% при диагностике прогрессирования/рецидива в течение 6 месяцев у пациентов, получавших дополнительное лечение, до 73% при диагностике прогрессирования/рецидива в течение 6 месяцев и в течение всего периода наблюдения у пациентов, не получавших дополнительного лечения. Причиной низкого ППЗ являются ложно положительные заключения ПЭТ/КТ.**

Таблица 2 — Показатели диагностической эффективности ПЭТ/КТ после завершения ХТ при прогнозировании прогрессирования/рецидива лимфомы

Пациенты	Результат ПЭТ/КТ				Показатели диагностической эффективности				
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
Прогрессирование/рецидив в течение 6 месяцев после ПЭТ/КТ									
Все пациенты, n=89	13	12	59	5	72	83	81	52	92
Не получавшие дополнительное лечение, n=43	8	3	29	3	73	91	86	73	91
Получавшие дополнительное лечение, n=46	5	9	30	2	71	77	76	36	94
Прогрессирование/рецидив в течение всего периода наблюдения									
Все пациенты, n=89	15	10	53	11	58	84	76	60	83
Не получавшие дополнительное лечение, n=43	8	3	24	8	50	89	74	73	75
Получавшие дополнительное лечение, n=46	7	7	29	3	70	81	78	50	91

Однолетняя ВБП всех пациентов, пациентов с отрицательным и положительным после завершения ХТ результатом ПЭТ/КТ составила 87%, 91% и 56% соответственно. Средняя ВБП у всех пациентов при отрицательном результате ПЭТ/КТ составила 23,2 месяца, при положительном — 13,7 месяцев ($p<0,00001$), у не получавших дополнительного лечения — 21,7 и 11,1 месяцев соответственно ($p<0,0001$), у получавших дополнительное лечение — 23,6 и 14,8 месяцев соответственно ($p<0,005$). При категории Д 3 однолетняя ВБП составила 57%, средняя ВБП — 13,7 месяцев, то есть не отличались от аналогичных показателей у пациентов с категориями Д 4-5 ($p=0,52$). При этом у пациентов с категориями Д 1-2 однолетняя ВБП составила 95%, средняя ВБП — 23,8 месяцев, что достоверно

выше, чем при категории Д 3 ($p<0,00001$). Из 7 пациентов, которым после завершения ХТ установлена категория Д 3, дополнительное лечение получили 6 человек. Несмотря на это, рецидив лимфомы развился у трех пациентов — через 3, 3 и 7 месяцев после ПЭТ/КТ. Графики ВБП представлены на рисунке 5.

У пациентов с НХЛ, получавших в составе схемы ХТ ритуксимаб, частота ложно положительных заключений ПЭТ/КТ при наблюдении в течение 6 месяцев составила 13% (6/46), у не получавших ритуксимаб — 11% (1/9), при агрессивных НХЛ — 17% (6/35) и 13% (1/8) соответственно. Статистически значимого отличия частоты ложно положительных заключений у пациентов получавших и не получавших ритуксимаб не выявлено ($p>0,05$).

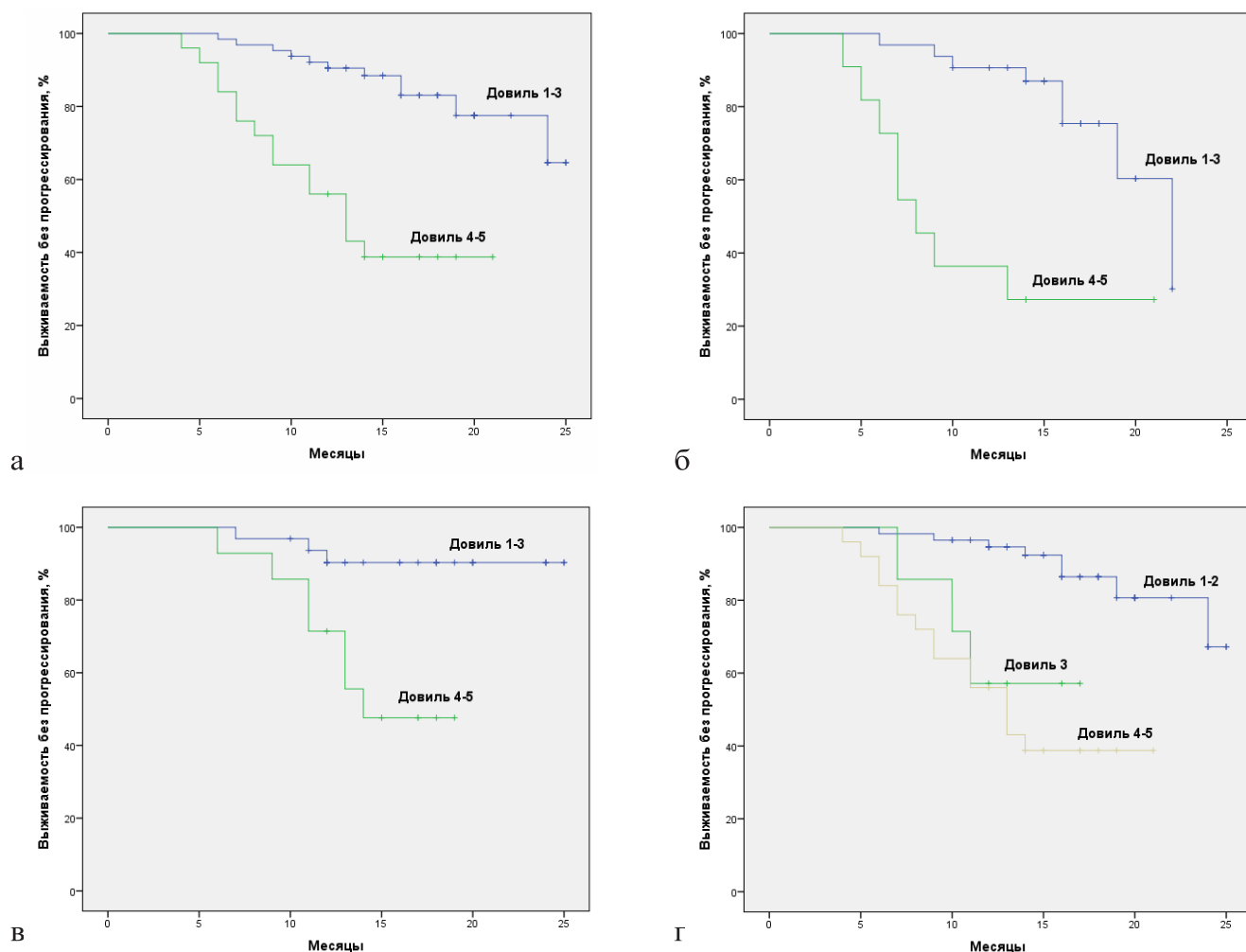


Рисунок 5 — Кривые выживаемости Каплана-Мейера пациентов с лимфомой при отрицательном (Д 1-3) и положительном (Д 4-5) результате ПЭТ/КТ после ХТ в общей группе (а), не получавших дополнительного лечения (б), получавших дополнительное лечение (в), а также пациентов в общей группе с категориями Д 1-2, Д 3 и Д 4-5 (г)

Полуколичественный анализ ПЭТ/КТ-исследований после завершения ХТ

Значение СПН в пуле крови средостения варьировало от 1 до 2,6 и в среднем составило $1,7 \pm 0,3$, в печени — от 1,4 до 3,4, в среднем $2,3 \pm 0,4$.

Метаболически активные очаги с накоплением ФДГ выше пула крови средостения, отличные от физиологического накопления, выявлены после завершения ХТ у 40 (45%) из 89 пациентов, в том числе у 11 (12%) с накоплением ФДГ выше пула крови средостения и ниже печени, у 29 (33%) — с накоплением выше печени. В период наблюдения прогрессирование/рецидив лимфомы развились у 19 из 40 пациентов, в том числе у 3 (27%) из 11 с накоплением выше пула крови средостения и ниже печени и у 16 (55%) из 29 с накоплением выше печени. У пациентов, у которых в дальнейшем развились прогрессирование/рецидив лимфомы,

значение СПН наиболее метаболически активного очага после завершения ХТ варьировало от 2,3 до 36,4, в среднем $10,1 \pm 8,4$, у пациентов без прогрессирования/рецидива — от 1,7 до 13,4, в среднем $4,0 \pm 2,9$. В ROC-анализе значение СПН $> 4,7$ прогнозировало прогрессирование/рецидив лимфомы с чувствительностью 68% и специфичностью 81%, площадь под кривой 0,79 ($p=0,0001$).

Отношение значения СПН наиболее метаболически активного очага к значению СПН печени варьировало от 0,7 до 26,0, в среднем $3,4 \pm 4,3$. В ROC-анализе значение отношения $> 2,9$ прогнозировало прогрессирование/рецидив лимфомы с чувствительностью 63% и специфичностью 90%, площадь под кривой 0,80 ($p<0,0001$). Сравнение ROC-кривых значений СПН наиболее метаболически активных очагов и отношения СПН очаг/печень не показало достоверных отличий ($p=0,67$, рисунок 6).

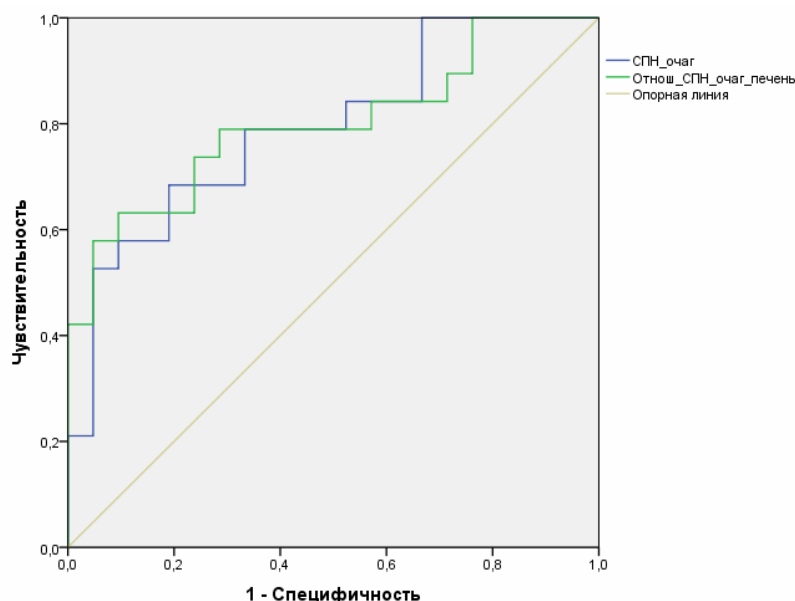


Рисунок 6 — ROC-кривые значений СПН метаболический активных очагов и отношения СПН очаг/печень у пациентов с лимфомой после завершения ХТ при прогнозировании прогрессирования/рецидива

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартизированная оценка степени регрессии лимфомы после ХТ важна для определения показаний к дополнительному лечению (вторая линия ХТ, лучевая терапия, высокодозная ХТ) и прогнозирования течения заболевания. Воспроизводимые критерии оценки также необходимы при клинических исследованиях эффективности новых методов лечения лимфом. Первые международно признанные критерии оценки регрессии лимфомы были разработаны в рамках Международного проекта по гармонизации (англ. International Harmonization Project, IHP) под эгидой Национального института рака США и опубликованы в 1999 году – критерии Международной рабочей группы (International working group criteria, IWG 1999) [10]. Критерии IWG 1999 во многом основывались на критериях Всемирной организации здравоохранения для солидных опухолей [11]: по данным методов лучевой диагностики, в первую очередь рентгеновской компьютерной томографии, определяли два максимальных взаимно перпендикулярных размера целевых поражений до и после лечения и в зависимости от их изменения устанавливали полную, частичную регрессию, стабилизацию или прогрессирование. Учитывая высокую частоту при лимфомах остаточных образований посттерапевтического характера, критерии IWG 1999 дополнительно выделили категорию полной неподтвержденной регрессии.

В 2007 году обновленные критерии IWG включили оценку данных ФДГ-ПЭТ [12]. Полную регрессию опухолей ус-

танавливали при отрицательном результате ПЭТ независимо от размеров остаточных образований. **Результат ПЭТ считался отрицательным, если накопление ФДГ в очагах поражения снизилось до уровня ниже окружающего фона за исключением остаточных образований размером 2 см и более, накопление в которых должно быть не выше пула крови средостения.** Использование ПЭТ позволило отказаться от категории полной неподтвержденной регрессии. У пациентов с вариабельно ФДГ-авидными лимфомами оценка регрессии по-прежнему основывается на данных КТ. Недостатком данных критериев было большое количество ложно положительных заключений ПЭТ, поскольку использовался очень низкий порог позитивности исследования. В этой связи группой экспертов из Лондона была предложена 5-уровневая шкала оценки ПЭТ-исследований, которая в дальнейшем легла в основу шкалы Довиль и в 2014 году включена в классификацию Лугано [3]. Данная классификация, пришедшая на смену критериям IWG 2007, широко используется при стадировании и оценке эффективности лечения лимфом.

В нашей работе представлен первый опыт клинического использования шкалы Довиль в Республике Беларусь при интерпретации ПЭТ-исследований у пациентов с лимфомой после ХТ. В исследование включены 89 пациентов с различными морфологическими вариантами лимфом. Показана высокая воспроизводимость категорий Довиль, устанавливаемых разными врачами, что согласуется с данными других авторов [13]. Вместе с тем, **у трех (3%) пациентов оценка степени регрессии лимфомы (полная или непол-**

ная) разошлась, что могло повлиять на тактику дальнейшего лечения. Имели место сложности при интерпретации метаболически активных очагов, связанные с неспецифическим характером накопления ФДГ (саркоидоз, очаги воспалительного характера в легких, лимфоузлы реактивного характера). У двух пациентов с метаболически активными после завершения ХТ лимфоузлами средостения и корней легких (установлена категория Д 5) морфологически верифицирован саркоидоз. Значение СПН в этих случаях составило 8,9 и 13,7, то есть соответствовало СПН поражений при лимфоме. По данным Karim M. с соавторами частота накопления ФДГ в лимфоузлах корней легких доброкачественного характера у пациентов с лимфомой составила 49% [14]. В мета-анализе частота ложно положительных заключений ПЭТ после завершения лечения составила 23% при ЛХ и 32% при НХЛ [15]. Следствием ложно положительных заключений ПЭТ является достаточно низкая прогностичность положительного результата ПЭТ после ХТ в нашем исследовании — от 36% до 73% в зависимости от фактора дополнительного лечения. В случаях, когда на основании данных ПЭТ планируется дополнительное лечение, рекомендуется биопсия остаточных образований или динамическое наблюдение [3]. В нашем исследовании лечение препаратом ритуксимаб не оказывало влияния на частоту ложно положительных заключений ПЭТ, что не согласуется с данными других авторов [16]. Причиной такого расхождения может быть гетерогенность морфологических вариантов НХЛ в нашей группе пациентов.

У 7 (8%) пациентов установлено диффузное накопление ФДГ в костном мозге выше уровня печени, рецидив лимфомы развился только у двух из них. Диффузно повышенное накопление ФДГ в костном мозге и селезенке может быть следствием их активации после ХТ и не должно расцениваться как поражение [4]. Это же относится к физиологическому накоплению ФДГ в Вальдейеровом кольце и некоторых экстралимфатических органах.

Прогностическое значение категории Довиль 3 неоднозначно. В классификации Лугано указано, что данная категория имеет промежуточное значение и должна интерпретироваться в клиническом контексте. У пациентов, получающих стандартное лечение, категория Д 3 в большинстве случаев соответствует полной регрессии [3]. В последнем международном руководстве по лимфомам — критериях RECIL — категория Д 3 уже безоговорочно считается отрицательной [6]. Учитывая меняющийся подход к данному вопросу, нами было уделено особое внимание исследованию прогностических свойств категории Д 3. На сравнительно небольшой группе пациентов установлено, что ВБП при категориях Д 3 и Д 4-5 достоверно не отличалась — 57% и 56% соответственно. Частота прогрессирования/рецидива лимфомы при категории Д 3 составила 27%, что клинически значимо. Следо-

вательно, у пациентов с категорией Д 3 должны быть применены дополнительные методы обследования с целью уточнения активности остаточных образований, рассмотрены показания к проведению дополнительного лечения или необходимо более частое наблюдение.

Использование шкалы Довиль первоначально предполагало визуальный анализ ПЭТ-изображений. В дальнейшем стала очевидна полезность полуколичественного показателя накопления ФДГ в органах и тканях — СПН. Его использование в настоящее время рекомендуется как дополнение к визуальному анализу с целью облегчения зрительного восприятия разницы накопления между очагом и референтной тканью [5]. Категорию Довиль 5 устанавливают при накоплении ФДГ в 2-3 раза выше накопления в печени [4]. Показатель СПН может также использоваться для прогнозирования течения заболевания. В нашем исследовании значение СПН метаболически активных остаточных образований $> 4,7$ прогнозировало прогрессирование/рецидив лимфомы с чувствительностью 68% и специфичностью 81%, значение отношения СПН в метаболически активном очаге к СПН печени $> 2,9$ — с чувствительностью 63% и специфичностью 90%. Сравнение ROC-кривых значений СПН метаболически активных очагов и отношения СПН очаг/печень не показало достоверных отличий ($p=0,67$). Метод интерпретации ПЭТ-исследований на основе расчета отношения СПН очаг/печень получил название Пекинских критериев. В работе Zhang Y. с соавторами Пекинские критерии более точно прогнозировали ВБП пациентов с ДБКЛ, чем шкала Довиль [17].

В заключение проведем параллель между прогностическими свойствами ПЭТ/КТ и нового нерадиационного метода лучевой диагностики — магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) всего тела. Согласно полученным в настоящем исследовании данным, чувствительность, специфичность, точность, ППЗ и ОПЗ ФДГ-ПЭТ/КТ после завершения ХТ при прогнозировании прогрессирования/рецидива лимфомы в течение 6 месяцев составили 72%, 83%, 81%, 52% и 92% соответственно. В нашем предыдущем исследовании, проведенном на другой группе пациентов с лимфомой, аналогичные показатели для МРТ-ДВИ составили 60%, 97%, 93%, 75% и 94% соответственно [18]. Критерием положительного результата (неполная регрессия лимфомы) ПЭТ после лечения считают накопление ФДГ выше пула крови средостения или печени. Согласно предложенной нами методике оценки результат МРТ-ДВИ следует считать положительным при интенсивности сигнала остаточных образований на картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) ниже мышц [18]. Ранее нами показана роль ИКД при прогнозировании степени регрессии лимфомы [19]. Имеются основания для проведения прямого срав-

нения прогностической эффективности обоих методов у одних и тех же пациентов с лимфомой.

ВЫВОДЫ

1. Анализ интерпретации ФДГ-ПЭТ/КТ-исследований всего тела, выполненных в Республиканском ПЭТ-центре пациентам с лимфомой после завершения ХТ, показал высокую воспроизводимость устанавливаемых разными врачами категорий Довиль.

2. Неспецифический характер накопления ФДГ в органах и тканях может приводить к ложно положительным заключениям ПЭТ. Диффузное накопление ФДГ в костном мозге после ХТ не следует считать признаком поражения.

3. Категории Довиль 1-2 после завершения ХТ соответствуют полному метаболическому ответу лимфомы на лечение, Д 4-5 — неполному ответу. Однолетняя ВБП в указанных группах составила 95% и 56% соответственно ($p < 0,00001$).

4. ВБП при категории Д 3 составила 57% и достоверно не отличалась от категорий Д 4-5 ($p = 0,52$). В этой связи у пациентов с категорией Д 3 рекомендуется проведение дополнительных диагностических исследований с целью уточнения активности остаточных образований, рассмотреть показания к дополнительному лечению или необходим более частый контроль в динамике.

5. Значения СПН метаболически активных остаточных образований после завершения ХТ могут быть использованы для прогнозирования прогрессирования/рецидива лимфомы.

Список использованных источников

1. Cheson B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma // J. Clin. Oncol. — 2011. — Vol. 29, N 14. — P. 1844-1854.
2. Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma // Leuk. Lymphoma. — 2009. — Vol. 50, N 8. — P. 1257-1260.
3. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // J. Clin. Oncol. — 2014. — Vol. 32, N 27. — P. 3059-68.
4. Barrington S.F., Mikhael N.G., 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. — Vol. 32, N 27. — P. 3048-3058.
5. Meignan M., Itti E., Gallamini A., Younes A. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2015. — Vol. 42, N 4. — P. 623-633.
6. Younes A., Hilden P., Coiffier B., et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL

2017) // Ann. Oncol. — 2017. — Vol. 28. — P. 1436-1447.

7. Boellaard R., Delgado-Bolton R., Oyen W.J., et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2015. — Vol. 42, N 2. — P. 328-354.

8. Суконко О.Г., Красный С.А., ред. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Минск: Профессиональные издания; 2012. — 408 с.

9. Crewson P.E. Reader agreement studies // Am. J. Roentgenol. — 2005. — Vol. 184, N 5. — P. 1391-1397.

10. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 1, N 4. — P. 1244-1253.

11. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment // Cancer. — 1981. — Vol. 47, N 1. — P. 207-214.

12. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // J. Clin. Oncol. 2007. — Vol. 2, N 5. — P. 579-586.

13. Barrington S.F., Qian W., Somer E.J., et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2010. — Vol. 37, N 10. — P. 1824-1833.

14. Karam M., Roberts-Klein S., Shet N., et al. Bilateral hilar foci on 18F-FDG PET scan in patients without lung cancer: variables associated with benign and malignant etiology // J. Nucl. Med. — 2008. — Vol. 49, N 9. — P. 1429-1436.

15. Adams H.J., Kwee T.C. Proportion of false-positive lesions at interim and end-of-treatment FDG-PET in lymphoma as determined by histology: Systematic review and meta-analysis // Eur. J. Radiol. — 2016. — Vol. 85, N 11. — P. 1963-1970.

16. Han H.S., Escalon M.P., Hsiao B., et al. High incidence of false-positive PET scans in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab-containing regimens // Ann. Oncol. — 2009. — Vol. 20, N 2. — P. 309-318.

17. Zhang Y., Fan Y., Ying Z., et al. Can the SUVmax-liver-based interpretation improve prognostic accuracy of interim and posttreatment (18)F-FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma? // Leuk. Lymphoma. — 2017 Aug 3:1-10. [Epub ahead of print].

18. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Сравнение диагностической эффективности рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения // Онкогематология. — 2016. — N 3. — С. 40-48.

19. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография с расчетом измеряемого коэффициента диффузии при мониторинге и раннем прогнозировании регрессии опухолевых очагов в процессе химиотерапии лимфом // Медицинская визуализация. — 2015. — N 5. — С. 83-99.