

УДК 616-006.441:615.28+615.847.8]-08-037(476)

С. А. ХОРУЖИК, Э. А. ЖАВРИД, А. В. КАРМАН

**ВОЗМОЖНОСТИ ДИФFUЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
ТОМОГРАФИИ И ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ РАННЕМ
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ ЛИМФОМ**

*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь*

(Поступила в редакцию 12.03.2014)

Введение. Лимфомы – неоднородная группа злокачественных опухолей, включая лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), которые характеризуются поражением лимфатических узлов одной или нескольких анатомических групп и экстралимфатическими (органными) поражениями. Современные способы лечения позволяют добиться выздоровления значительного числа пациентов, в связи с чем все большее значение придается снижению частоты острых и поздних побочных реакций лечения [1]. Выбор схемы лечения определяется стадией заболевания и рядом прогностических факторов. При этом возможны ситуации, когда пациенты получают больше курсов химиотерапии (ХТ) и более высокую дозу лучевой терапии (ЛТ), чем это необходимо для излечения. С другой стороны, некоторые пациенты, особенно с распространенным заболеванием, могут получать недостаточное для достижения полной ремиссии лечение. Так, было показано, что у пациентов с ЛХ III–IV стадии при достижении после 4 курсов ХТ полной регрессии опухолей ограничение лечения 6 курсами не приводило к ухудшению безрецидивной выживаемости по сравнению с аналогичным показателем после 8 курсов. В другом исследовании при недостижении полной регрессии опухолей у детей с ЛХ после 4 курсов ХТ смена химиопрепаратов и повышение дозы ЛТ привели к улучшению результатов по сравнению с предыдущим клиническим исследованием, не предусматривавшим интенсификации лечения [2]. Оценка эффективности ХТ в раннем периоде (после одного или нескольких курсов) позволит адаптировать лечение в зависимости от химиочувствительности опухоли, что снизит частоту побочных реакций и улучшит исход заболевания.

Для решения проблем избыточного и недостаточного лечения злокачественных лимфом необходимы объективные методы ранней оценки и прогнозирования эффективности лечения. Рентгеновская компьютерная томография (КТ), традиционно применяемая в нашей стране для стадирования и рестадирирования лимфом, имеет ряд существенных ограничений: поражения в неувеличенных лимфоузлах не выявляются, поскольку основным критерием поражения является размер лимфоузла; увеличенные лимфоузлы могут быть гиперплазированными; чувствительность выявления экстралимфатических поражений недостаточна; уменьшение опухолей в процессе лечения может быть замедлено (в частности, невозможно надежно дифференцировать остаточную опухоль от фиброзирующегося уплотнения). Указанных недостатков практически лишена совмещенная с компьютерной томографией позитронная эмиссионная томография (ПЭТ/КТ), сочетающая преимущества анатомической КТ-визуализации и функциональные возможности метода ПЭТ. Применение ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ) при лимфомах позволяет изменить стадию заболевания у 10–40 % пациентов [3]. Вместе с тем ПЭТ является радиационным методом диагностики с высокой дозой облучения пациента, которая в среднем составляет 7–14 мЗв [4]. При выполнении совмещенной ПЭТ/КТ доза облучения в зависимости от протокола КТ-исследования может достигать 32 мЗв, что эквивалентно 4–5 обычным КТ-исследованиям брюшной

полости [5, 6]. Облучение кратно возрастает при повторении исследования в динамике для контроля эффективности лечения.

В последние годы все больше внимания при обследовании пациентов с лимфомами уделяется возможностям магнитно-резонансной томографии (МРТ) всего тела. При МРТ ионизирующее излучение не используется. Важным преимуществом МРТ перед КТ является лучшая контрастная разрешающая способность, что наглядно демонстрируется на примере диагностики поражений костного мозга, которые не редки при лимфомах.

Большой интерес представляет новая методика МРТ в онкологии – диффузионно-взвешенная МРТ, или диффузионно-взвешенное исследование (ДВИ). При ДВИ солидные злокачественные опухоли имеют яркий сигнал на темном фоне окружающих тканей, что делает изображения подобными на изображения при ПЭТ. ДВИ может быть выполнено на большинстве современных МР-сканеров, не требует введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, что означает неинвазивность, отсутствие побочных реакций и экономию материальных ресурсов. Ввиду того, что метод не несет лучевой нагрузки, ДВИ может быть повторено неограниченное число раз без риска для здоровья пациента и персонала, что особенно важно для мониторинга лечения. Преимуществом ДВИ перед обычными МР-импульсными последовательностями является возможность количественной оценки с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Наконец, новые технологии МР-сканирования значительно сократили общее время исследования, что позволяет выполнить МРТ с ДВИ всего тела за 30–40 мин, из которых собственно ДВИ занимает около 10–20 мин. В разработанном нами протоколе МРТ с ДВИ всего тела время сканирования составляет 32 мин [7]. Это примерно соответствует времени проведения ПЭТ-исследования.

В данной статье излагаются принципы получения изображений и сравниваются диагностические возможности методов ФДГ-ПЭТ и ДВИ для раннего прогнозирования эффективности лечения злокачественных лимфом.

Цель работы – показать, что оба метода визуализируют опухоли и изменения в них в процессе лечения на клеточном уровне и что в ряде случаев ДВИ может стать нерадиационной и более дешевой альтернативой ФДГ-ПЭТ.

Принципы получения изображений при ПЭТ и ДВИ. Все методы медицинской визуализации можно разделить на анатомические и молекулярные. Термин «молекулярный» в данном контексте означает визуализацию, характеристику и количественную оценку биологических процессов на клеточном и субклеточном уровнях *in vivo*. КТ и обычную МРТ относят к анатомическим, в то время как ПЭТ и ДВИ – к молекулярным методам диагностики [8].

Историческая справка. Первоначально ПЭТ, которая впервые была применена в 1976 г., использовалась для функциональных исследований головного мозга, в том числе для локализации эпилептического очага и оценки зон необратимой гибели вещества мозга и пенумбры при ишемическом инсульте [9]. Интересно отметить, что первым применением ДВИ также была ранняя диагностика ишемического инсульта [10] и только в конце 1990-х годов оно стало использоваться для экстракраниальных исследований [11]. Одна из первых публикаций по экстракраниальному ДВИ (1998 г.) была посвящена дифференциации доброкачественных и патологических компрессионных переломов позвонков [12]. Наиболее ранняя публикация об использовании ДВИ при экстракраниальных лимфомах относится к 2001 г. [13]. В этом же году был установлен первый комбинированный клинический ПЭТ/КТ-сканер [14]. С этого времени роль ПЭТ при стадировании, планировании и мониторинге лечения, выявлении рецидивов и оценке прогноза злокачественных опухолей стремительно повышалась [9]. Первоначальный опыт использования ПЭТ в онкологии был накоплен при лимфомах, раке легкого и колоректальном раке [15].

Принципы получения изображений при ПЭТ. ПЭТ-визуализация основана на уникальном физическом процессе взаимодействия между электронами тканей и позитронами, возникающими при распаде позитрон-излучающего радиоактивного изотопа. При этом процессе, называемом аннигиляцией, возникает два фотона, разлетающихся строго в противоположные стороны. ПЭТ-сканер улавливает такие парные фотоны (совпадения) и реконструирует изображение, отражающее распределение радиофармпрепарата в теле пациента. ПЭТ-изображения не содержат анатомической информации. Их совмещение с КТ-изображениями решает проблему анатомической локализации ПЭТ-находок. Техническая реализация совмещения возможна в двух вариантах.

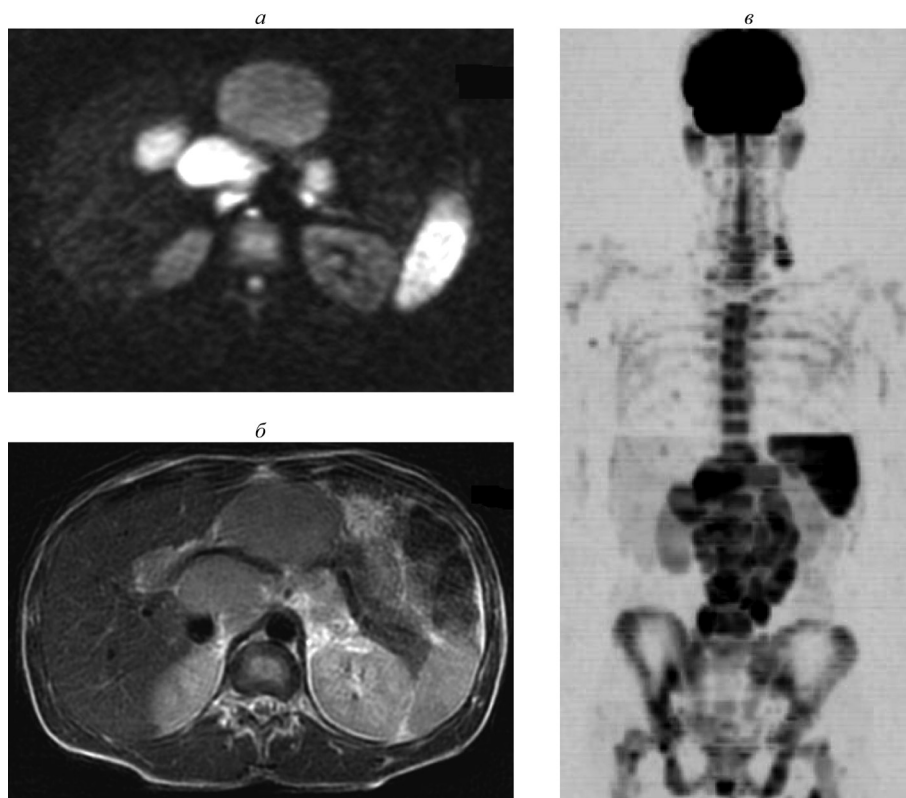
В первом случае осуществляется сканирование пациента на двух отдельных сканерах – ПЭТ и КТ (возможно, даже не в один день) с последующим использованием специального программного обеспечения для совмещения изображений. При таком подходе совмещение может быть неполным, так как между сканированиями пациенту приходится вставать и повторно ложиться, положение тела при этом изменяется. Кроме того, обычные КТ-исследования не вполне подходят для совмещения, поскольку выполняются на задержке дыхания, а ПЭТ – при свободном дыхании. Поэтому оптимальными считаются комбинированные ПЭТ/КТ-сканеры, на которых оба этапа исследования выполняются за одну сессию [14]. Но в этом случае может снижаться диагностическое качество КТ-изображений.

Наиболее часто используемым в клинической практике радиофармпрепаратом для ПЭТ является 18-ФДГ, состоящая из радиоактивного изотопа фтора-18 (метка) и глюкозы (переносчик). Время полураспада фтора-18 (110 мин) считается достаточно большим, чтобы препарат можно было доставить от места производства к ПЭТ-сканеру (время полураспада углерода-11, также используемого в клинической ПЭТ, составляет всего 20 мин). 18-ФДГ является аналогом глюкозы и в наибольшей степени поглощается тканями с ускоренным метаболизмом, такими как большинство злокачественных опухолей. В случае эффективного противоопухолевого лечения метаболизм в опухоли снижается нередко быстрее, чем уменьшаются ее размеры, что позволяет точнее и в более раннем периоде оценить регрессию опухоли. Количественной мерой накопления 18-ФДГ в органах и тканях является стандартизованный показатель захвата (СПЗ).

Принципы получения изображений при ДВИ. В основе получения анатомических T1- и T2-взвешенных изображений (ВИ) лежат свойства протонов водорода приобретать намагниченность в результате воздействия внешних магнитных полей и возвращаться к исходному равновесному состоянию после прекращения их воздействия, что называют релаксацией. Обычные МРТ-изображения отражают распределение (плотность) протонов водорода в тканях с учетом влияния локальных неоднородностей магнитных полей, связанных с макромолекулярным окружением протонов. В отличие от этого, при ДВИ используется специальная импульсная последовательность, которая позволяет обнаружить и количественно оценить диффузию, т. е. физиологический процесс естественной термодинамической подвижности молекул воды в тканях [11]. Внутри клеток диффузия молекул воды ограничена архитектоникой клеточных структур и клеточными мембранами. В межклеточном пространстве диффузия более свободна.

Как отмечалось выше, первым клиническим применением ДВИ была ранняя диагностика ишемического инсульта [10]. Уже в первые минуты после прекращения поступления кислорода в ткани мозга нарушается энергетический метаболизм, следствием чего является поступление воды из внеклеточного пространства во внутриклеточное. Клетки набухают, происходит сужение межклеточных пространств (цитотоксический отек), что приводит к снижению диффузии и появлению участка повышенного сигнала на диффузионных изображениях (на обычных МР-изображениях зона ишемии в головном мозге начинает выявляться не ранее чем через 6–8 ч, а на КТ-изображениях еще позже). На примере ишемического инсульта видно, насколько чувствительным и ранним методом выявления изменений на клеточном уровне является ДВИ.

Проведение ДВИ экстракраниальных органов долгое время оставалось проблематичным, особенно учитывая их выраженную подвижность при дыхании. В дальнейшем ДВИ туловища стало возможным благодаря появлению многоканальных катушек, технологий быстрого сканирования и параллельного сбора данных. Для решения проблемы дыхательной подвижности органов первоначально сканирование осуществляли в определенную фазу дыхания, что увеличивало время сбора данных. В 2004 г. была реализована концепция ДВИ всего тела с подавлением сигнала от окружающих тканей (DWIBS), благодаря чему стало возможным проводить обследование при свободном дыхании, получать тонкие срезы (размер вокселя 2,5×3,6×4,0 мм) и завершать сканирование всего тела за меньшее время [16]. На практике при проведении ДВИ всего тела осуществляют сканирование в трансверсальной плоскости на нескольких (обычно пяти) последовательных уровнях от головы к ногам пациента с последующим их совмещением в одну серию изображений [17]. Недавно описана методика ДВИ всего тела с непрерывным движением стола, позволяющая отсканировать зону протяженностью 1050 мм за 5 мин [18].



Диффузионно-взвешенное (а) и T2-взвешенное изображения (б), инвертированная проекция максимальной интенсивности ДВИ всего тела (ПЭТ-подобное изображение) (в), на которых определяются увеличение лимфоузлов брюшной полости, поражение надключичного лимфоузла слева, множественные очаги поражения в костях таза у пациента 23 лет с лимфомой Ходжкина

Используемая для получения ДВИ импульсная последовательность устроена таким образом, чтобы подавить сигнал не только от свободной воды, но и от жировой ткани. В результате большинство нормальных тканей становятся темными, а участки ограничения диффузии, в том числе солидные опухоли, напротив, имеют повышенный сигнал. Наиболее эффективным способом представления данных ДВИ всего тела является инвертированная проекция максимальной интенсивности, которая визуальна подобна изображениям при ПЭТ. По этой причине в отношении ДВИ иногда употребляют термин «виртуальная ПЭТ» [19].

В РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова первое ДВИ всего тела пациенту с ЛХ было выполнено 20 марта 2012 г. на МР-томографе Optima 450w («Дженерал Электрик», США). Подобно тому как при ПЭТ для анатомической локализации используют слияние с КТ-изображениями, при ДВИ проводят визуальную корреляцию и слияние с обычными МРТ-изображениями (см. рисунок).

Ограничения ПЭТ и возможности ДВИ в онкологии. Ограничения метода ПЭТ. ПЭТ является метаболическим, а не опухолевым тестом, поэтому возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Повышенное накопление 18-ФДГ отмечается в некоторых нормальных тканях (кора головного мозга, мышцы, бурый жир, кишечник, мочеточники, лимфатические органы, в том числе селезенка, вилочковая железа), очагах воспаления, инфекции, при гранулематозах (например, саркоидозе), травме. При ряде доброкачественных опухолей (аденомы щитовидной железы, надпочечников) и заболеваний (фиброзная дисплазия, болезни Грейвса и Педжета) в гиперплазированных тканях накопление 18-ФДГ также повышено. С другой стороны, ряд злокачественных опухолей обладают низкой метаболической активностью или вариабельным накоплением 18-ФДГ (бронхиолоальвеолярный рак, муцинозные аденокарциномы, карциноиды, рак почки, щитовидной железы, предстательной железы, печечно-клеточный рак, некоторые лимфомы), что может стать причиной ложноотрицательных заключений [20]. Химиолучевая терапия вызывает

воспалительные изменения в тканях, что приводит к ложноположительному результату ФДГ-ПЭТ. Поэтому при лимфомах ФДГ-ПЭТ рекомендуется выполнять не ранее чем через 3 недели (предпочтительнее с 6-й по 8-ю неделю) после окончания ХТ и в период с 8-й по 12-ю неделю после окончания ЛТ [21].

Для снижения накопления ^{18}F -ФДГ в нормальных тканях проводят специальную подготовку пациента – ограничение физической активности за день и голодание за 6 ч до исследования. Сканирование обычно производят через 60 мин после введения радиофармпрепарата, которые необходимы для его включения в метаболические процессы. В этот период необходимо максимальное снижение двигательной, речевой и эмоциональной активности, что достигается путем помещения пациента в отдельную палату в положении лежа с закрытыми глазами [4].

Одним из ограничений ПЭТ является низкое пространственное разрешение (4–10 мм). Поэтому отрицательный результат не исключает наличие небольших опухолей. О достаточной высокой дозе облучения и необходимости получения анатомической информации для пространственной локализации очагов накопления изотопа упоминалось выше.

ДВИ при злокачественных опухолях. Хотя в основе ПЭТ и ДВИ лежат разные физиологические принципы, ограничение диффузии наблюдается при тех же основных патологических состояниях, что и накопление ^{18}F -ФДГ: в злокачественных солидных опухолях, очагах воспаления и инфекции. Злокачественные опухоли характеризуются повышенной плотностью расположения клеток, а в очагах воспаления клетки набухают, что приводит к сокращению межклеточных пространств и снижению диффузии. Лимфомы характеризуются особенно высокой плотностью расположения клеток и поэтому диффузия в них ограничена в большей степени, чем в других злокачественных опухолях. По данным А. Razek с соавт. [22], при лимфоме ИКД в лимфоузлах ниже ($0,97 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), чем в метастатических ($1,09 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), и достоверно ниже, чем при доброкачественной гиперплазии ($1,64 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$). С другой стороны, в кистозных компонентах опухолей и участках некроза диффузия молекул воды практически не ограничена, ИКД повышается. Так, при лимфоме ИКД был достоверно ниже ($0,66 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), чем при карциномах ($1,13 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$), солидных ($1,56 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) и кистозных ($2,05 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) доброкачественных опухолях шеи [13]. При химиолучевой терапии опухолей происходит разрушение клеточных мембран, уменьшение количества клеток и, как следствие, повышение диффузии. Данные процессы идут одновременно со снижением метаболизма в опухоли, поскольку причиной снижения метаболизма является гибель клеток [23]. Следовательно, имеет место очевидный параллелизм между накоплением ^{18}F -ФДГ и ограничением диффузии в злокачественных опухолях, а также изменения между указанными параметрами в процессе лечения.

За рубежом уже накоплен определенный опыт использования ДВИ для диагностики и мониторинга злокачественных опухолей головного мозга, метастазов в костях скелета, миеломной болезни, первичных и метастатических опухолей шеи, печени, рака прямой кишки и др. [11, 16, 22, 23]. По динамике количества публикаций за последние годы можно заключить, что метод ДВИ в онкологии находит все более широкое применение. Проводится ряд клинических исследований, сравнивающих возможности ПЭТ и ДВИ при различных злокачественных опухолях, в том числе при лимфомах [23, 24].

Раннее прогнозирование эффективности химиотерапии лимфом с помощью КТ, УЗИ и ПЭТ. Под ранним прогнозированием эффективности лечения лимфом следует понимать предсказание регрессии опухолей и/или выживаемости пациентов на основе данных, полученных до начала лечения или вскоре после его начала, в идеале – после одного-двух курсов ХТ. Опухоли, которые уменьшаются в размерах, реагируют снижением метаболизма или другими прогностически значимыми микроструктурными изменениями в большей степени и в более раннем периоде более химиочувствительны. В случае установления недостаточной химиочувствительности должен быть рассмотрен переход на альтернативные схемы лечения в как можно более раннем периоде, что позволит избежать неоправданной химиотоксичности и улучшить результаты лечения. Еще большее значение имели бы способы прогнозирования индивидуального биологического поведения опухоли еще до начала какого-либо лечения. Традиционно для определения прогноза при злокачественных лимфомах используется ряд клинических прогностических факторов, таких как

возраст, морфологический вариант опухоли, стадия, размеры поражений, наличие экстранодальных опухолей, биохимические, молекулярно-генетические маркеры и др. [1].

Прогностическая роль КТ и УЗИ. Возможности анатомических методов лучевой диагностики, опирающихся главным образом на такой критерий, как размер опухоли, для раннего прогнозирования эффективности лечения лимфом ограничены. При ЛХ злокачественные клетки составляют лишь небольшую часть объема опухоли, в котором преобладают реактивные клетки. Поэтому даже в случае полной гибели злокачественных клеток размеры опухоли в процессе лечения уменьшаются очень медленно [25]. Это обуславливает сложность дифференциации не полностью регрессировавших опухолей и посттерапевтических уплотнений, снижает прогностическую роль диагностического метода и оставляет вопросы при выборе дальнейшей тактики лечения. Так, при КТ после окончания лечения остаточная опухоль продолжала выявляться у 15 (54 %) из 28 пациентов с ЛХ. В 11 (73 %) из 15 случаев результат ПЭТ был отрицательным и лишь у 1 пациента развился рецидив. Чувствительность КТ и ПЭТ составила 25 и 100 % соответственно, специфичность – 42 и 83 %, точность – 39 и 86 % [26]. При положительном результате ПЭТ после окончания лечения рецидив лимфомы возникал в 100 % случаев, при отрицательном – в 18 %, в то время как при положительном и отрицательном результате КТ – в 41 и 25 % случаев соответственно [27]. Необходимо подчеркнуть, что в указанных публикациях речь идет не о раннем прогнозировании эффективности лечения лимфом, а о прогностической роли КТ и ПЭТ уже после окончания лечения. В исследовании М. Hutchings с соавт. [28] выраженная регрессия опухолей при КТ после окончания ХТ и 4 ее курсов (но не 2) свидетельствовала о том, что прогноз выживаемости пациентов с ЛХ хороший. ПЭТ имела прогностическое значение во все указанные временные интервалы.

М. Rodriguez [29] исследовал прогностическую роль структуры опухолевых узлов на КТ и МРТ-изображениях. Высококлеточные лимфомы характеризовались неоднородностью в 75 % случаев, в то время как низкоклеточные – только в 32 % случаев. Все пациенты с наибольшей степенью неоднородности опухоли умерли. Неоваскуляризация опухолей может быть более чувствительным и ранним маркером регрессии, чем размеры опухоли. При высококлеточных лимфомах индекс КТ-перфузии на 7-е сутки после начала ХТ снижался на 46 %, в то время как размеры опухолей уменьшались только на 19 % [30]. Вместе с тем перфузионная КТ дает гораздо большую дозу облучения, чем обычное КТ-исследование. Уменьшение васкуляризации лимфоузлов, по данным УЗИ, фиксировалось уже на 3-и сутки от начала терапии [31]. В зависимости от характера кровотока в лимфатических узлах при УЗИ после 3–4 курсов ХТ можно было выделить группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения лимфомы [32].

Прогностическая роль ПЭТ до начала и в первые дни ХТ. Положительный результат ПЭТ после окончания лечения лимфомы свидетельствует о дальнейшем прогрессировании заболевания у большинства (90–100 %) пациентов [33, 34]. Двухлетняя выживаемость при положительной ПЭТ в конце лечения составляет всего 0–4 %, в то время как при отрицательной – 85–95 % [35]. Многочисленные исследования показали, что ПЭТ после 3–4 курсов ХТ является также сильным независимым предиктором опухолевой регрессии и выживаемости пациентов [3, 36]. Однако в этот период уменьшение размеров опухолей видно и при КТ. Поэтому наибольший интерес представляет прогностическая значимость ПЭТ после 1–2 курсов ХТ, а также до начала лечения.

Высококлеточные НХЛ характеризуются более высоким значением СПЗ 18-ФДГ, чем низкоклеточные [37]. Поскольку более злокачественные лимфомы чувствительнее к ХТ, высокий СПЗ до начала лечения может иметь прогностическое значение. В работе [38] более высокий СПЗ при В-клеточной НХЛ до начала ХТ имел обратную корреляцию с объемом опухоли после 1-го, 4-го курсов и после окончания лечения: у пациентов с полной ремиссией медиана СПЗ равнялась 16,7 против 9,5 в группе пациентов с рецидивом опухоли. Однако связи между значением СПЗ и выживаемостью не выявлено. Другими авторами были получены противоположные данные. Так, в работе D. H. Yang с соавт. [39] при диффузной В-крупноклеточной НХЛ (DLBCL) значение СПЗ до начала лечения не отличалось от аналогичных показателей у пациентов без ре-

цидива (23 чел.) и с рецидивом опухоли (24 чел.). Y. Miyazaki с соавт. [40] у пациентов с этим же видом лимфомы установили достоверно большую трехлетнюю общую выживаемость (90 %) при низком значении СПЗ до начала лечения, чем при высоком (72 %), безрецидивная выживаемость также была выше (90 и 39 % соответственно). Аналогичные данные получены у пациентов с НК/Т-НХЛ: при СПЗ < 15 до начала лечения медиана безрецидивной выживаемости составила 36 мес., в то время как при СПЗ > 15 – 8 мес. Высокий СПЗ был связан с первичной резистентностью опухоли к лечению у 31 % пациентов против 8 % при СПЗ < 15 [41]. Таким образом, данные о влиянии значения СПЗ до начала лечения на регрессию опухолей и выживаемость при высокозлокачественных лимфомах противоречивы, но большинство авторов указывают на неблагоприятный прогноз при более высоком значении СПЗ.

В процессе ХТ метаболизм лимфом изменяется достаточно быстро. СПЗ при НХЛ снижался с 10,7 до 5,8 уже на первый день после начала ХТ, продолжая снижаться до 0,7 к 20-м суткам [42]. Вместе с тем для начала реализации эффекта ХТ необходимо минимум 10 сут. За этот период нивелируются случайные флюктуации накопления 18-ФДГ в опухоли, известные как «восхитительный эффект». Суть данного эффекта заключается в резком снижении метаболизма 18-ФДГ в опухоли в начале ХТ, которое обусловлено не столько гибелью клеток, сколько нарушением экспрессии ряда генов. Поэтому промежуточную ПЭТ необходимо выполнять как можно ближе к началу очередного курса ХТ [3, 25].

Прогностическая роль ПЭТ после первого курса ХТ. Поиск в базе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) по ключевым словам *lymphoma PET (early OR interim)* (лимфома ПЭТ (ранняя ИЛИ промежуточная)) за последние 5 лет выявил 261 публикацию, в том числе о прогностической роли ФДГ-ПЭТ после двух курсов ХТ (из них более половины за последние 2 года) – более 30, после первого курса ХТ – ни одной. При расширении периода поиска до 10 лет найдено только две публикации о прогностической роли ПЭТ после первого курса ХТ. Так, результат ПЭТ после первого курса ХТ был отрицательным у 31 (66 %) из 47 пациентов с НХЛ и ЛХ. У этих пациентов имела место полная регрессия опухолей после окончания лечения и отсутствовал рецидив заболевания на протяжении всего периода наблюдения (медиана 28 мес.). У остальных 16 пациентов после первого курса оставалось накопление 18-ФДГ, у 14 из них в результате лечения полная регрессия достигнута не была или развился рецидив. Таким образом, только в двух случаях результат ПЭТ был ложноположительным. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования при отрицательной ранней ПЭТ составила 100 % против 13 % при положительной. Интересно отметить, что выживаемость при отрицательной ПЭТ после окончания лечения была меньшей – 90 %. Авторы объясняют это тем, что отрицательный результат ПЭТ после первого курса ХТ выявляет наиболее химиочувствительные, максимально быстро регрессирующие опухоли [43]. Т. Torizuka с соавт. [44] на небольшой группе пациентов с НХЛ и ЛХ показали, что СПЗ после одного (6 чел.) или двух (14 чел.) курсов ХТ снижается на 81 % у пациентов с выраженной регрессией опухолей после окончания лечения и лишь на 35 % при недостаточной регрессии. Снижение СПЗ при ранней ПЭТ на 60 % и более разделяло отвечающие и не отвечающие на лечение лимфомы. В материалах конференции опубликованы данные о том, что при ЛХ отрицательный результат ПЭТ имел место после первого курса ХТ у 45 (70 %) пациентов (двухлетняя безрецидивная выживаемость 100 %), после второго – у 50 (85 %) (двухлетняя безрецидивная выживаемость 89 %) [45].

Прогностическая роль ПЭТ после второго курса ХТ при ЛХ. Анализ публикаций за последние 5 лет, посвященных прогностической роли ПЭТ после двух курсов ХТ при ЛХ, представлен в табл. 1 (включены исследования с количеством пациентов 50 и более, лечение – ХТ по схеме ABVD с ЛТ или без нее). Как видно из табл. 1, ПЭТ после двух курсов ХТ становится отрицательной у 71–86 % пациентов с ЛХ. При этом полная метаболическая регрессия предшествует уменьшению размеров опухолей.

В многоцентровом исследовании итальянских (13 учреждений) и датских (3 учреждения) авторов, включавшем 260 пациентов с распространенной ЛХ, полная метаболическая регрессия после двух курсов ХТ имела место у 81 % пациентов [54]. С отрицательным результатом ПЭТ

199 (95 %) из 210 пациентов оставались в ремиссии на конец наблюдения (медиана 2,2 года), в то время как с положительным результатом ПЭТ у 43 (86 %) из 50 имело место прогрессирование. Отрицательное прогностическое значение (ОПЗ), т. е. доля правильных отрицательных результатов ранней ПЭТ (отношение количества пациентов с полной регрессией опухоли и отсутствием рецидива заболевания в период наблюдения к общему числу пациентов с отрицательным результатом ранней ПЭТ), составило 92 %. Положительное прогностическое значение (ППЗ), т. е. доля правильных положительных результатов ранней ПЭТ (отношение количества пациентов, у которых в результате лечения не достигнута полная регрессия опухоли или в период наблюдения развился рецидив, к общему числу пациентов с положительным результатом ранней ПЭТ), составило 93 %. Высокие ОПЗ и ППЗ указывают на высокую чувствительность и специфичность ПЭТ после двух курсов ХТ для прогнозирования регрессии опухоли после окончания лечения. Двухлетняя PFS при отрицательной ранней ПЭТ составила 95 % против 13 % при положительной. Аналогичные данные получили P. L. Zinzani с соавт. [50]: только 25 % пациентов с положительной ПЭТ после двух курсов ХТ достигли полной ремиссии в конце лечения по сравнению с 92 % при отрицательной ПЭТ, в том числе при ограниченных стадиях заболевания (I–IIA) – 21 и 98 %, при распространенных (IIB–IV) – 26 и 87 % соответственно. Другие исследования показали большую гетерогенность в зависимости от стадии заболевания и клинических факторов прогноза. В работе D. J. Straus с соавт. [48] частота полной метаболической регрессии при ЛХ I–II стадии была высокой (81 %), однако разница двухлетней PFS при отрицательном (88 %) и положительном (54 %) результатах ранней ПЭТ оказалась менее впечатляющей. Прогностические возможности ПЭТ после 6 курсов ХТ увеличивались – при положительном результате ПЭТ выживаемость пациентов составляла только 27 %, что указывает на меньшее количество ложноположительных заключений после 6 курсов по сравнению с 2 курсами ХТ. По данным Y. Oki с соавт. [53], при ограниченных стадиях заболевания ПЭТ после двух курсов ХТ имеет низкое прогностическое значение: при благоприятном прогнозе трехлетняя PFS составила 100 % как при отрицательной, так и при положительной ПЭТ, при неблагоприятном прогнозе – 92 и 56 % соответственно. В то же время при II стадии с массивным поражением выживаемость при положительной ПЭТ снижалась до 20 %, при распространенных стадиях составила 30–44 %. J. A. Barnes с соавт. [49] также указывают, что ПЭТ после 2–3 курсов ХТ при ЛХ I–II стадии не имела прогностического значения: четырехлетняя PFS при положительной и отрицательной ПЭТ составила 87 и 91 % соответственно.

Т а б л и ц а 1. Прогностическая роль ПЭТ после двух курсов ХТ у пациентов с ЛХ

Автор	Год	К-во пациентов/стадия	К-во пациентов с отрицат. ПЭТ	Прогнозир. прогрессиров. или рецидива, %		Выживаемость			Медиана наблюдения мес.
				ОПЗ	ППЗ	К-во лет	%		
							при отрицат. ПЭТ	при положит. ПЭТ	
Cerci et al. [46]	2010	104/все стадии	74 (71 %)	92	53	3 (EFS)	91	53	36
Gallamini et al. [47]	2011	165/все стадии	137 (83 %)	—	—	2 (PFS)	92	65	34
Straus et al. [48]	2011	99/ранняя	—	84	46	2 (PFS)	88	54	40
Barnes et al. [49]	2011	96/ранняя	79 (82 %)	94	47	4 (PFS) 4 (OS)	91 100	87 87	46
Zinzani et al. [50]	2012	304/все стадии	251 (83 %)	92	75	9 (PFS) 9 (OS)	92 98	27 63	31
Orlacchio et al. [51]	2012	132/все стадии	104 (79 %)	98	42	—	—	—	—
Biggi et al. [52]	2013	260/распрост- раненная	215 (83 %)	94	73	3 (PFS)	95	28	—
Oki et al. [53]	2014	229/все стадии	197 (86 %)	—	—	3 (PFS)	71–100	20–100	45

П р и м е ч а н и е. PFS – выживаемость без прогрессирования, OS – общая выживаемость, EFS – бессобытийная выживаемость. То же для табл. 2.

Вопрос об оптимальном времени проведения ПЭТ в процессе лечения ЛХ является дискуссионным [55, 56]. С учетом данных проведенных исследований руководство NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США, <http://www.nccn.org>) 2013 и 2014 гг. содержит рекомендацию по проведению ПЭТ у пациентов с ЛХ I–II стадии с неблагоприятным прогнозом и III–IV стадии после 2–4 курсов ХТ в режиме ABVD и после 4 курсов в режиме BEACOPP. В руководстве 2012 г. содержалась рекомендация о проведении ПЭТ только при I–II стадии с неблагоприятным прогнозом и только после 4 курсов ABVD.

Прогностическая роль ПЭТ после второго курса ХТ при НХЛ. Проведенные в 2000–2006 гг. исследования показали, что при НХЛ ПЭТ в середине лечения (после 2–4 курсов ХТ) имеет высокие ППЗ (71–100 %) и ОПЗ (67–100 %) для прогнозирования прогрессирования или рецидива опухоли, не уступая прогностическим показателям ПЭТ после окончания лечения (ППЗ – 79–100 %, ОПЗ – 65–100 %) [54]. В последующие годы, после включения в схемы лечения моноклонального антитела ритуксимаб, картина изменилась. Публикации за последние 5 лет о прогностической роли ПЭТ после двух курсов ХТ при НХЛ представлены в табл. 2. Во всех исследованиях у пациентов имел место наиболее частый высокозлокачественный морфологический вариант НХЛ – DLBCL, в схему ХТ входил ритуксимаб.

Т а б л и ц а 2. Прогностическая роль ПЭТ после двух курсов ХТ у пациентов с НХЛ

Автор	Год	К-во пациентов		Прогнозир. прогрессиров. или рецидива, %		Выживаемость			Медиана наблюдения, мес.
		всего	с отриц. ПЭТ	ОПЗ	ППЗ	К-во лет	%		
							при отриц. ПЭТ	при положит. ПЭТ	
Itti et al. [57]	2010	92	63 (68 %)	81	57	2 (PFS)	82	52	42
Casasnovas et al. [58]	2011	102	40 (39 %)	—	—	2 (PFS) 2 (OS)	77 93	57 60	19
Cashen et al. [59]	2011	50	26 (52 %)	77	42	2 (EFS)	85	63	34
Safar et al. [60]	2012	112	70 (63 %)	—	—	3 (PFS) 3 (OS)	84 88	47 62	—
Pregno et al. [61]	2012	88	63 (72 %)	83	36	2 (PFS)	85	72	26
Fuertes et al. [62]	2013	50	—	—	—	5 (PFS)	79	50	47

В исследовании R. O. Casasnovas с соавт. [58] при положительной ПЭТ после 2 курсов ХТ двухлетняя выживаемость без прогрессирования пациентов составила 57 %, при положительной ПЭТ после 4 курсов – 40 %, при отрицательной ПЭТ – 77 и 83 % соответственно. Следовательно, после двух курсов ХТ было больше как ложноположительных, так и ложноотрицательных заключений ПЭТ. В исследовании A. F. Cashen с соавт. [59] при отрицательной ПЭТ после двух курсов ХТ получено достоверное увеличение бессобытийной, но не общей выживаемости. Общая выживаемость становилась достоверно большей при отрицательной ПЭТ после окончания лечения. На основании этого, а также достаточно низкого (42 %) ППЗ ПЭТ после двух курсов ХТ авторы рекомендуют проведение ПЭТ в процессе лечения только в рамках клинических исследований. P. Pregno с соавт. [61] подтверждают, что при DLBCL положительная ПЭТ после 2–4 курсов ХТ не смогла выявить пациентов с худшим прогнозом: двухлетняя PFS (72 %) достоверно не отличалась от таковой при отрицательной ПЭТ (85 %). В исследовании H. S. Han с соавт. [63] ППЗ ПЭТ после 2–4 курсов ХТ у 38 пациентов с DLBCL и у 13 с мантийноклеточной лимфомой составило только 33 %. PFS и OS у пациентов с положительной и отрицательной ПЭТ также не отличались. Авторы объясняют данный результат влиянием ритуксимаба. Последний повышает эффективность обычных схем ХТ лимфом и входит в современные стандарты лечения. По механизму действия он вызывает воспалительные изменения в тканях, связанные с привлечением иммунных клеток, следствием чего может быть ложноположительный результат ПЭТ. В исследовании [64] в 33 (87 %) из 38 случаев биопсия положительных при ПЭТ после 4 курсов ХТ очагов не выявила признаков опухоли, во всех образцах имелись воспаление и некроз. Положительный

результат ПЭТ не влиял на выживаемость пациентов. Проведение ПЭТ в конце лечения (после 4–6 курсов ХТ) может снизить количество ложноположительных заключений за счет уменьшения вызванного ритуксимабом воспаления.

Выводы о роли ПЭТ при раннем прогнозировании эффективности ХТ лимфом. Согласно данным метаанализа 13 исследований, включавших 360 пациентов с распространенной ЛХ и 331 пациента с DLBCL, ПЭТ после 2–3 курсов ХТ при распространенной ЛХ является надежным фактором прогноза ответа опухоли на лечение. Это обосновывает необходимость проведения проспективных исследований роли ПЭТ для раннего изменения лечения при распространенной ЛХ. В отношении DLBCL было невозможно сделать определенных выводов ввиду гетерогенности проанализированных исследований. По мнению авторов, при DLBCL промежуточная ПЭТ пока не подходит для использования в рутинной клинической практике за пределами клинических исследований, а при положительном результате ПЭТ необходимо проводить биопсию [65].

Таким образом, можно сделать следующие выводы о роли ПЭТ для раннего прогнозирования эффективности ХТ лимфом:

1. Данные о влиянии значения СПЗ 18-ФДГ до начала лечения на регрессию опухолей и выживаемость при высокозлокачественных лимфомах противоречивы, но большинство авторов указывают на неблагоприятный прогноз при высоком СПЗ [40, 41].

2. СПЗ 18-ФДГ снижается уже в первые дни после начала ХТ [37]. Для снижения риска ложноотрицательного результата ПЭТ рекомендуется проводить как можно ближе к началу очередного курса ХТ.

3. В единичных публикациях отмечается, что ПЭТ может иметь прогностическое значение уже после первого курса ХТ [43–45].

4. Показатели выживаемости пациентов коррелируют с результатом ПЭТ после 2 курсов ХТ, но менее сильно, чем после 3–4 курсов и окончания лечения [3, 36].

5. Прогностическая роль ПЭТ после двух курсов ХТ при ограниченных стадиях ЛХ [48, 49, 53] и при НХЛ [58, 59, 61, 63, 64], в схему лечения которых входит ритуксимаб, литературными данными не подтверждается. Ритуксимаб снижает прогностическую роль ранней ПЭТ ввиду вызываемой препаратом воспалительной реакции.

6. Изменение тактики лечения на основании данных промежуточной ПЭТ возможно только в рамках клинических исследований [65].

Раннее прогнозирование эффективности химиотерапии лимфом с помощью ДВИ. Прогностическая роль МРТ. Аналогично методу КТ, диагностика поражений лимфоузлов на анатомических T2-ВИ и T1-ВИ основывается на определении размеров очагов. Согласно критериям Международной рабочей группы по лимфомам, для констатации полной регрессии опухолей лимфоузлы должны уменьшиться до $\leq 1,5$ см по длинной оси, если их максимальный размер до лечения составлял более 1,5 см, и до ≤ 1 см, если максимальный размер до лечения составлял 1,1–1,5 см [66]. Дополнительная информация может быть получена при оценке интенсивности МР-сигнала. До начала лечения очаги поражения имеют повышенное содержание воды и, как следствие, повышенный сигнал на T2-ВИ. При успешном лечении количество клеток и содержание воды в опухолях снижаются и в формировании МР-сигнала ведущую роль начинают играть коллаген и фиброзная строма, что снижает интенсивность сигнала остаточных образований. Недостаточное снижение сигнала может быть использовано для предсказания рецидива опухоли. Чувствительность МРТ для предсказания рецидива лимфомы составляет 45–90 %, специфичность – 80–90 %. Низкая чувствительность в основном обусловлена некрозом, отеком и воспалением, которые повышают сигнал на T2-ВИ, особенно в течение 6 мес. от начала лечения [67]. В процессе лечения наблюдается снижение контрастного усиления в опухолях, в случае эффективной терапии – его полное отсутствие [68].

Прогностическая роль ДВИ до начала ХТ. Поиск публикаций в базе PubMed по ключевым словам *lymphoma (DWI OR diffusion MRI)* (лимфома (ДВИ ИЛИ диффузионная МРТ)) за последние 10 лет выявил 203 статьи, из которых 80 (39 %) посвящены экстракраниальным локализациям лимфомы. В 2003–2005 гг. было опубликовано по одной такой статье, в 2007 г. – 8, в 2008 г. – 5, в 2009 г. – 4, в 2010 г. – 15, в 2011 г. – 14, в 2012 г. – 10, в 2013 г. – 21. Следовательно, за последние

4 года резко возрос интерес к использованию ДВИ при экстракраниальных лимфомах. Дальнейшее сужение поиска выявило лишь 9 статей, анализирующих использование ДВИ для прогнозирования лечения экстракраниальных лимфом [69–77]. Прогностическая роль ДВИ до начала лечения изучена только в одном исследовании [69]. S. Punwani с соавт. на группе из 39 пациентов с ЛХ установили прямую корреляцию ИКД до лечения и объема остаточных опухолей после двух курсов ХТ. При хорошей регрессии опухолей медиана ИКД до лечения составила $1,0 \cdot 10^{-3}$ мм²/с против $1,26 \cdot 10^{-3}$ мм²/с при недостаточном эффекте лечения. Критерием регрессии считали отрицательный результат ПЭТ и объем остаточных опухолей менее 25 % от исходного. При этом достоверной корреляции между значениями СПЗ 18-ФДГ до лечения с эффективностью лечения после двух курсов ХТ не выявлено.

Изменение ИКД в процессе ХТ. М. Q. Huang с соавт. [70] исследовали изменение ИКД в ксенотрансплантатах НХЛ у мышей в процессе ХТ. Данная публикация относится к 2008 г. и была первой, посвященной использованию ДВИ для мониторинга лечения лимфом. ИКД в опухолях достоверно повышался от $0,63 \cdot 10^{-3}$ до $0,70 \cdot 10^{-3}$ мм²/с уже через неделю после начала введения химиопрепаратов. Это соответствовало уменьшению объема опухолей, увеличению гетерогенности их структуры на картах ИКД, а на клеточном уровне – снижению плотности расположения клеток и увеличению доли апоптозных клеток.

Аналогичные результаты получены в исследовании [71]. На небольшой группе пациентов с DLBCL (8 чел.) было показано, что ИКД увеличивается уже через неделю от начала ХТ на 77 % и еще на 24 % после двух курсов ХТ. Объем опухолей, напротив, уменьшался на 58 % через неделю и еще на 65 % после двух курсов ХТ. Эти данные были подтверждены в другой работе авторов на группе из 18 пациентов [72]. Y. Chen соавт. [73] также отмечали повышение ИКД в нодальных и экстракраниальных поражениях у 10 пациентов с НХЛ: от $0,60 \cdot 10^{-3}$ мм²/с до лечения до $0,82 \cdot 10^{-3}$ мм²/с после первого курса ХТ (разница достоверна) и до $1,18 \cdot 10^{-3}$ мм²/с после окончания лечения. Изменение ИКД предшествовало уменьшению размеров опухолей, которое становилось достоверным только в конце лечения (максимальный размер опухолей до лечения – 32,9 мм, после первого курса – 31,7, после окончания лечения – 11,0 мм).

В работе [74] исследовано изменение ИКД и СПЗ 18-ФДГ в динамике лечения у 16 пациентов с ЛХ. После двух курсов ХТ ИКД повышался от $1,15 \cdot 10^{-3}$ до $1,88 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, СПЗ снижался с 8,85 до 1,90. Выявлена сильная обратная корреляция между значениями ИКД и СПЗ до лечения, а также между изменением ИКД и СПЗ после двух курсов ХТ. На основании этого делается вывод, что ДВИ может служить функциональным маркером при лимфомах.

Использование ДВИ для прогнозирования и оценки эффективности ХТ. L. S. Politi с соавт. [75] исследовали изменение ИКД при лимфоме орбиты в процессе лечения 29 пациентов. У 10 пациентов имел место хороший эффект лечения, ИКД в опухолях достоверно повышался от $0,69 \cdot 10^{-3}$ до $1,11 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, причем в трех случаях это повышение происходило до уменьшения объема опухолей. При стабилизации заболевания ИКД оставался таким же, как до начала лечения, а в случаях прогрессирования – достоверно снижался с $0,69 \cdot 10^{-3}$ до $0,64 \cdot 10^{-3}$ мм²/с. Более того, в 4 из 7 случаев первоначального прогрессирования смена схемы лечения приводила к регрессии опухолей, что сопровождалось повышением ИКД. Авторами не было выявлено достоверного изменения интенсивности сигнала опухолей на T2-ВИ и T1-ВИ после окончания лечения, равно как и изменения степени контрастного усиления в них.

C. Lin с соавт. [76] изучили диагностическую эффективность ДВИ в сравнении с ПЭТ при оценке регрессии нодальных и экстракраниальных поражений у 15 пациентов с DLBCL после 4 курсов ХТ. Интересной особенностью этого исследования было проведение пациентам только ДВИ всего тела. Обычные МР-импульсные последовательности не выполняли, что значительно сокращало время сканирования. Для диагностики неполной регрессии поражений лимфоузлов использовали критерий размеров (более 10 мм по длинной оси) и визуальный (интенсивность сигнала на картах ИКД ниже мышц). При использовании критерия размеров результат ПЭТ и ДВИ совпал в 76 % случаев, чувствительность ДВИ для выявления неполной регрессии составила 100 %, специфичность – 75 %. При совместном использовании критерия размеров и визуального критерия результат ПЭТ и ДВИ совпал в 93 % случаев, специфичность ДВИ повысилась

до 97 %, но чувствительность снизилась до 33 %. Авторы отмечали повышение ИКД после ХТ как в нодальных, так и в органных поражениях, однако определить пороговое значение ИКД, выше которого можно было бы судить об отсутствии остаточной опухоли, не представлялось возможным из-за недостаточного количества наблюдений: лишь у 2 из 15 пациентов, по данным ПЭТ, имели место остаточные опухоли.

Наиболее всесторонне изучена прогностическая роль ДВИ в исследовании [77], хоть и на небольшой группе пациентов (DLBCL – 12 чел., Т-клеточная НХЛ – 2 чел.). При полной регрессии ИКД после 2 курсов ХТ повышался на 119 % против 4 % при прогрессировании; после 4 курсов – на 155 и 18 % соответственно. Пороговое значение увеличения ИКД, равное 25 % после 2 курсов, прогнозировало полную регрессию с ОПЗ 100 % и ППЗ 86 %, а равное 40 % после 4 курсов – с ОПЗ 91 % и ППЗ 83 %. Повышение ИКД выше указанных пороговых значений прогнозировало достоверно более высокую выживаемость без прогрессирования.

Выводы о роли ДВИ при ранней оценке и прогнозировании эффективности ХТ лимфом. Таким образом, изучение роли ДВИ при ранней оценке и прогнозировании эффективности ХТ лимфом показало следующее:

1. Имеется большое количество публикаций, посвященных прогнозированию эффективности лечения экстракраниальных лимфом с помощью ПЭТ, в то время как аналогичные публикации о роли ДВИ, появившиеся лишь в последние годы, носят единичный характер, а результаты этих исследований получены на небольших группах пациентов.

2. Имеется обратная корреляция между значениями ИКД и СПЗ 18-ФДГ в опухолях до начала лечения и изменением между этими показателями в процессе лечения, что подчеркивает общность молекулярных принципов, лежащих в основе методов ДВИ и ПЭТ [74].

3. В одном исследовании более низкое значение ИКД при ЛХ до лечения коррелировало с более выраженной регрессией опухолей [69]. Данный вопрос требует дополнительного изучения на большем клиническом материале.

4. По данным единичных публикаций при эффективной ХТ наблюдается раннее повышение ИКД. При прогрессировании заболевания ИКД, напротив, может снижаться [70, 71, 73–75]. Оптимальное время проведения раннего ДВИ пока не установлено.

5. Согласно данным единственной публикации, визуальный анализ карт ИКД при DLBCL дает дополнительную полезную информацию по отношению к критерию размеров лимфоузлов при диагностике остаточных опухолей после ХТ [76]. Пороговое значение ИКД для разделения полной и неполной регрессии пока не определено.

6. В одном исследовании показана более высокая выживаемость пациентов с ЛХ при более выраженном увеличении ИКД после 2 и 4 курсов ХТ [77].

Закключение. ПЭТ является высокоинформативным методом диагностики при первичном стадировании лимфом. Все больше данных указывает на его полезность для выявления не полностью регрессировавших опухолей после окончания лечения, а также на прогностическую роль ПЭТ в процессе ХТ. ДВИ – новая, перспективная методика лучевой диагностики в онкологии. В отличие от обычного МРТ-исследования, визуализация опухолей при ДВИ основана на оценке функционального параметра – диффузии молекул воды в тканях, которая может быть оценена количественно с помощью ИКД. В основе получения изображений при ДВИ и ПЭТ лежат сходные принципы – ограничение диффузии и повышение метаболизма 18-ФДГ наблюдаются в тканях с повышенной плотностью расположения клеток, в первую очередь в злокачественных опухолях. В процессе эффективной ХТ наблюдается уменьшение количества клеток в опухоли, что ведет к повышению в ней ИКД и снижению СПЗ. Подобно изображениям ПЭТ, изображения ДВИ практически не содержат анатомической информации, ввиду чего должны интерпретироваться совместно с обычными МРТ-изображениями. Полученные к настоящему времени первоначальные данные указывают на перспективность использования ДВИ для раннего прогнозирования эффективности лечения лимфом. Необходимы дополнительные исследования диагностической эффективности этого нерадиационного и неинвазивного метода диагностики на больших группах пациентов.

Литература

1. Connors J. M. // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, N 26. P. 6400–6408.
2. Carde P., Koscielny S., Franklin J. et al. // Ann. Oncol. 2002. Vol. 13. Suppl. 1. P. 86–91.
3. Kasamon Y. L., Jones R. J., Wahl R. L. // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48. Suppl. 1. P. 19S–27S.
4. Бойкова И. В., Труфанов Г. Е., Тарасов В. А. и др. // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2011. Т. 2. С. 46–51.
5. Huang B., Wai-Ming M., Khong P. // Radiology. 2009. Vol. 251, N 1. P. 166–174.
6. Хоружик С. А., Чиж Г. В., Богусевич Е. В. и др. // Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. 2009. № 1. С. 14–22.
7. Хоружик С. А. // Новейшие технологии лучевой визуализации заболеваний скелета и внутренних органов: материалы науч.-практ. конф. / Под ред. А. Н. Михайлова. Минск, 2013. – С. 127–131.
8. Podoloff D. A., Ball D. W., Ben-Josef E. et al. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2009. Vol. 7. Suppl. 2. P. S1–S26.
9. Basu S., Alavi A. // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49, N 10. P. 17N–21N, 37N.
10. Moseley M. E., Cohen Y., Mintorovitch J. et al. // Magn. Reson. Med. 1990. Vol. 14, N 2. P. 330–346.
11. Thoeny H. C., de Keyser F. // Eur. Radiol. 2007. Vol. 17, N 6. P. 1385–1393.
12. Baur A., Stäbler A., Brüning R. et al. // Radiology. 1998. Vol. 207, N 2. P. 349–356.
13. Wang J., Takashima S., Takayama F. et al. // Radiology. 2001. Vol. 220, N 3. P. 621–630.
14. Von Schulthess G. K., Steinert H. C., Hany T. F. // Radiology. 2006. Vol. 238, N 2. P. 405–422.
15. Podoloff D. A., Advani R. H., Allred C. et al. // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2007. Vol. 5. Suppl. 1. P. S1–S22.
16. Takahara T., Imai Y., Yamashita T. et al. // Radiat. Med. 2004. Vol. 22, N 4. P. 275–282.
17. Li S., Sun F., Jin Z. Y. et al. // J. Magn. Reson. Imaging. 2007. Vol. 26, N 4. P. 1139–1144.
18. Han Y., Weigel M., Huff S., Ludwig U. // Magn. Reson. Med. 2011. Vol. 65, N 6. P. 1557–1563.
19. Schmidt G. P., Kramer H., Reiser M. F., Glaser C. // Top. Magn. Reson. Imaging. 2007. Vol. 18, N 3. P. 193–202.
20. Fletcher J. W., Djulbegovic B., Soares H. P. et al. // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49, N 3. P. 480–508.
21. Juweid M. E., Stroobants S., Hoekstra O. S. et al. // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, N 5. P. 571–578.
22. Razeq A., Soliman N. Y., Elkhamary S. et al. // Eur. Radiol. 2006. Vol. 16, N 7. P. 1468–1477.
23. Kwee T. C., Takahara T., Ochiai R. et al. // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51, N 10. P. 1549–1558.
24. Stecco A., Romano G., Negru M. et al. // Radiol. Med. 2009. Vol. 114, N 1. P. 1–17.
25. Hutchings M., Barrington S. F. // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. Suppl. 1. P. 21S–30S.
26. Rigacci L., Castagnoli A., Dini C. et al. // Oncol. Rep. 2005. Vol. 14, N 5. P. 1209–1214.
27. Mikhael N. G., Timothy A. R., O'Doherty M. J. et al. // Leuk. Lymphoma. 2000. Vol. 39, N 5–6. P. 543–553.
28. Hutchings M., Loft A., Hansen M. et al. // Blood. 2006. Vol. 107, N 1. P. 52–59.
29. Rodriguez M. // Acta Radiol. Suppl. 1998. Vol. 417. P. 1–36.
30. Romer W., Muresan L., Repp R. et al. // Eur. Radiol. 2001. Vol. 12. Suppl. 1. P. 264.
31. Минюкова Т. Н. // Вестн. рентген. радиол. 2007. № 2. С. 12–18.
32. Способ ультразвукового прогнозирования лечения неходжкинских лимфом: пат. 2211665 РФ, МПК7 А61В8/06 / Ю. С. Сидоренко, Н. А. Максимова, К. Г. Айрапетов и др.; заявитель Ростов. науч.-исслед. онколог. ин-т; заявл. 17.04.01, опубл. 10.09.03.
33. MacManus M. P., Seymour J. F., Hicks R. J. // Cancer Imaging. 2007. Vol. 7. P. 10–18.
34. Michallet A. S., Trotman J., Tychyj-Pinel C. // Curr. Opin. Oncol. 2010. Vol. 22, N 5. P. 414–418.
35. Zannoni L., Cerci J. J., Fanti S. // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011. Vol. 55, N 6. P. 633–647.
36. Haioun C., Itti E., Rahmouni A. et al. // Blood. 2005. Vol. 106, N 4. P. 1376–1381.
37. Rodriguez M., Rehn S., Ahlstrom H. et al. // J. Nucl. Med. 1995. Vol. 36, N 10. P. 1790–1796.
38. Rossi M., Korkola P., Pertovaara H. et al. // Acta Radiol. 2011. Vol. 52, N 9. P. 995–1002.
39. Yang D. H., Ahn J. S., Byun B. H. et al. // Ann. Hematol. 2013. Vol. 92. P. 471–479.
40. Miyazaki Y., Nawa Y., Miyagawa M. et al. // Ann. Hematol. 2013. Vol. 92, N 2. P. 239–244.
41. Bai B., Huang H. Q., Cai Q. C. et al. // Med. Oncol. 2013. Vol. 30, N 1. P. 339.
42. Yamane T., Daimaru O., Ito S. et al. // J. Nucl. Med. 2004. Vol. 45, N 11. P. 1838–1842.
43. Kostakoglu L., Goldsmith S. J., Leonard J. P. et al. // Cancer. 2006. Vol. 107, N 11. P. 2678–2687.
44. Torizuka T., Nakamura F., Kanno T. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2004. Vol. 31. P. 22–28.
45. Hutchings M., Kostakoglu L., Zaucha J. M. et al. // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22. Suppl. 4. P. iv138–iv139.
46. Cerci J. J., Pracchia L. F., Linardi C. C. et al. // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51, N 9. P. 1337–1343.
47. Gallamini A., Patti C., Viviani S. et al. // Br. J. Haematol. 2011. Vol. 152, N 5. P. 551–560.
48. Straus D. J., Johnson J. L., LaCasce A. S. et al. // Blood. 2011. Vol. 117, N 20. P. 5314–5320.
49. Barnes J. A., LaCasce A. S., Zukotynski K. et al. // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22, N 4. P. 910–915.
50. Zinzani P. L., Rigacci L., Stefoni V. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2012. Vol. 39, N 1. P. 4–12.
51. Orlicchio A., Schillaci O., Gaspari E. et al. // Radiol. Med. 2012. Vol. 117, N 7. P. 1250–1263.
52. Biggi A., Gallamini A., Chauvie S. et al. // J. Nucl. Med. 2013. Vol. 54, N 5. P. 683–690.
53. Oki Y., Chuang H., Chasen B. et al. // Br. J. Haematol. 2014. Jan 6. doi: 10.1111/bjh.12715. [Epub. ahead of print].
54. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. et al. // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25, N 24. P. 3746–3752.
55. Hutchings M. // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2014. Vol. 28, N 1. P. 87–103.
56. Kostakoglu L., Cheson B. D. // Front. Oncol. 2013. Vol. 3. P. 212.
57. Itti E., Juweid M. E., Haioun C. et al. // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51, N 12. P. 1857–1862.
58. Casasnovas R. O., Meignan M., Berriolo-Riedinger A. et al. // Blood. 2011. Vol. 118, N 1. P. 37–43.
59. Cashen A. F., Dehdashti F., Luo J. et al. // J. Nucl. Med. 2011. Vol. 52, N 3. P. 386–392.

60. Safar V., Dupuis J., Itti E. et al. // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, N 2. P. 184–190.
61. Pregno P., Chiappella A., Bello M. et al. // Blood. 2012. Vol. 119, N 9. P. 2066–2073.
62. Fuertes S., Setoain X., Lopez-Guillermo A. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2013. Vol. 40, N 4. P. 496–504.
63. Han H. S., Escalon M. P., Hsiao B. et al. // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20, N 2. P. 309–318.
64. Moscovitz C. H., Schoder H., Teruya-Feldstein J. et al. // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, N 1. P. 1893–1903.
65. Terasawa T., Lau J., Bardet S. et al. // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, N 11. P. 1906–1914.
66. Cheson B. D., Horning S. J., Coiffier B. et al. // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17, N 4. P. 1244–1253.
67. Rahmouni A., Luciani A., Itti E. // Cancer Imaging. 2005. Vol. 5. P. S106–S112.
68. Forsgren G., Nyman R., Glimelius B. et al. // Acta Radiol. 1994. Vol. 35, N 6. P. 564–569.
69. Punwani S., Taylor S. A., Saad Z. Z. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2013. Vol. 40, N 3. P. 373–385.
70. Huang M. Q., Pickup S., Nelson D. S. et al. // NMR Biomed. 2008. Vol. 21, N 10. P. 1021–1029.
71. Wu X., Kellokumpu-Lehtinen P. L., Pertovaara H. et al. // NMR Biomed. 2011. Vol. 24, N 10. P. 1181–1190.
72. Wu X., Nerisho S., Dastidar P. et al. // NMR Biomed. 2013. Vol. 26, N 9. P. 1186–1194.
73. Chen Y., Zhong J., Wu H., Chen N. // Magn. Reson. Imaging. 2012. Vol. 30, N 2. P. 165–170.
74. Punwani S., Prakash V., Bainbridge A. et al. // Cancer Biomark. 2010. Vol. 7, N 4. P. 249–259.
75. Politi L. S., Forghani R., Godi C. et al. // Radiology. 2010. Vol. 256, N 2. P. 565–574.
76. Lin C., Itti E., Luciani A. et al. // Invest. Radiol. 2011. Vol. 46, N 5. P. 341–349.
77. De Paepe K., Bevernage C., De Keyser F. et al. // Cancer Imaging. 2013. Vol. 13. P. 53–62.

S. A. KHARUZHYK, E. A. ZHAVRID, A. V. KARMAN

CAPABILITIES OF DIFFUSION-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY FOR EARLY PREDICTION OF THE CHEMOTHERAPY EFFECTIVENESS OF LYMPHOMAS

Summary

The article outlines the principles of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) and positron emission tomography (PET) and compares the potentialities of the both diagnostic techniques for early prediction of the effectiveness of treatment of lymphomas. In contrast to other tomographic methods such as computed tomography, ultrasonography and conventional magnetic resonance imaging, DWI and PET use unique pathophysiological characteristics of malignant tumors, namely, water molecule diffusion and glucose metabolism, which allows one to diagnose on a cellular level. Increasing evidence indicates the prognostic role of early PET in lymphoma. DWI is a new very promising method for early assessment and prediction of the effectiveness of treatment of lymphomas. Because of its non-irradiative, non-invasive nature and a lower cost it may become an alternative to PET in the future.