

И.А. Крячок, И.Б. Титоренко

Роль ПЭТ у пациентов с рефрактерной и рецидивной лимфомой Ходжкина

Национальный институт рака, Киев

Получено 03.10.2018

Принято в печать 26.11.2018

ПЭТ/КТ — инновационный метод, объединивший возможности радиологии и современных компьютерных технологий, который давно включен в стандарты диагностики и терапии лимфомы Ходжкина. В данной статье представлены рекомендации по использованию этого метода при терапии рецидивных и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; рефрактерная форма; рецидив; позитронно-эмиссионная томография.

Долгое время метод визуализации используется клиницистами для диагностики, оценки лечения и наблюдения при лимфоме Ходжкина (ЛХ). В течение последних лет такие методы существенно изменились. До 1980-х годов установление стадии заболевания основывалось главным образом на методах с ограниченной чувствительностью или инвазивных методах, включая лимфангиографию и лапаротомию. Компьютерная томография (КТ) была впервые включена в рекомендации для стадирования и оставалась основополагающей в течение нескольких десятилетий [1]. С тех пор методы функциональной визуализации попытались улучшить, повысились чувствительность и специфичность КТ, в том числе изображения с использованием Gallium-67 и Tlallium-201 (СПЕКТ), но они не обеспечили достаточного преимущества.

Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием радиофармацевтической ^{18}F -фтор-дезоксиглюкозы (полное название — ^{18}F -фтор-2-дезоксиглюкоза) (ФДГ) и впоследствии гибридного ПЭТ/КТ в настоящее время является наиболее важным достижением для оценки терапии ЛХ. Сравнение чувствительности, специфичности и точности КТ, магнитно-резонансной томографии и ПЭТ не проводилось, поскольку лимфомы не подлежат хирургическому лечению и гистопатологическая верификация каждого очага не проводится, так как биопсия также не выполняется из каждого патологического очага. Из имеющихся работ по сопоставлению двух методов [1–4] известно, что на ПЭТ выявляются очаги, которые не были визуализированы при КТ-исследовании, в то же время при КТ определяют лимфоузлы, не выявленные при ПЭТ-исследовании. Однако доказано, что ПЭТ точнее определяет вовлечение в процесс костного мозга и поражение внутренних органов. Поэтому при определении стадии процесса целесообразно использовать сочетание структурной и функциональной томографии. А вот при оценке эффективности химиотерапии предпочтительнее использование ПЭТ. Снижение уровня метаболизма в очагах является критерием положительного ответа на лечение.

Положительная корреляция уровня гиперметаболизма в очагах и степени злокачественности лимфомы, по данным одних исследователей, существует, других — отсутствует.

Несмотря на то что работ по первичной ПЭТ-диагностике лимфом значительно меньше, чем по оценке эффективности терапии, проведение первоначального исследования до начала лечения следует считать целесообразным, данный критерий внесен в рекомендации Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) и ряда других.

Диагностирование одной и той же стадии заболевания, определенное как методом ФДГ-ПЭТ, так и КТ, происходит только в 60–80% случаев ЛХ. Степень соответствия подчерки-

вает, почему ФДГ-ПЭТ не заменил КТ при оценке ЛХ. Частично это связано с более высокой способностью ПЭТ/КТ выявлять вовлечение лимфатических узлов и экстранодальные поражения, включая печень, легкие, кости и костный мозг, а также исключать поражение в увеличенных лимфатических узлах или других очагах, которые были выявлены с помощью КТ-исследования [2, 3].

За последние несколько лет один гибридный сеанс визуализации, объединяющий ФДГ-ПЭТ с низкодозовой КТ, приобрел популярность в качестве метода выбора обследования при ЛХ. Комбинация ПЭТ и КТ улучшает чувствительность и специфичность применения только одного метода, обеспечивает лучшую анатомическую локализацию ФДГ-авидных поражений и устраняет необходимость в проведении КТ с более высокой контрастностью [4, 5]. В настоящее время согласно всем клиническим рекомендациям при обследовании и терапии ЛХ следует использовать ПЭТ/КТ для оценки предварительного стадирования и оценки ответа на лечение. ПЭТ/КТ также все чаще используется в многоцентровых клинических исследованиях при ЛХ.

Предложенные впоследствии критерии оценки накопления РФП по пятибалльной шкале Довиль (Deauville 5-point scoring system; 5-PS) помогли стандартизировать ответ на лечение, который можно оценивать визуальным контролем [6]. ПЭТ/КТ широко изучалась в клинических исследованиях при терапии первой линии ЛХ. Описана роль ПЭТ/КТ до начала и после завершения терапии. Кроме того, в ряде исследований доказано, что промежуточная ПЭТ/КТ после двух или четырех циклов химиотерапии служит важным прогностическим маркером при ЛХ, превосходящим Международный прогностический индекс [7], и доказывает обоснованность применения тактики ПЭТ-адаптированной терапии, когда лечение может быть интенсифицировано при положительном результате промежуточной ПЭТ/КТ или уменьшен объем терапии при отрицательном результате промежуточной ПЭТ/КТ для снижения токсичности. Целью данного подхода является получение максимального ответа на лечение. Доказано, что большинство пациентов с ЛХ при использовании тактики ПЭТ-адаптированной терапии достигают полного ответа и имеют длительную безрецидивную выживаемость (БРВ) после терапии первой линии.

Несмотря на высокую эффективность современной терапии больных ЛХ, 15% пациентов имеют рефрактерную форму заболевания при применении терапии первой линии, и приблизительно у 30% пациентов в будущем развивается рецидив заболевания. Многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали высокую эффективность салвадж-терапии с последующей консолидацией высокодозовой химиотерапией (ВДХТ) и аутологичной трансплантацией стволовых клеток (АТСК) в качестве терапии второй линии [8, 9].

С помощью этих режимов могут быть излечены более 50% пациентов [8–12]. Пациенты, у которых развился рецидив после ВДХТ и АТСК, имеют неблагоприятный прогноз. Своевременная идентификация пациентов, не ответивших на стандартную терапию второй линии, имеет решающее значение для того, чтобы предложить им возможность вовремя использовать более интенсивные и потенциально более эффективные методы лечения, такие как терапия третьей линии, дополнительная лучевая терапия, аллогенная АТСК, тандемная АТСК, или назначить новые препараты, такие как брентуксимаб ведотин, кембролизумаб, ниволумаб. Выявлено несколько факторов, которые прогнозируют ответ на терапию при рецидиве или рефрактерном течении ЛХ, включающих анемию при диагностике рецидива, гипоальбуминемию, лимфопению, наличие симптомов интоксикации, экстранодальное вовлечение при диагностировании рецидива, общее состояние больного по шкале Карновского <90% и временной интервал между терапией первой линии и выявлением рецидива в сроки менее чем 1 год после завершения терапии первой и/или последующих линий [13–16]. Разработано несколько индексов для прогнозирования исхода у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ с ВДХТ и АТСК: прогностическая модель Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante Autologo de Medula Osea (GEL/TAMO), Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) и адаптированный прогностический показатель, созданный с использованием когортного исследования HDR2.

Группа MSKCC использовала три фактора: длительность ремиссии менее 1 года, наличие экстранодального поражения и наличие симптомов интоксикации [14]. При медиане наблюдения 43 мес выживаемость без прогрессирования составила 83% для пациентов с отсутствием или одним фактором риска, 27% — для пациентов с двумя факторами риска и 10% — для пациентов со всеми тремя факторами риска.

Группа GEL/TAMO определила следующие прогностические факторы: наличие экстранодального поражения, рефрактерную форму и продолжительность полной ремиссии менее 12 мес до начала рецидива [10]. Пациенты с факторами риска 0–1, 2 и 3 имели выживаемость без прогрессирования 71; 51 и 18% соответственно. В прогностической модели CIBMTR [16] при проведении многофакторного анализа определены три независимых фактора и разработана своя модель риска: показатель Карновского <90%, резистентность к терапии (использование трех или более схем химиотерапии до АТСК) и экстранодальное поражение. Четырехлетняя выживаемость без прогрессирования для групп с низким, средним и высоким риском составила соответственно 71; 60 и 42% [16].

Наконец, в исследовании HDR2 адаптированный прогностический показатель [17] включает такие факторы риска, как: IV стадия при диагностировании рецидива, анемия и ранний или множественный рецидив. У пациентов с 0, 1, 2 и 3 факторами риска достигнута 3-летняя выживаемость без прогрессирования примерно в 80; 70; 50 и 15% случаев соответственно.

Другим методом, который может иметь прогностическое значение, является ФДГ-ПЭТ [10, 15]. За последние несколько лет накоплены многочисленные данные относительно прогностической роли ПЭТ/КТ при терапии рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. Как и в рекомендациях о месте ПЭТ/КТ при проведении инициального лечения, ПЭТ/КТ также используется для диагностики, прогнозирования и принятия решений о тактике терапии при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЭТ В ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВА

Примерно у 10–20% пациентов с ранней стадией ЛХ и у 30% пациентов с поздней стадией ЛХ развивается рецидив заболевания после завершения первой линии терапии. Рецидив в большинстве случаев возникает в течение первых

пяти лет после окончания лечения. Тем не менее при использовании второй или третьей линии терапии можно достичь позитивного ответа примерно в 50% случаев. В связи с этим пациенты наблюдаются в течение нескольких лет после лечения в рамках рутинного клинического наблюдения, хотя к настоящему моменту не существует унифицированных рекомендаций по наблюдению в отдаленный период пациентов с ЛХ, у которых была достигнута полная ремиссия после химио- или химиолучевой терапии [18, 19].

Роль визуализации в наблюдении после лечения остается спорной. В то время как согласно некоторым рекомендациям КТ необходимо проводить каждые 6–12 мес в течение трех лет после лечения ЛХ, ретроспективные исследования и анализ эффективности затрат доказывают нецелесообразность такого подхода с использованием КТ в отсутствие симптомов заболевания.

Некоторые исследования продемонстрировали чувствительность ПЭТ в сочетании с КТ в диагностике рецидива заболевания.

Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в двух израильских (n=291) и одном новозеландском академическом центре (n=77), сравнивали 2 группы пациентов. 1-я группа — пациенты с ЛХ в полной ремиссии, у которых выполняли ПЭТ/КТ 1 раз в 6 мес в течение первых 2 лет после завершения лечения. 2-я группа — пациенты в полной ремиссии, у которых ПЭТ/КТ выполнялась только при подозрении на наличие рецидива заболевания. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 94%, медиана до прогрессирования заболевания — 8,6 мес для обеих групп наблюдения. Частота развития рецидива в 1-й и 2-й группах составила 13 и 9% соответственно. В течение первых 3 лет наблюдения для выявления рецидива заболевания в 1-й группе выполнено в среднем 47,5 ПЭТ/КТ, во 2-й группе — 4,7 ПЭТ/КТ. Исследование продемонстрировало отсутствие преимуществ в БРВ и ОВ в сравниваемых группах пациентов, при этом стоимость динамического наблюдения пациентов 1-й группы была в 10 раз выше [20].

В другом проспективном исследовании у 36 пациентов проводили ФДГ-ПЭТ-сканирование с интервалом 4–6 мес в течение трех лет по завершении терапии [18]. В данной группе пациентов у 5 диагностировано рецидивирующее или рефрактерное течение заболевания, не выявленное ни при клинической оценке, ни лабораторными средствами, ни КТ. Шесть пациентов имели ложноположительные результаты обследования. Частота сканирования и большое количество ложных результатов, зарегистрированных в данном исследовании, подчеркивают сомнительность использования ПЭТ/КТ в мониторинге после завершения терапии по поводу ЛХ.

Полученные данные подтверждаются также несколькими другими исследованиями, которые также описывают большое количество ложноположительных результатов, высокую стоимость и ограниченную общую ценность использования ПЭТ/КТ для наблюдения пациентов в ремиссии [19].

Ретроспективный анализ данных 192 пациентов с ЛХ в ремиссии после первой линии терапии, у которых выполняли ПЭТ/КТ и КТ в период наблюдения, показал, что ПЭТ/КТ имеет положительно-прогнозирующее значение (PPV) для прогноза рецидива заболевания только в 22,9% случаев по сравнению с КТ, при которой этот показатель составляет 28,6% [21]. Ориентировочная стоимость выявления одного события (рецидива) составила 100 000 дол. США.

Учитывая данные вышеуказанных исследований, стоит выделить роль рутинного использования ПЭТ/КТ для наблюдения пациентов по завершении запланированной терапии. Важно отметить, что эти рекомендации применимы только в тех ситуациях, когда пациент не имеет клинических симптомов рецидива. При подозрении на рецидив заболевания необходимо проводить полное обследование больного с использованием всех методов визуализации, как при первичном стадировании.

С учетом вышесказанного не рекомендуется использование ПЭТ/КТ у больных ЛХ в первой ремиссии заболевания в период наблюдения, так как данный метод не имеет преимуществ по сравнению с рутинным клиническим наблюдением.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЭТ/КТ ПЕРЕД АТСК

Многочисленные исследования демонстрируют высокое прогностическое значение ФДГ-ПЭТ при проведении химиотерапии, а также перед ВДХТ и АТСК у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ [22, 23, 32]. Несмотря на неоднородность групп пациентов, включенных в исследования, и различное количество предыдущих линий химиотерапии в разных исследованиях, данные метаанализа подтвердили прогностическую ценность ФДГ-ПЭТ у пациентов с лимфомой для прогнозирования как БРВ, так и ОВ после АТСК. Данные, полученные в большом количестве клинических исследований, показали худшую выживаемость без прогрессирования и ОВ при положительном результате ФДГ-ПЭТ (HR 3,2 и 4,5 соответственно). Более поздние исследования, проведенные с участием однородных популяций пациентов с ЛХ, подтвердили достоверную прогностическую ценность ФДГ-ПЭТ, выполненной перед проведением ВДХТ и АТСК, на исход трансплантации [24].

В ретроспективном исследовании, в которое было включено 46 пациентов, которым выполнялась ФДГ-ПЭТ после завершения химиотерапии и до проведения АТСК, ПЭТ-отрицательные пациенты имели бессобытийную выживаемость (БСВ) в течение 3 лет — 82%, а ОВ — 91%, тогда как у ФДГ-ПЭТ-положительных пациентов данные показатели составили 41 и 64% соответственно [25].

В проспективном исследовании, где исследуемую группу составили 153 пациента, которым выполняли ПЭТ до АТСК, у участников с отрицательными результатами сканирования 5-летняя БСВ составила 75%, а у пациентов с положительными результатами — 31% [26], что демонстрирует роль ФДГ-ПЭТ как маркера для прогнозирования выживаемости после салвадж-терапии и до АТСК. Важно отметить, что ПЭТ-статус является независимым и, вероятно, наиболее важным маркером прогноза по сравнению с другими маркерами при рецидивирующем или рефрактерном течении ЛХ, такими как наличие экстранодальных поражений, получение адьювантной лучевой терапии, наличие В-симптомов, продолжительность начальной ремиссии и режим кондиционирования [27].

Положительные результаты ПЭТ до проведения АТСК не должны исключать возможность проведения трансплантации, однако для этой категории пациентов необходимо рассмотреть получение модифицированных режимов кондиционирования, поддерживающую терапию после трансплантации или же участие в клинических исследованиях.

В исследовании II фазы С.Н. Moskowitz и соавторы изучали использование ПЭТ/КТ как прогностического фактора до начала терапии, так и ответа на терапию по данным ПЭТ/КТ в период после трансплантации в качестве метода индивидуализации терапии, основанного на ПЭТ-адаптированном подходе для улучшения БРВ после ВДХТ и АТСК. Показано, что у пациентов с отрицательным результатом ПЭТ до АТСК БРВ составила 80% против 28,6% у пациентов с положительным результатом ПЭТ ($p=0,001$) [28]. Это проспективное исследование предоставило дополнительные доказательства того, что основной целью терапии второй линии у пациентов с ЛХ должно быть достижение отрицательного результата ФДГ-ПЭТ перед выполнением ВДХТ с АТСК.

Данных о прогностической роли промежуточной ПЭТ во время терапии второй линии недостаточно и намного меньше, чем при терапии первой линии. Так, в исследовании с небольшой когортой из 24 пациентов, получавших химиотерапию второй линии с ифосфамидом, гемцитабином и винорельбином, с последующей АТСК при рецидивирующей/рефрактерной ЛХ,

ПЭТ-исследование, проведенное после второго курса лечения, имело значение для прогнозирования результатов терапии. Двухлетняя БСВ составила 93% против 10% для пациентов с отрицательным и положительным результатом промежуточной ПЭТ соответственно ($p=0,001$) [29].

Еще меньше данных о роли промежуточной ПЭТ у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ЛХ, получавших брентуксимаб ведотин. Однако, учитывая, что среднее время до получения объективного ответа на лечение брентуксимабом ведотином составило 6 нед [30], рекомендовано проводить промежуточную ПЭТ после 2 или 3 курсов брентуксимаба ведотина, о чем свидетельствуют несколько исследований [31].

В большинстве исследований на сегодня изучали прогностическую ценность ПЭТ перед АТСК, однако метод ПЭТ/КТ может более оптимально прогнозировать результаты терапии в сравнении с изолированным использованием ПЭТ. В ретроспективном анализе данных 50 пациентов с рецидивирующими или рефрактерными лимфомами, из которых у 19 была ЛХ, изучали прогностическую ценность ПЭТ и КТ для оценки длительности БРВ и ОВ после АТСК [18]. Пациенты с положительными результатами КТ имели коэффициент риска прогрессирования 1,5, тогда как у пациентов с положительными значениями ПЭТ коэффициент риска составлял 3,4. У пациентов с положительными результатами КТ и ПЭТ отмечали коэффициент риска 4,2, что свидетельствует о том, что комбинированное использование двух методов (ПЭТ/КТ) имеет гораздо более высокое прогностическое значение, чем одного метода [33].

В настоящее время комбинация ПЭТ и КТ остается оптимальным методом для оценки ответа опухоли на терапию перед трансплантацией.

ПЭТ/КТ после АТСК также может предоставлять прогностическую ценность. В ретроспективном исследовании в группе из 43 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ пациенты с положительным результатом ПЭТ/КТ через 6 нед после АТСК имели значительно худшую БСВ и ОВ по сравнению с пациентами с негативными результатами ПЭТ/КТ до АТСК. Примечательно, что у пациентов с отрицательным результатом ПЭТ/КТ после АТСК не было значимого различия в показателях БРВ и ОВ независимо от того, положительный или отрицательный был результат ПЭТ/КТ перед трансплантацией [34]. Показано, что анализ ПЭТ/КТ после трансплантации может быть лучшим прогностическим фактором выживаемости по сравнению с таковым ПЭТ/КТ перед трансплантацией, хотя полученные данные нуждаются в более детальном изучении. Положительный результат ПЭТ/КТ после АТСК может помочь с выбором дальнейшей тактики терапии.

ПЭТ ПЕРЕД АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ТСК)

Данные роли ПЭТ/КТ в прогнозировании рецидивов после АТСК при ЛХ ограничены. Большинство исследований, направленных на изучение этого вопроса, оценивали прогностическую значимость ФДГ-ПЭТ перед аллогенной ТСК при рецидивирующих или рефрактерных неходжкинских лимфомах и не фокусировались на ЛХ.

В проспективном исследовании с вовлечением 80 пациентов с рецидивами лимфом, которым было выполнено ПЭТ/КТ до аллогенной RIC-ТСК, у 42 пациентов был положительный результат ПЭТ/КТ до трансплантации [35]. Существенных различий в показателях БСВ или ОВ между пациентами с положительными и отрицательными результатами ПЭТ/КТ перед трансплантацией не выявлено.

Другие исследования показывают, что ПЭТ/КТ, выполненная перед проведением трансплантации, может представлять прогностическую ценность [36]. В ретроспективном исследовании в группе из 42 пациентов с ЛХ проводили ПЭТ/КТ-сканирование до аллогенной ТСК с режимом сниженной

интенсивности (РИС-ТСК). У 17 пациентов был отрицательный результат ПЭТ/КТ до трансплантации. В этой группе пациентов 3-летняя ОВ составила 100%, а БСВ — 76%, тогда как у ПЭТ-положительных пациентов 3-летняя ОВ составила 51%, а БСВ — 17% [36].

В самом крупном ретроспективном анализе, существующем на сегодня, в котором изучали прогностическую ценность ФДГ-ПЭТ перед аллогенной ТСК, оценены результаты выживаемости 160 пациентов с ЛХ в четырех лечебных учреждениях Великобритании [37]. Для определения статуса заболевания по результатам ФДГ-ПЭТ до аллогенной ТСК использовались критерии Довиль. У пациентов с самым высоким показателем активности заболевания по данным ФДГ-ПЭТ (D5) ОВ была хуже по сравнению с остальными пациентами. У пациентов с хорошим ответом на лечение по данным ФДГ-ПЭТ (D1 и D2) по сравнению с теми, у кого критерий Довиль был выше (D3–D4), не было значительного различия в 4-летней БРВ и ОВ. Таким образом, в то время как ФДГ-ПЭТ статус заболевания перед АТСК является прогнозом химиочувствительности и выживаемости, при прогнозировании ответа и выживаемости при аллогенной ТСК его роль имеет ограниченную ценность.

Необходимы дополнительные проспективные исследования с более крупными когортами пациентов с ЛХ, которые, возможно, покажут большую прогностическую ценность ПЭТ/КТ до аллогенной ТСК.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЭТ/КТ ПРИ ТЕРАПИИ БРЕНТУКСИМАБОМ ВЕДОТИНОМ

Брентуксимаб ведотин — моноклональное антитело анти-CD30, которое зарекомендовало себя как высокоэффективная опция лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ. D. Kahrman и соавторы в клиническом исследовании изучали роль ФДГ-ПЭТ/КТ для мониторинга ответа на брентуксимаб ведотин у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ [38]. Исследования ПЭТ/КТ проводились после 3 циклов терапии (диапазон 2–5 циклов) и анализировались визуально с использованием пятибалльной шкалы (5-PS) и количественно с использованием SUVmax. Медиана наблюдения в исследуемой когорте составила 16 мес (диапазон 5–30 мес). Медиана БРВ составила 12,5 мес, а БРВ через 12 мес — 58%. Пациенты, получавшие брентуксимаб ведотин и имеющие негативные результаты ФДГ-ПЭТ/КТ, оцененные визуальным или количественным методом, продемонстрировали значительно более высокий показатель БРВ по сравнению с пациентами с позитивным результатом ФДГ-ПЭТ/КТ. Однолетняя БРВ составила 100% у пациентов с отрицательным результатом ФДГ-ПЭТ/КТ, тогда как пациенты с положительным ФДГ-ПЭТ/КТ имели худший уровень однолетней БРВ, которая составила 38% ($p=0,033$). Однолетняя БРВ составила 75% у пациентов с отрицательным результатом промежуточной ФДГ-ПЭТ/КТ, оцениваемым количественным анализом с использованием SUV50, тогда как у пациентов с положительным значением промежуточной ФДГ-ПЭТ/КТ данный показатель составил лишь 25% ($p=0,017$). Оценка промежуточной ФДГ-ПЭТ/КТ может быть хорошим фактором для прогнозирования ответа на брентуксимаб ведотин при рецидивирующей и рефрактерной ЛХ.

ПЭТ-АДАПТИРОВАННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Большинство пациентов с ЛХ могут достичь долгосрочной ремиссии при применении терапии первой линии, однако в ее процессе, а также по ее завершении существует значительный риск развития токсичности и инфекций, вторичных злокачественных новообразований. Стратегии терапии, основанные на оценке ответа с использованием широкого спектра диагностических методов, включая ПЭТ/КТ, направлены на то, чтобы сохранить эффективность химиолучевой терапии, одновременно минимизируя как раннюю, так и позднюю токсичность лечения.

Поскольку существующие рекомендации по лечению больных ЛХ базируются на индивидуализированном подходе

с учетом стадии заболевания, факторов риска, а также получены многочисленные данные о прогностической роли ПЭТ/КТ перед трансплантацией, проводятся многочисленные исследования, направленные на получение ответа на вопрос, могут ли альтернативные адаптированные стратегии улучшить результаты терапии рецидивирующей или рефрактерной ЛХ [27–30]. Индивидуализация терапии с учетом результатов промежуточной ПЭТ/КТ (ПЭТ/КТ-based терапия) обусловила улучшение исходов лечения в рамках многих клинических исследований.

Так, в одноцентровом проспективном клиническом исследовании 82 пациента с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ получали два цикла химиотерапии второй линии по схеме ICE или модифицированный ICE, после чего выполняли ПЭТ/КТ-исследование, чтобы определить прогностическую роль ПЭТ [28]. У 58 пациентов (60%) результат промежуточной ФДГ-ПЭТ был негативным, и пациенты получили ВДХТ и АТСК. 33 пациента с положительным результатом промежуточной ФДГ-ПЭТ продолжали получать полихимиотерапию по схеме GVD-14 (гемцитабин, винорельбин и липосомальный доксорубин) каждые две недели в течение четырех циклов, в итоге 17 пациентов (52%) достигли отрицательного статуса ФДГ-ПЭТ до АТСК. Пациенты, достигшие отрицательного статуса ФДГ-ПЭТ, как в группе применения GVD, так и без такого лечения, имели БРВ 80% через 51 мес наблюдения, тогда как у пациентов с положительным результатом ФДГ-ПЭТ по завершении терапии БРВ составила 28,6%. A. Moskowitz и соавторы пришли к выводу, что эскалация терапии спасения при положительном результате промежуточной ФДГ-ПЭТ может повысить вероятность достижения полного ответа до АТСК и тем самым улучшить исходы лечения пациентов этой категории. К сожалению, в данном исследовании не изучали влияние этой стратегии лечения и/или ФДГ-ПЭТ-статуса на ОВ. Следовательно, до сих пор остается неясным, приведет ли эта стратегия лечения к улучшению ОВ пациентов с рецидивами или рефрактерным течением ЛХ.

В других исследованиях также была показана прогностическая ценность ПЭТ/КТ для принятия решений, связанных с терапией второй линии, перед АТСК. В ретроспективном анализе, проведенном R. Devillier и соавторами [39], у 111 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ определяли статус ФДГ/ПЭТ перед трансплантацией для выбора последующей терапии. Пациенты были рандомизированы в группу одной или тандемной АТСК [28]. После сальвадж-терапии 85 пациентов достигли негативного статуса ФДГ-ПЭТ, 50 пациентам провели тандемную АТСК, а из 26 больных, которые были ФДГ-ПЭТ-позитивны до трансплантации, 12 провели тандемную АТСК. В группе пациентов с негативным ПЭТ/КТ 5-летняя БРВ была выше при проведении тандемной АТСК по сравнению с одной АТСК (87% против 75%). В группе пациентов с положительным ПЭТ/КТ-статусом 5-летняя БРВ также была выше в группе пациентов, получивших тандемную АТСК, по сравнению с теми, у кого провели одну трансплантацию (43% против 0%). Таким образом, в данном исследовании продемонстрирована эффективность тандемной АТСК у ПЭТ-позитивных пациентов с рецидивом или рефрактерной формой ЛХ.

В проспективном исследовании, проведенном A. Moskowitz и соавторами [40], опубликованном в 2015 г., 45 пациентов с рецидивом или рефрактерной формой ЛХ получали брентуксимаб ведотин в течение нескольких циклов, после которых применяли ПЭТ/КТ [29]. Приблизительно 27% пациентов имели отрицательный ПЭТ/КТ и получили ВДХТ с АТСК, тогда как ПЭТ-положительные пациенты получали курс полихимиотерапии по схеме ICE и АТСК. У 32 из 33 пациентов выполнено ФДГ-ПЭТ-сканирование после терапии второй линии, при этом результаты были отрицательными у 22 больных, и 10 пациентов оставались ПЭТ-позитивными, ВДХТ и АТСК провели всем 32 пациентам. Медиана наблюдения составила 20 мес. Через 2 года БРВ пациентов с ФДГ-ПЭТ-отрицательным статусом после терапии брентуксимабом ведотином составляла

92%, а у больных с отрицательным результатом ФДГ-ПЭТ после брентуксимаба ведотина и дополнительной терапии по схеме ICE — 91%. У пациентов, которые по-прежнему имели ФДГ-ПЭТ-позитивный статус после брентуксимаба ведотина и ICE, БРВ составила 46%. К сожалению, в этом исследовании не сообщалось о влиянии статуса ФДГ-ПЭТ на ОВ.

Таким образом, эти первые результаты ПЭТ-адаптированной терапии являются многообещающими и имеют важное значение для достижения отрицательного статуса ФДГ-ПЭТ и улучшения ОВ и БРВ. Необходимы дополнительные перспективные и многоцентровые исследования до получения обоснованных данных относительно применения ПЭТ/КТ-based стратегии в терапии рецидивирующей или рефрактерной ЛХ.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ПЭТ

Промежуточная ПЭТ должна проводиться не ранее чем через 7–10 дней после применения химиотерапии, чтобы избежать критического окна пика воспалительной реакции в течение этого периода [41, 42]. Изображение в более ранний период повышает риск ложноположительных результатов из-за чувствительности теста вследствие клеточного метаболизма глюкозы в связи с воздействием химиотерапии. Поэтому рекомендуемое время для промежуточного ПЭТ-сканирования — это день 11–13-й после второго курса химиотерапии, учитывая, что в плане лечения, как правило, два 14-дневных цикла терапии. ФДГ-ПЭТ-исследование после окончания терапии должно проводиться через 3–6 нед после завершения последнего курса [43, 44]. Однако, если применялась лучевая терапия, предпочтительным является 12-недельный интервал, чтобы минимизировать ложноположительные результаты, связанные с воспалением, вызванным лучевой терапией [45].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Cheson B.D. (2012) Hodgkin lymphoma: protecting the victims of our success. *J. Clin. Oncol.*, 30(36): 4456–4457.
- Cheson B. (2011) Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 29: 1844–1854.
- Seam P., Juweid M., Cheson B. (2007) The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*, 110: 3507–3516.
- Wiedmann E., Baican B., Hertel A. et al. (1999) Positron emission tomography (PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk. Lymphoma*, 34(5): 545–551.
- Rigacci L., Castagnoli A., Carpaneto A. et al. (2002) Can ¹⁸F-FDG PET after the first cycle chemotherapy predict the efficacy of therapy in Hodgkin's disease? *Haematologica*, 87(5): ELT24.
- Barrington S., Qian W., Somer E. et al. (2010) Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 37: 1824–1833.
- Martinez C., Canals C., Sarina B. et al. (2013) Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann. Oncol.*, 24(9): 2430–2434.
- Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. (2002) Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*, 359(9323): 2065–2071.
- Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H. et al. (1993) Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*, 341(8852): 1051–1054.
- Sureda A., Constans M., Iriondo A. et al. (2005) Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann. Oncol.*, 16(4): 625–633.
- Majhail N.S., Weisdorf D.J., DeFor T.E. et al. (2006) Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 12(10): 1065–1072.
- Sirohi B., Cunningham D., Powles R. et al. (2008) Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.*, 19(7): 1312–1319.
- Bierman P.J., Lynch J.C., Bociek R.G. et al. (2002) The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Oncol.*, 13(9): 1370–1377.
- Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. (2001) A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*, 97(3): 616–623.
- Josting A., Franklin J., May M. et al. (2002) New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J. Clin. Oncol.*, 20(1): 221–230.
- Hahn T., McCarthy P.L., Carreras J. et al. (2013) Simplified validated prognostic model for progression-free survival after autologous transplantation for Hodgkin lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 19(12): 1740–1744.
- Josting A., Muller H., Borchmann P. et al. (2010) Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 28(34): 5074–5080.
- Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M. et al. (2003) Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.*, 14: 123–130.

- El-Galaly T., Mylam K., Brown P. et al. (2012) Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica*, 97: 931–936.
- Dann E.J., Berkahn L., Mashiah T. et al. (2013) Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. *Br. J. Haematol.*, 164(5): 694–700.
- Lee A., Zuckerman D., Van den Abbeele A. et al. (2010) Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission. *Cancer*, 116: 3835–3842.
- Hayden J.A., van der Windt D.A., Cartwright J.L. et al. (2013) Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann. Intern. Med.*, 158(4): 280–286.
- Deville W.L., Buntinx F., Bouter L.M. (2002) Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med. Res. Methodol.*, 2: 9.
- Adams H.J., Nievelstein R.A., Kwee T.C. (2015) Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Haematol.*, 170(3): 356–366.
- Smeltzer J., Cashen A., Zhang Q. et al. (2011) Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 17: 1646–1652.
- Moskowitz A., Yahalom J., Kewalramani T. et al. (2010) Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 116: 4934–4937.
- Jabbour E., Hosing C., Ayers G. et al. (2007) Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 109: 2481–2489.
- Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. et al. (2012) Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-crossresistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*, 119(7): 1665–1670.
- Castagna L., Bramanti S., Balzarotti M. et al. (2009) Predictive value of early ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *Br. J. Haematol.*, 145(3): 369–372.
- Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. (2012) Results of a pivotal phase II study of Brentuximab Vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 30(18): 2183–2189.
- Brentuximab Vedotin (SGN-35) in transplant eligible patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01508312>).
- Svoboda J., Andreadis C., Elstrom R. et al. (2006) Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 38: 211–216.
- Mocikova H., Pytlík R., Markova J. et al. (2011) Pretransplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 52: 1668–1674.
- Sucak G., Özkurt Z., Suyani E. et al. (2011) Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann. Hematol.*, 90: 1329–1336.
- Lambert J., Bomanji J., Peggs K. et al. (2010) Prognostic role of PET scanning before and after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Blood*, 115: 2763–2768.
- Lazaryan A., Burns L., Cao Q. et al. (2015) FDG-PET Interpreted By Deauville Criteria Prior to Allogeneic Transplantation Predicts Outcomes in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 21: S86–S87.
- Reyal Y., Kayani I., Chakraverty R. et al. (2014) Pretransplantation FDG-PET predicts early but not late survival outcomes following allogeneic transplantation in chemo-sensitive Hodgkin lymphoma. *Blood*, 124: 1225.
- Kahraman D., Theurich S., Rothe A. et al. (2013) 18-F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 55(4): 811–816.
- Devillier R., Coso D., Castagna L. et al. (2012) Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica*, 97(7): 1073–1079.
- Moskowitz A., Schöder H., Yahalom J. et al. (2015) PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol.*, 16: 284–292.
- Juweid M.E., Stroobants S., Hoekstra O.S. et al. (2007) Use of positron emission tomography for response assessment of Hodgkin lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 25(5): 571–578.
- Dann E.J., Bar-Shalom R., Tamir A. et al. (2010) A functional dynamic scoring model to elucidate the significance of post-induction interim fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings in patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 95(7): 1198–1206.
- Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. et al. (2003) [18F]FDG PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does [18F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 30(5): 682–688.
- Jauhari S., Pryma D.A., Nasta S.D. (2015) The role of PET/CT in the evaluation and management of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann. Hematol. Oncol.*, 2(6): 2375–2395.
- Gallamini A., Kostakoglu L. (2012) Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood*, 120: 4913–4920.

Роль ПЭТ у пацієнтів з рефрактерною та рецидивною лімфомою Ходжкіна

I.A. Крячок, I.B. Титоренко

Національний інститут раку, Київ

Резюме. ПЕТ/КТ — інноваційний метод, який об'єднав можливості радіології і сучасних комп'ютерних технологій, його давно включено в стандарти діагностики і терапії лімфому

Ходжкіна. У статті представлено рекомендації з використання цього методу при терапії рецидивних та рефрактерних форм лімфоми Ходжкіна.

Ключові слова: лімфома Ходжкіна; рефрактерна форма; рецидив; позитронно-емісійна томографія.

The role of PET in patients with relapse and refractory of Hodgkin's lymphoma

I.A. Kryachok, I.B. Titorenko

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. PET/CT is an innovative method that combines the capabilities of radiology and modern computer technology, a method that has been included in the standards for the diagnosis and therapy of Hodgkin's lymphoma. This article provides guidance

on the use of this method in the treatment of relapse and refractory forms of Hodgkin's lymphoma.

Key words: Hodgkin's lymphoma; refractory form; relapse; positron emission tomography.

Адрес:

*Титоренко Ирина Борисовна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: irynatyorenko@gmail.com*

Correspondence:

*Titorenko Iryna
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
E-mail: irynatyorenko@gmail.com*