

ПЕРВИЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА. РОЛЬ ПОЗИТРОННО- ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ



60

Я.А. Степанишина, И.А. Крячок,
И.А. Тигоренко, Е.С. Филоненко,
А.В. Мартыничик, А.П. Невдах

Адрес:

Степанишина Яна Анатольевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
E-mail: yankastep@yandex.ua

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография.

В данной статье представлен обзор литературы, отражающий перспективы и проблемы использования позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии в процессе лечения пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой. Представлены доказательства клинической ценности данного метода визуализации, которые потенциально могут изменить тактику лечения и влиять на результат терапии в целом, а также существующие проблемы, связанные с вопросами интерпретации полученных данных.

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВЛ) впервые описана американским ученым А.К. Lichtenstein в 1980 г. [13]. Это экстранодальная В-клеточная лимфома, которая происходит из В-лимфоцитов тимуса и имеет уникальный гистогенез [3, 9, 13, 20, 21, 23]. ПМВЛ составляет около 5–8% всех агрессивных и 2–3% всех неходжкинских лимфом [1, 4, 18]. Только с 2001 г. в классификации Всемирной организации здравоохранения ПМВЛ выделена как отдельная нозологическая форма [24]. Клинически заболевание часто характеризуется наличием большой опухоловой массы в переднем средостении, быстрым прогрессированием, локальным распространением, что обуславливает характерную клиническую картину патологического процесса (синдром сдавления верхней полой вены, одышка, кашель). ПМВЛ чаще болеют молодые женщины, средний возраст пациентов составляет 30–35 лет [4, 9, 10]. Результаты лечения первичных пациентов с ПМВЛ заметно лучше по сравнению с больными с другими типами диффузной В-крупноклеточной лимфомы, а именно из активированных В-клеток (ABC-тип) и терминального центра (GCB-тип) [17, 20]. Однако при развитии рецидива данный вариант неходжкинской лимфомы ведет себя гораздо агрессивней, и результаты «salvage»-терапии крайне неутешительны [11]. Для рецидива заболевания характерны преимущественно экстранодальные поражения (печень, центральная нервная система, почки, костный мозг) [2, 10]. Раннее прогрессирование болезни отмечают у 15–20% пациентов [19]. Таким образом, существует необходимость разработки риск-стратифицированного подхода для выделения пациентов с неблагоприятным прогнозом. На сегодня фокус внимания направлен на данные радиологических

методов визуализации (как исходных, так и после окончания терапии). Наиболее информативным и современным, а также объединяющим возможности обычной компьютерной томографии (КТ) и радионуклидного метода исследования, является позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ-КТ) [6]. Метод ПЭТ-КТ активно развивается и все шире используется при лимфоме Ходжкина, реже — при диффузной В-крупноклеточной лимфоме [12]. ПМВЛ принято считать ¹⁸F-FDG-чувствительной лимфомой [26]. Как известно, опухоловая масса, кроме опухолового, содержит также воспалительный и фиброзный компоненты [18]. Следовательно, выполнение только КТ ограничивает наши возможности в оценке резидуальной опухоли, которая часто присутствует после завершения химиотерапии, особенно в случаях с большой опухоловой массой исходно [12]. А проведение только ПЭТ не дает возможности оценить ответ по критериям Cheson. Но на сегодня интересы ученых расширились далеко за рамки простой интерпретации результата как такового. Ныне активно изучают роль ПЭТ-КТ как прогностически значимого метода исследования.

Оценка данных ПЭТ-КТ осуществляется согласно 5-бальной шкале Deauville и Международному гармонизированному протоколу (International Harmonized Protocol — IHP) [5].

В данной статье приводятся исследования, посвященные роли ПЭТ-КТ непосредственно при ПМВЛ.

Американские ученые из Мемориального онкологического центра им. Слоуна — Кеттеринга (Memorial Sloan — Kettering Cancer) в 2010 г. опубликовали данные ретроспективного исследования, в котором 54 пациента получали полдихимиотерапию (ПХТ) по схеме R-СНОР в сочетании

с ифосфамидом, карбоплатином и этопозидом (R-CHOP + ICE) без консолидирующей лучевой терапии (ЛТ) на зону средостения. В результате общая (ОВ) и 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с отрицательным результатом ПЭТ-КТ после завершения ПХТ составила 88 и 78% соответственно. Примечательно, что почти у половины этих пациентов результаты промежуточного ПЭТ-КТ были положительными, но это никак не было связано с прогнозом развития заболевания [16]. Изучали также прогностическую ценность параметра SUVmax (стандартизованная величина накопления радиофармпрепарата — РФП) до начала лечения и при промежуточном исследовании, однако исследователи показали отсутствие таковой.

Ученые из Онкологического агентства Британской Колумбии (British Columbia Cancer Agency) проанализировали результаты лечения 96 пациентов, которые получали ПХТ по схеме R-CHOP. По окончании ПХТ в случае отрицательного результата ПЭТ-КТ больных наблюдали, ЛТ рутинно не назначали. В итоге не получено статистически значимой разницы в выживаемости пациентов с ПЭТ-отрицательным и ПЭТ-положительным результатом. В конечном итоге полученные данные стали основанием для предположения, что ПЭТ-контролируемый подход к назначению ЛТ может снизить необходимость ее применения у пациентов, которые получали режим R-CHOP [22].

Очень активно ПМВЛ исследует Международная группа по изучению экстра nodальных лимфом (International Extranodal Lymphoma Study Group — IELSG). Именно ей принадлежат самые интересные открытия относительно стратегии лечения по поводу ПМВЛ. В 2012 г. на съезде Американской ассоциации гематологов (American Society of Hematology — ASH) представлены данные исследования IELSG-26 [15]. Целью этой работы было проспективно определить клиническую значимость ПЭТ-КТ у пациентов с ПМВЛ, получавших ритуксимаб- и антрациклинсодержащие режимы иммунохимиотерапии. Исследование проводилось в сотрудничестве с итальянским обществом по изучению лимфом и Британским исследовательским институтом рака. Пока это самое большое законченное проспективное исследование, касающееся ПМВЛ. В исследовании приняли участие 25 клиник в 5 европейских странах. С 2007 по 2010 г. включено 125 пациентов с впервые диагностированной ПМВЛ.

Все пациенты после стандартной процедуры стадирования получали различные режимы ПХТ в комбинации с ритуксимабом. Метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и блеомицин (MACOP-B) применяли у 71 пациента, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, пред-

низолон (VACOP-B) — у 34 участников и стандартные CHOP-21 или CHOP-14, в том числе с интенсифицированными дозами, — у 20 больных. Консолидирующую ЛТ назначали в соответствии с локальными протоколами в суммарной очаговой дозе 30–42 Гр. ПЭТ-КТ проводили всем пациентам при установлении диагноза, по завершении ПХТ (через 3–4 нед), а также не ранее чем через 2 мес после ЛТ. Полный метаболический ответ (ПМО) устанавливали в соответствии с рекомендациями IHR, а именно — в случаях, когда результат сканирования был полностью отрицателен или резидуальная опухолевая ткань накапливала РФП, но не выше медиастинального кровяного пула (1–2 балла по шкале Deauville). Анализ результатов проводили на основании данных 115 пациентов. Среднее время наблюдения составило 2,9 года (2,5–3,7 года). У 54 пациентов (47%) был достигнут ПМО: у 12 (10%) больных результат сканирования был полностью отрицателен (1 балл по шкале Deauville), у 42 (37%) пациентов сохранялось накопление ¹⁸F-FDG, но не выше медиастинального кровяного пула (2 балла по шкале Deauville). У оставшихся 61 (53%) пациента ПМО достичь не удалось: остаточное накопление выше медиастинального, но ниже пула печени зафиксировано у 27 (23%), незначительно выше пула печени — у 24 (21%) и значительно превышавшее — у 10 (9%) участников исследования. Авторами сделаны следующие выводы: ПМО прогностически достоверно повышает показатель ВБП (98% против 82%) и ОВ (100% против 91%). Пациенты, у которых накопление РФП было выше медиастинального, но ниже пула печени (3 балла), имели тоже отличные результаты лечения без признаков прогрессирования заболевания. Использование уровня накопления РФП, равного пулу печени, как критического, эффективнее помогает разграничить прогностически более и менее благоприятные группы, поскольку 5-летняя ВБП достоверно выше у пациентов с 1–3 баллами по шкале Deauville по сравнению с 4,5 балла и составляет 99% против 68% соответственно. Хороший результат лечения пациентов, достигших традиционного (1–2 балла по Deauville) ПМО, позволил предположить, что количество больных, требующих проведения ЛТ, можно ощутимо сократить без ущерба для отдаленных результатов лечения. Однако сами же исследователи подчеркивают, что количество пациентов, не получивших ЛТ, слишком мало для надежных выводов в данном исследовании, и существует необходимость в перспективных исследованиях для подтверждения данного факта.

В рамках этого же исследования изучали прогностическую роль исходных количественных параметров ПЭТ-КТ (стандартизованная величина накопления — SUVmax, общий метаболический объем опухоли — MTV и общий гликолиз

опухоли — TLG). Высокий риск прогрессирования ассоциировался с повышенными показателями MTV и TLG при установлении диагноза, с SUVmax такой связи не прослежено. ОВ во всех случаях коррелировала или с высоким MTV, или с TLG, но не с SUVmax. И только TLG достоверно имел прогностическое влияние на оба показателя выживаемости: у пациентов с низким уровнем TLG достоверно выше была и ОВ, и ВБП (100% против 80% и 99% против 64% соответственно; $p < 0,0001$).

Следующим шагом IELSG на пути к выяснению роли ЛТ при лечении пациентов с ПМВЛ стало исследование IELSG-37. Ключевая роль в нем отводится опять же данным ПЭТ-КТ. Целью исследования было объявлено определение возможности избежания ЛТ у пациентов с ПЭТ-отрицательным результатом, получавших ритуксимабсодержащие режимы ПХТ. На основании выводов исследования IELSG-26 отрицательный результат ПЭТ распространяется на 3 балла по Deauville. Исследование стартовало в 2012 г. и продолжается в настоящее время. Дизайн исследования предусматривает обязательное инициальное ПЭТ-КТ-обследование. Пациенты получают ритуксимаб- и антрациклинсодержащие режимы (R-VACOP, R-MACOP, R-EPOCH, R-CHOP), схема ПХТ зависит от локальных протоколов каждой страны. По завершении 6 курсов проводится контрольное ПЭТ-КТ-исследование. Пациентов, достигших ПМО, рандомизируют в 2 группы: наблюдения и ЛТ на зону средостения (суммарная очаговая доза 30 Гр). Исследование продолжается, на данный момент включено >200 пациентов из 8 стран. Украина в числе наиболее активных стран-участников в этом протоколе (21 пациент с впервые выявленной ПМВЛ уже завершил лечебную программу).

Еще одно исследование, посвященное роли ПЭТ-КТ при данном варианте неходжкинской лимфомы, проведено в Греции. T.P. Vassilakopoulos и соавторы в этом году ретроспективно проанализировали результаты лечения пациентов, которые продемонстрировали чувствительность к режиму ПХТ R-CHOP [25]. Участникам по окончании ПХТ проводили ПЭТ-сканирование. Из 147 исследуемых 41 (28%) пациент исключен на основании инструментально подтвержденного прогрессирования или стабилизации заболевания. Оценку результатов проводили в соответствии с рекомендациями IHR и критериями Deauville. У 43 (41%) из 106 пациентов выявлено патологическое накопление РФП, у остальных 63 (59%) результат трактован как ПЭТ-отрицательный. Из них половина (32 пациента) получали консолидирующую ЛТ. В группе участников, достигших ПЭТ-положительных результатов, 38 (88%) получили ЛТ. Трехлетняя ВБП в группе пациентов с негативными результатами ПЭТ значительно превышала

такую в группе с позитивными исходами ПЭТ и составила 95% против 74% соответственно. В выводах исследователи подчеркивают прогностическую значимость ПЭТ и поддерживают гипотезу возможности исключения ЛТ у части пациентов, получивших ПЭТ-отрицательные результаты.

Ученый медиалинского центра в Питтсбурге (США) К. Lontos ответил на эту публикацию в достаточно критичной форме [14]. Первое замечание касалось способа идентификации пролонгации заболевания исключенного из исследования 41 пациента. Кроме того, он отметил отсутствие пояснения метода определения «ответивших» на терапию R-СНОР пациентов (Имела ли место КТ, поскольку в статье автор указывает только выполнение ПЭТ? Сколько пациентов имели полный ответ и полный ответ неподтвержденный согласно стандартным критериям?). Еще одно критическое высказывание относилось ко времени от последнего цикла ПХТ до контрольного ПЭТ-КТ. В статье автор указывает медиану этого времени — 35 дней, которая не зависит от максимального и минимального периода, прошедшего с момента завершения ПХТ. А в этом случае важно соблюсти интервал — не ранее 3 нед и не позднее 8 нед [15], в противном случае интерпретация результатов может быть сомнительна. Вопросы этики критик также не оставил без внимания. К. Lontos высказал мнение относительно ведения пациентов с ПЭТ-положительными результатами, приведя в пример исследование К. Dunleavy, в котором большинство участников, достигших положительных результатов ПЭТ, подлежали интенсивному наблюдению (им повторно проводили ПЭТ-КТ с 6-недельным интервалом), и в конечном счете результат был признан ложноположительным [7]. В исследовании Т.Р. Vassilakopoulos этот подход не был использован, а 2 (5%) из 43 пациентов с положительными результатами ПЭТ не получили ЛТ и тем не менее оставались в полной ремиссии, вероятно, потому, что эта подгруппа пациентов получала ЛТ без реального улучшения исходов лечения. Вне всяких сомнений, некорректно буквально сравнивать исследования, в которых при-

меняли различные режимы ПХТ (R-СНОР и R-ЕРОСН), однако стратегия ожидания эволюции ПЭТ-КТ в перспективе может избавить пациентов от нежелательных побочных эффектов ЛТ. Таковым было окончание отзыва К. Lontos на исследование Т.Р. Vassilakopoulos.

В публикации итальянских авторов 2013 г. проведен анализ роли консолидирующей ЛТ у 35 пациентов с ПМВЛ с метаболически активной резидуальной опухолью [8]. Около 50% больных с ПМВЛ имели остаточное накопление РФП после завершения ритуксимабсодержащей ПХТ. С помощью назначения ЛТ у 85% из них был достигнут полный ответ. Исключение составили больные с результатом накопления РФП на уровне 5 баллов по шкале Deauville. Такие пациенты имели высокий риск развития рецидива и смерти.

Таким образом, ПЭТ-КТ — достаточно чувствительный информативный и перспективный метод исследования, лежащий в основе тенденции изменения тактики терапии при лимфомах, в частности при ПМВЛ, направленной на снижение токсичности терапии в целом. В то же время интерпретация данных этого исследования и прогностическая их ценность требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Barth T, Lelithäuser F, Joos S. et al. (2002) Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma: where do we stand? *Lancet Oncol*, 3(4): 229–234.
- Bishop P, Wilson W, Pearson D. et al. (1999) CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol*, 17(8): 2479–2485.
- Botel E, Johnson P. (2007) Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematol. Oncol*, 25(4): 157–163.
- Cazals-Hatem D, Lepage E, Briot P. et al. (1996) Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas. a GELA («Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte») study. *Am. J. Surg. Pathol*, 20(7): 877–888.
- Cheson B., Pfistner B., Juweid M. et al. (2007) International harmonization project on lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol*, 25(5): 579–586.
- Cheson B.D. (2011) Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J. Clin. Oncol*, 29(14): 1844–1854.
- Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L. et al. (2013) Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med*, 368(15): 1408–1416.
- Filippi A., Piva C., Glunza F. et al. (2013) Radiation therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma with positron emission tomography positivity after rituximab chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 87(2): 311–316.

- Gautard P, Harris N., Pileri S. et al. (2008) Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: Swerdlow S., Campo E., Harris N.L., et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC: 250–253.
- Johnson P.W., Davies A.J. (2008) Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2008: 349–358.
- Kuruvilla J., Pillile M., Tsang R. et al. (2008) Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 49: 1329–1336.
- Larson S., Erdi Y., Akhurst T. et al. (1999) Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging: the visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin. Positron Imaging*, 2(3): 159–171.
- Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R. et al. (1980) Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am. J. Med*, 68(4): 509–514.
- Lontos K. (2016) *Leukemia*. 1 advance online publication, 17 May 2016; doi:10.1038/leu.2016.103.
- Mantelli M., Cariani L., Zuoca E. et al. (2014) ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26. *J. Clin. Oncol*, 32(17): 1769–1775.
- Moskowitz C.H. (2012) Interim PET-CT in the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2012: 397–401.
- Petković I. (2015) Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma — an overview. *Contemp Oncol (Pozn)*, 19(6): 428–435.
- Pileri S.A., Zirzani P.L., Gaidano G. et al. (2003) International Extranodal Lymphoma Study Group. Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 44(Suppl 3): 21–26.
- Rieger M., Osterborg A., Pettingell R. et al. (2011) MabThera International Trial (MInT). Group Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the MabThera International Trial Group study. *Ann. Oncol*, 22(3): 664–670.
- Rosenwald A., Wright G., Leroy K. et al. (2003) Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J. Exp. Med*, 193(6): 851–862.
- Savage K.J., Monti S., Kutok J.L. et al. (2003) The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 102(12): 3871–3879.
- Savage K.J., Yenson P.R., Shenker T. et al. (2012) The outcome of primary mediastinal large B cell lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP treatment era. *ASH Annual Meet Abstr*, 120(21): 303.
- Steidl C., Gascoyne R.D. (2011) The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*, 118(10): 2659–2669.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (2008) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon: France: IARC, 117(19): 5019–5032.
- Vassilakopoulos T.P., Pangalis G.A., Chatzigeorgiou S. et al. (2016) PET/CT in primary mediastinal large B-cell lymphoma responding to rituximab-CHOP: An analysis of 106 patients regarding prognostic significance and implications for subsequent radiotherapy. *Leukemia*, 30: 238–242.
- Zirzani P.L., Tani M., Trisolini R. et al. (2007) Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica*, 92: 771–777.

Первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома. Роль позитронно-емісійної томографії

Я.А. Степанішина, І.А. Крлячок, І.А. Титоренко, К.С. Філоненко, А.В. Мартинчик, А.П. Невдах

Національний інститут раку, Київ

Резюме. У статті представлено огляд літератури, що відображає перспективи і проблеми при проведенні позитронно-емісійної томографії/комп'ютерної томографії в процесі лікування пацієнтів із первинною медіастинальною В-великоклітинною лімфомою. Наведено докази клінічної цінності цього методу візуалізації, які потенційно можуть змінити тактику лікування і впливати на результат терапії в цілому, а також наявні проблеми, пов'язані з питаннями трактування отриманих даних.

Ключові слова: первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома, позитронно-емісійна томографія, комп'ютерна томографія.

Primary mediastinal large B-cell lymphoma. The role of positron emission tomography

I.A. Stepanishyna, I.A. Kriachok, I.B. Tytorenko, K.S. Filonenko, A.V. Martynchuk, A.P. Nevдах

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. This review reflects the prospects and problems of positron emission tomography/computed tomography in the treatment of patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. The evidence of the clinical utility of this imaging technique is presented here that could potentially change the treatment strategy and impact on the treatments outcome, as well as the existing problems related to the data interpretation.

Key words: primary mediastinal B-large cell lymphoma, positron emission tomography, computed tomography.