

Информативность диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией при фолликулярной лимфоме

Е.С. Нестерова, Г.А. Язык, Н.С. Лутик, С.К. Кравченко, А.Б. Судариков, И.В. Красильникова, Э.Г. Гемджян, А.М. Ковригина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучение возможностей диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела – МРТ-ДВИ-ВТ (в сравнении с позитронно-эмиссионной томографией с компьютерной томографией – ПЭТ/КТ) в оценке объема и распространенности опухоли, а также определении поражения костного мозга (при различных цитологических типах) при диагностике и стадировании заболевания у больных фолликулярной лимфомой (ФЛ).

Материалы и методы. В проспективное сравнительное поисковое исследование включены 15 пациентов (медиана возраста 53 года) с впервые диагностированной ФЛ. Противоопухольевую химиотерапию пациенты ранее не получали. После установления диагноза все пациенты обследованы методами ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ-ВТ, им также выполнено исследование костного мозга (гистологическое исследование, определение В-клеточной клональности в пунктате костного мозга методом полимеразной цепной реакции). Методом МРТ-ДВИ-ВТ у каждого пациента оценена распространенность опухолевого поражения, подсчитан суммарный объем опухоли, выполнена детекция поражения костного мозга и подсчитан объем костномозгового поражения. Для очагов поражения разной локализации определены и сопоставлены друг с другом (для одних и тех же зон) измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) метода МРТ-ДВИ-ВТ и стандартизированный показатель накопления радиофармпрепарата в тканях (SUV) метода ПЭТ/КТ. Статистический анализ проведен с использованием оценки согласия (с коэффициентом каппа Коэна и асимптотическим тестом) результатов сравниваемых методов.

Результаты. Оценки распространенности опухолевого поражения методами МРТ-ДВИ-ВТ и ПЭТ/КТ совпали. Высокие значения ИКД и SUV отмечались в периферических лимфатических узлах, экстранодальных очагах и bulky, низкие значения – в очагах поражения костного мозга. Все 4 метода успешно определяли поражение костного мозга, однако у метода МРТ-ДВИ-ВТ отмечено сравнительно меньше отрицательных результатов. Самые высокие значения SUV (метод ПЭТ/КТ) и ИКД (метод МРТ-ДВИ-ВТ) отмечались в случаях 3-го цитологического типа ФЛ. Методом МРТ-ДВИ-ВТ у каждого пациента оценена распространенность опухолевого поражения и подсчитан суммарный объем опухоли, выполнена детекция поражения костного мозга и подсчитан объем костномозгового поражения. С помощью МРТ-ДВИ-ВТ удалось измерить отдельно общий объем опухоли (46–2025 см³) и отдельно объем опухолевых конгломератов bulky (25–1358 см³). Метод МРТ-ДВИ-ВТ позволил провести дифференциальную диагностику объема опухолевой ткани (редуцировавшей в результате лечения) и резидуальной (фиброзно-жировой) ткани в остаточных образованиях, который составил в среднем 21% от исходного объема. Предикторами плохого противоопухольевого ответа оказались максимальные значения SUV (более 14,0) и минимальные значения ИКД ($0,5 \times 10^{-3}$ мм²/с) в костномозговых очагах.

Заключение. Метод МРТ-ДВИ-ВТ позволяет получать детализированную визуализацию костномозговых очагов поражения и окружающих мягких тканей как в дебюте ФЛ, так и в процессе мониторинга эффективности полихимиотерапии; позволяет раздельно оценивать объем истинной опухолевой ткани и остаточного образования. Случаи 3-го цитологического типа ФЛ вычлняются благодаря низким значениям ИКД (и высоким значениям SUV) в опухолевой ткани. Костномозговые очаги поражения ФЛ также имеют более низкие значения ИКД. Предикторами плохого противоопухольевого ответа оказались высокие (от 14,0 и более) значения SUV в опухоли (и особенно в bulky) и низкие (около $0,5 \times 10^{-3}$ мм²/с) значения ИКД костномозговых очагов. Методы ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ-ВТ показали себя как надежные диагностические инструменты для установления стадии ФЛ и детекции поражения костного мозга. МРТ-ДВИ-ВТ при ФЛ является информативным диагностическим методом первой линии, позволяющим проводить регулярный мониторинг заболевания и обеспечивать раннее выявление очагов рецидивирования и прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела, позитронно-эмиссионная томография, поражение костного мозга.

Для цитирования: Нестерова Е.С., Язык Г.А., Лутик Н.С. и др. Информативность диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией при фолликулярной лимфоме. Терапевтический архив. 2020; 92 (7): 55–62. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000774

Informativeness of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography with computed tomography in follicular lymphoma

E.S. Nesterova, G.A. Yatsyk, N.S. Lutsik, S.K. Kravchenko, A.B. Sudarikov, I.V. Krasil'nikova, E.G. Gemdzhian, A.M. Kovrigina

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Aim. This study conducted the possibilities of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the whole body – diffusion WB-MRI (in comparison with positron emission tomography with computed tomography – PET/CT) in assessing the volume and prevalence of the tumor, as well as determining bone marrow (BM) damage (for various cytological types) in the diagnosis and staging of the disease in patients with FL.

Materials and methods. A prospective comparative search study included 15 patients (4 men and 11 women, with a median age of 53 years) with newly diagnosed FL. Patients have not received antitumor chemotherapy previously. After the diagnosis was established, all patients (with the blindness of both the cases themselves and some specialists regarding the results of other specialists) were examined by PET/CT and diffusion WB-MRI, after which a BM examination was performed (histological examination and determination of B-cell clonality in BM puncture by PCR). Using the diffusion WB-MRI method, the prevalence of tumor lesion (nodal and extranodal foci) in each patient was estimated, and the total tumor volume was calculated, BM lesion was detected, and BM lesion volume was calculated. For lesions of

different localization, the measured diffusion coefficient (DC) of the diffusion WB-MRI and the standardized rate of accumulation of the radiopharmaceutical in tissues (SUV) of the PET/CT method were determined and compared with each other (for the same areas). Statistical analysis was performed using the estimate of agreement (by Cohen's kappa coefficient and asymptotic test) of the results of the compared methods.

Results. Estimates of the prevalence of tumor damage (lymph nodes and extranodal foci) using the diffusion WB-MRI and PET/CT methods were the same. High DC and SUV were observed in the peripheral lymph nodes, extranodal foci and bulky, low DC and SUV – in the foci of BM. All 4 methods successfully determined BM damage, however, the diffusion WB-MRI had comparatively less negative results. The highest values of SUV and CD were noted in cases of the 3 grade of FL. Using the diffusion WB-MRI method, the prevalence of tumor lesion was assessed in each patient (nodal and extranodal foci were detected) and the total tumor volume was calculated, BM lesion detection was performed, and the volume of BM lesion was calculated. It is important to note that with the help of diffusion WB-MRI, it was possible to measure separately the total tumor volume (46–2025 cm³) and separately the volume of bulky (25–1358 cm³). The diffusion WB-MRI allowed us to differentiate the volume of tumor tissue (reduced as a result of treatment) and residual (fibrous-adipose) tissue in residual formations (which averaged 21% of the initial volume). The predictors of a poor antitumor response were the maximum SUV values (more than 14.0) and the minimum DC values (0.5×10⁻³ mm²/s) in the BM foci.

Conclusion. The diffusion WB-MRI allows for detailed visualization of BM lesions and surrounding soft tissues both in the debut of the FL and in the process of tracking the effectiveness of chemotherapy, which makes it possible to use it along with PET/CT. Diffusion WB-MRI allows to separately evaluate the volume of true tumor tissue and residual tissue. Cases of the 3 grade of FL (including the transformation of FL into diffuse B-large cell lymphoma) are isolated due to low DC values (and high SUV values) in the tumor tissue. BM foci of FL lesion also have (in comparison with nodal and extranodal foci) lower DC values. The predictors of a poor antitumor response were high (from 14.0 or more) SUV values in the tumor (and especially in bulky), and low (about 0.5×10³ mm²/s) DC values of BM foci. The PET/CT and diffusion WB-MRI have proven to be reliable diagnostic tools for establishing the stage of FL and detecting BM damage. Diffusion WB-MRI for FL is an informative first-line diagnostic method that allows regular monitoring of the disease and early detection of foci of relapse and disease progression.

Keywords: follicular lymphoma, diffusion WB-MRI, PET, bone marrow.

For citation: Nesterova E.S., Yatsyk G.A., Lutsik N.S., et al. Informativeness of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography with computed tomography in follicular lymphoma. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (7): 55–62. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000774

ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МРТ-ДВИ-ВТ – магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным изображением всего тела

ПХТ – полихимиотерапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/КТ

РФ – радиофармпрепарат

ФДГ – фтор-2-дезоксид-глюкоза

ФЛ – фолликулярная лимфома

FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) – международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы

SUV (standardized uptake value) – показатель накопления радиофармпрепарата в тканях

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является В-клеточной опухолью, характеризующейся (в большинстве случаев) генерализованным поражением органов лимфатической системы и индолентным клиническим течением. Определение стадии опухолевого заболевания является важнейшим диагностическим этапом, определяющим противоопухолевую терапию. Стадирование лимфатических опухолей при ФЛ производится по системе Ann Arbor, основанной на оценке числа вовлеченных в опухолевый процесс зон, а модификация Cotswolds определяет (в качестве дополнительного про-

гностического фактора) объем опухолевого поражения. Для исходной оценки опухолевой массы и последующего мониторинга результатов лечения рассчитывается сумма произведений перпендикулярных размеров 6 наиболее крупных очагов в различных областях поражения [1]. Более точную информацию о распространенности опухолевого процесса предоставляет такой показатель, как суммарный объем опухоли, но в рутинной клинической практике в связи с техническими сложностями и трудностями в расчетах он обычно не используется.

Определение зон опухолевого поражения и оценка опухолевой нагрузки возможны с применением различных методов визуализации: компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии с КТ (ПЭТ/КТ). Согласно рекомендациям, принятым на экспертном совете российских и международных экспертов [1], КТ и ПЭТ/КТ с использованием радиофармпрепарата (РФП) фтор-2-дезоксид-глюкозы (ФДГ) – основные методы визуализации при диагностике и стадировании лимфом. ПЭТ/КТ по сравнению с КТ более информативный метод, позволяющий выявлять нодальные и экстранодальные очаги, а также оценивать метаболическую активность опухолевой ткани. Диагностическая точность ПЭТ/КТ с ФДГ за-

Сведения об авторах:

Яцьк Галина Александровна – к.м.н., зав. отд-нием магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0001-8589-6122

Луцк Наталья Сергеевна – врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0002-7556-2054

Кравченко Сергей Кириллович – к.м.н., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0002-1269-1449

Судариков Андрей Борисович – д.б.н., зав. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Красильникова Инна Владимировна – врач-ординатор отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0002-0399-4309

Гемджян Эдуард Георгиевич – с.н.с. лаб. биостатистики. ORCID: 0000-0002-8357-977x

Ковригина Алла Михайловна – д.б.н., зав. патологоанатомическим отд-нием. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Контактная информация:

Нестерова Екатерина Сергеевна – к.м.н., науч. сотр., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с дневным и круглосуточным стационаром. Тел.: +7(910)429-62-26; e-mail: nest.ek@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6035-9547

висит от чувствительности опухолевых клеток к ФДГ (проявляющейся степенью накопления ФДГ опухолевыми клетками). Метод ПЭТ/КТ с ФДГ высокоинформативен в диагностике лимфомы Ходжкина, агрессивных неходжкинских лимфом и ФЛ [2]. При множественной миеломе ПЭТ/КТ столь же информативна, как и МРТ всего тела [3]. В диагностике MALT-лимфом и хронического лимфолейкоза [4] диагностическая точность ПЭТ/КТ недостаточно стабильна.

Наряду с неоспоримыми достоинствами методы КТ и ПЭТ/КТ имеют ряд недостатков: высокая лучевая нагрузка, риск развития осложнений при введении РФП (аллергические реакции, нефрогенный системный фиброз при хронической почечной недостаточности у больных множественной миеломой и другими гемобластозами), необходимость длительной подготовки (связанной с введением РФП). Перечисленных недостатков лишен метод МРТ, но у него есть свои: противопоказан пациентам с имплантированными металлическими конструкциями (из большинства сплавов) и устройствами жизнеобеспечения, РФП (гадолиний, оксид железа) могут откладываться в органах и тканях (например, в головном мозге, коже, костях). Поиск эффективных и одновременно удобных методов визуализации лимфатических опухолей [5–7], включая ФЛ, продолжается [8–13]. Одним из таких методов является МРТ с диффузионно-взвешенным изображением всего тела (МРТ-ДВИ-ВТ).

Метод МРТ-ДВИ-ВТ – вариант метода МРТ, позволяющий обнаруживать опухолевые изменения за счет анализа диффузии внутриклеточных молекул воды. Оценка диффузии молекул воды осуществляется с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [14]. В опухолевой ткани происходит уменьшение интерстициального внеклеточного пространства вследствие увеличения (набухания) клеток (увеличиваются плотность их мембран и внутриклеточный объем). Эти изменения приводят к снижению значений ИКД [15]. Последующий лизис (некроз) клеток ведет к разрежению опухолевой ткани и, соответственно, увеличению внеклеточного пространства и воды в нем, что отражается повышением значений ИКД. Важно отметить, что МРТ-ДВИ-ВТ позволяет выявлять очаги патологического изменения в структурах, размеры которых еще не изменены. Поскольку МРТ-ДВИ-ВТ производится одним и тем же сканером без перекладывания пациента, снижается вероятность несовпадения срезов анатомической и функциональной серий и определяется распространенность опухолевого процесса без введения контрастного вещества.

В течение последних 10 лет ведутся исследования по оценке клинического применения МРТ-ДВИ-ВТ в диагностике гемобластозов. Опубликованы работы, касающиеся опыта применения данного метода визуализации при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, лимфоме Ходжкина, MALT-лимфоме, хроническом лимфолейкозе, множественной миеломе [5–7]. В ряде сравнительных исследований по неходжкинским лимфомам показано, что совпадение информативности МРТ-ДВИ-ВТ и ПЭТ/КТ в оценке объема опухолевого поражения составляет от 90 до 94% [16, 17]. При лимфомах, обладающих переменной чувствительностью к ФДГ (например, MALT-лимфома и лимфома из малых лимфоцитов), МРТ-ДВИ-ВТ рекомендуется как наиболее информативный метод исследования [17].

По результатам ряда исследований точность МРТ-ДВИ-ВТ при оценке объема опухолевого поражения при ФЛ превышает 95% [8, 9, 15]. Поскольку инфильтрация костного мозга наблюдается у большинства (около 80%) больных ФЛ [18–21], проведение трепанобиопсии костного мозга (с

последующим его гистологическим изучением) при ФЛ обязательно. В настоящее время эффективность МРТ-ДВИ-ВТ в выявлении специфического поражения костного мозга (даже при минимальной его вовлеченности) при ФЛ доказана [8, 9, 15, 22]. В то же время информативность данного метода исследования при различных цитологических типах ФЛ ранее не оценивалась.

Цель исследования – изучение возможностей метода МРТ-ДВИ-ВТ в оценке объема и распространенности опухоли, а также определения поражения костного мозга (при различных цитологических типах заболевания) у пациентов с ФЛ.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное поисковое исследование, проведенное с октября 2018 по январь 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, включены 15 пациентов (4 мужчины и 11 женщин) с медианой возраста 53 года с впервые диагностированной ФЛ. Диагноз ФЛ установлен по общепринятым критериям [23–25], противоопухолевую химиотерапию пациенты ранее не получали.

Общая характеристика обследованных больных

В соответствии с критериями Ann Arbor все обследованные пациенты имели распространенную стадию заболевания (стадия IV) ФЛ. У 12 из 15 пациентов выявлены экстранодальные очаги опухолевого поражения различной локализации. У 7 из 15 обследованных опухоль имела значительные размеры (конгломерат лимфатических узлов более 6 см, bulky) и сочеталась с экстранодальным поражением (6 из 7 больных). У большинства пациентов (11 из 15) диагностирован 1–2-й цитологический тип ФЛ, в 4 (из 15) случаях – 3-й тип (2 случая – 3А тип с участками 2-го типа, 2 случая – 3В тип). Распределение по характеру опухолевого роста оказалось следующим: в 8 случаях диагностирован нодулярный характер роста, в 6 – нодулярно-диффузный и в 1 – диффузный. Имели высокий (3–5 баллов) индекс FLIPI (международный прогностический индекс ФЛ) 10 (из 15) больных (табл. 1).

Согласно дизайну исследования после установления диагноза ФЛ всем пациентам проведены с соблюдением «ослепленности» как самих пациентов, так и специалистов (по одному методу в отношении результатов другого метода) обследования методами ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ-ВТ, а также гистологическое исследование костного мозга (на материале двусторонней трепанобиопсии) и определение В-клеточной клональности в пунктате костного мозга (методом полимеразной цепной реакции – ПЦР).

Методом МРТ-ДВИ-ВТ у каждого пациента оценена распространенность опухолевого поражения (выявлены нодальные и экстранодальные очаги) и подсчитан суммарный объем опухоли, выполнена детекция поражения костного мозга и подсчитан объем костномозгового поражения. Для очагов поражения разной локализации определен ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) метода МРТ-ДВИ-ВТ и сопоставлен со значениями (в тех же зонах) стандартизированного показателя накопления РФП в тканях (SUV) метода ПЭТ/КТ. Для минимизации субъективности в оценке инструментальных данных МРТ-ДВИ-ВТ и ПЭТ/КТ эти данные проанализированы двумя сторонними экспертами-радиологами.

Статистический анализ проведен с использованием оценки согласия (с коэффициентом каппа Коэна и асимптотическим тестом) и многофакторного анализа (логистической регрессии).

Таблица 1. Характеристики обследованных больных ФЛ (стадия IV по Ann Arbor)

№	Bulky	Цитологический тип	Морфологический вариант	Ki-67, %	ЛДГ, Е/л	Экстранодальные очаги	FLIPI
1	Есть	2	2	20	1040	Мягкие ткани, кости	5
2	Нет	2	2	10	1126	Миндалины, желудок, ДПК	3
3	Есть	2	1	15	1078	Кости	4
4	Нет	2	1	50	598	Кости, позвонки	3
5	Есть	2	2	5	387	Нет	3
6	Есть	3В	3	80	1400	Межмышечное образование ягодичной области	4
7	Нет	3А+2	2	60	337	Миндалины, брыжейка тонкой кишки, кости	2
8	Нет	2	1	10	345	Мягкие ткани	1
9	Есть	2	1	10	221	Очаговое поражение селезенки	2
10	Есть	2	1	10	378	Ребро	2
11	Нет	1	1	20	296	Плевра, ребро, позвонки, желудок	4
12	Нет	3А+2	2	30	432	Околоушная железа, дужка позвонка	4
13	Есть	2	2	20	449	Плевра	3
14	Нет	2	1	10	481	Нет	4
15	Нет	3В	1	90	374	Миндалины, язычок	1

Примечание. Морфологический вариант роста опухоли: 1 – нодулярный/фолликулярный, 2 – нодулярно-диффузный, 3 – диффузный; ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Результаты

Распространенность и метаболическая активность опухоли. Сопоставление с цитологическим типом ФЛ

Определение распространенности поражения лимфатических узлов и экстранодальных очагов методами МРТ-ДВИ-ВТ и ПЭТ/КТ совпало: у всех 15 пациентов выявлено генерализованное поражение (что соответствует IV стадии заболевания по системе Ann Arbor), у 7 (из 15) имелись bulky.

При исследовании методом ПЭТ/КТ во всех 15 случаях опухолевые клетки чувствительны к РФП. При 3В типе (2 больных) опухоль имела высокую метаболическую активность: показатель накопления радиофармпрепарата в тканях (SUV) составил 14,0–23,3, во всех остальных случаях не превышал 12,0 (что характерно для индолентных неходжкинских лимфом).

При исследовании методом МРТ-ДВИ-ВТ значения ИКД для 3-го цитологического типа ниже, чем при 1–2-м цитологических типах: 0,5–0,6 против 0,9–1,6 ($\times 10^{-3}$ мм²/с).

Также измерены ИКД и SUV в опухолевых периферических лимфатических узлах, экстранодальных очагах поражения, опухолевых конгломератах внутрибрюшной и забрюшинной локализации, а также в опухолевых очагах костного мозга. Наиболее высокие значения ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) отмечены в периферических лимфатических узлах (1,1), экстранодальных очагах (0,75) и bulky (0,7). ИКД в костномозговых очагах поражения имел в среднем сравнительно низкие значения (0,5–0,6) и не зависел от типа поражения (диффузного или очагового) и цитологического типа ФЛ.

В отличие от значений ИКД высокие значения SUV в равной степени наблюдались как в опухолевых периферических лимфатических узлах, так и в экстранодальных очагах поражения и массивных опухолевых конгломератах. В 6 случаях (протекающих с массивными опухолевыми кон-

гломератами) ИКД имел (в конгломератах) самые высокие значения (6,6–23,0).

Сравнительно низкий SUV (2,5–4,5) отмечался в очагах поражения костного мозга, что, возможно, объясняется меньшим пролиферативным потенциалом опухолевых клеток в костном мозге по сравнению с другими очагами.

Детекция поражения костного мозга

Поражение костного мозга, подтвержденное любым из используемых методов (гистология, методы ПЦР, ПЭТ/КТ, МРТ-ДВИ-ВТ) диагностировано у 11 из 15 больных. Метод МРТ-ДВИ-ВТ выявил поражение костного мозга у 10 (из этих 11 больных), ПЭТ/КТ – у 6, гистологический метод – у 7 и метод определения В-клеточной клональности в пунктате (ПЦР) – у 8 больных (табл. 2). В табл. 2 в строке «Заключение» приводятся (следуя логике врачебного решения учитывать все положительные ответы, чтобы не пропустить ни одного поражения) положительные ответы, полученные по крайней мере одним из сравниваемых методов. (Эти заключительные результаты верифицированы двумя экспертами-радиологами.)

Информативность разных методов по обнаружению поражения костного мозга с заключительными результатами показывает, что данное поражение детектируют все рассмотренные методы, однако информативность гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга составляет в нашем исследовании 73%, молекулярного исследования – 80%, ПЭТ/КТ – 67%, МРТ-ДВИ-ВТ – 93%. Различия объясняются тем, что поражение костного мозга носит очаговый характер и трепанобиопсия выполняется «вслепую». Выявляемые по данным ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ-ВТ очаги костномозгового поражения труднодоступны для морфологической верификации (табл. 2, 3).

Многофакторный анализ (в который включены: цитологический тип ФЛ, характер опухолевого роста, высокие/низкие значения Ki67 и FLIPI, активность лактатдегидрогеназы

Таблица 2. Детекция поражения костного мозга разными методами

Номер пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ПЭТ/КТ (33%)	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
МРТ-ДВИ-ВТ (7%)	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0
Гистология (27%)	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
В-клеточная клональность (20%)	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
Заключение	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0

Примечание: 1 – поражение есть; в скобках (%) приводится доля отрицательных ответов по каждому методу.

Таблица 3. Сравнение результатов разных методов по обнаружению поражения костного мозга с заключительными результатами

Методы	Коэффициент каппа Коэна (95% ДИ)	p-значение
ПЭТ/КТ	0,39 (0,04–0,74)	0,05
МРТ-ДВИ-ВТ	0,84 (0,15–0,57)	0,001
Гистология	0,48 (0,11–0,85)	0,03
В-клеточная клональность	0,59 (0,21–0,97)	0,01

(ЛДГ) выше/ниже нормы, концентрация β_2 -микроглобулина выше/ниже нормы, наличие поражения костного мозга, В-симптомов и bulky) показал, что с высокими значениями SUV и ИКД ассоциирован 3-й цитологический тип ФЛ (преимущественно за счет 3В типа), а также высокий (30–90%) индекс Ki67.

Дифференцированное вычисление объема опухоли

С помощью МРТ-ДВИ-ВТ дифференцированно определили (для 7 больных) объем опухоли: отдельно общий объем (45,5–2025 см³) и отдельно объем опухолевых конгломератов bulky (25–1358 см³), причем 50–90% приходилось на внутрибрюшинную и забрюшинную локализацию, а 10–50% – на другую. (Публикаций о подобных раздельных измерениях при ФЛ мы не встретили.)

Оценка размеров опухоли после проведенного лечения

Шести из 15 пациентов после 4 курсов противоопухолевой терапии повторно выполнено КТ, МРТ-ДВИ-ВТ и ПЭТ/КТ. У 4 (из 6) больных достигнуто значительное сокращение размеров опухоли (не менее 80% от исходных размеров). Примеры визуализации динамики уменьшения размеров опухоли представлены на рис. 1, 2.

Предикторами, ассоциированными с плохим противоопухолевым ответом, оказались: максимальные (более 14,0) значения SUV опухоли (особенно в bulky) и минимальные значения ИКД в костномозговых очагах.

Метод МРТ-ДВИ-ВТ позволил провести дифференциальную диагностику объема опухолевой и резидуальной (фиброзно-жировой) ткани в остаточных образованиях (после 4 курсов полихимиотерапии – ПХТ). Оказалось, что объем резидуальной ткани в остаточных (после лечения) образованиях составляет в среднем 21,2% (рассчитано по измерениям для 6 больных: 7, 20, 40, 8, 7 и 45%); рис. 3. (Публикаций о подобных раздельных оценках при ФЛ мы не встретили.)

Обсуждение

Лимфомы высокой степени злокачественности: лимфома Ходжкина и большинство агрессивных неходжкин-



Рис. 1. Диффузионно-взвешенные изображения (проекция максимальной интенсивности, МIP) методом МРТ-ДВИ-ВТ больной с ФЛ до (слева) и после (справа) проведения 4 курсов ПХТ. Стрелками указаны конгломераты увеличенных лимфатических узлов. После 4 курсов ПХТ определяется регресс конгломератов лимфатических узлов.

ских лимфом, таких как диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, первичная медиастинальная лимфома и Т-клеточные лимфомы (например, ангиоиммуннобластная Т-клеточная лимфома, АЛК-позитивная лимфома) – являются ФДГ-чувствительными, поэтому информативность ПЭТ/КТ в их диагностике высока (более 95%) [26]. При некоторых индолентных лимфомах, в частности при ФЛ, чувствительность к ФДГ в целом также высока, но интенсивность поглощения ФДГ более вариабельна [9, 27]. В нашем исследовании все случаи ФЛ – ФДГ-чувствительные, но метаболическая активность ФДГ зависела от цитологического типа опухоли. В отличие от ПЭТ/КТ информативность МРТ-ДВИ-ВТ не меньшая, но более стабильная и не зависела от цитологического типа (морфологии) опухоли (что согласуется с литературными данными) [28, 29].

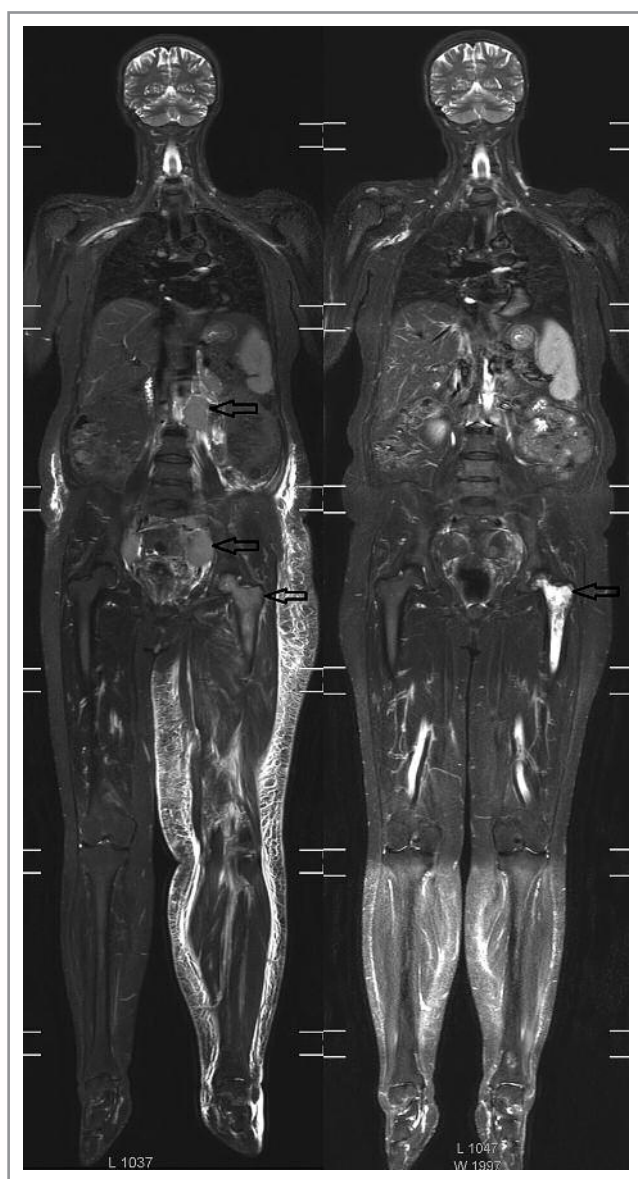


Рис. 2. Диффузионно-взвешенные изображения (импульсная последовательность, STIR) методом МРТ-ДВИ-ВТ больной ФЛ до (слева) и после (справа) проведения 4 курсов ПХТ. Стрелками указаны конгломераты увеличенных лимфатических узлов и инфильтрация костного мозга проксимальной части левой бедренной кости. После 4 курсов ПХТ определяются регресс конгломератов лимфатических узлов и патоморфоз костного мозга левой бедренной кости (также отмечается регресс отека подкожно-жировой клетчатки левой нижней конечности).

Метод МРТ-ДВИ-ВТ позволяет получать детализированную визуализацию костномозговых очагов поражения и окружающих мягких тканей как в дебюте заболевания, так и в процессе отслеживания эффективности ПХТ [30]. Наше исследование показало, что метод МРТ-ДВИ-ВТ, позволяя оценивать распространенность заболевания и детектировать вовлеченность костного мозга (и тем самым стадию заболевания), делает возможным его применение наряду с методом ПЭТ/КТ.

Для оценки эффективности терапии необходим расчет суммарного объема опухоли [31]. Уменьшение объема опу-



Рис. 3. Соотношение долей опухолевой ткани (редуцированной в результате лечения) и остаточного неопухолевого образования (процент от размера исходной опухоли).

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

холевого образования свидетельствует о положительной динамике в лечении, но, во-первых, это уменьшение может запаздывать даже при эффективной терапии, а, во-вторых, наряду с уменьшением объема опухоли часто происходит ее структурное изменение (замещение опухолевой ткани фиброзно-жировой тканью). Методы УЗИ и КТ, используемые для расчета опухоли, не всегда дифференцируют опухолевую и остаточную (неопухолевую) ткань. Метод ПЭТ/КТ лучше справляется с этой задачей, однако он сопряжен с высокой лучевой нагрузкой и трудоемкими расчетами, что ограничивает его применение (особенно при динамическом наблюдении). В нашем исследовании метод МРТ-ДВИ-ВТ успешно раздельно оценил истинный объем опухоли и фиброзной ткани у больных ФЛ после 4 курсов лечения. Особо отметим, что в отличие от метода ПЭТ/КТ, допускающего гипердиагностику (визуализируемые очаги в костном мозге могут иметь не опухолевый, а реактивный характер), метод МРТ-ДВИ-ВТ обладает высокой дифференцирующей способностью.

Известно, что морфологическая классификация ФЛ зависит от соотношения centroцитов к centroбластам в биоптате опухоли [32]: при 1–2-м цитологическом типе ФЛ наблюдается минимальное количество centroбластов, при 3А типе встречаются зрелые centroциты, при 3В типе sarcomные клетки образуют пласты. Данное исследование, рассматривающее использование ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ-ВТ при ФЛ, позволяет дополнить дифференцирующие признаки: 3-й цитологический тип ФЛ и трансформация ФЛ в диффузную В-крупноклеточную лимфому характеризуются высокими значениями SUV и низкими – ИКД в опухолевой ткани. Костномозговые очаги поражения ФЛ имеют более низкие значения ИКД по сравнению с nodальными и экстраnodальными очагами.

По результатам ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ-ВТ определено, что у пациентов с bulky основной объем опухоли приходится на конгломерат лимфатических узлов внутрибрюшной или забрюшинной локализации и составляет 70–90%, а остальные 10–30% приходится на другие локализации. Предикторами плохого противоопухолевого ответа оказались высокие (от 14,0 и более) значения SUV в опухоли (и особенно в bulky) и низкие (около $0,5 \times 10^3$ мм²/с) значения ИКД костномозговых очагов. Связи ИКД других локализаций с результатами терапии нами не выявлено.

Заключение

Метод МРТ-ДВИ-ВТ при ФЛ является информативным диагностическим инструментом первой линии, позволяющим стадировать и мониторировать ФЛ, обеспечивая раннее выявление очагов рецидивирования и прогрессирования заболевания. МРТ-ДВИ-ВТ позволяет дифференци-

ровать истинный объем опухоли и остаточное образование (фиброзно-жировая ткань), а также с высокой точностью выявлять очаги поражения костного мозга. Обнаружение тех или иных признаков может быть подтверждено дополнительным исследованием методом ПЭТ/КТ (информативного и в случаях гистологической трансформации). Несмотря на диагностическую информативность методов МРТ-ДВИ-ВТ и ПЭТ/КТ, биопсия костного мозга остается стандартной процедурой в диагностике ФЛ [33, 34]. Раннее выявление методом МРТ-ДВИ-ВТ остеонекротических и остеопоротических изменений после проведения курсов терапии – повод раннего обращения пациентов к ортопедам для оказания необходимой медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059-67. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800
- Galia M, Albano D, Tarella C, et al. Whole Body Magnetic Resonance in Indolent Lymphomas Under Watchful Waiting: The Time Is Now. *Eur Radiol*. 2018;28(3):1187-93. PMID: 29018927. doi: 10.1007/s00330-017-5071-x
- Cavo M, Terpos E, Nanni Cr, et al. Role of 18 F-FDG PET/CT in the Diagnosis and Management of Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Disorders: A Consensus Statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):e206-e217. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30189-4
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. IwCLL Guidelines for Diagnosis, Indications for Treatment, Response Assessment, and Supportive Management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60. PMID: 29540348. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398
- Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, et al. Whole-body diffusionweighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2009;70:409-17. PMID: 19403255. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.03.054
- Darge K, Jaramillo D, Siegel MJ. Whole-body MRI in children: Current status and future applications. *Eur Radiol*. 2008;68:289-98. PMID: 18799279. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.05.018
- Vilanova JC, Barceló J. Diffusion-weighted whole-body MR screening. *Eur Radiol*. 2008;67:440-7. PMID: 18430538. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.02.040
- Giraud Ch, Karanikas G, Weber M, et al. Correlation between glycolytic activity on [18F]-FDG-PET and cell density on diffusion-weighted MRI in lymphoma at staging. *J Magn Reson Imaging*. 2018 May;47(5):1217-26. PMID: 29086453. doi: 10.1002/jmri.25884
- Wu X, Sikiö M, Pertovaara H, et al. Differentiation of Diffuse Large B-cell Lymphoma From Follicular Lymphoma Using Texture Analysis on Conventional MR Images at 3.0 Tesla. *Acad Radiol*. 2016 Jun;23(6):696-703. doi: 10.1016/j.acra.2016.01.012
- Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Фолликулярная лимфома: критерии выбора терапии первой линии. *Терапевтический архив*. 2019;91(8):75-83 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Kovrigina AM, et al. Follicular lymphoma: first-line selection criteria of treatment. *Therapeutic Archive*. 2019;91(8):75-83 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000388
- Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Фолликулярная лимфома: результаты многоцентрового исследования терапии первой линии препаратами бендамустина и ритуксимаб; факторы риска неблагоприятных событий (протокол FL-RUS-2013). *Онкогематология*. 2018;13(3):10-24 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Kovrigina AM, et al. Follicular lymphoma: results of multicenter study of first-line therapy with bendamustine and rituximab; risk factors for adverse events (FL-RUS-2013 protocol). *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2018;13(3):10-24 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-10-24
- Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Барях Е.А. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови в первой ремиссии фолликулярной лимфомы как «терапия спасения» пациентов с факторами неблагоприятного прогноза. Результаты первого проспективного исследования. *Современная онкология*. 2016;18(5):31-2 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Baryakh EA, et al. Autologous stem cells transplantation in the first remission of follicular lymphoma as “rescue therapy” in patients with unfavorable prognosis factors. The first prospective study results. *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(5):31-2 (In Russ.)]. doi: 10.26442/1815-1434_2016.5.31-32
- Воробьев В.И., Гемджян Э.Г., Дубровин Е.И. и др. Риск-адаптированная интенсивная индукционная терапия, аутологичная трансплантация стволовых кровяных клеток и поддерживающая терапия ритуксимабом позволяют достигнуть высоких показателей 7-летней выживаемости у больных лимфомой из клеток мантимальной зоны. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):41-51. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000322 [Vorobyev VI, Gemdzian EG, Dubrovin EI, et al. Risk-adapted intensive induction therapy, autologous stem cell transplantation, and rituximab maintenance allow to reach a high 7-year survival rate in patients with mantle cell lymphoma. *Therapeutic Archive*. 2019;91(7):41-51 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000322
- Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol*. 2003;45:169-84. PMID: 12595101. doi: 10.1016/s0720-048x(02)00303-0
- Wong FC, Kim EE. A review of molecular imaging studies reaching the clinical stage. *Eur Radiol*. 2009;70:205-211. PMID: 19299097. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.01.049
- Abdulqadir G, Molin D, Aström G. Whole body diffusion weighted imaging compared with FDG PET/CT in staging of lymphoma patients. *Acta Radiol*. 2011;52:173-80. PMID: 21498346. doi: 10.1258/ar.2010.100246
- Mayerhoefer ME, Karanikas G, Kletter K. Evaluation of diffusion-weighted MRI for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: Results of a prospective study in 140 patients. *Clin Cancer Res*. 2014;20:2984-93. PMID: 2469632. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3355
- Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Мангасарова Я.К. и др. Фолликулярная лимфома. Высокодозная иммунохимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови: результаты первого проспективного исследования в России. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):62-71 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Mangasarova YaK, et al. Follicular lymphoma. High-dose immunochemotherapy with autologous blood stem cell transplantation: Results of the first prospective study in Russia. *Therapeutic Archive*. 2016;88(7):62-71 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688762-71
- Nesterova ES, Kravchenko SK, Baryakh EA. Autologous stem cell transplantation (AutoSCT) in first remission of follicular lymphoma (FL) “save” patients (pts) with poor prognosis. results of the first Russian prospective study. *Blood*. 2015;126(23):5079. doi: 10.1182/blood.V126.23.5079.5079
- Nesterova ES, Kravchenko SK, Kovrigina AM, et al. Front-line high dose therapy with following autologous stem cell transplantation (ASCT) for follicular lymphoma patients. *Blood*. 2014;124(21):5908. doi: 10.1182/blood.V124.21.5908.5908

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

21. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(5):3-8 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Gemdzhian EG, et al. The results of ten years' experience treating patients with follicular lymphoma. *Gematologiya i Transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2012;57(5):3-8 (In Russ.)]. doi: 20.500.11925/257570
22. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Новый алгоритм стадирования лимфомы на основе диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела. *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. 2018;15(2):179-98 [Kharuzhik SA, Zhavrid EA, Sachivko NV. New algorithm for lymphoma staging based on whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*. 2018;15(2):179-98 (In Russ.)]. doi: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-179-198
23. Кравченко С.К., Нестерова Е.С. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Рандомизированное, контролируемое (сравнительное) открытое, проспективное исследование по оценке эффективности программ R-EPOCH-21, R-CHOP-21 и трансплантации аутологичных стволовых клеток крови у больных фолликулярной лимфомой из группы высокого риска. Под ред. В.Г. Савченко. В 2 т. Т. 2. М.: Практика, 2018; с. 497-530 [Kravchenko SK, Nesterova ES. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of blood system diseases. A randomized, controlled (comparative) open, prospective study evaluating the effectiveness of the R-EPOCH-21, R-CHOP-21 programs and transplantation of autologous blood stem cells in patients with high-risk follicular lymphoma. Ed. VG Savchenko. In two volumes. Volume 2. Moscow: Practice, 2018; p. 497-530 (In Russ.)].
24. Кравченко С.К., Нестерова Е.С. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Проспективное многоцентровое исследование: комбинированная терапия первой линии препаратами бендамустин и ритуксимаб с последующей поддерживающей терапией ритуксимабом у больных фолликулярной лимфомой (протокол FL-RUS-2013). Под ред. В.Г. Савченко. В 2 т. Т. 2. М.: Практика, 2018. с. 101-31 [Kravchenko SK, Nesterova ES. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. A prospective multicenter study: first-line combination therapy with bendamustine and rituximab followed by rituximab maintenance therapy in patients with follicular lymphoma (protocol FL-RUS-2013). VG Savchenko. In two volumes. Volume 2. Moscow: Practice, 2018; p. 101-31 (In Russ.)].
25. Кравченко С.К., Нестерова Е.С., Барях Е.А. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Протокол лечения фолликулярной лимфомы у больных из группы высокого риска. Под ред. В. Г. Савченко. ФГБУ «Гематологический науч. центр» Министерства здравоохранения России. М.: Практика, 2012; с. 595-618 [Kravchenko SK, Nesterova ES, Baryakh EA. Collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Protocol for the treatment of follicular lymphoma in patients at high risk. Hematological Scientific Center of the Russian Ministry of Health. Ed. VG Savchenko. Moscow: Practice, 2012; p. 595-618 (In Russ.)].
26. Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R. (18) F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med*. 2010;51(1):25-30. doi: 10.2967/jnumed.109.067892
27. Schoder H, Noy A, Gonen M. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4643-51. doi: 10.1200/JCO.2005.12.072
28. Nesterova ES, Yatsyk GA, Lutsik NS, et al. The Possibilities of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Determining the Burden of a Tumor in Patients with Follicular Lymphoma. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):5264. doi: 10.1182/blood-2019-126502
29. Wang D, Huo Y, Chen S. Whole-body MRI versus 18F-FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018 Jun 20;11:3597-608. doi: 10.2147/OTTS.148189
30. Hynes JP, Hughes N, Cunningham P. Whole-body MRI of bone marrow: A review. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Dec;50(6):1687-701. doi: 10.1002/jmri.26759
31. Badawi RD, Shi H, Hu P. First Human Imaging Studies with the EXPLORER Total-Body PET Scanner. *J Nucl Med*. 2019 Mar;60(3):299-303. doi: 10.2967/jnumed.119.226498
32. Swerdlow SH, Swerdlow S, Campo E, Harris N. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization 2017; Volume 2: Revised 4th edition.
33. Balbo-Mussetto A, Cirillo S, Bruna R. Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging: A valuable alternative to contrast-enhanced CT for initial staging of aggressive lymphoma. *Clin Radiol*. 2016;71:271-9. doi: 10016/j.ejrn.2017.06.002
34. Adams HJ, Kwee TC, Vermoolen MA. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET. *Eur Radiol*. 2013;23:2271-8. PMID: 23591618. doi: 10.1007/s00330-013-2835-9

Поступила 13.04.2020