

## Клиническая оценка значения позитронно-эмиссионной томографии всего тела с $^{18}\text{F}$ -ФДГ при злокачественных лимфомах (обзор литературы)

Н. В. Ильин, М. С. Тлостанова, М. М. Ходжибекова, Н. А. Костеников,  
Л. А. Тютин, Ю. Н. Виноградова, Е. И. Иванова, А. А. Иванова, А. В. Крицкая

### РЕФЕРАТ

#### The clinical value of all body positron emission tomography with $^{18}\text{F}$ -FDG in malignant lymphomas

N. V. Ilyin, M. S. Tlostanova, M. M. Chodgibekova,  
N. A. Kostenikov, L. A. Tyutin, J. N. Vinogradova,  
E. I. Ivanova, A. A. Ivanova, A. V. Kritskaya

#### SUMMARY

The use of positron emission tomography (PET) with  $^{18}\text{F}$ -FDG in the staging planning of radiotherapy, evaluation of tumor response, relapses, prognosis is today considered part of the management of lymphoma patients.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET has been shown to be significantly more sensitive, than detection lymphoma involvement with gallium scintigraphy, but it requires to correlate PET results with standard diagnostic procedures, immunohistochemistry, clinical signs to decrease of false-positive results. Several studies in lymphomas showed that an early  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET scan after 1–3 cycles of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure. It will show whether treatment modification based on the result of an early interim PET scan, such as treatment reduction in PET negative patients and treatment intensification in PET positive patients, can improve outcome with respect to improved progression-free survival in patients with a poor prognosis and equivalent progression-free survival with less treatment in patients with a good prognosis. Combination PET-CT is the best mode of metabolic and anatomic visualization and it can be particularly useful for planning radiotherapy.

#### Keywords

lymphoma, positron-emission tomography,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET.

The Russian Research Center Radiology and Surgical Technologies,  
St. Petersburg

Контакты: [ilyin\\_prof@mail.ru](mailto:ilyin_prof@mail.ru)

Принято в печать: 3 июня 2010 г.

При различных вариантах злокачественных лимфом позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) используется для стадирования, планирования лучевой терапии, оценки остаточных опухолевых масс, обнаружения рецидивов, в некоторых случаях — для дальнейшего наблюдения, а также оценки прогноза. Нодальные и экстранодальные поражения визуализируются с помощью ПЭТ с большей чувствительностью, чем при скинтиграфии с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом. ПЭТ играет определенную роль в оценке клинического течения заболевания, однако всегда необходимо связывать последующие данные ПЭТ с предварительными, результатами иммуногистохимического исследования, клиническими и рентгенологическими данными обследования, чтобы уменьшить риск ложноположительных результатов. Имеются многообещающие сведения о прогностической роли ПЭТ после 1–3 циклов полихимиотерапии (промежуточная ПЭТ), что может улучшить ведение пациентов, определяя тех, кто может быть излечен терапией минимального объема, а равно и тех, у кого традиционное лечение приведет к неудаче и у кого должна использоваться более интенсивная терапия. Комбинация ПЭТ и рентгеновской компьютерной томографии является наилучшим вариантом для метаболической и анатомической визуализации и может обеспечить оптимальную оценку заболевания и быть полезной для планирования лучевой терапии.

#### Ключевые слова

лимфомы, позитронно-эмиссионная томография,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ.

#### ЗНАЧЕНИЕ ИСХОДНОГО ПЭТ-ИССЛЕДОВАНИЯ В СТАДИРОВАНИИ

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — неинвазивный количественный метод визуализации биохимических, физиологических и биологических процессов *in vivo*. На сегодняшний день это наиболее специфичный и чувствительный метод молекулярной визуализации [1]. Первое исследование, сообщающее об использовании ПЭТ при лимфоме, опубликовано R. Paul в 1987 г. [2]. Эта и последующие работы продемонстрировали активный захват глюкозы при большинстве лимфом. Опухоли имеют

ускоренный гликолиз,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ задерживается в тканях с повышенной метаболической активностью по сравнению с нормальными тканями. Сканирование всего тела с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ дает уникальную возможность качественно оценить метаболический процесс *in vivo*. Полученные данные конвертируются в томографические образы, при этом обнаруживаются поражения с диаметром от 4–5 мм, которые качественно или количественно интерпретируются, по специальной программе вычисляется стандартизованный показатель захвата глюкозы (Standardized Uptake Value,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) [3, 4].

По современной классификации опухолей гематопозитической и лимфоидной тканей ВОЗ (2008), основными часто встречающимися лимфомами являются лимфома Ходжкина (ЛХ) и следующие неходжкинские лимфомы (НХЛ): диффузная В-клеточная крупноклеточная, фолликулярная, MALT-НХЛ, лимфома зоны мантии, лимфома из малых лимфоцитов/хронический лимфолейкоз, периферическая Т-клеточная НХЛ.

R. Elstrom и соавт. сопоставили иммуногистохимические данные 172 больных с лимфомами с исходными до лечения результатами ПЭТ. В целом по группе у 94 % больных ПЭТ-исследование было положительным по крайней мере в одной области [5]. ПЭТ выявила заболевание в 100 % случаев при диффузной В-клеточной крупноклеточной (51 больной) и мантийно-клеточной НХЛ (7 больных), в 98 % — при ЛХ (47 больных) и фолликулярной НХЛ (42 больных), однако только у 67 % (12 больных) при НХЛ маргинальной зоны и 40 % (5 больных) с периферической Т-клеточной НХЛ. Тот факт, что при фолликулярной НХЛ показано высокое поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, свидетельствует, что степень злокачественности не всегда предсказывает уровень поглощения.

По данным разных авторов, роль ПЭТ-исследования при НХЛ разной степени злокачественности противоречива. M. Lareda и соавт. считают, что поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при более агрессивном варианте выше [6], но J. Newman и соавт. не выявили различий  $\text{SUV}_{\text{max}}$  при НХЛ низкой и высокой степени злокачественности [7]. Отмечена прямая связь между накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, пролиферативной активностью по данным Ki-67 и прогнозом [8, 9]. По данным H. Schoder и соавт., среди 97 больных НХЛ  $\text{SUV}_{\text{max}}$  был меньше при индолентных лимфомах ( $< 10$ ), чем при агрессивных ( $> 13$ ) [10]. Эта информация может быть полезной при расхождении клинических и иммуногистохимических данных. Однако в разных участках тела уровень  $\text{SUV}_{\text{max}}$  может варьировать весьма значительно.

Значение ПЭТ при первичном стадировании больных с лимфомами велико. В пределах одного исследования становится возможной оценка лимфоидных органов всех регионов тела и экстралимфатических органов, при этом размер лимфоузла не имеет принципиального значения. Однако ряд патологических очагов остается без гистологической верификации, и в этом случае будет иметь значение динамическое наблюдение за больным в процессе терапии. Высокая точность при стадировании лимфом была показана при нодальных и экстранодальных поражениях, в т.ч. костного мозга. ПЭТ иногда обнаруживает дополнительное вовлечение лимфоузлов, не выявленное другими методами [11–13], а также экстранодальные поражения [14]. При вовлечении селезенки ПЭТ-исследование является более точным, чем рентгеновская компьютерная томография (РКТ) [15]. Данные, касающиеся костного мозга, противоречивы [16]. Ложноположительное заключение ПЭТ о диффузном поражении костного мозга при ЛХ может быть связано с реактивной миелоидной гиперплазией, особенно после полихимиотерапии (ПХТ) и использования гранулоцитарных колониестимулирующих факторов; в то же время значительное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ может быть и при истинном поражении костного мозга при лимфомах [17, 18], что, конечно, не исключает проведения диагностической трепанобиопсии костного мозга, но может заменить его скитиграфию при первичном стадировании лимфом [19]. ПЭТ-исследование эффективно дополняет результаты фиброгастроскопии при агрессивной НХЛ желудка [20], но не при MALT-НХЛ [21]. Активное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ происходит как при первичной лимфоме ЦНС, так и при анапластических глиомах [22], поэтому только гистологическая верификация опухоли способна установить истину [23].

S. Partridge и соавт. показали преимущество ПЭТ перед РКТ при экстранодальных поражениях и повышение стадии у 48 % больных ЛХ [24]. Точность ПЭТ-исследования в различных областях тела неодинакова. ПЭТ может определить вовлечение костного мозга так же точно, как его трепанобиопсия, однако результаты последней могут быть и ложноотрицательными в связи с не диффузной, а локальной инфильтрацией. E. Rakos и соавт. провели метаанализ 13 опубликованных работ по сравнительной оценке ПЭТ и биопсии костного мозга в диагностике его поражения [25]. Чувствительность и специфичность ПЭТ-исследования для костного мозга в целом составили 51 и 91 % соответственно; при ЛХ чувствительность была 76 %, при НХЛ — 43 %, при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме — 76 %, фолликулярной НХЛ, НХЛ из малых лимфоцитов и MALT-НХЛ — 30 %. Чувствительность ПЭТ была выше, чем при трепанобиопсии (86 vs 57 %).

Отечественные ученые И. П. Асланиди и соавт. на основании сравнения результатов ПЭТ-исследования и трепанобиопсии костного мозга у 212 больных ЛХ и НХЛ пришли к выводу, что данные обоих методов совпадали у 83 % больных (положительные — у 14 %, отрицательные — у 69 %). У 17 % пациентов результаты не совпадали [26]. В этой подгруппе результаты трепанобиопсии позволили уточнить стадию заболевания дополнительно у 11 больных, а результаты ПЭТ — еще у 25 пациентов с поражением костного мозга. Данные этих диагностических методов помогли идентифицировать больных с различным типом поражения костного мозга: при трепанобиопсии — преимущественно с диффузным типом поражения, при ПЭТ — с очаговым.

По данным I. Buchmann и соавт., чувствительность ПЭТ при поддиафрагмальном поражении лимфоузлов ниже, чем при наддиафрагмальном их вовлечении [27]; при поражении лимфоузлов средостения чувствительность составила 91 %, абдоминальных и тазовых лимфоузлов — 75 %, периферических — 83 %, а разница чувствительности метода между различными областями тела была больше у ПЭТ, чем у РКТ [28].

По данным разных авторов, исходная чувствительность ПЭТ при диффузной В-клеточной крупноклеточной НХЛ может достигать 100 %, ЛХ и фолликулярной лимфоме — 98 %, лимфоме зоны мантии — 67 %, периферической Т-клеточной лимфоме — 40 %. При MALT-лимфомах ЖКТ данный показатель, как правило, не превышает 57–64 % [5, 27–31]. По мнению С. Schiepers, большой разброс значений показателя чувствительности в диагностике различных иммуноморфологических типов лимфом может быть обусловлен степенью злокачественности опухолевых клеток [32]. При промежуточной ПЭТ в процессе лечения снижение  $\text{SUV}_{\text{max}}$  весьма значительное при агрессивных НХЛ [33]. Отмечен высокий уровень захвата  $^{18}\text{F}$ -ФДГ опухолевыми клетками при фолликулярной лимфоме, которая в большинстве случаев характеризуется относительно доброкачественным течением [34–36]. Ложноотрицательные результаты отражают как биологию опухоли, так и ее малый размер или и то и другое.

По нашим данным, у пациентов с ЛХ и диффузной В-клеточной крупноклеточной НХЛ при первичном стадировании средний уровень  $\text{SUV}_{\text{max}}$  при НХЛ был выше такового у больных ЛХ при обследовании надключичных лимфоузлов и ниже — подвздошных лимфоузлов, в остальных участках тела  $\text{SUV}_{\text{max}}$  был сопоставим. Диагностическая точность ПЭТ-исследования в выявлении злокачественного поражения ряда анатомических областей превышала таковую при УЗИ, РКТ и лимфосцитиграфии с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом; однако при оценке периферических лимфоузлов точность УЗИ

соответствовала таковой при ПЭТ-исследовании, такая же ситуация была при исходной оценке средостения с помощью РКТ. Преимущество ПЭТ перед РКТ отмечено при вовлечении костей, печени, селезенки. Таким образом, очевидно, что исходные данные ПЭТ для изменения стадии следует интерпретировать с учетом их диагностической чувствительности и точности по областям тела [37–45].

Данные ПЭТ-исследования до лечения (специфичность, чувствительность, диагностическая точность) значительно превышают результаты РКТ, составляя 85–98 % как при ЛХ, так и при диффузной В-клеточной крупноклеточной НХЛ. При этом изменение стадии заболевания колеблется при разных видах лимфом в широких пределах (10–60 %), чаще в сторону повышения, что может менять план лечения. При ЛХ изменение стадии выявлено у 10–30 % больных, но только у меньшинства из них повлекло серьезную коррекцию терапии [46].

При диффузной В-крупноклеточной НХЛ ПЭТ-исследование показало бóльшую чувствительность, чем клинические методы и РКТ при вовлечении лимфоузлов различных регионов [47]. Данные о значении ПЭТ-исследования при фолликулярной НХЛ немногочисленны. В крупном исследовании бельгийских ученых при фолликулярной НХЛ показано дополнительное преимущество ПЭТ-исследования при поражении костного мозга, периферических лимфоузлов, средостения, но не параортальных и тазовых лимфоузлов, плевральных или легочных поражениях [13]. У 10 (27 %) из 37 больных с фолликулярной НХЛ после ПЭТ была изменена стадия заболевания [36].

Клиническое значение ПЭТ при НХЛ низкой степени злокачественности варьирует в зависимости от данных гистологии и вида пораженных тканей. У больных с фолликулярной НХЛ ПЭТ идентифицирует больше патологических лимфоузлов, чем РКТ. Наоборот, при хроническом лимфолейкозе ПЭТ менее информативна, чем РКТ; при МALT-НХЛ с помощью ПЭТ хуже определяются пораженные органы по сравнению с лимфоузлами. Результаты исходного ПЭТ-исследования могут способствовать отбору до лечения группы больных ЛХ с низким риском прогрессирования для минимизации их терапии [48].

#### РОЛЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЭТ-ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ И ПОСЛЕ ЕГО ОКОНЧАНИЯ

Ранняя оценка поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ после одного или нескольких циклов ПХТ или в середине лечения может предсказать отдаленные результаты. В целом промежуточная ПЭТ имеет чувствительность 79 %, специфичность 92 %, положительную и отрицательную прогностическую значимость 90 и 81 % соответственно. L. Kostakoglu и соавт. у 30 больных ЛХ и НХЛ заключили, что промежуточные данные ПЭТ-исследования коррелируют с отдаленными результатами лучше, чем таковые, полученные после окончания курсов ПХТ [16]; при этом было больше ложноположительных результатов ПЭТ после окончания терапии (35 %), чем при промежуточной оценке (15 %). N. Mikhaeel и соавт. выполнили промежуточное ПЭТ-исследование у 121 больного с агрессивными НХЛ; 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 89 % при отрицательной ПЭТ и 16 % при положительных данных, что отражалось и на общей выживаемости [49]. Ранние данные ПЭТ могут, таким образом, быть независимым фактором прогноза и определять группы пациентов, требующих менее интенсивного лечения, а также тех, кому показана высокодозная химиотерапия. J. Radford и соавт. указывают на отсутствие необходимости проведения консолиди-

рующей лучевой терапии у больных ЛХ I–IIA стадии после 3 циклов ABVD при отрицательных промежуточных результатах ПЭТ [50]. Данные промежуточной ПЭТ после 2 циклов R-CHOP оказались прогностически значимыми у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной НХЛ. После 2 циклов R-CHOP 63 % пациентов были ПЭТ-отрицательны, 37 % — ПЭТ-положительны. Среди больных с ПЭТ-положительными данными в дальнейшем прогрессирование заболевания отмечено у 52 %, а с ПЭТ-отрицательными — только у 14 % [51].

При ЛХ доказано значительное прогностическое значение ПЭТ после 1–2 циклов ПХТ для определения дальнейшей тактики терапии [52]. При этом, с одной стороны, выделяется группа пациентов, которым достаточно минимального объема лечения, а с другой — те пациенты, кому показана интенсивная терапия с самого начала. В то же время ПЭТ-исследование не является диагностической панацеей и может давать существенное количество ложноположительных результатов, в частности, при бактериальных инфекциях, лекарственной токсичности, после лучевой терапии в первые 2–3 мес., после терапии колониестимулирующими факторами. Кроме того, активное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ выявлено при туберкулезе, грибковых инфекциях, саркоидозе. Низкое накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ отмечено при слабо пролиферирующих опухолях, активное — при плохо дифференцированных быстрорастущих новообразованиях. Поражение ЦНС может остаться незамеченным из-за активного накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в нормальную мозговую ткань, для выявления опухоли мозга требуются специальные технические условия.

К положительным результатам ПЭТ-исследования в процессе и после лечения лимфом следует относиться с осторожностью и всегда учитывать другие методы клинической, лучевой и лабораторной диагностики [53]. Тем не менее критерии Cheson по оценке результатов терапии лимфом включают ПЭТ-исследование в обязательном порядке, его данные очень важны при принятии решения о клиническом состоянии больного. Сочетание положительного результата ПЭТ-исследования и данных о поражении, выявленном другими методами, четко указывает на вовлечение ткани в опухолевый процесс. Отрицательная ПЭТ и отсутствие поражения по данным других методов диагностики и свидетельствуют о ремиссии. В случае расхождения результатов различных методов диагностики критериями оценки будут ответ на лечение и наблюдение за больным [54].

Оценка результатов ПЭТ после полного курса лечения, включая лучевую терапию, важна и часто необходима в связи с наличием больных в неопределенной полной ремиссии с остаточными опухолевыми массами, устанавливаемыми традиционными методами диагностики. По данным разных авторов, чувствительность ПЭТ при этом варьировала в пределах 71–100 %, специфичность — 69–100 %, положительная прогностическая ценность метода была на уровне 80–100 %, отрицательная — 93 % [24, 55]. Многие авторы заключают, что прогностическая роль ПЭТ после лечения выше, чем роль РКТ. Ее значение велико при определении чувствительных к ПХТ пациентов с лимфомами, оценке остаточных опухолевых масс. Однако важно помнить, что отрицательные результаты ПЭТ не исключают резидуальной болезни, а положительные — не всегда указывают на активное заболевание. ПЭТ-исследование следует проводить через 3–4 нед. после ПХТ и через 3 мес. после окончания лучевой терапии [56]. При НХЛ промежуточное ПЭТ-исследование после 2 циклов ПХТ более информативно, чем сцинтиграфия с  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом [57]. По обобщенным данным, положительная прогностическая ценность промежуточной ПЭТ при ЛХ и НХЛ суммарно составляет 91 %,

а после окончания ПХТ — 85 %; отрицательная прогностическая ценность — 79 и 90 % соответственно [56].

Одна из значительных диагностических проблем при лимфомах — оценка неполной регрессии опухолевых масс, чаще встречается при агрессивных НХЛ при крупных очаговых поражениях (например, средостения, забрюшинных лимфоузлов) и нодулярном варианте ЛХ. Методом диагностического выбора наряду со сцинтиграфией  $^{67}\text{Ga}$ -цитратом ПЭТ-исследование становится после окончания лечения. Положительные данные ПЭТ могут быть связаны с остаточным поражением. С другой стороны, и отрицательные результаты ПЭТ не могут исключить наличия резидуальных опухолевых масс, которые могут вести к рецидиву заболевания. В смешанной популяции 200 больных ЛХ и НХЛ при оценке ПЭТ после окончания лечения положительная и отрицательная прогностическая ценность исследования составила 81 и 91 % соответственно [56]. Однако есть данные и о низкой (30 %) положительной прогностической ценности метода у больных с лимфомами [58]. Различия в результатах можно объяснить маленькими группами пациентов с очень гетерогенной морфологией — ЛХ и НХЛ низкой и высокой степени злокачественности.

ПЭТ-исследование очень важно, если клинически и другими методами рецидив не определяется. При проведении ПЭТ ранее чем через 2 нед. после ПХТ больше ложноотрицательных результатов, а ранее 3 мес. после лучевой терапии — больше ложноположительных результатов, связанных с лучевой реакцией облученных тканей. С клинической точки зрения чувствительность, возможно, более важна, чем точность, а для того чтобы повысить специфичность, следует сопоставлять данные ПЭТ с клинической информацией и результатами других методов исследования.

Очевидно, что больные с высоким риском рецидива должны активно наблюдаться. Практически отсутствуют сведения о результатах и роли ПЭТ-исследования при рутинном наблюдении больных НХЛ, но при ЛХ предварительные данные получены. Так, при наблюдении 36 первичных больных каждые 4–6 мес. в течение 2–3 лет все 5 пациентов с возможным рецидивом были выявлены в течение 9 мес. до гистологического подтверждения рецидива [35]. Тем не менее у 6 больных сначала были ложноположительные результаты ПЭТ, не подтвержденные другими методами и ставшие отрицательными через месяц без всякого лечения.

Таким образом,  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЭТ-исследование может эффективно использоваться при стадировании, в процессе и после лечения больных ЛХ и НХЛ. Однако положительные результаты ПЭТ необязательно свидетельствуют о наличии заболевания и требуют подтверждения другими методами или наблюдением в процессе лечения. Со временем ложноположительные данные ПЭТ-исследования могут становиться отрицательными. Очевидно, что совместное использование ПЭТ и РКТ увеличивает диагностическую специфичность, хотя по отдельности их специфичность сопоставима, но чувствительность ПЭТ выше.

У значительного числа больных показана эффективность ПЭТ-исследования при выявлении остаточного заболевания: при ЛХ (350 пациентов) чувствительность и специфичность составили 84 и 90 %, а при НХЛ (408 пациентов) — 72 и 100 % соответственно [47]. При ЛХ отрицательная ПЭТ после лечения четко была связана с хорошим прогнозом, а положительная ПЭТ при НХЛ предполагает высокую вероятность рецидива в дальнейшем. Высокая прогностическая ценность ПЭТ стала основой для новых критериев оценки терапии лимфом [54, 59]. Проведение крупных рандомизированных исследований по интенсификации терапии у больных ЛХ с положительными результатами ПЭТ по-

сле 2–4 циклов ПХТ затруднительно, т. к. число таких пациентов невелико — 10–20 %.

Германская группа по изучению ЛХ доложила на 7-й Международной конференции по ЛХ результаты оценки ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ после завершения циклов ПХТ по протоколу HD-15 у больных с IВ–IV стадией. После этого этапа лечения оценивали больных с остаточными опухолевыми массами. У 9 (4,2 %) из 216 ПЭТ-отрицательных пациентов и у 9 (16,1 %) из 59 ПЭТ-положительных выявлены рецидивы заболевания [60]. У больных с ПЭТ-отрицательными остаточными опухолевыми массами лучевая терапия не проводилась, а ПЭТ-положительные пациенты лучевую терапию получали. У ПЭТ-отрицательных пациентов с частичной ремиссией прогноз был таким же, как и у пациентов с полной ремиссией. Доля больных по протоколу HD-15, получавших лучевую терапию, составила всего лишь 12 %. Авторы полагают, что высокая отрицательная прогностическая ценность ПЭТ после 6–8 циклов ПХТ ВЕАСОРР у больных с распространенной ЛХ позволяет значительно ограничить применение лучевой терапии у этих пациентов.

По данным итальянской группы, 260 первичных больных ЛХ III–IV стадии получали 6 циклов АВВД и консолидирующую лучевую терапию на крупные и остаточные очаги заболевания [52]. ПЭТ-исследование проводили до и после 2 циклов АВВД. Независимо от результатов ПЭТ лечение не корректировали. После медианы наблюдения 2,2 года у 205 больных диагностирована полная ремиссия, у 2 — частичная; у 43 пациентов наблюдалось прогрессирование в течение ПХТ, у 10 — рецидивы. У 50 больных после лечения результаты по данным ПЭТ были положительными, у 210 — отрицательными. Из 50 больных с ПЭТ-положительными результатами у 43 (86 %) затем отмечались прогрессирование или рецидив и только у 7 была достигнута ремиссия. Из 210 пациентов с ПЭТ-отрицательными результатами у 200 (95 %) была достигнута ремиссия (у 199 — полная), в то время как 10 пациентов в дальнейшем имели прогрессирование заболевания. Таким образом, при промежуточном отрицательном ПЭТ-исследовании можно продолжить стандартную АВВД-терапию.

В этой же работе показано, что результаты ПЭТ-исследования нивелируют роль известных прогностических факторов и являются важными для планирования рискадаптированной терапии больных с распространенными стадиями ЛХ. В продолжении работы этой группы установлено, что при распространенной ЛХ положительная и отрицательная прогностическая ценность промежуточной ПЭТ после 2 циклов АВВД составили 37,5 и 93,5 %; после интенсификации с помощью курсов ВЕАСОРР-эскалированный выживаемость без прогрессирования в течение 2 лет у ПЭТ-положительных пациентов может быть увеличена с 12 до 56 % [61]. По данным британской группы, лучевую терапию при распространенных стадиях ЛХ следует проводить лишь у больных с остаточными опухолевыми массами при положительных результатах ПЭТ после окончания ПХТ [62]. Данные обеих указанных групп о прогностической роли промежуточной ПЭТ после 2–3 циклов АВВД и важности лучевой терапии ПЭТ-положительных зон подтвердили исследователи из Аргентины [63].

При фолликулярной НХЛ испанские исследователи проводили ПЭТ-исследование у 22 больных с остаточными опухолевыми массами, выявленными РКТ, через 1 мес. после ПХТ [64]. Из 10 пациентов с ПЭТ-положительными данными ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  в среднем 5,6; диапазон 1,4–28) у 7 делали биопсию, которая у 6 из них подтвердила наличие опухоли, а у 1 — нет. У 3 больных, отказавшихся от биопсии, в дальнейшем выявлено прогрессирование. Отрицательные резуль-

таты ПЭТ отмечены в 12 случаях. При последующей оценке с медианой наблюдения 15 мес. после ПЭТ-исследования у 11 из них рецидива не было, у 1 больного отмечено прогрессирование заболевания. В этом исследовании чувствительность ПЭТ составила 90 %, специфичность — 91,7 %; положительная и отрицательная прогностическая ценность — 90 и 91,7 % соответственно.

В исследовании германской группы по изучению ЛХ 69 первичных больных с IIВ–IV стадией ЛХ получали лечение по протоколу HD-15: 6–8 циклов ПХТ ВЕАСОРР-базовый и облучение пораженных зон у ПЭТ-положительных после ПХТ пациентов с остаточными опухолевыми массами. Всем больным проводили ПЭТ-исследование после 4-го цикла ПХТ (ранняя ПЭТ) и после окончания ПХТ (поздняя ПЭТ). 68 больных закончили полный курс ПХТ, а 1 больной умер на 8-м курсе ПХТ от блеомицин-индуцированного пульмонита. У 18 больных получена ранняя положительная ПЭТ, у 51 (74 %) из 69 — ранняя отрицательная. Позднее ПЭТ-исследование дало положительные результаты у 9 (13 %) из 68 пациентов, отрицательные — у 59 (87 %) из 68 [65]. У больных, получавших только ПХТ, ценность отрицательных результатов для ранней и поздней ПЭТ была высокой — 96 и 95 % соответственно. Положительная прогностическая ценность у больных ЛХ, получавших только ПХТ или комбинированное лечение, составила как при ранней, так и поздней ПЭТ всего 22 %. У 4 из 5 больных с последующими рецидивами результаты ПЭТ были положительными на раннем этапе, у 1 пациента — при позднем ПЭТ-исследовании.

У 82 первичных больных с диффузной В-клеточной крупноклеточной НХЛ, получивших 4–8 циклов R-СНОР, за которыми следовала высокодозная ПХТ с аутологичной трансплантацией стволовых клеток, проводили ПЭТ-исследование до лечения, после 2–4 курсов иммунохимиотерапии (ПЭТ-2) и после окончания лечения (ПЭТ-3). В конце лечения 73 (89 %) пациента достигли полной ремиссии и 9 (11 %) — не ответили на лечение. По данным ПЭТ-2 положительными оказались 33 % больных, отрицательными — 67 %; при ПЭТ-3 — 16 и 84 % соответственно. Корреляции между результатами ПЭТ-2 и выживаемостью, свободной от прогрессии в течение 2 лет, не отмечено. Напротив, соответствие между клинической ремиссией и отрицательной ПЭТ-3 было в 98,6 % случаев; у 1 больного с ремиссией зарегистрированы ПЭТ-положительные данные, что было связано с возникшим раком околоушной железы. Авторы указывают, что результаты ПЭТ-2 неважны для прогноза при диффузной В-клеточной крупноклеточной НХЛ. Напротив, результаты ПЭТ-3 тесно коррелируют с последующим клиническим течением заболевания [66].

Получены данные, касающиеся промежуточного ПЭТ-исследования после 2 курсов ВЕАСОРР-14 у 9 больных ЛХ III–IV стадии [67]. После 2 циклов ПХТ у 5 пациентов ПЭТ-исследование оказалось отрицательным, у 4 — положительным. Авторы расценивают эти данные как предварительные.

У 178 больных ЛХ (I–II стадия — 112 человек, III–IV стадия — 66 человек) проводили стандартную ПХТ по схеме АВVD, промежуточные результаты ПЭТ оценивали после 2 курсов и в конце первой линии терапии [68]. При этом 39 больным проводили аутологичную трансплантацию костного мозга и 3 — аллогенную. Промежуточное ПЭТ-исследование было отрицательным у 150 (84 %) пациентов, положительным — у 28 (16 %). У 90 % больных первой группы наблюдали длительную ремиссию, и ни у одного больного после стандартной терапии в ПЭТ-положительной группе такой ремиссии не было; она была достигнута лишь после трансплантации костного мозга у 9 больных. Есть све-

дения о роли ПЭТ и при раннем обнаружении ритуксимаб-индуцированного пульмонита у больных НХЛ [69].

Вопросы применения промежуточной ПЭТ (после 2–3 циклов ПХТ) при лимфомах остаются. Нужно ли проводить ПЭТ в полной ремиссии после ПХТ, если промежуточное ПЭТ-исследование было отрицательным? Следует ли изменять как-то терапию после промежуточной ПЭТ, определяющей остаточные опухолевые массы? Надо ли редуцировать схему лечения, если промежуточное ПЭТ-исследование отрицательно? Описаны случаи ложноположительных результатов ПЭТ, подтвержденных морфологически в срок 3–63 мес. ( $SUV_{max}$  2,7–14,8) после окончания лечения по поводу ЛХ и диффузной В-клеточной крупноклеточной НХЛ [70]. Эти данные были получены при исследовании забрюшинных лимфоузлов, средостения, легких, миндалин и оказались на самом деле обусловленными инфекционными процессами и фиброзом.

Анализируя 57 статей, опубликованных в мировой печати в 2000–2008 гг., И. П. Асланиди и соавт. приходят к выводу, что значение ПЭТ при ЛХ и агрессивных НХЛ особенно велико для исходной диагностики очагового и диффузного поражения селезенки, диффузного вовлечения печени, костей, костного мозга [53]. По чувствительности и специфичности ПЭТ-исследование существенно превосходит сцинтиграфию с  $^{67}Ga$ -цитратом, а точность в определении стадии составляет 95 %, тогда как при стандартных методах — только 60–70 %. ПЭТ превосходит РКТ в точности оценки эффективности проведенного лечения и играет важную роль для выявления рецидива заболевания. Из ограничений ПЭТ отмечают невозможность оценки очагов менее 0,5 см, накопление  $^{18}F$ -ФДГ в очаге воспаления, отсутствие анатомических ориентиров. Последний недостаток устраняется с помощью ПЭТ/РКТ-технологии.

ПЭТ-исследование быстрее, чем другие методы, отражает положительные изменения в процессе ПХТ, однако следует с осторожностью относиться к диагностической оценке результатов ПЭТ после химиолучевого лечения; при этом необходимо учитывать результаты всех диагностических методов и соблюдать сроки проведения ПЭТ-исследования: не ранее чем через 3 нед. после ПХТ, через 3 мес. после лучевой терапии [71].

Высокое физиологическое накопление  $^{18}F$ -ФДГ может происходить в ЖКТ, мочевых путях, мышцах, слюнных железах, а также может наблюдаться при воспалении, послеоперационных заживающих рубцах, гиперплазии тимуса, доброкачественных опухолях; однако уровень поглощения при них меньше, чем при злокачественных новообразованиях. Различные уровни поглощения  $^{18}F$ -ФДГ наблюдаются и при исследовании нормального костного мозга. Любой процесс, который стимулирует костный мозг, может увеличивать поглощение в нем  $^{18}F$ -ФДГ, включая гиперплазию костного мозга после ПХТ при использовании колониестимулирующих факторов. Поглощение  $^{18}F$ -ФДГ в костном мозге в ответ на лечение обычно диффузно и симметрично, но любая локальная активность должна рассматриваться с настороженностью. Диффузное увеличение поглощения  $^{18}F$ -ФДГ в селезенке также возможно при применении колониестимулирующих факторов [72].

R. Castelucci и соавт. оценили ПЭТ после лучевой терапии больных с лимфомами, у которых также могли быть ложноположительные результаты [73]. Авторы сообщили об отсутствии патологического поглощения у 13 пациентов и слабое его увеличение — у 3, но данных, что это привело к ложной диагностике, не было. Исследователи полагают, что можно пренебречь наличием активности заболевания вскоре после лучевой терапии без риска увеличения

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ложноположительных результатов. Однако рекомендуется выждать 3 мес. после облучения в связи с лучевыми реакциями [74]. Появились данные о роли ПЭТ-исследования при T-клеточной НХЛ после аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток [75]. У 14 из 21 больного показано соответствие результатов РКТ и ПЭТ после этого лечебного подхода (5 отрицательных и 9 положительных). У 4 из остальных 7 больных данные ПЭТ были положительными и коррелировали с дальнейшим клиническим течением заболевания, а результаты РКТ были отрицательными и не коррелировали с прогнозом.

Персистирующее аномальное поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в первоначально вовлеченных участках прогностически важно для остаточных лимфоузлов или при рецидиве. Если патологическое поглощение определяется вне первоначально пораженных зон, то должны быть исключены прежде всего инфекционные процессы.

Наличие ВИЧ-инфекции представляет особую трудность интерпретации ПЭТ-данных, т.к. иммунодефицит предрасполагает к развитию вторичной, часто необычной инфекции (пневмоцисты, микобактерии, кандидозы), а также опухолей (лимфомы) [76]. Эти сложности в интерпретации связаны с тем, что повышенное поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в лимфоузлах наблюдается не только при инфекциях и опухолях, но и при персистирующей генерализованной лимфаденопатии. Тем не менее ПЭТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией может быть быстрым методом для определения очага и места биопсии. ПЭТ можно применять при дифференциации церебральной лимфомы (высокое поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в пораженном участке) у пациентов со СПИДом, при исключении токсоплазмоза и прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Высокое поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ требует проведения биопсии, но низкое или отсутствие поглощения позволяет использовать консервативную тактику.

## РОЛЬ ПЭТ/РКТ

ПЭТ/РКТ имеет преимущества перед отдельным применением этих методов, т.к. позволяет одновременно получить функциональную и морфологическую информацию [77, 78]. М. Allen-Auerbach и соавт. наблюдали несогласованную интерпретацию данных ПЭТ и ПЭТ/РКТ у 7 (10 %) из 73 пациентов с лимфомами. Данные ПЭТ/РКТ повысили стадию у 2 пациентов и понизили — у 5. Общее стадирование было точным у 93 % пациентов после ПЭТ/РКТ и у 84 % — после ПЭТ [79]. L. S. Freudenberg и соавт. сообщили, что ПЭТ/РКТ-исследование изменило стадию заболевания и повлияло на терапию у 2 (14 %) из 14 больных с рецидивом лимфомы [30]. Весьма вероятно, что почти все ПЭТ-аппараты будут комбинированы с РКТ в ближайшем будущем. ПЭТ/РКТ-исследование может быть особенно необходимым при планировании лучевой терапии или хирургической биопсии. При точной анатомической локализации участков  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-поглощения также можно будет избежать некоторых ложноположительных результатов. Например, феномен  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-поглощения в буром жире был впервые открыт, когда совмещение ПЭТ и РКТ показало концентрацию  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в жировой ткани, а не в мышцах или лимфоузлах, как ранее считалось [80]. Опыт Стэнфордского университета при использовании  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЭТ/РКТ указывает на очень высокую (100 %) отрицательную прогностическую значимость исследования при отдаленном наблюдении больных и, наоборот, низкую положительную его ценность (47 %) [81]. Получены данные о важном прогностическом значении ПЭТ/РКТ-исследования после окончания ПХТ при T-клеточных НХЛ [82].

При лимфомах ПЭТ-исследование стало важным ядерным методом изображения и имеет определенное значение при терапии лимфом. ПЭТ в настоящее время играет значительную роль при стадировании, планировании и терапии, наблюдении, прогнозе. Многообещающие данные получены о прогностическом значении ПЭТ при ранней коррекции терапии. ПЭТ/РКТ сочетает метаболические и анатомические изображения и может обеспечить оптимальную оценку заболевания.

ПЭТ рекомендуется при диагностике, в процессе и после первой линии ПХТ, а также после лучевой терапии. Когда имеется ненормальное поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ после начала лечения в первоначально вовлеченных участках без признаков воспаления, следует задуматься о более агрессивной химиотерапии как НХЛ, так и ЛХ. Отрицательные данные ПЭТ не исключают наличия минимальной остаточной болезни. Положительные результаты сканирования оправдывают более агрессивную терапию. Таким пациентам рекомендуется повторное исследование в течение нескольких лет. Пациенты с ранними стадиями ЛХ и отрицательными результатами ПЭТ после первой линии ПХТ считаются в полной ремиссии, нуждаются только в наблюдении; ПЭТ проводится только в тех случаях, когда клинически подозревается рецидив. Необходимы многоцентровые рандомизированные исследования для определения оптимальной роли ПЭТ при принятии клинического решения и выбора конкретной тактики у пациентов с ЛХ и различными типами НХЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Specht L. The role of PET in staging and response assessment. Education program for the 12 congress of the EHA. Vienna, Austria. 2007: 60–3.
2. Paul R. Comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG and gallium-67 citrate imaging for detection of lymphoma. J. Nucl. Med. 1987; 28: 288–92.
3. Позитронно-эмиссионная томография. Руководство для врачей. Под ред. А.М. Гранова, Л.А. Тютина. СПб.: Фолиант, 2008; 368.
4. Shaw A., Dixon A. Imaging. In: Lymphoma. Ed by R. Marcus, L. Sweetenham, M. Williams. New York: Cambridge Medicine, 2007: 19–31.
5. Elstrom R., Guan L., Baker G. et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. Blood 2003; 101: 3875–6.
6. Lapeda M., Leskinen S., Minn H.R. et al. Increased glucose metabolism in untreated non-Hodgkin's lymphoma: a study with positron emission tomography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. Blood 1995; 86: 3522–7.
7. Newman J.S., Francis I.R., Kaminski M.S. et al. Imaging of lymphoma with PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: correlation with CT. Radiology 1994; 190: 111–6.
8. Okada J., Yoshikawa K., Imazeki K. et al. The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. J. Nucl. Med. 1991; 32: 686–91.
9. Okada J., Yoshikawa K., Itami M. et al. Positron emission tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: a comparison with proliferative activity. J. Nucl. Med. 1992; 33: 325–9.
10. Schoder H., Noy A., Gonen M. et al. Intensity of «Fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma». J. Clin. Oncol. 2005; 23: 4643–51.
11. Hoh C., Glaspy J., Rosen P. et al. Whole body FDG-PET imaging for staging of Hodgkin's disease and lymphoma. J. Nucl. Med. 1997; 38: 343–8.
12. Moog F., Bangert M., Diederichs C.G. et al. Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. Radiology 1997; 203: 765–800.
13. Jerusalem G., Beguin Y., Najjar F. et al. Positron emission tomography (PET) with  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) for the staging of low grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Ann. Oncol. 2001; 12: 825–30.
14. Moog F., Bangert M., Diederichs C.G. et al. Extranodal malignant lymphoma: detection with FDG PET versus CT. Radiology 1998; 206: 475–81.
15. Rini J.N., Leonidas J.C., Tomas M.B., Palestro C.J.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET versus CT for evaluating the spleen during initial staging of lymphoma. J. Nucl. Med. 2003; 44: 1072–4.
16. Kostakoglu L., Goldsmith S.J. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? Eur. J. Nucl. Med. 2000; 27: 1564–78.
17. Carr R., Barrington S.F., Madan B. et al. Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. Blood 1998; 91: 3340–6.

18. Chiang S.B., Rebenstock A., Guan L. et al. Diffuse bone marrow involvement of Hodgkin lymphoma mimics hematopoietic cytokine-mediated FDG uptake on FDG PET imaging. *Clin. Nucl. Med.* 2003; 28: 674–6.
19. Moog F., Bangerter M., Kotzerke J. et al. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 603–9.
20. Rodriguez M., Ahlstrom H., Sundin A. et al. [18F] FDG PET in gastric non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 1997; 36: 577–84.
21. Hoffmann M., Kletter K., Diemling M. et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 1185–9.
22. Kuwabara Y., Ichiya Y., Otsuka M. et al. High [18F] FDG uptake in primary cerebral lymphoma: a PET study. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1988; 12: 47–8.
23. Rosenfeld S.S., HOFFMAN J.M., Coleman R.E. et al. Studies of primary central nervous system lymphoma with fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* 1992; 33: 532–6.
24. Partridge S., Timothy A., O'Doherty M.J. et al. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: influence on patient management in a single institution. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 1273–9.
25. Pakos E.E., Fotopoulos A.D., Ioannidis J.P. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma a meta analysis. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 958–63.
26. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и др. Диагностика поражения костного мозга у больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами: сравнительная оценка результатов трепанобиопсии и позитронно-эмиссионной томографии. Мат-лы науч.-практ. конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения лимфомы Ходжкина». Обнинск, 2010: 5–7.
27. Buchmann I., Reinhardt M., Elsner K. et al. 2-(Fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. *Cancer* 2001; 91: 889–99.
28. Jerusalem G., Warland V., Najjar F. et al. Whole body «F-FDG-PET for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma». *Nucl. Med. Commun.* 1999; 20: 13–30.
29. Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J. et al. A tabulated summary of the FDG-PET literature. *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 1S–93S.
30. Freudenberg L.S., Antoch G., Schutt P. et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004; 31: 325–9.
31. Beal K.P., Yeung H.W., Yahalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 473–80.
32. Schiepers C., Filmont J.E., Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. *J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30: 82–8.
33. Hattmann A., Moller S., Bockish A. et al. Positron Emission Tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma (PETAL trial): correlation between clinical variables and PET-parameters. 51 ASH annual meeting. New-Orleans, 2009; abst. 2695.
34. Blum R.H., Seymour J.F., Wirth A. et al. Frequent impact of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging and management of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Lymphoma* 2003; 4: 43–9.
35. Jerusalem G., Hustinx R., Beguin Y., Fillet G. Positron emission tomography imaging for lymphoma. *Curr. Opin. Oncol.* 2005; 17: 441–5.
36. Jerusalem G., Warland V., Beguin Y. et al. Accuracy of end of treatment 18F-FDG PET for predicting relapse in patients with Hodgkin's disease (HD) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 572, abst. 2299.
37. Иванова Е.И., Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. и др. Первичное лечение больных злокачественными лимфомами с применением данных позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела. Сб. научных трудов Невского радиологического форума. СПб., 2009: 217.
38. Ильин Н.В., Иванова Е.И., Тлостанова М.С. и др. Роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела с 18F-ФДГ в мониторинге первичных больных лимфомой Ходжкина. Мат-лы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008: 122.
39. Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., Николаева Е.Н. Роль ПЭТ всего тела с 18F-ФДГ в первичном клиническом стадировании и наблюдении больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). Мат-лы науч.-практ. конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения лимфомы Ходжкина». Обнинск, 2010: 20–2.
40. Тлостанова М.С., Ильин Н.В., Иванова Е.И., Виноградова Ю.Н. Использование ПЭТ всего тела в ведении больных злокачественными лимфомами, получающих первичное лечение. Мат-лы научной конференции «От лучей Рентгена — к инновациям XXI века: 90 лет со дня основания первого в мире рентгенорадиологического института (Российского научного центра радиологии и хирургических технологий)». СПб., 2008: 50–1.
41. Тлостанова М.С., Ильин Н.В., Иванова Е.И., Виноградова Ю.Н. Клинический опыт применения ПЭТ с 18F-ФДГ в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных лимфом. Мат-лы научной конференции «От лучей Рентгена — к инновациям XXI века: 90 лет со дня основания первого в мире рентгенорадиологического института (Российского научного центра радиологии и хирургических технологий)». СПб., 2008: 48–9.
42. Тлостанова М.С., Тютин Л.А., Рыжкова Д.В. и др. Роль ПЭТ с 18F-ФДГ в стадировании и оценке эффективности лечения злокачественных лимфом. *Вопр. онкол.* 2008; 54(4): 475–80.
43. Тлостанова М.С., Тютин Л.А., Рыжкова Д.В. и др. Клинический опыт применения ПЭТ с 18F-ФДГ в стадировании и рестадировании злокачественных лимфом. *Вестн. рентгенол. и радиол.* 2008; 1: 50–4.
44. Ilyin N.V., Ivanova E.I., Tlostanova M.S. et al. Use 18F-FDG PET of all body in monitoring of primary patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2007; 5: 72, abst. P121.
45. Mikhaylova N.V., Tlostanova M.S., Vinogradova J.N., Ilyin N.V. Impact of positron emission tomography on primary staging and changing the therapeutic modality in lymphoma patients. *Cell. Ther. Transpl.* 2009; 2(5): 86.
46. Cheson B. Current role and future of PET in Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 5: 21, abst. 1068.
47. Najjar F., Jerusalem G., Paulus P. et al. Interet clinique de la tomographie a emission de positons dans la detection et le bilan d'extension des lymphomes non Hodgkiniens de malignite intermediaire ou elevee. *Med. Nucl. Imag. Fonction. Metab.* 1999; 23: 281–90.
48. Cocorocchio E., Bassi S., Negri M. et al. Combined VBM (vinblastine, bleomycin, methotrexate) chemotherapy and involved field (IF) radiotherapy (RT) in early stage Hodgkin's lymphoma (HL): a single centre experience. *Haematologica* 2009; s2: 631–2, abst. 1641.
49. Mikhael N.G., Hutchings M., Fields P.A. et al. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression free and overall survival in high-grade non Hodgkin lymphoma. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1514–23.
50. Radford J., Barrington S., O'Doherty M. et al. Interim results of a UK NCRI randomized trial comparing involved fields radiotherapy with no further treatment after 3 cycles ABVD and a negative PET scan in clinical stages IA–IIA Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; s5: 32, abst. C023.
51. Safar V., Dupuis J., Jardin F. et al. Early 18F-FDG PET as a prognostic tool in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with an anthracycline-based chemotherapy plus Rituximab. 51 ASH annual meeting. New-Orleans, 2009: Abstract 98.
52. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci I. et al. Early interim FDG-PET overshadows the prognostic role of IPS in advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated by conventional ABVD therapy. *Haematologica* 2007; s5: 32, abst. C022.
53. Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и др. Значение позитронно-эмиссионной томографии у больных лимфомами. *Соврем. онкол.* 2008; 10(3): 69–70.
54. Cheson B., Pfistner B., Juweid M. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–86.
55. Parizo C., Peres Salazar M., Bendandi M. et al. Positron emission tomography using F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual Hodgkin's disease mediastinal masses. *Leuk. Lymphoma.* 2004; 45: 1829–33.
56. Jerusalem G., Hustinx R. Nuclear Medicine. In: *The Lymphomas*, 2nd edn. Ed. by G.P. Canellos, T.A. Lister, B. Young. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006: 189–202.
57. Zijlstra J.M., Hoekstra O.S., Raijmakers P.G. et al. 18FDG positron emission tomography versus 67Ga scintigraphy as prognostic test during chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2003; 123: 454–62.
58. Naumann R., Vaic A., Beuthien-Baumann B. et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 793–800.
59. Juweid M., Stroobants S., Hoeksra O. et al. Use of PET for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project (IHP) in lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 571–8.
60. Kobe C., Dietlein M., Franklin J. et al. FDG-PET for assessment of residual tissue after completion of chemotherapy in Hodgkin's lymphoma — report on the second interim analysis of the PET investigation in the trial HD15 of the GHSG. *Haematologica* 2007; s5: 31, abst. C021.
61. Gallamini A., Fiore F., Sorasio R. et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in high-risk, interim-PET positive advanced-stage Hodgkin lymphoma, improves the overall treatment outcome of ABVD: a gital multicenter clinical study. *Haematologica* 2009; s2: 204, abst. 0502.
62. Johnson P., Federico M., Enblad G. et al. Response-adapted therapy using FDG-PET scanning after initial ABVD: the UK NCRI, Italian and Nordic trial in advanced Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; s5: 7, abst. 1023.
63. Pavlovsky S., Pavlovsky I., Fernandez I. et al. PET-CT adapted therapy after 3 cycles of ABVD for all stages of Hodgkin lymphoma. Results in 118 patients. *Haematologica* 2009; s2: 205, abst. 0504.
64. Ruiz de Gaona E., Serra P., Rodriguez-Otero P. et al. Positron emission tomography using 18F-fluorodeoxy glucose for evaluation of residual follicular non-Hodgkin Lymphoma. *Haematologica* 2007; s1: 432, abst. 1179.
65. Markova J., Kobe C., Skopalova M. et al. Early and late response assessment with FDG-PET after BEACOPP-based chemotherapy in advanced-stage Hodgkin's lymphoma patients has a high negative predictive value. *Haematologica* 2009; s2: 33, abst. 0084.
66. Pregno P., Chiappella A., Belli M. et al. Interim 18FDG-PET-CT failed to predict different outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. 51 ASH annual meeting. New-Orleans, 2009: abst. 99.
67. Rubio-Matrinex A., Alvarez R., Garcia-Miralles M. et al. Early FDG-PET scan in advanced stage Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP-14. *Haematologica* 2007; s1: 471–472, abst. 1304.
68. Stefoni V., Broccoli A., Alinari L. et al. Predictive role of early interim FDG-PET in Hodgkin's lymphoma. 51 ASH annual meeting. New-Orleans, 2009: abst. 1659.

- 69.** Nieuwenhuizen L., Verzijlbergen F.J., Wittrink E. et al. A possible role of <sup>18</sup>F-FDG PET scanning the early detection of rituximab-induced pneumonitis in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2009; s2: 401–402, abst. 0996.
- 70.** Arguinano J.M., Goni M.A., Mateos M.C. et al. False positive PET findings in lymphoma management. *Haematologica* 2009; s2: 655, abst. 1711.
- 71.** Stroobants S., Brepels L., Thomas J., Verhoef G. PET-CT for treatment response assessment in lymphoma. *Haematologica* 2007; s5: 20, abst. 1066.
- 72.** Abouzieid M.M., Crawford E.S., Nabi H.A. <sup>18</sup>F FDG imaging pitfalls and artifacts. *J. Nucl. Med. Technol.* 2005; 33: 145–55.
- 73.** Castellucci P., Zmzam P., Nanm C. et al. <sup>18</sup>F FDG PET early after radiotherapy in lymphoma patients. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2004; 19: 606–12.
- 74.** Lavelly W.C., Delbeke D., Greer J.P. et al. FDG PET in the follow up management of patients with newly diagnosed Hodgkin and non Hodgkin lymphoma after first line chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57: 307–15.
- 75.** Suh C., Sohn B.S., Yoon D.H. The comparison between conventional procedures and <sup>18</sup>F-Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in response assessments of patients with T-cell non-Hodgkin's lymphoma after transplantation. *Haematologica* 2009; s2: 648, abst. 1691.
- 76.** Barnnngton S.F., O'Doherty M.J. Limitations of PET for imaging lymphoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003; 30: S117–S127.
- 77.** Ипатов В.В., Дергунова И.И., Михайловская Е.М. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в стадировании ходжкинских и неходжкинских лимфом. Сб. научных трудов Невского радиологического форума. СПб., 2009: 230–1.
- 78.** Miltenyi Zs., Simon Zs., Illes A. et al. Observations with interim PET/CT in Hodgkin-and diffuse large B-cell lymphomas. *Haematologica* 2009; s2: 637, abst. 1657.
- 79.** Allen-Auerbach M., Quon A., Weber W.A. et al. Comparison between 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol. Imaging Biol.* 2004; 6: 411–6.
- 80.** Hany T.F., Gharehpapagh E., Kamel E.M. et al. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2002; 29: 1393–8.
- 81.** Maeda L., Horning S., Jagaru A. et al. Role <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Surveillance for patients with classical Hodgkin's disease in first complete response: the Stanford University experience. 51 ASH annual meeting. New-Orleans, 2009: abst. 1563.
- 82.** Prochazka V., Papajik T., Kubova Z. et al. Integrated <sup>18</sup>F-FDG PET/CT may predict the outcome of patients with T-cell lymphomas. *Haematologica* 2009; s2: 646, abst. 1685.

