

На правах рукописи

Ходжибекова Малика Маратовна



**ЗНАЧЕНИЕ СОВМЕЩЕННОЙ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ
И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И
МОНИТОРИНГЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России)

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
руководитель отдела лучевых и
комбинированных методов лечения
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»
Минздрава России

ВИНОГРАДОВА Юлия Николаевна

Официальные оппоненты:

ТРУФАНОВ Геннадий Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации

АМОСОВ Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой рентгенологии и радиационной медицины

ПАНЬШИН Георгий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.116.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: г. Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

Почтовый адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70 и на сайте: www.rrcrst.ru/dissertacionnye-issledovaniya/

Автореферат разослан «__» _____ 201__ года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

МУС Виктор Федорович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Лимфомы составляют гетерогенную группу злокачественных опухолей гематопозитической и лимфоидной тканей, встречающихся во всех возрастных группах. Во всем мире отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространенности лимфопролиферативных заболеваний (Teras L.R., 2016; Siegel R.L., 2017). Около 6% всех новообразований составляют лимфомы, при этом смертность от данного вида злокачественных опухолей достигает 3% (Каприн А.Д., 2016; Miller K.D., 2016; Teras L.R., 2016; Siegel R.L., 2017). В России заболеваемость злокачественными опухолями лимфатической и кроветворной тканей за период 2005–2015 гг. увеличилась с 15,51 до 18,85 человек на 100 000 населения, прирост составил 17,28%. Показатель смертности за этот период также увеличился с 10,09 до 10,64 на 100000 населения, прирост составил 1,81% (Каприн А.Д., 2015). Первое описание лимфомы опубликовал в 1832 г. английский врач Томас Ходжкин, и эта форма была названа в его честь лимфомой Ходжкина (ЛХ). В последующие 50 лет было описано много других форм злокачественных лимфом и предложены их классификации, основанные на морфологических критериях (Marcus R., 2014). В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) принята классификация на основе REAL, позволяющая дифференцировать лимфомы на основе морфологических, иммунофенотипических, генетических и клинических признаков (Swerdlow S.H., 2017; Leonard J.P., 2017). Согласно данной классификации лимфомы разделены на группы соответственно типу клеток: В-клеточные, Т- и НК-клеточные и в большинстве своем представляют неходжкинские лимфомы (НХЛ). ЛХ выделена в отдельную группу и имеет В-клеточную природу. По степени злокачественности НХЛ разделены на индолентные и агрессивные. Индолентные опухоли характеризуются медленным прогрессированием и высокой выживаемостью, в то время как агрессивные

НХЛ быстро прогрессируют и имеют относительно низкую выживаемость (Пономарева О.В., 2014; Поддубная И.В., 2015; Dreyling M., 2014).

Учитывая многообразие лимфом, различие их клинического проявления, клеточного происхождения и степени агрессивности, важной составляющей успешного лечения является своевременная и точная диагностика характера поражения, определение стадии, степени злокачественности и прогноза заболевания. С этой целью используется комплекс диагностических методов, включающий биопсию лимфатического узла, клинические анализы крови, трепанобиопсию подвздошной кости, лучевые методы исследования (Волошин С.В., 2013; Bulian P., 2013; Marcus R., 2014;). Из лучевых методов исследования в настоящее время обычно применяют обзорную рентгенографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ультразвуковое (УЗИ) и радиоизотопные исследования. Вместе с тем дифференциальная диагностика злокачественного поражения лимфатической системы и изменений доброкачественного характера, определение активности патологического процесса, оценка эффективности проводимого лечения, выявление рецидивов на фоне постлучевых реакций, а также поражений внутренних органов и костного мозга с помощью традиционных методов лучевой диагностики нередко вызывает существенные трудности. Эти обстоятельства отрицательно сказываются на результатах лечения и обуславливают необходимость дальнейшего изучения возможностей повышения эффективности диагностики злокачественных лимфом на базе использования новейших технологий лучевой визуализации (Крячок И.А., 2013; Михайлов А.И., 2016; Thompson C.A., 2013). При этом в последние годы особые надежды возлагаются на использование совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ).

ПЭТ/КТ является одновременно функциональным и структурным методом исследования. Применение его в комплексной диагностике онкологических заболеваний различного генеза, в том числе и лимфом, с

целью первичной диагностики и оценки эффективности терапии, в настоящее время становится неотъемлемой частью протоколов ведения больных со злокачественными опухолями (Труфанов Г.Е., 2016; Czernin J., 2013; Farwell M.D., 2014; Agrawal A., 2015). Наиболее часто используемым радиофармпрепаратом (РФП) является ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). Применение ^{18}F -ФДГ основано на высоком уровне гликолитической активности опухолевых клеток (Frank E.D., 2013). Данное преимущество ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ перед традиционными методами лучевой диагностики во многих случаях позволяет обнаружить поражение лимфатических узлов, сохраняющих нормальные размеры, а также выявить патологические изменения в паренхиматозных органах и костном мозге при отсутствии признаков нарушения их структуры по данным КТ и/или МРТ. Кроме того, с помощью ПЭТ/КТ возможно уже на ранних этапах химиотерапевтического лечения оценить метаболическую активность опухоли в еще морфологически неизменной опухолевой ткани (Devillier R., 2012; Markova J., 2012; Pregno P., 2012). Однако, несмотря на то, что в настоящее время ПЭТ/КТ занимает прочные позиции в комплексной диагностике лимфом, остается целый ряд нерешенных вопросов, касающихся различных аспектов диагностики, стадирования и оценки эффективности лечения лимфом и раннего выявления рецидивов заболевания (Alvarez Paez A.M., 2012; Cheson B.D., 2014; Jauhari Sh., 2016). Данные, приводимые в литературе, посвященной ПЭТ-диагностике лимфом различной степени злокачественности, немногочисленны и противоречивы. В особенности это касается оценки результатов ПЭТ в свете данных иммуногистохимического исследования. До сих пор остается непонятной роль ПЭТ/КТ в стадировании индолентных лимфом, характеризующихся вялотекущим течением и низкоагрессивным проявлением заболевания. До настоящего времени не обоснована тактика ПЭТ-мониторинга терапии лимфом на ранних этапах лечения, не установлены оптимальные сроки обследования больных для объективной оценки ответа опухоли на проводимое лечение. Также критерии оценки

результатов ПЭТ/КТ, выполненной на ранних этапах полихимиотерапевтического (ПХТ) лечения, требуют дальнейшего детального изучения и разработки способов их правильной интерпретации. Относительно небольшое количество исследований посвящено оценке отдаленных результатов лечения больных лимфомами по данным ПЭТ/КТ, а также своевременному выявлению рецидивов (Dabaja B.S., 2013; Hartridge-Lambert S.K., 2013; Martelli M., 2014). Единичными исследованиями представлены данные по сравнению информативности и прогностической ценности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином в диагностике и стадировании лимфом (Kong F-L., 2013; Kaste S.C., 2017). Таким образом, все вышеперечисленное свидетельствует о высокой актуальности дальнейшего изучения роли ПЭТ/КТ в диагностике и дифференциальной диагностике лимфом, определении степени их злокачественности, стадировании заболевания, своевременной объективной оценке ответа опухоли на проводимое лечение и на этой основе повышения его эффективности.

Цель исследования – повышение эффективности диагностики и мониторинга лечения больных лимфомами путем рационального применения и совершенствования критериев оценки совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии.

Задачи исследования:

1. Изучить возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке степени злокачественности лимфом, определить взаимосвязь между уровнем накопления РФП в патологическом очаге и пролиферативной активностью опухолевых клеток у пациентов с различными гистологическими типами НХЛ.

2. Изучить информативность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином в диагностике лимфом.

3. Провести сравнительный анализ диагностических возможностей ПЭТ/КТ с данными КТ в оценке распространенности патологического процесса у больных ЛХ, агрессивными и индолентными НХЛ.

4. Определить значение результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в ранней оценке эффективности противоопухолевой терапии и прогноза заболевания.

5. Оценить прогностическую роль промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в сочетании с данными иммуногистохимического исследования (индекс пролиферативной активности Ki-67 и маркер апоптоза bcl-2) у больных НХЛ.

6. Определить информативность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности противоопухолевой терапии с применением 5-балльной шкалы визуальной оценки Deauville и количественного SUV-метода.

7. Разработать алгоритм применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при обследовании больных лимфомами на различных этапах лечения.

Научная новизна исследования

По итогам диссертационного исследования у больных лимфомами на клиническом материале:

1) впервые в России изучена корреляция между метаболической и пролиферативной активностью опухолевых клеток у больных НХЛ;

2) впервые проведено сравнительное изучение диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином при обследовании больных лимфомами различной степени агрессивности, установлены преимущества и ограничения применения ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином;

3) впервые обоснованы преимущества применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в комплексной диагностике больных индолентными НХЛ;

4) выполнена оценка прогностического значения метаболической активности опухолевых очагов по данным базисной и промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ;

5) впервые изучена прогностическая роль данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в сочетании с показателями апоптоза bcl-2 и пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 у пациентов с НХЛ;

6) впервые рассчитано пороговое значение показателя ΔSUV , позволяющее на ранних этапах терапии классифицировать пациентов с положительным и отрицательным ответом на лечение;

7) на основании сопоставления информативности визуального и количественного критериев оценки данных промежуточной ПЭТ/КТ впервые доказано преимущество их комплексного применения и дано обоснование обязательного использования количественного анализа у больных с частичным метаболическим ответом;

8) впервые разработан алгоритм выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на разных этапах лечения больных лимфомами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяют в зависимости от уровня накопления РФП в опухолевом очаге проводить неинвазивную дифференциальную диагностику лимфом различной степени агрессивности. Выполнение ПЭТ/КТ до начала лечения позволяет уточнить распространенность заболевания не только у больных ЛХ и агрессивными НХЛ, но и у пациентов с индолентными НХЛ. Применение ПЭТ/КТ до начала противоопухолевой терапии с определением уровня метаболической активности патологических очагов повышает точность оценки результатов последующих исследований, выполненных для контроля эффективности лечения и классификации пациентов на группы риска. ПЭТ-негативные результаты (отсутствие накопления РФП) после завершения лечения, независимо от наличия или отсутствия остаточной опухолевой ткани, свидетельствуют о полной ремиссии заболевания. ПЭТ/КТ с целью оценки эффективности лечения у больных индолентными НХЛ применяется только в случае патологического накопления РФП при базисном исследовании (до начала терапии). Установлена целесообразность проведения промежуточного ПЭТ/КТ исследования (после 2-3 циклов ПХТ), позволяющего на ранних этапах терапии выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом. При подозрении на трансформацию лимфомы в более агрессивный тип результаты ПЭТ/КТ позволяют определить наиболее метаболически активные опухолевые очаги (соответственно уровню накопления РФП), которые следует верифицировать при помощи патоморфологического

исследования. Комплексное применение визуального и количественного критериев в оценке данных ПЭТ/КТ существенно улучшает информативность метода. Внедрение результатов исследования в клиническую практику будет способствовать повышению эффективности диагностики и лечения больных лимфомами различных гистологических типов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в дизайне сравнительного рандомизированного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов.

На первом этапе проведен аналитический анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой проблеме. Всего было изучено 259 литературных источников: 74 отечественных и 185 зарубежных.

На втором этапе обследованы 358 больных с различными гистологическими типами лимфом (178 пациентов с ЛХ, 106 больных с агрессивной НХЛ и 74 пациента с индолентной НХЛ). С целью первичной диагностики, стадирования и оценки эффективности лечения исследования проводились в несколько этапов. Всего было проведено более 1200 ПЭТ/КТ-исследований с ^{18}F -ФДГ и 24 ПЭТ/КТ-исследования с ^{11}C -метионином.

На третьем этапе выполнен качественный и количественный анализ данных собственных исследований и статистическая обработка полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Статистически значимая взаимосвязь между уровнем накопления ^{18}F -ФДГ в очагах и индексом пролиферативной активности Ki-67 позволяет использовать ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для определения агрессивности НХЛ, за исключением больных с ФЛ.

2. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином является высокоинформативным методом у больных лимфомами с локализацией поражения выше уровня диафрагмы.

3. Применение исходной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных индолентными НХЛ оказывает значимое влияние на определение стадии заболевания и обоснование тактики лечения.

4. Интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевом очаге при промежуточном исследовании обладает высокой информативностью в оценке раннего ответа на проводимую терапию и может использоваться как важный фактор для выработки дальнейшей тактики лечения.

5. Комплексное использование визуального (шкала Deauville) и количественного (ΔSUV -метод) критериев целесообразно для анализа данных промежуточной ПЭТ/КТ, так как определение прогноза заболевания при их сочетанном применении является более точным, чем при использовании только визуального анализа.

6. Пороговое значение показателя $\Delta\text{SUV} > 64,9\%$ позволяет классифицировать пациентов с положительным и отрицательным ответом на лечение и прогнозировать дальнейшее течение заболевания уже на ранних этапах химиотерапевтического лечения.

7. Комплексное использование результатов промежуточного ПЭТ/КТ в сочетании с данными иммуногистохимического исследования (маркер апоптоза bcl-2) является важным диагностическим показателем в прогнозе больных НХЛ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Цель, задачи и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны лично автором на основе многолетних целенаправленных исследований. Автором самостоятельно обоснована актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования, разработан методологический подход к их выполнению и сформулированы положения, выносимые на защиту. Автором осуществлена разработка первичных учетных документов, лично

проведены все исследования, а также проанализированы результаты обследования 358 пациентов с лимфомами различных гистологических типов, самостоятельно выполнена обработка полученных данных. На основе принципов доказательной медицины проведен адекватный статистический анализ результатов исследования и определена диагностическая эффективность совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии, а также разработан оптимальный алгоритм ее применения. Проведенный автором анализ позволил сделать научно обоснованные выводы и сформулировать практические рекомендации. Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ, статистическую обработку клинических материалов и написание диссертации – 100 %.

Степень достоверности и обоснованность результатов исследования

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала (358 пациентов, 974 исследования), длительным динамическим наблюдением за пациентами в ходе проводимого лечения (более 6 лет), применением современного метода диагностики (совмещенная позитронно-эмиссионная компьютерная томография с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином), оценкой результатов ПЭТ/КТ в свете данных клинико-морфологических, в том числе иммуногистохимического, исследований и обработкой полученных данных современными методами математической статистики.

Выводы логически вытекают из материалов исследования и в полном объеме отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенным исследованием и могут служить руководством к работе. Данные, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичным материалам.

Внедрение результатов исследования

В настоящее время результаты работы используются в клинической практике отделений радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии и отдела лучевых и комбинированных методов лечения ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, в практике отделений онкологии и лучевой диагностики ФГБУ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА, а также в учебном процессе кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, на этапе дополнительного профессионального образования по специальности «радиология и рентгенология» на базе ООО «Центральный научно-исследовательский институт лучевой диагностики».

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на конференциях: научно-практической конференции с международным участием “Non–Hodgkin’s lymphoma. Modern approaches to the pathogenesis, diagnosis and treatment” (Киев, 2010), V Межнациональном конгрессе «Невский радиологический форум – 2011» (Санкт-Петербург, 2011), научно-практической конференции «Актуальные проблемы ядерной медицины» (Санкт-Петербург, 2011), VI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2012» (Москва, 2012), Международной конференции и школе для врачей «Торакальная радиология» (Санкт-Петербург, 2012), IX научно-практической конференции радиологов Узбекистана «Современные методы медицинской визуализации и интервенционной радиологии» (Ташкент, 2012), VI Международном конгрессе «Невский радиологический форум – 2013» (Санкт-Петербург, 2013), VII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2013» (Москва, 2013), VIII Всероссийском съезде онкологов «Онкология XXI века – от научных исследований в клиническую практику» (Санкт-Петербург, 2013), научно-практической конференции «Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном

медицинском научном центре» (Санкт-Петербург, 2013), XII Европейском конгрессе радиологов (ECR) (Вена, 2014), VII Международном юбилейном конгрессе «Невский радиологический форум – 2014» (Санкт-Петербург, 2014), 27-м конгрессе Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) (Гётеборг, 2014), 35-м Турецком конгрессе радиологов (TurkRad) (Анталия, 2014), 3-й Международной конференции «Радиация и ее применение в различных областях науки» (RAD 2015) (Будва, 2015), III конгрессе онкологов Узбекистана с международным участием (Ташкент, 2015), VIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум – 2015» (Санкт-Петербург, 2015), XIX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2015), IV Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (Санкт-Петербург, 2016), X Юбилейном Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 2016), 29-м конгрессе Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) (Барселона, 2016), научно-практической конференции «Место и современные технологии лучевой терапии в лечении больных злокачественными лимфомами» (Санкт-Петербург, 2017), конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) (Москва, 2017), научно-практической конференции «Лучевая терапия лимфом» (Санкт-Петербург, 2018), X Международном конгрессе «Невский радиологический форум – 2018» (Санкт-Петербург, 2018).

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава РФ (протокол № 4 от 21 марта 2018 г.).

Публикации

Результаты исследований, представленные в работе, изложены в 43 печатных работах, из них 18 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Получено 3 свидетельства о регистрации электронных ресурсов в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт управления образованием Российской академии образования», объединенный фонд электронных ресурсов «Наука и образование» (ОФЭРНиО): «Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в сочетании с данными иммуногистохимического исследования в оценке эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами» (№ 23212 от 02.11.2017 г.), «Критерии оценки данных промежуточной совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в мониторинге лечения больных лимфомами» (№ 23213 от 02.11.2017 г.), «Алгоритм применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности лечения больных лимфомами» (№ 23316 от 14.12.2017 г.).

Основные положения и результаты диссертации легли в основу учебно-методического пособия «Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности лечения лимфом» (2018 г.).

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц и 34 рисунка. Список литературы включает 264 источника, из них 78 – отечественных и 186 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на основании анализа результатов ПЭТ/КТ-исследования 358 больных злокачественными лимфомами, обследованных в отделении радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России в период с 2010 по 2017

г. Обследованная группа пациентов состояла из 178 (49,7%) больных ЛХ, 106 (29,6%) больных агрессивной НХЛ и 74 (20,7%) больных индолентной НХЛ. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

<i>Характеристика больных</i>	<i>Число</i>
Пол: муж/жен	211/147
Возраст	18–87 лет ($47,0 \pm 0,9$ лет)
ЛХ	n = 178 (49,7%)
НС	132
СКВ	22
Лимфоидное истощение	24
Агрессивная НХЛ	n = 106 (29,6%)
ДВКЛ	78
ПМВКЛ	12
ФЛ Gr3b	8
Прочие	8
Индолентные НХЛ	n = 74 (20,7%)
МАЛТ-лимфома	47
ФЛ Gr1-2, Gr3a	15
Прочие	12

Средний возраст в общей группе пациентов составил $47,0 \pm 0,9$ лет (18–87 лет), из них 211 (58,9%) больных мужского пола и 147 (41,1%) пациентов женского пола. Группа больных с ЛХ состояла из 110 (61,8%) мужчин и 68 (38,2%) женщин, средний возраст составил $37,7 \pm 1,0$ лет (18–78 лет). Группа пациентов с агрессивными и индолентными НХЛ состояла из 101 (56,1%) мужчины и 79 (43,9%) женщин, средний возраст больных на момент обследования составил $56,8 \pm 2,0$ лет (27–87 лет).

Схемы и количество курсов ПХТ, показания к проведению лучевой терапии определялись врачом-онкологом индивидуально для каждого больного в зависимости от стадии заболевания и агрессивности лимфомы. Больные с ранними стадиями ЛХ получали ПХТ по схеме АВВД с последующей лучевой терапией на первично-пораженные зоны; пациенты с распространенными стадиями – ПХТ по схеме ВЕАСОРР с последующим облучением резидуальных опухолевых масс. Больным с локальными и

распространенными стадиями НХЛ проводилась иммунохимиотерапия по схеме R-СНОР с последующей лучевой терапией на локализованные остаточные опухолевые массы.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выполнялась для решения нескольких задач: определения степени злокачественности лимфомы, определения стадии заболевания, оценки эффективности лечения, определения информативности критериев (визуального и количественного) оценки результатов ПЭТ/КТ, выполненной на различных этапах лечения. Данные о характере и объеме проведенных исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характер и объем проведенных исследований

Цель исследования	Количество больных			
	ЛХ	Агрессивные НХЛ	Индолентные НХЛ	Всего
Стадирование и определение степени злокачественности лимфомы	178	106	74	358
Оценка эффективности лечения	89	71		160 (всего 640 ПЭТ/КТ-исследований)
Оценка информативности критериев Deauville и $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$	83	47		130 (всего 520 ПЭТ/КТ-исследований)

Исследование выполнялось в несколько этапов: на начальном этапе (до лечения), в процессе противоопухолевой терапии после 2-3 циклов ПХТ, после окончания ПХТ и на отдаленных этапах наблюдения. Результаты ПЭТ/КТ больных НХЛ также сопоставлялись с данными иммуногистохимического исследования с оценкой прогностической значимости обоих методов до начала лечения и в процессе эффективности терапии. Кроме того, 24 пациентам ПЭТ/КТ была выполнена с двумя РФП – ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином, с целью сравнения диагностических возможностей обоих препаратов.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выполнялась на совмещенном позитронно-эмиссионном и компьютерном томографе DiscoveryTM PET/CT 690 (GE Medical Systems, LLC). Проведение ПЭТ/КТ для каждого пациента состояло из нескольких этапов: подготовка пациента, введение РФП, проведение сканирования и анализ полученных изображений. РФП вводился внутривенно в дозе 110 МБк/м^2 поверхности тела пациента в объеме 3,0–5,0 мл физиологического раствора. Во время введения и распределения РФП в организме, а также в течение самого процесса сканирования пациент находился в условиях минимальной двигательной и эмоциональной активности, для того чтобы исключить ложноположительные результаты исследования. Сканирование начиналось через 90 минут после введения ^{18}F -ФДГ, после обязательного опорожнения мочевого пузыря. При выполнении ПЭТ/КТ-исследований в динамике для оценки эффективности лечения доза введенного РФП и время начала сканирования строго совпадали с протоколом предыдущего исследования.

Также больным перорально и внутривенно (при отсутствии противопоказаний) вводилось рентгеноконтрастное вещество для выполнения КТ-исследования. Доза контрастного вещества рассчитывалась в зависимости от веса пациента и вводилась при помощи автоматического инъектора со скоростью 2,5 мл/с, задержка сканирования составляла 45 секунд. Сканирование выполнялось по стандартному протоколу в объеме «всего тела» – от мочки уха до верхней трети бедра – в положении больного лежа на спине с заведенными за голову руками.

Обработка результатов ПЭТ/КТ-данных проводилась с применением программного обеспечения GE Healthcare AW Volume Viewer и рабочей станции AW Volume Share 5. Совмещение КТ- и ПЭТ-данных исследования выполнялось при помощи прикладного программного пакета Fusion.

Результаты ПЭТ/КТ оценивали визуально и с применением количественной методики SUV_{max} . При визуальном анализе очаг повышенного накопления РФП расценивался как патологический, если он

был обнаружен в областях, не имеющих отношения к физиологическому накоплению ^{18}F -ФДГ. С целью количественной характеристики результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ использовался показатель стандартизованного уровня захвата (SUV_{max}), который вычислялся автоматически с помощью специализированной программы. Данные SUV рассчитывались нами в пересчете на мышечную массу тела (SUL), что, согласно последним рекомендациям Европейского общества по ядерной медицине, является предпочтительным в оценке уровня накопления РФП в опухолевом очаге и изменении его метаболической активности на разных этапах лечения.

$$\text{SUV (SUL)} = \text{Act}_{\text{VOI}} (\text{kBq/mL}) / \text{Act}_{\text{administered}} (\text{MBq}) / \text{LBM} (\text{kg})$$

Мониторинг и оценка противоопухолевого эффекта проводились по двум критериям: визуальная оценка согласно 5-балльной шкале Deauville (DC) и количественная оценка при помощи показателя SUV_{max} .

Визуальная оценка по DC основывалась на сравнении патологического захвата ^{18}F -ФДГ в опухолевом очаге с накоплением РФП в пуле крови в аорте и в паренхиме печени и оценивалась по 5-балльной шкале. В таблице 3 представлена оценка уровня накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевом очаге согласно DC.

Таблица 3

Уровень накопления РФП в опухоли согласно баллам шкалы DC

Баллы	Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли
1	Отсутствие накопления РФП в опухолевом очаге по сравнению с предыдущим исследованием
2	Уровень накопления РФП в опухолевом очаге выше фонового накопления, но меньше или равен пулу крови в аорте
3	Уровень накопления РФП в опухолевом очаге выше пула крови в аорте, но меньше или равен паренхиме печени
4	Уровень накопления РФП в опухолевом очаге умеренно выше паренхимы печени
5	Уровень накопления РФП в опухолевом очаге значительно выше паренхимы печени и/или наличие очагов de novo

При количественном анализе оценивалось расхождение в уровне накопления РФП (ΔSUV) между базисным сканированием и последующими ПЭТ/КТ, выполненными на различных этапах наблюдения. С этой целью использовалась процентная шкала PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors), ориентированная на значение пикового $\text{SUV} - \text{SUV}_{\text{peak}}$ (SUL_{peak}) в опухолевом очаге (табл. 4).

Таблица 4

Количественная оценка результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ

<i>Интерпретация результата исследования</i>	<i>Уровень накопления ^{18}F-ФДГ в опухоли</i>
Полный метаболический ответ	Отсутствие накопления РФП в опухолевом очаге по сравнению с предыдущим исследованием
Частичный метаболический ответ	Снижение уровня накопления РФП в опухолевом очаге более чем на 30% и отсутствие новых очагов патологической гиперфиксации ^{18}F -ФДГ
Стабилизация	Снижение или увеличение уровня накопления РФП (SUL_{peak}) в опухолевом очаге менее чем на 30% и отсутствие новых очагов патологической гиперфиксации ^{18}F -ФДГ
Прогрессирование	Увеличение уровня накопления РФП в опухолевом очаге более чем на 30% и/или появление новых очагов патологической гиперфиксации ^{18}F -ФДГ

ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином выполнено 24 больным (9 пациентов с ЛХ, 9 больных с агрессивными НХЛ и 6 больных с индолентными НХЛ). Всем пациентам были выполнены исследования с двумя РФП – ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином, всего проведено 48 ПЭТ/КТ-исследований. Исследование выполнялось натощак, последний прием пищи был рекомендован за 4-6 часов до исследования с ограничением употребления белковых продуктов накануне исследования. Исследование проводилось в режиме «всего тела» через 10-15 минут после внутривенного введения 740 МБк ^{11}C -метионина. Полученные ПЭТ/КТ-изображения визуально оценивались как позитивные или негативные по уровню накопления ^{11}C -метионина в лимфатических

узлах, селезенке, экстранодальных органах и костной системе. Оценка включала локализацию, форму и размер патологического очага.

Анализ данных КТ проводился визуально с измерением плотностных показателей по шкале Хаунсфилда (HU). Признаком злокачественного поражения лимфатических узлов и различных органов считалось увеличение лимфатических узлов в размерах свыше 1,0 см, слияние их в пакеты или конгломераты, наличие патологических структурных изменений в экстранодальных органах.

В группе больных НХЛ нами были изучены и сопоставлены данные индекса пролиферативной активности Ki-67 и показателя экспрессии генов, регулирующих программу апоптоза (bcl-2). Число позитивных клеток этих показателей определялось по общепринятым критериям: 0 позитивных клеток – отсутствие экспрессии, менее 25% – низкая экспрессия, 25–50% – средняя, более 50% позитивных клеток – высокая экспрессия.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета программ MedCalc – Version 12.3.0. for Windows, фирмы MedCalc Software bvba (Бельгия); Excel из пакета Microsoft Office 2007 (США).

Результаты представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$). Статистически достоверные различия между показателями определялись по t-критерию Стьюдента. Для определения информативности методов, используемых в обследовании больных лимфомами, использовались следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностическая значимость. Для вычисления этих показателей применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Корреляционная зависимость оценивалась при помощи корреляционного анализа Пирсона. Для определения зависимости одного признака от одного или нескольких признаков применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализы. Оценку выживаемости проводили методом Каплан – Мейера. С целью сравнения кривых выживаемости между

исследуемыми группами применялся тест логарифмического рангового критерия (log-rank test). Анализ выживаемости с влиянием нескольких прогностических факторов выполняли с помощью регрессионного анализа Кокса.

Для оценки статистической достоверности рассчитанных критериев применялись показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости (p). Для статистики различия были приняты четыре основных уровня достоверности: высокий – $p < 0,001$, средний – $p < 0,010$, низкий (предельный) – $p < 0,050$, незначимый (недостоверный) – $p > 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения роли ПЭТ/КТ в диагностике лимфом различной степени злокачественности

Для определения возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике лимфом в зависимости от степени злокачественности нами проведена оценка интенсивности накопления РФП в опухолевых очагах у больных с различными гистологическими типами заболевания. Результаты ПЭТ/КТ-обследования 180 больных НХЛ показали, что уровень накопления ^{18}F -ФДГ позволяет дифференцировать злокачественные лимфомы согласно степени их агрессивности. Так, в группе больных с агрессивными НХЛ определялись высокие уровни показателя SUV_{\max} по сравнению с пациентами с индолентными типами заболевания ($12,1 \pm 1,0$ и $5,9 \pm 0,9$, $p < 0,0001$). При этом у 6 пациентов с индолентным типом заболевания, по данным ПЭТ/КТ, метаболической активности лимфомы выявлено не было. Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в дифференциальной диагностике агрессивных и индолентных НХЛ составили 68,3% и 90,9% ($\text{AUC}=0,78$) соответственно. Пороговое значение SUV_{\max} , позволяющее дифференцировать степень агрессивности заболевания, составило 9,6. Более 88% пациентов с индолентными НХЛ имели значения SUV_{\max} ниже 9,6. Однако была выделена небольшая группа больных –

8 человек, у которых уровень накопления РФП в опухолевых очагах был выше порогового значения 9,6. Значения SUV_{max} у этих пациентов находились в пределах от 9,6 до 19,27, среднее значение составило $13,1 \pm 3,5$. При этом у двух пациентов данной группы (с ФЛ и MALT-лимфомой желудка), имеющих уровни $SUV_{max} = 12,3$ и $SUV_{max} = 19,3$ соответственно, была зафиксирована гистологически подтвержденная трансформация заболевания в агрессивный тип – диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что при уровне накопления РФП $> 9,6$ у больных индолентными лимфомами риск возникновения их трансформации повышается. С другой стороны, у 13 больных с агрессивной НХЛ был зафиксирован диапазон значений SUV_{max} ниже порогового уровня (9,6) – от 2,1 до 6,7. Полученные результаты ПЭТ/КТ-исследования 180 больных НХЛ выявили широкую вариабельность уровня накопления РФП в патологических очагах. Однако высокий уровень SUV_{max} в основном был характерен для агрессивных лимфом, а низкий и средний уровень – для индолентных. Пациенты с индолентным типом заболевания, у которых отмечался высокий уровень накопления РФП, оказались в группе риска. У этой категории больных присутствовала высокая вероятность трансформации лимфомы в агрессивный тип.

Что касается больных ЛХ, все очаги патологического накопления РФП имели высокий уровень метаболической активности, и среднее значение показателя SUV_{max} составило $12,0 \pm 0,7$. Интенсивность накопления РФП в патологических очагах у больных ЛХ и агрессивными НХЛ была на одном уровне, при сравнении ее с пациентами из группы индолентных НХЛ отмечались достоверные различия, $p < 0,0001$ (табл. 5).

Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в дифференциальной диагностике лимфом

<i>Гистологический тип лимфомы</i>	<i>Средние значения SUV_{max}</i>
Агрессивный тип НХЛ	12,1 ± 1,0
Индолентный тип НХЛ	5,9 ± 0,9
ЛХ	12,0 ± 0,7

Определение степени злокачественности лимфом на первичных этапах диагностики является важным фактором, влияющим на выбор тактики лечения. В связи с этим нами было проведено сопоставление интенсивности накопления РФП у 174 больных, с различными гистологическими типами НХЛ, и индекса пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67. В группе больных с агрессивными НХЛ значения индекса Ki-67 варьировались от 15% до 95%, у пациентов с индолентными НХЛ он находился в пределах от 3% до 70%. Анализ результатов показал, что различия значений индекса пролиферации у больных с агрессивными и индолентными НХЛ было статистически значимым и составило $67,4 \pm 24,2\%$ и $21,0 \pm 17,8\%$ ($p < 0,0001$) соответственно. Корреляционный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между данными SUV_{max} и индексом пролиферативной активности Ki-67 в обеих анализируемых группах: агрессивные НХЛ – $r = 0,5$, $p < 0,0001$, индолентные НХЛ – $r = 0,55$, $p < 0,0001$.

При более детальном анализе больных с агрессивными типом лимфомы было обнаружено, что у больных с ДВКЛ, которые составляли большую часть пациентов с агрессивной НХЛ (73,6%), корреляционная взаимосвязь между двумя вышеуказанными показателями была выше в сравнении с коэффициентом корреляции в целом по группе и составила $r = 0,62$, $p < 0,0001$. Среди пациентов с индолентными НХЛ у 47 больных с MALT-лимфомой различных экстранодальных форм была выявлена умеренная корреляционная зависимость между двумя показателями, так же как и в целом по группе больных с индолентными НХЛ ($r = 0,54$, $p = 0,001$). Исключение составили пациенты с ФЛ Gr1-2, Gr3a ($r = 0,4$, $p = 0,1$). Согласно

результатам нашего исследования, больные ФЛ как с низкоагрессивным характером заболевания (Gr1-2, Gr3a), так и с высокой степенью злокачественности (Gr3b) не имели достоверных различий в уровне накопления РФП в опухолевых очагах ($p = 0,5$). При этом индекс пролиферативной активности опухолевых клеток был достоверно ниже в группе больных с ФЛ Gr1-2, Gr3a в сравнении с больными ФЛ Gr3b ($p = 0,01$). По нашему мнению, противоречивость данных может быть связана с патоморфологическими характеристиками этого вида индолентных НХЛ.

Таким образом, интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ позволяет дифференцировать лимфомы различной степени злокачественности. Корреляция данных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с индексом пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 свидетельствует о хорошей прогностической ценности метода у больных ДВКЛ и индолентными типами НХЛ, за исключением пациентов с ФЛ.

Отдельно проведена сравнительная оценка диагностических возможностей двух РФП – ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионина. 24 пациентам с морфологически верифицированными злокачественными лимфомами различных гистологических типов были выполнены исследования с обоими РФП. У всех пациентов определялись очаги патологического накопления РФП как при выполнении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, так и при применении ^{11}C -метионина.

При этом локализация патологических образований, визуализируемых с ^{18}F -ФДГ, совпадала с локализацией очагов, определяемых с ^{11}C -метионином. Интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионина в патологических очагах составила $9,45 \pm 1,3$ и $6,7 \pm 0,4$ ($p = 0,05$), соответственно (табл. 6).

**Значения SUV_{max} у больных злокачественными лимфомами
при исследовании с двумя РФП**

<i>Гистологический тип</i>	<i>Среднее значение SUV_{max} (^{18}F-ФДГ)</i>	<i>Среднее значение SUV_{max} (^{11}C-метионин)</i>
Агрессивные НХЛ	11,8 ± 1,7	7,5 ± 1,4
Индолентные НХЛ	5,7 ± 1,0	4,6 ± 1,4
ЛХ	9,6 ± 2,8	7,4 ± 1,5

Как видно из таблицы 6, метаболическая активность опухолевых очагов в зависимости от степени злокачественности лимфом достоверно отличалась как при применении ^{18}F -ФДГ, так и при использовании ^{11}C -метионина у больных ЛХ, агрессивными и индолентными НХЛ ($p = 0,01$ и $p = 0,001$ соответственно). Результаты статистического анализа данных ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином выделили пороговое значение показателя $SUV_{max} > 5,6$, позволяющее дифференцировать лимфомы по степени злокачественности с чувствительностью и специфичностью 94,4% и 83,3% соответственно ($p < 0,0001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином при обследовании больных злокачественными лимфомами не уступает по своей диагностической значимости ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Так же, как и при использовании ^{18}F -ФДГ, все опухолевые очаги имели различный уровень метаболической активности, особенно выраженный при агрессивных НХЛ и ЛХ. Интенсивность накопления РФП у больных индолентными НХЛ была достоверно ниже при применении обоих препаратов, что свидетельствует об информативности ^{11}C -метионина в дифференциальной диагностике степени злокачественности лимфом. Однако применение ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином в визуализации больных лимфомами требует избирательного подхода в связи с достоинствами и недостатками данного РФП. Одно из основных достоинств данного препарата – отсутствие его физиологического накопления в головном мозге, что является его

основным преимуществом в диагностике злокачественных лимфом ЦНС. В то же время физиологическая гиперфиксация ^{11}C -метионина в паренхиме печени, селезенки и поджелудочной железы затрудняет визуализацию патологических очагов в брюшной полости. ^{11}C -метионин обладает коротким периодом полураспада (20 минут), что также обуславливает ограничения в применении метода при диагностике больных лимфомами, учитывая, что в большинстве случаев они нуждаются в сканировании всего тела для оценки распространенности опухолевого процесса. Таким образом, несмотря на чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином в визуализации злокачественных лимфом и возможность дифференциальной диагностики степени злокачественности заболевания, требуется избирательный подход в выборе пациентов для данного исследования.

Результаты изучения информативности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке распространённости заболевания у больных лимфомами

Для определения информативности ПЭТ/КТ в оценке распространенности лимфопролиферативного заболевания было изучено 4260 областей локализации лимфатических узлов, экстранодальных органов и костной системы 178 больных ЛХ и 106 больных агрессивными НХЛ. При оценке лимфатических узлов данные ПЭТ/КТ и КТ были идентично положительными в обнаружении патологического процесса у 29,3% и идентично отрицательными у 61,4% пациентов. Количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов по данным ПЭТ/КТ было значительно меньше по сравнению с данными КТ: в 4,8% и 7,9% случаев – при ПЭТ, в 25% и 46,9% случаев – при КТ.

В таблице 7 представлены результаты сравнительного анализа данных ПЭТ/КТ и КТ в оценке опухолевого поражения лимфатических узлов и экстранодальных органов. Полученные показатели демонстрируют, что чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ

превосходила КТ, в особенности при обнаружении патологического процесса ниже уровня диафрагмы.

Таблица 7

**Чувствительность, специфичность и диагностическая точность
ПЭТ/КТ и КТ в оценке лимфатических узлов и экстранодальных
органов у больных ЛХ и агрессивными НХЛ**

<i>Локализация злокачественного процесса</i>	<i>Чувствительность</i>		<i>Специфичность</i>		<i>Диагностическая точность</i>	
	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>КТ</i>
Лимфатические узлы	97,0%	87,3%	99,3%	96,6%	99,0%	91,8%
Экстранодальные органы	93,5%	80,6%	99,6%	96,1%	98,0%	89,7%
Выше уровня диафрагмы	97,1%	91,4%	99,0%	95,6%	98,7%	93,8%
Ниже уровня диафрагмы	98,1%	68,5%	98,1%	96,3%	98,9%	83,0%

Из 1136 проанализированных областей локализации экстранодальных органов в проекции 1035 из них результаты ПЭТ/КТ и КТ совпали. По сравнению с ПЭТ/КТ, количество ложноотрицательных результатов было больше по данным КТ – 4 и 35 случаев соответственно.

С целью выявления опухолевого поражения костного мозга нами было проведено сопоставление результатов ПЭТ/КТ и ТБКМ обследованных пациентов. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ в выявлении поражения костного мозга составили 100, 97,4 и 98,7% соответственно. У 61 (21,5%) больного из 284 обследованных, по данным ПЭТ/КТ, было выявлено поражение костной системы. ТБКМ была выполнена 266 больным из 284, и согласно ее результатам поражение костного мозга было обнаружено у 49 (18,4%) пациентов. При этом у всех 49 больных с опухолевым поражением костного мозга по данным ТБКМ, отмечались позитивные изменения в костях при ПЭТ/КТ. По данным КТ очаговые изменения в костях определялись у 32 (11,3%) пациентов из 284 обследованных. Результаты КТ

подтверждались патологическим накоплением РФП очагового характера у всех 32 больных при ПЭТ/КТ (табл. 8).

Таблица 8

Поражение костного мозга по данным ПЭТ/КТ, ТБКМ и КТ

<i>ПЭТ/КТ и ТБКМ</i>	<i>n (%)</i>	<i>ПЭТ/КТ и КТ</i>	<i>n (%)</i>
ПЭТ/КТ+/ТБКМ-	12 (4,2%)	ПЭТ/КТ+/КТ-	29 (10,2%)
ПЭТ/КТ+/ТБКМ+	49 (17,3%)	ПЭТ/КТ+/КТ+	32 (11,3%)
ПЭТ/КТ-/ТБКМ-	205 (72,2%)	ПЭТ/КТ-/КТ-	223 (78,5%)

По нашим данным, в отличие от ТБКМ, когда биопсийный материал получают из подвздошной кости, проведение ПЭТ/КТ, благодаря сканированию всего тела, позволяет обнаружить патологические очаги в проекции всех отделов костной системы и является более эффективным.

В целом по результатам нашего исследования при ПЭТ/КТ было обнаружено больше патологических очагов (дополнительно 131 очаг), свидетельствующих о распространении опухолевого процесса, чем по данным КТ. В анализируемой нами группе больных наиболее высокую точность результаты ПЭТ/КТ продемонстрировали при диагностике поражения печени и селезенки, лимфатических узлов ворот печени и селезенки, забрюшинных лимфатических узлов – 98,9%, а также костной системы – 98,7%. В соответствии с этими данными стадия заболевания была повышена у 19,1% больных (табл. 9).

Таблица 9

Результаты стадирования согласно данным ПЭТ/КТ

<i>Первоначальная стадия заболевания</i>	<i>Стадия по данным ПЭТ</i>	<i>Число больных (n=54)</i>	
		<i>Абсолютное</i>	<i>Относительное</i>
I	II	16	29,6%
I	IV	6	11,1%
II	III	6	11,1%
II	IV	16	29,6%
III	IV	10	18,5%

В свою очередь изменение стадии заболевания вызвало необходимость коррекции лечения у 11,3% пациентов. Однако следует отметить, что очаговое поражение легких лучше диагностировалось по данным КТ, так как размеры образований в легких в большинстве случаев не достигали 5 мм и находились за пределами разрешающей способности ПЭТ/КТ, что способствовало получению ложноотрицательных результатов исследования.

По результатам нашего исследования, чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении злокачественного поражения лимфатических узлов и экстранодальных органов была выше в сравнении с результатами КТ и составила 97,0% и 93,5% соответственно, тогда как чувствительность КТ находилась на уровне 87,3% и 80,6% соответственно. Наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов, как при ПЭТ/КТ, так и по данным КТ, свидетельствует о взаимодополняющем значении анализируемых методов: метаболическая информация ПЭТ позволяет правильно оценить активность структурных изменений, тогда как структурные данные позволяют исключить некорректные результаты ПЭТ. При сомнительном характере результатов других методов лучевой диагностики, используемых в комплексном обследовании больных лимфомами, если они имеют значение для принятия клинических решений, пациентам следует выполнять ПЭТ/КТ.

Отдельно были проанализированы возможности ПЭТ/КТ в оценке распространенности злокачественного процесса у 74 больных индолентными НХЛ. Анализ результатов ПЭТ/КТ группы больных с индолентными лимфомами показал, что информативность метода в диагностике опухолевого поражения лимфатических узлов и экстранодальных органов была выше в сравнении с данными КТ (табл. 10).

**Чувствительность, специфичность и диагностическая точность
ПЭТ/КТ и КТ в оценке лимфатических узлов и экстранодальных
органов у больных индолентными НХЛ**

<i>Локализация злокачественного процесса</i>	<i>Чувствительность</i>		<i>Специфичность</i>		<i>Диагностическая точность</i>	
	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>КТ</i>	<i>ПЭТ/КТ</i>	<i>КТ</i>
Лимфатические узлы	75,7%	51%	98,4%	98,4%	86,8%	74,4%
Экстранодальные органы	69,2%	43,6%	100%	100%	84,6%	71,8%

Из таблицы 10 видно, что специфичность обоих методов в выявлении патологического процесса в лимфатических узлах и экстранодальных органах была равноценна.

В 9 случаях из 13 по данным ПЭТ/КТ был обнаружен патологический процесс в костной системе. При КТ изменения в костной системе не определялись. У пациентов с ЛХ и агрессивными НХЛ, а также у больных с индолентным типом заболевания отмечались ложноотрицательные результаты в выявлении злокачественного поражения легких. Причиной ложноотрицательных результатов ПЭТ/КТ-исследования является, как это было отмечено ранее, разрешающая способность метода.

При оценке стадии заболевания идентичные результаты ПЭТ/КТ и КТ были получены у 75,7% пациентов. У 24,3% выявлены противоречивые результаты. Более чем у 18% больных, по данным ПЭТ/КТ, стадия заболевания была изменена в сторону повышения.

**Результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ в оценке эффективности лечения
больных лимфомами**

Для оценки эффективности полученной ПХТ и выявления областей с максимальным риском рецидива опухоли на ранних этапах лечения нами изучены результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ 160 пациентов с различными

гистологическими типами лимфом: 89 больных с ЛХ и 71 пациент с НХЛ (агрессивные и индолентные). Все больные обследованы в несколько этапов: до начала терапии, после 2-3 циклов ПХТ, после окончания 1-й линии терапии и в отдаленные периоды наблюдения. Согласно результатам промежуточного исследования, выполненного на ранних этапах ПХТ, больные были разделены на две группы: ПЭТ-негативная – с отсутствием признаков метаболической активности лимфомы, ПЭТ-позитивная – с наличием очагов патологической гиперфиксации РФП различной степени выраженности.

Результаты ПЭТ/КТ больных ЛХ после 2-3 циклов ПХТ показали, что 23 (25,8%) пациента из 89 обследованных имели признаки патологического накопления РФП в проекции опухолевых очагов. По данным ПЭТ/КТ, проведенного после окончания первичного лечения у 9 (39,1%) у больных сохранялась патологическая гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах, свидетельствующая о прогрессировании и/или о стабилизации опухолевого процесса. Диагностическая точность промежуточной ПЭТ/КТ в оценке эффективности противоопухолевой терапии у больных ЛХ составила 78,4%, 2-летняя беспрогрессивная выживаемость ПЭТ-негативной группы находилась на уровне 96,8%, ПЭТ-позитивной группы – 46,2%.

Промежуточное исследование 71 больного НХЛ на ранних этапах терапии выявило более 50% пациентов (36 человек), у которых сохранялись очаги патологического захвата РФП, характеризующие отсутствие чувствительности к противоопухолевой терапии этой группы пациентов. В дальнейшем, после окончания первичного лечения, только у 8 (22,2%) пациентов из 36 отмечался полный метаболический ответ опухолевых очагов на проведенное лечение. У остальных 77,8% больных сохранялась метаболическая активность заболевания. На отдаленных этапах наблюдения результаты обследований ПЭТ-позитивной группы продемонстрировали, что у 20 (55,6%) больных продолжали визуализироваться метаболически активные опухолевые очаги, которые у 12 пациентов свидетельствовали о

прогрессировании заболевания. У 16 (44,4%) пациентов дальнейшее лечение привело к полной метаболической ремиссии. Диагностическая точность промежуточного ПЭТ/КТ в оценке эффективности лечения составила 70,7%, 2-летняя беспрогрессивная выживаемость больных НХЛ ПЭТ-негативной группы составила 83,8%, а ПЭТ-позитивной группы – 25,15%.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что проведение промежуточного ПЭТ/КТ помогает индивидуализировать лечебную тактику благодаря объективной оценке чувствительности очагов лимфомы к противоопухолевой терапии и одновременно позволяет выделить пациентов, нуждающихся в более агрессивном лечении в связи с резистентностью опухоли к проводимой лечебной тактике.

Учитывая большое значение ПЭТ/КТ и результатов иммуногистохимического исследования в оценке агрессивности лимфом и планировании лечебной тактики, были изучены диагностические возможности обоих методов в оценке эффективности лечения и прогнозе заболевания. Проанализированы результаты ПЭТ/КТ, а также экспрессии маркера апоптоза (bcl-2) и индекса пролиферативной активности (Ki-67) опухолевых клеток 71 больного НХЛ различных гистологических типов. Исходя из данных, полученных при промежуточной ПЭТ/КТ, в ПЭТ-позитивную группу вошло 36 (50,7%) больных, в ПЭТ-негативную – 35 (49,3%) больных. Сравнение данных двух анализируемых групп показало значимую взаимосвязь между результатами ПЭТ/КТ и беспрогрессивной выживаемостью ($p = 0,0002$). Сопоставление данных ПЭТ/КТ со степенью экспрессии маркера апоптоза bcl-2 и индекса пролиферативной активности Ki-67 показало, что признаки прогрессирования или рецидива лимфомы отмечались у пациентов с высокой степенью экспрессии обоих маркеров: 65,8% больных с высокой экспрессией bcl-2 и 53,5% пациента с высокой экспрессией индекса Ki-67. При низкой экспрессии вышеуказанных показателей прогрессирование или рецидив НХЛ определялись лишь в 3% и 10,7% случаев соответственно. Установлено важное прогностическое

влияние промежуточной ПЭТ/КТ ($p = 0,007$) и маркера апоптоза bcl-2 ($p = 0,01$). Однако уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 не оказывал статистически достоверного влияния ($p = 0,8$) на беспрогрессивную выживаемость больных НХЛ. На рисунках 1 и 2 представлен детальный анализ степени экспрессии маркера апоптоза и индекса пролиферативной активности отдельно в ПЭТ-положительной и ПЭТ-отрицательной группах. Статистический анализ степени экспрессии маркера апоптоза и индекса пролиферативной активности отдельно в ПЭТ-положительной и ПЭТ-отрицательной группах показал важное прогностическое значение маркера bcl-2 ($p = 0,03$) и отсутствие достоверной прогностической ценности индекса Ki-67 ($p = 0,98$) в ПЭТ-положительной группе. Однако при статистическом анализе не было выявлено прогностической значимости обоих показателей в ПЭТ-отрицательной группе ($p = 0,97$).



Рис. 1. Распределение больных НХЛ с различной экспрессией маркера bcl-2 в ПЭТ-положительной и ПЭТ-отрицательной группах



Рис. 2. Распределение больных НХЛ с различной экспрессией индекса Ki-67 в ПЭТ-позитивной и ПЭТ-негативной группах

Установлено, что сочетанное применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и иммуногистохимического исследования с изучением экспрессии маркеров апоптоза bcl-2 и индекса пролиферативной активности Ki-67 существенно повышает достоверность прогноза течения НХЛ. Диагностическая и прогностическая ценность промежуточного ПЭТ/КТ-исследования подтверждается корреляцией с экспрессией маркера апоптоза и индекса пролиферативной активности.

Изучена информативность промежуточной ПЭТ/КТ с применением визуальных критериев согласно 5-балльной шкале Deauville и количественных критериев с использованием SUV-метода, а также проведено сравнение двух методов анализа. Всего проанализированы результаты ПЭТ/КТ 130 больных – 83 пациентов с ЛХ и 47 пациентов с агрессивной НХЛ. При анализе результатов исследования была принята четкая градация в оценке 4 и 5 баллов: при увеличении уровня гиперфиксации РФП в опухолевом очаге более чем в 3 раза относительно паренхимы печени данные промежуточного исследования интерпретировались как 5 баллов по шкале Deauville, и, соответственно, интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в очаге выше паренхимы печени не

более чем в три раза принималась за 4 балла. Результатами исследования было доказано, что гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге, превышающая накопление РФП в паренхиме печени более чем в три раза, является признаком отсутствия ответа на терапию или признаком прогрессирования лимфомы. Практически у всех больных (90%) с результатом в 5 баллов по критериям Deauville отмечалось высокое накопление РФП в патологическом очаге при базисном сканировании, незначительное его снижение и/или увеличение при промежуточном исследовании, что свидетельствовало о стабилизации либо о прогрессировании заболевания. Результаты проведенного визуального и количественного анализа данных ПЭТ/КТ продемонстрировали высокую предсказательную значимость обоих критериев анализа. 2-летняя беспрогрессивная выживаемость в ПЭТ-позитивной и ПЭТ-негативной группах составила 50% и 86,5% – для визуального анализа, 49,7% и 85,6% – для количественного критерия.

Статистический анализ исследованной нами группы больных показал, что применение 5-балльной шкалы визуальной оценки с порогом отсечки относительно паренхимы печени ($\text{DC} > 4$ баллов) по информативности была несколько ниже в сравнении с количественным показателем ΔSUV при пороговом значении $> 64,9\%$ (табл. 11).

Таблица 11

**Информативность визуального и количественного критериев
в оценке прогностического значения данных П-ПЭТ/КТ**

Критерий	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Диагностическая точность	ОПЗ	ППЗ
DC ($p < 0,0001$)	> 4	69,2%	94,7%	92,9%	90%	81,8%
ΔSUV ($p < 0,0001$)	$> 64,9$	96,15%	89,3%	94,6%	96,2%	89,3%

Визуальная оценка данных промежуточного ПЭТ/КТ-исследования в 1, 2 и 3 балла согласовывалась с количественной оценкой, так как у всех больных с вышеперечисленными баллами отмечалось либо отсутствие накопления РФП, либо его минимальное накопление (ниже, чем в паренхиме печени) на ранних этапах ПХТ. Отдельного внимания заслуживает группа больных с результатами в 4 балла по критериям Deauville. У всех пациентов этой группы на ранних этапах лечения при промежуточном ПЭТ/КТ-исследовании отмечалось снижение показателя SUL_{peak} более чем на 30%, что свидетельствовало о частичном метаболическом ответе опухолевого очага на терапию и ее положительном эффекте. Однако по окончании первичного лечения почти у 46% больных этой группы определялись признаки прогрессирования лимфомы. Многофакторный анализ – сравнение прогностической значимости визуальной, количественной и сочетанной оценки данных промежуточной ПЭТ/КТ – показал взаимосвязь между данными ПЭТ/КТ и беспрогрессивной выживаемостью. При применении сочетанной оценки данных промежуточного исследования она была значительно выше ($p = 0,0005$), тогда как применение отдельно визуального либо количественного критериев оценки не имело прогностической значимости ($p = 0,5$). Следовательно, нами был сделан вывод, что у больных с результатами в 4 балла целесообразно применение сочетанной визуальной и количественной оценки данных промежуточного ПЭТ/КТ-исследования. Результаты ПЭТ/КТ показали, что комплексное применение повышает информативность метода в ранней оценке терапии. Количественный анализ позволяет получить более детальную информацию у больных с частичным метаболическим ответом на проведенное лечение.

Резюмируя вышесказанное, можно говорить о возможности усовершенствовать и дополнить алгоритм применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в обследовании больных лимфомами на различных этапах лечения. Рекомендуется выполнение базисной (до начала лечения) ПЭТ/КТ всем больным злокачественными лимфомами – для уточнения стадии заболевания,

а также для повышения точности оценки последующих исследований с целью определения эффективности терапии и прогноза заболевания. В случае наличия интенсивного или умеренного накопления РФП в опухолевых очагах при базисной ПЭТ/КТ возможно выполнение ПЭТ/КТ-исследований на различных этапах противоопухолевой терапии с целью оценки ее эффективности. Выполнение промежуточного ПЭТ/КТ-исследования на этапах лечения нецелесообразно у больных с отсутствием или низкой фиксацией ^{18}F -ФДГ в опухоли до начала лечения, при базисном ПЭТ/КТ, так как это не позволит правильно оценить эффект противоопухолевой терапии. Промежуточное ПЭТ/КТ-исследование проводится на ранних этапах ПХТ (после 2–3 циклов) с целью раннего выявления больных с химиочувствительностью или химиорезистентностью для своевременной коррекции лечения. На основании результатов промежуточного ПЭТ/КТ-исследования возможно раннее выявление группы больных с благоприятным прогнозом заболевания, с высокой вероятностью последующего редуцирования противоопухолевого лечения, и группы больных с неблагоприятным прогнозом для своевременной интенсификации терапии (рис. 3).

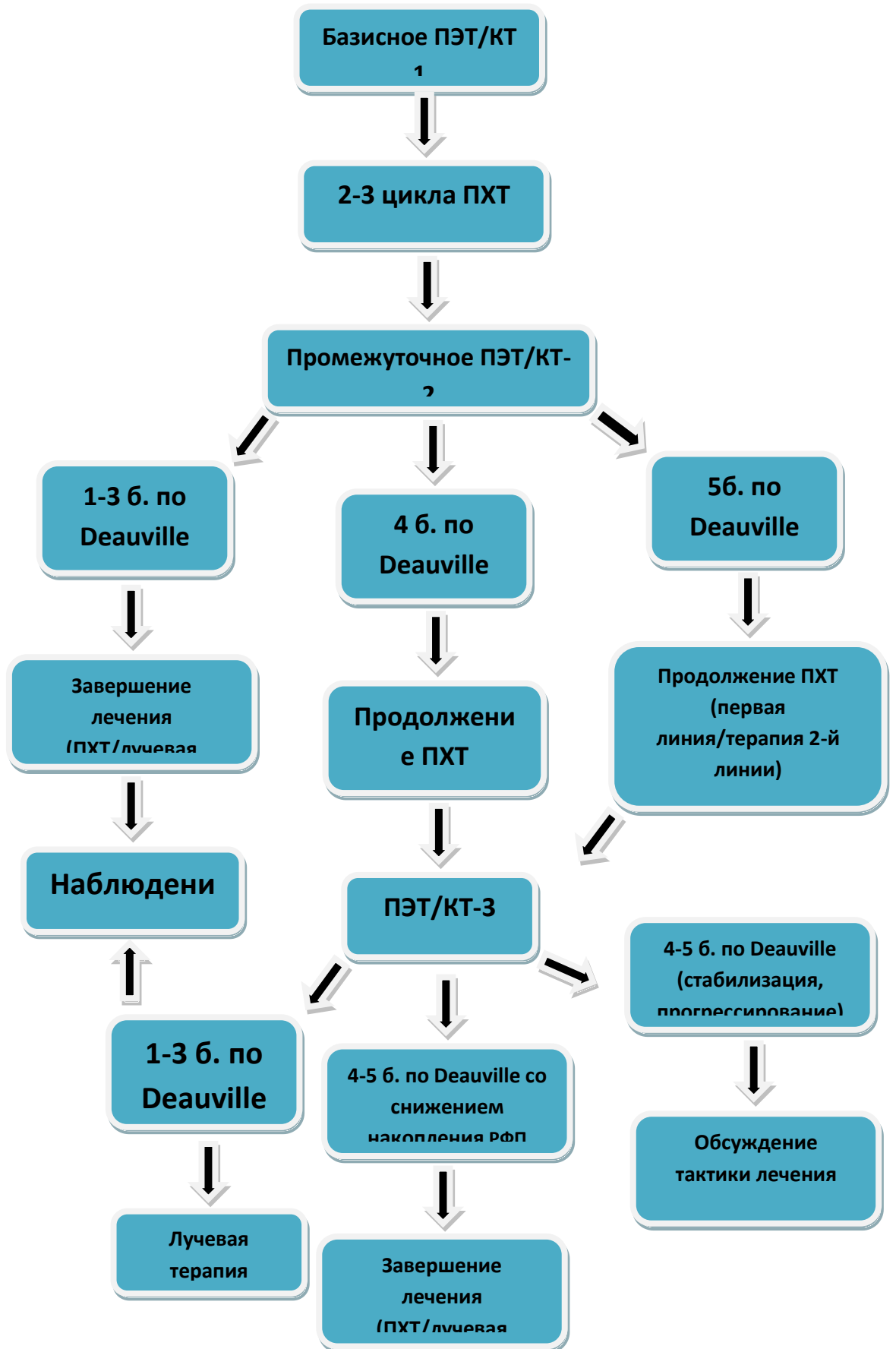


Рис. 3. Алгоритм применения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности лечения больных лимфомами

ВЫВОДЫ

1. Уровень накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах позволяет с высокой чувствительностью, специфичностью и точностью (68,3, 90,9 и 77,8% соответственно) дифференцировать лимфомы различной степени злокачественности. Образования с высоким уровнем метаболической активности характерны для ЛХ и агрессивных типов НХЛ. Уровень гликолитической активности опухолевых очагов выше порогового значения ($\text{SUV}_{\text{max}} > 9,6$) у пациентов с индолентной НХЛ с высокой вероятностью свидетельствует о ее трансформации в агрессивный тип.

2. Выявлена прямая зависимость между уровнем накопления ^{18}F -ФДГ и пролиферативной активностью опухолевых клеток у пациентов с агрессивными ($r = 0,5$, $p < 0,0001$) и индолентными НХЛ ($r = 0,55$, $p < 0,0001$), что свидетельствует о достоверности данных ПЭТ/КТ в стадировании и прогнозировании заболевания у данных категорий больных. При этом выраженная корреляционная зависимость установлена у пациентов с агрессивной ДВКЛ ($r = 0,62$, $p < 0,0001$) и индолентной MALT-лимфомой ($r = 0,54$, $p = 0,001$). У больных с ФЛ достоверной статистической зависимости между двумя этими показателями не обнаружено ($r = 0,4$, $p = 0,1$).

3. Метаболическая активность опухолевых очагов у пациентов с ЛХ, агрессивными и индолентными НХЛ при ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином имеет достоверные различия ($p = 0,001$), что свидетельствует об информативности (чувствительность – 94,4%, специфичность – 83,3%) данного РФП в дифференциальной диагностике лимфом различной степени злокачественности. Главными недостатками ^{11}C -метионина в сравнении с ^{18}F -ФДГ являются его высокое физиологическое накопление в паренхиматозных органах брюшной полости и короткий период полувыведения, что затрудняет оценку распространенности злокачественного процесса.

4. Установлено, что при локализации поражения ниже уровня диафрагмы чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении нодального и экстранодального поражения у больных ЛХ и агрессивными НХЛ

существенно превосходила КТ и составила 98,1% и 68,5% соответственно. В целом чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении злокачественного поражения лимфатических узлов и экстранодального поражения составила 97% и 93,5%, что превосходит таковую при КТ – 87,3% и 80,6%.

5. У больных индолентными НХЛ результаты исследования продемонстрировали высокую диагностическую точность ПЭТ/КТ по сравнению с данными КТ (86,8% и 74,4% соответственно) в выявлении опухолевого поражения лимфатических узлов и экстранодальных органов. Применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в комплексном обследовании больных с индолентными НХЛ позволяет получить важную дополняющую информацию для оценки распространенности злокачественного процесса.

6. Показано, что результаты промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ являются надежным прогностическим фактором течения заболевания и беспрогрессивной выживаемости больных ЛХ ($p < 0,0001$) и НХЛ ($p = 0,0002$) с отрицательной прогностической значимостью 95,5% и 82,9% соответственно.

7. Сочетанное применение данных ПЭТ/КТ и иммуногистохимического исследования (маркера апоптоза bcl-2 и индекса пролиферативной активности Ki-67) существенно повышает достоверность прогноза течения НХЛ. Установлено важное прогностическое значение промежуточной ПЭТ/КТ ($p = 0,007$) и маркера апоптоза bcl-2 ($p = 0,01$). Уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 не имел статистически достоверного прогностического влияния ($p = 0,8$) на показатель беспрогрессивной выживаемости больных НХЛ.

8. Комплексное применение визуального анализа с помощью шкалы Deauville и количественного анализа с использованием показателя ΔSUV при оценке результатов ПЭТ/КТ, выполненной на разных этапах лечения, имеет высокую точность при прогнозировании заболевания (92,9% и 94,6% соответственно). Сочетанное применение двух критериев повышает информативность метода ($p = 0,0005$) у больных с результатами в 4 балла по DC.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с индолентными НХЛ рекомендуется выполнение ПЭТ/КТ до начала лечения с целью оценки распространенности патологического процесса для уточнения стадии заболевания.

2. Применение ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином рекомендовано пациентам с сахарным диабетом при уровне глюкозы в крови выше 11 ммоль/л, при невозможности отмены сахароснижающих препаратов.

3. С целью оценки поражения костной системы целесообразно выполнение базисного (до начала лечения) ПЭТ/КТ исследования не только больным с ЛХ, но также пациентам с агрессивными и индолентными НХЛ.

4. У больных индолентными НХЛ при наличии патологического накопления РФП по данным базисного ПЭТ/КТ (до начала терапии) необходимо выполнение промежуточного исследования с целью оценки эффективности лечения.

5. Для эффективного мониторинга противоопухолевой терапии лимфом рекомендуется использование количественного (SUL_{peak}) критерия оценки данных промежуточной ПЭТ/КТ в сочетании с визуальным (DC).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ильин Н.В. Клиническая оценка значения позитронно-эмиссионной томографии всего тела с ^{18}F -ФДГ при злокачественных лимфомах (обзор литературы) / Н.В. Ильин, М.С. Тлостанова, **М.М. Ходжибекова** и др. // **Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.** – 2010. – Т. 3. – № 2. – С. 130–137.
2. Ильин Н.В. Роль позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) всего тела с ^{18}F -ФДГ при злокачественных лимфомах: позиция клинициста / Н.В. Ильин, М.С. Тлостанова, **М.М. Ходжибекова** // Non-Hodgkin's lymphoma. Modern approaches to the pathogenesis, diagnosis and treatment: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Киев, 2010. – С. 9.

3. Тютин Л.А. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в комплексной лучевой диагностике больных злокачественными лимфомами / Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, Н.В. Ильин, **М.М. Ходжибекова** и др. // **Современные технологии в медицине.** – 2011. – № 2. – С. 120–126.
4. Тютин Л.А. Значение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в оценке степени злокачественности неходжкинских лимфом: сопоставление с пролиферативной активностью опухолевых клеток / Л.А. Тютин, **М.М. Ходжибекова**, К.М. Пожарисский и др. // **Вопросы онкологии.** – 2011. – Т. 57. – № 6. – С. 748–752.
5. Тютин Л.А. Сопоставление данных позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ с результатами иммуногистохимического исследования больных злокачественными лимфомами / Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, Н.В. Ильин, **М.М. Ходжибекова** и др. // Невский радиологический форум – 2011: сб. материалов V Межнац. конгресса. – СПб., 2011. – С. 241–242.
6. Тютин Л.А. Пятнадцатилетний опыт использования ПЭТ в клинической практике / Л.А. Тютин, А.М. Гранов, Н.А. Костеников, Д.В. Рыжкова, М.С. Тлостанова, О.А. Штуковский, М.И. Мостова, А.А. Станжевский, **М.М. Ходжибекова** и др. // Актуальные проблемы ядерной медицины: материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 47.
7. Тютин Л.А. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в диагностике и стадировании MALT-лимфом / Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, Н.В. Ильин, **М.М. Ходжибекова** // Актуальные проблемы ядерной медицины: материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 48.
8. Ходжибекова М.М. Значение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в диагностике неходжкинских лимфом различной степени злокачественности / **М.М. Ходжибекова** // Актуальные проблемы ядерной медицины: материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 49.
9. Тютин Л.А. Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в стадировании больных лимфомой Ходжкина / Л.А. Тютин,

- Н.А. Костеников, **М.М. Ходжибекова** и др. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2012. – № 4. – С. 60–64.
10. Гранов А.М. Первый опыт использования $^{82}\text{SR}/^{82}\text{RB}$ -генератора в онкологической клинике / А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, Д.В. Рыжкова, Б.Л. Жуйков, М.И. Мостова, В.М. Чудаков, **М.М. Ходжибекова** и др. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2012. – № 4. – С. 31–39.
11. Крицкая А.В. Лучевое лечение в комбинированной терапии неходжкинских лимфом желудка / А.В. Крицкая, Ю.Н. Виноградова, **М.М. Ходжибекова** и др. // **Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.** – 2012. – Т. 5. – № 3. – С. 214–217.
12. **Ходжибекова М.М.** Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в диагностике неходжкинских лимфом желудка / **М.М. Ходжибекова**, А.В. Крицкая, Н.А. Костеников и др. // Радиология – 2012: материалы VI Всерос. нац. конгресса лучевых диагностов и терапевтов. – М., 2012. – С. 636–637.
13. **Ходжибекова М.М.** Позитронная эмиссионная томография в дифференциальной диагностике неходжкинских лимфом различной степени агрессивности / М.М. Ходжибекова // Торакальная радиология: материалы междунар. конф. и школы для врачей. – СПб., 2012. – С. 208–211.
14. Тютин Л.А. Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в стадировании больных лимфомой Ходжкина / Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, **М.М. Ходжибекова** // Современные методы медицинской визуализации и интервенционной радиологии: сб. IX науч.-практ. конф. радиологов Узбекистана. – Ташкент, 2012. – С. 39.
15. Виноградова Ю.Н. Лучевая терапия в комбинированном лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы / Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин, Д.В. Ларионов, **М.М. Ходжибекова** и др. // **Клиническая**

онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – Т. 6. – № 4. – С. 415–420.

16. Гранов А.М. Семнадцатилетний опыт использования позитронной эмиссионной томографии в клинической практике (достижения и перспективы развития) / А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, О.А. Штуковский, М.И. Мостова, Д.В. Рыжкова, М.С. Глостанова, **М.М. Ходжибекова** и др. // **Медицинская визуализация.** – 2013. – № 2. – С. 41–52.
17. **Ходжибекова М.М.** Информативность позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в диагностике и стадировании больных лимфомой Ходжкина / **М.М. Ходжибекова** // **Вопросы онкологии.** – 2013. – Т. 59. – № 4. – С. 470–474.
18. Ильин Н.В. Прогностическое значение данных позитронно-эмиссионной томографии всего тела с ^{18}F -ФДГ у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) II стадии после химиолучевой терапии / Н.В. Ильин, Е.И. Иванова, М.М. Ходжибекова и др. // **Материалы VI международного Невского радиологического форума.** – СПб., 2013. – С. 170–171.
19. Тютин Л.А. Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в стадировании больных лимфомой Ходжкина / Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, М.М. Ходжибекова // **Материалы VI международного Невского радиологического форума.** – СПб., 2013. – С. 195.
20. **Ходжибекова М.М.** Диагностическая значимость позитронной эмиссионной томографии с ^{11}C -метионином у больных злокачественными лимфомами / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников // **Материалы VI международного Невского радиологического форума.** – СПб., 2013. – С. 196.
21. **Ходжибекова М.М.** Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в ранней оценке эффективности лечения больных злокачественными лимфомами / **М.М. Ходжибекова**, Н.А. Костеников, Л.А. Тютин //

Вопросы онкологии. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 1148.

22. **Ходжибекова М.М.** Роль позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных лимфом / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников // *Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном медицинском научном центре: материалы науч.-практ. конф.* – СПб., 2013. – С. 61–62.
23. **Ходжибекова М.М.** Роль позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в определении степени злокачественности неходжкинских лимфом / **М.М. Ходжибекова** // *Радиология-практика.* – 2014. – № 1. – С. 31–37.
24. Ильин Н.В. Значение лучевой терапии в многокомпонентном (иммунополихимиолучевом) лечении больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой: обзор литературы и собственные наблюдения / Н.В. Ильин, Ю.Н. Виноградова, И.А. Шендерова, **М.М. Ходжибекова** // *Радиология-практика.* – 2014. – № 2. – С. 37–46.
25. **Ходжибекова М.М.** Прогностическое значение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в сочетании с данными иммуногистохимического исследования у больных неходжкинскими лимфомами / **М.М. Ходжибекова** // *Радиология-практика.* – 2014. – № 5. – С. 53–63.
26. **Ходжибекова М.М.** Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в диагностике и стадировании индолентных неходжкинских лимфом / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников и др. // *Медицинская визуализация.* – 2014. – № 6. – С. 37–43.
27. **Ходжибекова М.М.** Прогностическое значение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в ранней оценке эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников и др. // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2014. – № 4. – С. 37–41.

28. **Ходжибекова М.М.** Значение промежуточной позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в сочетании с данными иммуногистохимического исследования у больных неходжкинскими лимфомами / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников и др. // Невский радиологический форум – 2014: сб. материалов VII междунац. конгресса. – СПб., 2014. – С. 313–314.
29. **Ходжибекова М.М.** Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в стадировании и оценке эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Костеников, Н.В. Ильин и др. // **Радиология-практика**. – 2015. – № 2. – С. 34–44.
30. **Ходжибекова М.М.** Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в диагностике и стадировании неходжкинских лимфом маргинальной зоны / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Костеников, Н.В. Ильин и др. // **Вестник рентгенологии и радиологии**. – 2015. – № 1. – С. 16–21.
31. **Ходжибекова М.М.** Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в диагностике и стадировании индолентных неходжкинских лимфом / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников и др. // Невский радиологический форум – 2015: сб. науч. работ VIII междунац. конгресса. – СПб., 2015. – С. 751–752.
32. **Ходжибекова М.М.** Значение визуальных и количественных критериев в анализе данных промежуточной совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -ФДГ у больных злокачественными лимфомами в процессе химиотерапевтического лечения / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников и др. // Злокачественные опухоли: междунар. ежеквартальный науч.-практ. журнал по онкологии. Материалы XIX Российского онкологического конгресса. – 2015. – № 4. – Спецвыпуск 2. – С. 256–257.
33. **Ходжибекова М.М.** Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в стадировании и оценке эффективности лечения больных лимфомой Ходжкина / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников и др. //

- Материалы III конгресса онкологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 290.
34. **Ходжибекова М.М.** Значение промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке терапевтической тактики у больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой: сравнение визуальных и количественных критериев / **М.М. Ходжибекова**, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников и др. // Материалы X Юбилейного Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. – М., 2016. – С. 204–205.
35. **Ходжибекова М.М.** Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в ранней оценке химиотерапевтического лечения больных злокачественными лимфомами: сравнение визуальных и количественных критериев / **М.М. Ходжибекова**, А.А. Станжевский // **Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.** – 2016. – Т. 27. – № 4. – С. 103–109.
36. Виноградова Ю.Н. Значение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у больных лимфомой Ходжкина II стадии при химиолучевом лечении с наличием или отсутствием исходного исследования / Ю.Н. Виноградова, Е.И. Иванова, А.И. Чумаченко, **М.М. Ходжибекова** и др. // Материалы I Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием. – М., 2018. – С. 74.
37. Виноградова Ю.Н. Оценка совмещенной позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ и компьютерной томографии у больных первичной медиастиальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой / Ю.Н. Виноградова, **М.М. Ходжибекова**, А.И. Чумаченко и др. // Лучевая диагностика и терапия: науч.-практ. рецензируемый журнал (Материалы X междунар. конгресса «Невский радиологический форум – 2018»). – 2018. – № 1(9). – С. 133.
38. **Ходжибекова М.М.** Диагностическая значимость ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином у больных лимфомами / **М.М. Ходжибекова**, Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин и др. // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 4. – С. 528–532.

39. **Khodjibekova M.** The predictive value of interim positron emission tomography with ^{18}F -FDG on treatment outcome in patients with non-Hodgkin's lymphoma [Electronic recourse] / **M. Khodjibekova**, L. Tyutin, N. Kostenikov et al. // EPOS Database of the Scientific meeting of European Society of Radiology (ESR) – Vienna (Austria), 2014. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-1606>.
40. **Khodjibekova M.M.** Prognostic significance of positron emission tomography with ^{18}F -FDG in combination with immunohistochemical data in non-Hodgkins lymphoma patients / **M.M. Khodjibekova**, L.A. Tyutin, N.A. Kostenikov, et al. // Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Gothenburg (Sweden), October 18–22, 2014 / EJNMMI. – 2014. – Vol. 41. – Suppl. 2. – P. 537.
41. **Khodjibekova M.M.** Positron emission tomography with ^{18}F -FDG in detection and staging of patients with non-Hodgkin's marginal zone lymphomas / **M. Khodjibekova**, L. Tyutin, N. Kostenikov, et al. // EPOS Database of the Scientific meeting of the 35th Turkish Congress of Radiology. – Antalya (Turkey), 2014. – P. 1747.
42. **Khodjibekova M.M.** Combined positron–emission and computed tomography with ^{18}F -FDG in diagnosis and staging of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma / **M.M. Khodjibekova**, L. Tyutin, N. Kostenikov, et al. // Third International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research June 8–12, 2015. – Book of abstracts. – P. 78.
43. **Khodjibekova M.** Analysis of early interim PET/CT results for treatment individualization in patients with lymphoma: comparison between Deauville criteria and $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ / **M. Khodjibekova**, L. Tyutin, N. Kostenikov, et al. // Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona (Spain), October 15–19, 2016 / EJNMMI. – 2016. – Vol. 43. – Suppl. 1. – P. 315.

Свидетельства о регистрации электронных ресурсов**ИНИПИ РАО ОФЭРНиО**

1. Ходжибекова М.М. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в сочетании с данными иммуногистохимического исследования в оценке эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами / М.М. Ходжибекова // Свидетельство о регистрации электронного ресурса в ИУО РАО ОФЭРНиО № 23212 от 02 ноября 2017 г.
2. Ходжибекова М.М. Критерии оценки данных промежуточной совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в мониторинге лечения больных лимфомами / М.М. Ходжибекова // Свидетельство о регистрации электронного ресурса в ИУО РАО ОФЭРНиО № 23213 от 02 ноября 2017 г.
3. Ходжибекова М.М. Алгоритм применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности лечения больных лимфомами / М.М. Ходжибекова, Ю.Н. Виноградова // Свидетельство о регистрации электронного ресурса в ИУО РАО ОФЭРНиО № 23316 от 14 декабря 2017 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- Б-ПЭТ/КТ – базисная ПЭТ/КТ
- ДВКЛ – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- ИГХ – иммуногистохимическое
- КТ – компьютерная томография
- ЛТ – лучевая терапия
- ЛХ – лимфома Ходжкина
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НС – нодулярный склероз
- НХЛ – неходжкинские лимфомы
- ОПЗ – отрицательная прогностическая значимость
- ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
- ППЗ – положительная прогностическая значимость
- ПХТ – полихимиотерапия
- ПЭТ/КТ – совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография
- П-ПЭТ/КТ – промежуточная ПЭТ/КТ
- РМД – радионуклидные методы диагностики
- РФП – радиофармпрепарат
- СКВ – смешанно-клеточный вариант ЛХ
- ТБКМ – трепанобиопсия костного мозга
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ^{18}F -ФДГ – 2-[^{18}F]фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза
- ФЛ – фолликулярная лимфома
- Ф-ПЭТ/КТ – финальный ПЭТ/КТ
- ХТ – химиотерапия
- DC – Deauville criteria – критерии Довиль
- SUV – standardized uptake value – стандартизированный уровень захвата