

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВ СЕРГЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФОМ
НА ОСНОВАНИИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Троян Владимир Николаевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ЛИМФОМЫ КАК ОТДЕЛЬНАЯ ГРУППА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ	19
1.1 ОБЩИЕ ДАННЫЕ. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	19
1.2 ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА. ПРИМЕНЕНИЕ ПЭТ/КТ И ДВ МРТ	25
1.2.1 ПРИМЕНЕНИЕ ПЭТ/КТ	25
1.2.2 ПРИМЕНЕНИЕ ДВ МРТ	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	63
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	66
2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ	66
2.2 ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ	78
2.3 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	86
ГЛАВА III. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН НА ПЕРИОД ДВУХЛЕТНЕЙ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ 3 БАЛЛА ПО ПЭТ-ШКАЛЕ (ШКАЛЕ ДОВИЛЬ)	89
3.1 ИЗМЕРЕНИЕ И СРАВНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН – ОПУХОЛЕВЫЙ ОБЪЕМ, УРОВЕНЬ НАКОПЛЕНИЯ РФЛП	89
3.2 КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ И ВЫЧИСЛЕНИЕ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ИЗМЕРЕННЫХ ВЕЛИЧИН НА ПЕРИОД БРВ	101
3.3 СОЗДАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ИНДЕКСА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИОДА ДВУХЛЕТНЕЙ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ИМЕЮЩИМИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ 3 БАЛЛА ПО ПЭТ-ШКАЛЕ	110
ГЛАВА IV. ПРИМЕНЕНИЕ ДВ МРТ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	117
4.1 ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ДО ЛЕЧЕНИЯ	117

4.2 ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	152
4.3 СОЗДАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА ВЫПОЛНЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ – ПЭТ/КТ С 18F-ФДГ И ДВ МРТ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	180
ГЛАВА V. ВНЕДРЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ.....	183
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	187
ВЫВОДЫ	210
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	213
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	214
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	217

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Лимфопролиферативные заболевания составляют приблизительно 5–6% от всех злокачественных опухолей. При этом наибольшую часть (более двух третей) представляют неходжкинские лимфомы (НХЛ), а остальную часть занимает лимфома Ходжкина (ЛХЛ). Лимфомы включают в себя биологически гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний с переменным клиническим течением и прогнозом. Одним из основных факторов, влияющих на последующий выбор тактики лечения и прогноз болезни, является объективное стадирование заболевания с помощью лучевой диагностики. Кроме этого, методики лучевой диагностики являются неотъемлемой частью планирования лучевой терапии и мониторинга оценки ответа на лечение.

Для стадирования болезни активно используются разные методы лучевой диагностики, такие как компьютерная томография (КТ) или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, при которой используется $[18]F$ -фтор-2-дезоксиглюкоза (ПЭТ/КТ с ФДГ), из двух этих методик наибольшую популярность приобрела ПЭТ/КТ с $18F$ -ФДГ из-за своей эффективности. Как и любой из известных и применяемых специалистами лучевой диагностики методов, ПЭТ/КТ с $18F$ -ФДГ также имеет ряд преимуществ и недостатков. Метод ПЭТ/КТ с $18F$ -ФДГ является методом выбора для первичного стадирования большинства лимфом. ПЭТ/КТ с $18F$ -ФДГ имеет высокую по сравнению с КТ чувствительность в обнаружении очагов болезни в небольших или нормальных по размеру лимфоузлах или при наличии экстранодального поражения в визуально неизмененных тканях, показывает более высокую чувствительность в обнаружении экстранодальных очагов поражения, чаще всего это селезенка и костный мозг.

При использовании ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у пациентов с ЛХ приблизительно в 25% , происходит изменение стадии болезни, что влечет за собой изменение режима терапии. Метод имеет высокую отрицательную прогностическую ценность (ОПЦ) (ОПЦ > 95%) при выявлении поражения костного мозга у пациентов с ЛХ [201], и это является основанием к тому, что биопсия костного мозга у таких пациентов зачастую не является абсолютно необходимой.

Метод применяется при ранней терапевтической оценке ЛХ, проводимой в процессе лечения, после 2–3 первых циклов химиотерапии. Такие пациенты с подтвержденным на промежуточном ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ полным ответом на лечение могут продолжать получать ту же терапию или перейти на менее агрессивную. С другой стороны, пациенты, у которых не наблюдается ответа на лечение, могут быть подвергнуты обоснованной эскалации лечения. Доказано, что промежуточная ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ показывает высокую ОПЦ для окончательного ответа на лечение и для увеличения периода безрецидивной выживаемости [141].

Метод имеет высокую диагностическую точность в оценке остаточной ткани и может различать ПЭТ-отрицательную фиброзную или некротическую ткань и ПЭТ-положительную активную остаточную болезнь. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ рекомендуется для оценки ответа на лечение лимфом, точность в оценке ответа на лечение возросла за счет начала использования применения конкретных объективных критериев, таких как 5-балльная ПЭТ-шкала. Так же хотелось бы отдельно отметить 3 балла по ПЭТ-шкале и их прогноз. В части исследований пациенты с 1,2 и 3 баллами по ПЭТ-шкале после полного завершения лечения показывают почти одинаковую трехлетнюю БРВ – 91,9% и 91,5% , соответственно, по сравнению с пациентами с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале, у которых БРВ составила 80,4% . В то время как пациенты с 3 баллами по ПЭТ-шкале при промежуточной ПЭТ/КТ, имеющие до начала лечения В-симптомы и высокие значения скорости оседания эритроцитов, после лечения показывают значительно худшую трехлетнюю БРВ — около 60%. Другие

работы сообщают о том, что несмотря на то, что пациенты с 4 баллами по ПЭТ-шкале после ответа на лечение демонстрируют более высокий риск прогрессирования по сравнению с 3 баллами, статистически значимого различия в периодах наступления прогрессирования у пациентов с 3 баллами и 4 баллами не было достигнуто[170].

Кроме того, была предложена прогностическая модель риска для пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале, основанная на комплексном применении ПЭТ-шкалы и международного прогностического индекса (МПИ) «*NCCN*» — *National Comprehensive Cancer Network*. Основываясь на этих результатах, разработана упрощенная модель риска — группа низкого риска, включающая низкий или промежуточный уровень МПИ «*NCCN*» и 3 балла по ПЭТ-шкале, и группа высокого риска, включающая высокий или высокий средний уровень МПИ «*NCCN*» и 3 баллами по ПЭТ-шкале.

Интерпретация метаболических результатов с 3 баллами ПЭТ-шкалы с целью выявления раннего прогрессирования заболевания является своеобразным толчком к поиску решения данного вопроса касательно дополнительной оценки данного результата в прогнозе болезни у таких пациентов.

Нельзя обойти стороной и другие также важные недостатки метода, такие как лучевая нагрузка на пациентов, получаемая во время исследования, и радиоактивная доза облучения от внутривенного введения радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП), особенно это касается детей и подростков. Результаты исследований показали, что избыточная лучевая нагрузка у пациентов детского и подросткового возраста может приводить к повышенному риску развития других злокачественных заболеваний в течение жизни[158].

Также хотелось бы отметить ограниченную доступность и распространенность метода и его экономическую составляющую.

В настоящее время в России в городах с населением более 500 тысяч человек размещены порядка 60 ПЭТ-центров. Примерно 30 из них находятся

в Москве, Санкт-Петербурге, Московской и Ленинградской областях, население которых суммарно составляет около 25 млн человек. По данным экспертов, подсчитано, что менее 20% населения нашей страны обеспечены одним ПЭТ-центром на 1 млн человек, а в остальных регионах (около 129 млн человек) оснащение составляет всего один центр на 4 млн населения. По данным Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС), в территориальной программе госгарантий 37 регионов на 2024 год не были установлены амбулаторные тарифы на проведение диагностических ПЭТ/КТ-исследований. В частности, тарифы на оплату таких исследований отсутствовали в Смоленской, Калининградской, Мурманской, Иркутской, Омской, Вологодской, Волгоградской и Нижегородской областях, Забайкальском крае, республиках Крым, Карелия, Коми, Тыва, Марий Эл, Дагестане, Ингушетии.

Для проведения исследования пациенты вынуждены обращаться в учреждения других городов, располагающих аппаратами ПЭТ/КТ.

Именно по этим причинам актуальным является поиск и внедрение в рутинную практику альтернативного метода лучевой диагностики, лишенного недостатков и обладающего достоинствами ПЭТ/КТ с ФДГ. Таким методом может стать диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ МРТ).

ДВ МРТ — метод магнитно-резонансной томографии, основанный на выявлении и оценке движения молекул воды. Движение молекул воды в биологических тканях происходит во внутриклеточном, внеклеточном пространстве и трансмембранно [202]. В биологических тканях диффузия не является случайной, поскольку ткани структурированы и формируют так называемые отсеки. Клеточные мембраны, сосудистые структуры, аксональные цилиндры лимитируют (ограничивают) диффузию. Кроме того, химическое взаимодействие молекул воды и макромолекул влияет на процесс диффузии.

При наличии у пациента лимфопролиферативного заболевания броуновское движение молекул воды в опухолевой ткани ограничено из-за большого количества опухолевых клеток, что по сравнению с неизмененными тканями, приводит к повышению интенсивности сигнала от нее на изображениях ДВ МРТ. Используя этот принцип, ДВ МРТ может обнаруживать изменения, связанные с опухолевым процессом, которые не ограничиваются анатомической информацией, например вовлечение костного мозга в заболевание.

За последнее десятилетие было проведено множество исследований, в которых сравнивались ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ у пациентов с лимфомами с использованием различных подходов. В исследованиях, посвященных исключительно первичной диагностике лимфомы, эти два метода обычно сравниваются с учетом точности каждого метода для выявления как отдельных очагов на основе непосредственного подсчета их количества, так и с учетом итоговой оценки стадии, независимо от количества очагов, выявленных по отдельности каждым методом.

Озабоченность по поводу радиационного облучения молодых пациентов с потенциальной большой ожидаемой продолжительностью безрецидивного периода или общей выживаемости привела к тому, что некоторые авторы поддерживают идею использования ДВ МРТ для мониторинга заболевания в условиях полной ремиссии. Также было обнаружено, что ДВ МРТ является полезным инструментом для наблюдения за вялотекущим течением болезни, поскольку многие из таких пациентов активно не лечатся, при этом могут наблюдаться годами. Кроме того, существуют примеры, которые продемонстрировали надежность ДВ МРТ для определения оценки ответа на лечение лимфом, тем самым подтвердив высказывания о том, что ДВ МРТ может быть полезна для активного наблюдения больных с лимфопролиферативными заболеваниями, поскольку позволяет выявить признаки потенциального прогрессирования болезни, которое затем может быть подтверждено другими методами лучевой диагностики, включая ПЭТ/КТ

ФДГ. Директива 2013/59 Европейского союза утверждает, что, если метод визуализации без рентгеновского или радиационного излучения позволяет получить те же диагностические результаты, его следует использовать. Это поможет снизить риск развития злокачественных заболеваний в будущем.

Несмотря на имеющиеся известные данные об эффективности метода ДВ МРТ у пациентов с лимфомами при стадировании заболевания и оценке ответа на лечение, остается нерешенным вопрос о применении ДВ МРТ как альтернативного, так как данный метод не входит ни в международные, ни в отечественные клинические рекомендации по лимфопролиферативным заболеваниям, что представляет собой огромный интерес и потенциал для изучения данного вопроса.

Цель исследования — совершенствование лучевой диагностики лимфопролиферативных заболеваний.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние вопроса лучевой диагностики лимфопролиферативных заболеваний касательно использования ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и ДВ МРТ.

2. Измерить объем опухолевой массы, максимальный уровень поглощения РФЛП и их изменение в динамике, сравнить вычисленные параметры и найти значимые различия, найти взаимосвязи между длительностью периода БРВ и значениями измеренных величин и оценить их прогностическое влияние у пациентов с лимфомами, имеющими после лечения показатель 3 балла по ПЭТ-шкале с разными периодами безрецидивной выживаемости (БРВ).

3. На основании полученных данных о статистически значимых различиях, результатах анализа взаимосвязи и оценке прогностического влияния создать принципиально новый метаболический прогностический индекс для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

4. Измерить значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) у пациентов с разными группами пораженных лимфоузлов, разными типами лимфопролиферативных заболеваний и их стадиями, сравнить вычисленные параметры, найти возможные значимые различия, найти взаимосвязи между значениями ИКД, размером пораженных лимфоузлов и уровнем поглощения РФЛП, определить диагностическую эффективность метода ДВ МРТ у пациентов с лимфомами до и после лечения.

5. На основании полученных данных о диагностической эффективности создать принципиально новый диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Научная новизна исследования.

Доказано, что объем опухолевой массы, максимальный уровень поглощения РФЛП и их изменение в динамике имеют прогностическое значение у пациентов с лимфомами, имеющими после лечения показатель 3 балла по ПЭТ-шкале с разными периодами безрецидивной выживаемости (БРВ) (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624724 № 2024624523: заявл. 18.10.2024 : опубл. 30.10.2024 / С. А. Алексеев. – EDN WRHDCB.).

Впервые на основании сформированных и выполненных задач диссертационного исследования создан принципиально новый метаболический прогностический индекс для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

Установлено, что по результатам ДВ МРТ, значение ИКД не может использоваться как самостоятельный критерий поражения лимфоузлов у пациентов с ходжкинской и неходжкинской лимфомами.

Показано, что по результатам ДВ МРТ, значение ИКД не может использоваться как дополнительный критерий дифференциальной диагностики разных типов неходжкинских лимфом, а также разных стадий болезни при оценке распространенности лимфопролиферативного заболевания.

Доказано, что при сравнении с ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ, метод ДВ МРТ имеет высокую диагностическую эффективность у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями как при первичной оценке распространенности заболевания, так и при оценке ответа на лечение, в частности у пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624603: № 2024624420 : заявл. 14.10.2024 : опубл. 21.10.2024 / С. А. Алексеев. – EDN LNQKBQ.).

Впервые на основании сформированных и выполненных задач диссертационного исследования создан и запатентован принципиально новый диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (Патент № 147025: заявл. 20.10.2024 : опубл. 14.04.2025 / С. А. Алексеев. – EDN WRPNUW.).

Теоретическая и практическая значимость работы.

Созданный метаболический прогностический индекс для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале, позволит разделить пациентов на две категории, больные с более длительным периодом безрецидивной выживаемости и с менее длительным периодом безрецидивной выживаемости, что в свою очередь повлияет на тактику ведения и наблюдения за пациентами.

Созданный диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями позволит внедрить в рутинную практику ДВ МРТ у пациентов с полным ответом на

лечение с целью контроля и выявления прогрессирования заболевания. При этом напрямую повлияв на сокращение количества процедур ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ без потери диагностической точности, тем самым снизив общую лучевую нагрузку на пациентов с лимфомами и, безусловно, оказав положительный экономический эффект от снижения стоимости применения диагностических методов при ведении пациентов с лимфомами.

Разработанные метаболический прогностический индекс и диагностический алгоритм позволят врачам-гематологам и специалистам лучевой диагностики на этапах оказания помощи, при поступлении пациентов с впервые выявленными лимфомами, а также с лимфомами уже после проведенного лечения, своевременно обследовать больных в условиях отделений лучевой диагностики, без наличия специализированных радиологических центров или отделений, в которых имеется ПЭТ/КТ, и, как следствие, окажет положительный социальный и экономический эффект.

Созданные электронные ресурсы в виде базы данных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и результатами методов лучевой диагностики, таких как ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, доступны в открытом доступе с целью изучения и возможного использования в качестве дополнительного исследовательского материала для научных соисканий.

Методология и методы диссертационного исследования.

Диссертационная работа представляет собой многоэтапный проект.

Первый этап – поиск, анализ имеющихся источников доступной отечественной и зарубежной литературы, главной целью которых является изучение вопросов касательно использования методов лучевой диагностики при лимфопролиферативных заболеваниях. Всего было изучено 214 литературных источника, среди них 82 отечественных и 132 зарубежных.

Вторым этапом исследования является ретроспективный анализ результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ пациентов, у которых после проведенного лечения и проведения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ был получен результат — 3 балла по ПЭТ-шкале. У данной категории пациентов были вычислены и оценены объем

опухолевой массы и уровень накопления РФЛП с целью оценки их влияния на течение и прогноз заболевания. Результатом второго этапа является создание метаболического прогностического индекса для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

Третий этап — проспективный, в ходе которого пациентам до и после проведенного лечения параллельно с ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проведена ДВ МРТ. Главной целью данного этапа были сравнение и оценка диагностической точности метода ДВ МРТ, создание диагностического алгоритма ведения пациентов с внедрением и рутинным использованием ДВ МРТ у пациентов с полным метаболическим ответом на лечение.

Четвертый и заключительный этап — статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, подготовка публикаций, публичных выступлений с целью ознакомления с результатами работы и написание диссертации.

Положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов с лимфомами, имеющими после лечения показатель 3 балла по ПЭТ-шкале, выявлены взаимосвязи между длительностью периода БРВ и значениями измеренных величин – объем опухолевой массы и максимальный уровень поглощения РФЛП, при этом они оказывают прогностическое влияние на изменение длительности периода БРВ.

2. На основании полученных данных о статистически значимых изменениях, результатах анализа взаимосвязи и оценке прогностического влияния создан метаболический прогностический индекс для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

3. Значение ИКД не может использоваться как самостоятельный критерий поражения лимфоузлов у пациентов с ходжкинской и неходжкинской

лимфомами; так же не может применяться как дополнительный критерий дифференциальной диагностики разных типов неходжкинских лимфом и разных стадий заболевания при оценке распространенности болезни.

4. Метод ДВ МРТ имеет высокую диагностическую эффективность у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями как при первичной оценке распространенности заболевания, так и при оценке ответа на лечение, в частности у пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале.

5. На основании полученных данных о диагностической эффективности создан диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований в федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства Обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России).

Диссертационное исследование на тему «Лучевая диагностика лимфом на основании индивидуализированного подхода», в рамках диссертационной работы, одобрено Независимым комитетом по этике при ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России (выписка из протокола № 265 от 26 апреля 2023 года).

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России (протокол № 12 от 12 декабря 2024 года).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, результаты и выводы, сделанные в ходе диссертационного исследования, соответствуют паспорту специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

Личный вклад автора

Автор диссертационного исследования самостоятельно провёл поиск, сбор, обработку, изучение, анализ материалов и данных. Автором лично выполнена разработка дизайна и протокола исследования. Общедолевым вкладом автора в выполнении работы составил 95%.

Автор лично произвёл анализ архивных материалов, что составляет 6 лет (с 2016 по 2021 год), собственные наблюдения – 3 года (2021–2023 год). Всего изучены результаты исследований ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ 301 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями.

Автор самостоятельно произвёл анализ полученных результатов лучевых исследований и проанализировал все полученные данные.

В процессе выполненного исследования на основе полученных данных автором определены диагностические критерии, касающиеся использования и анализа результатов методов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ в зависимости от полученного ответа на лечение по 5-бальной ПЭТ-шкале.

Проведена обработка полученных данных с применением статистических программ. Создан метаболический прогностический индекс и разработан диагностический алгоритм применения методов лучевой – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в зависимости от полученного ответа на лечение по 5-бальной ПЭТ-шкале.

Обоснованность и степень достоверности полученных результатов.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала — для первого ретроспективного этапа работы 97 пациентов с лимфомами, имеющими после лечения результат 3 балла по ПЭТ-шкале. Второй проспективный этап исследования — это анализ 204 больных с лимфомами, которым выполнены ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с ФДГ. Анализ всех результатов произведен с помощью профессиональной радиологической станции обработки и анализа изображений, также с помощью соответствующего программного обеспечения. Все результаты

проанализированных исследований обработаны с использованием современных методов статистического анализа.

Апробация работы.

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства Обороны Российской Федерации.

Апробация выполненного диссертационного исследования проведена на совместном заседании ученого совета ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; кафедры хирургии (неотложных состояний) филиала ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России в г. Москве, центра лучевой диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, гематологического центра диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, кафедры лучевой диагностики стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, (протокол № 12 от 30.10.2025 г).

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на: VII всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «ОНКОРАДИОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ» (Москва, 2024), XV Международном конгрессе «Невский радиологический форум 2024» (Санкт-Петербург, 2024), Всероссийской научной конференции «Инновации в гематологии» (Москва, 2024), ежегодный конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов 2024 (Москва, 2024), VIII всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «ОНКОРАДИОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ» (Москва, 2025), ежегодном конгрессе Европейского радиологического общества (Вена, 2025), XVI Международном конгрессе «Невский радиологический форум 2025» (Санкт-Петербург, 2025),

XXXIII Конференции «Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Ялта-Гурзуф, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Аналитические данные и результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России. Внедрены в учебный процесс и являются составной частью учебных программ подготовки студентов, курсантов и клинических ординаторов на этапе дополнительного профессионального образования по направлению подготовки в ординатуре 31.08.09 «Рентгенология» ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России, на кафедре (хирургии неотложных состояний) филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России, на кафедре лучевой диагностики с\ф НОИ стоматологии им. А.И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертационного исследования опубликовано **17** печатных работ в отечественных и зарубежных изданиях, в том числе **11** — в рекомендованных ВАК РФ к защите по специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки). Получено 2 свидетельства о государственной регистрации электронного ресурса в виде базы данных в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный институт промышленной собственности»: «База данных пациентов с метаболическими величинами ПЭТ/КТ с ФДГ», свидетельство № 2024624724 от 30 октября 2024 г., «Применение методов ДВ-МРТ и ПЭТ/КТ с ФДГ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями», свидетельство № 2024624603 от 22 октября 2024 г. Получено свидетельство о регистрации патента на промышленный образец в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный институт промышленной собственности» – патент № 147025 Схема «Алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ-МРТ до и после проведенного

лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями» от 14 апреля 2025 г.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа состоит из списка сокращений, введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 244 страницах текста, содержит 42 таблицы и 54 рисунка. Список литературы насчитывает 214 наименования работ, из них отечественных источника – 82, зарубежных – 132.

ГЛАВА I.

ЛИМФОМЫ КАК ОТДЕЛЬНАЯ ГРУППА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ОБЩИЕ ДАННЫЕ. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

1.1.1 ЛИМФОМА ХОДЖКИНА¹

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественное опухолевое заболевание лимфатической системы. Впервые как самостоятельное заболевание, а не как сочетание отдельных признаков, было описано в 1832 г. Томасом Ходжкиным. Современное название «лимфома Ходжкина» отражает патогенез заболевания и введено ВОЗ в 2001 г. (устаревшие названия: лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина) [18; 23; 58; 136; 142].

В последнем издании классификации опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей ВОЗ рассматриваются два различных заболевания: классическая ЛХ (кЛХ), на долю которой приходится 95% всех случаев, и нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП), которая составляет лишь 5% всех случаев ЛХ [13; 23; 58; 62; 71; 86].

Классическая ЛХ (кЛХ) — это злокачественная опухоль, возникающая при нарушении лимфопоэза В-лимфоцитов в герминальном центре лимфатического узла и распространяющаяся преимущественно путем лимфогенного метастазирования. Гематогенное диссеминирование наблюдается крайне редко и происходит только в терминальной стадии, что связано с отсутствием на поверхности опухолевых клеток Березовского-Рид-

¹ Представленные данные по этиопатогенезу лимфомы Ходжкина взяты из «Руководства по лечению лимфомы Ходжкина» профессора Деминой Е.А. (2021) [26]

Штернберга специфических рецепторов, способствующих проникновению этих крупных клеток через сосудистую стенку в кровоток [1; 13; 23; 54; 62].

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — это самостоятельная редкая лимфома с иным, чем у кЛХ, патогенезом и иммунофенотипом, иной клинической картиной, отличающейся индолентным течением. [13; 17; 18; 23].

Опухолевым субстратом кЛХ является гигантская двух- или многоядерная клетка Березовского-Рид-Штернберга (Б-Р-Ш). Кроме того, к опухолевой популяции кЛХ относят также клетки Ходжкина, лакунарные, мумифицированные и LP-клетки (lymphocyte predominant, классификация ВОЗ 2008 г.). При гистологическом исследовании опухолевые клетки Б-Р-Ш располагаются в субстрате одиночно среди выраженного реактивного микроокружения и составляют лишь около 10% всей опухолевой массы. [1; 2; 15].

Морфологически при кЛХ выделяют 4 гистологических варианта, которые характеризуются единым иммунофенотипом. Особенностью опухолевых клеток Б-Р-Ш является потеря классического В-клеточного иммунофенотипа. Вариант кЛХ с нодулярным склерозом наиболее частый — до 70% и преобладает у молодых больных в возрастном интервале 16–35 лет, смешанно-клеточный, частота которого составляет 20–25% встречается преимущественно у детей и больных старшей возрастной группы. Прогноз при вариантах с лимфоидным истощением и с нодулярным склерозом II типа менее благоприятен, однако эти варианты встречаются редко не более чем в 5–10% случаев. [1; 24; 31; 34; 58; 60; 61].

Решающую роль в патогенезе кЛХ играют события, которые происходят в зародышевом центре фолликула лимфатического узла. Главным событием, которое лежит в основе формирования опухолевого клона, является блок апоптоза. Опухолевые клетки Б-Р-Ш при кЛХ — это В-клетки, у которых в процессе соматических гипермутаций произошла потеря В-клеточной программы, эти клетки не могут закончить процесс дифференцировки в

плазматическую клетку и потому не в состоянии продуцировать высокоспецифичный иммуноглобулин. [20; 33].

Лиганды PD-L1 и PD-L2 клеток Б-Р-Ш, связываясь с PD1 рецепторами на поверхности Т-клеток, блокируют механизм распознавания и эффекторную активность Т-клеток в отношении опухоли. Поэтому Т-клетки перестают распознавать и убивать опухолевые клетки. Этим механизмом во многом объясняется неэффективность иммунного ответа при кЛХ. Блокада взаимодействия PD-1 и PD-L1/2 успешно используется в иммунотерапии кЛХ. [38; 40; 44; 49; 51].

В отличие от кЛХ опухолевые клетки при НЛХЛП одинаково интенсивно экспрессируют CD20, Рах5 и другие В-клеточные антигены, при этом CD30 и CD15 отсутствуют [81].

Опухолевый субстрат при НЛХЛП представлен популяцией LP-клеток. Ядра LP-клеток светлые, с мелкодисперсным хроматином, часто многодольчатые и имеют вид «вздувшихся», что послужило поводом назвать LP-клетки «rpsogn»-клетками — клетками типа «воздушной кукурузы». Рисунок строения лимфатического узла стерт тотально или частично за счет многочисленных крупных нодулей, которые образованы мелкими лимфоидными клетками, более компактно расположенными по периферии нодулей, что отличает НЛПЛХ от варианта с нодулярным склерозом кЛХ [47; 48; 54; 62; 124].

В отличие от кЛХ, при которой опухолевые клетки Б-Р-Ш теряют свою В-клеточную программу и возможность продуцировать Ig, при НЛХЛП В-клеточная программа, как правило, сохраняется, хотя и может быть частичная потеря/деформация фенотипа. Это происходит потому, что событие, приводящее к онкогенной трансформации, происходит на другом этапе дифференцировки В - клеток в герминальном центре фолликулов лимфатического узла. [69; 80; 81].

Наиболее характерным для кЛХ является увеличение лимфатических узлов, могут поражаться лимфатические узлы всех групп лимфатических

коллекторов. Чаще всего поражаются надключичные и медиастинальные лимфатические узлы (50–55% — каждая из зон), реже — подмышечные. Массивное поражение медиастинальных лимфоузлов встречается у 20–25% больных. Поражение лимфоидных органов только ниже диафрагмы (забрюшинные, внутрибрюшные, паховые лимфатические узлы и селезенка) более характерно для детей и пациентов старшей возрастной группы. [16; 20; 25; 28].

НЛХЛП имеет индолентное течение — умеренная лимфаденопатия нередко выявляется за много лет до установления диагноза. Преобладают ранние стадии заболевания — более 70%. В отличие от КЛХ, при НЛХЛП реже бывают массивное поражение средостения, вовлечение большого числа зон лимфатических коллекторов, превышение нормальных показателей ЛДГ и ускорение СОЭ. Крайне редко отмечается экстранодальное поражение, еще реже – поражение костного мозга [35; 58; 70].

1.1.2 НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ²

Под неходжкинскими лимфомами (нХЛ) понимают разнородную группу злокачественных опухолей лимфатической ткани с конкретными биологическими, морфологическими и клиническими особенностями, а также различным ответом на терапию, прогнозом и выживаемостью больных. В некоторых общих чертах и при отсутствии гигантских клеток Рид-Штернберга эти опухоли похожи на болезнь (лимфому) Ходжкина. В России для определения нХЛ дополнительно употребляется термин «лимфосаркомы», впервые предложенный Р. Вирховым в середине XIX века.

В целом на сегодняшний день около половины клиникo-морфологических типов нХЛ являются потенциально излечимыми заболеваниями. Большинство нХЛ происходят из опухолевых аналогов В-

² Представленные данные по этиопатогенезу неХоджкинских лимфом взяты из национального руководства по гематологии под. ред. профессора Рукавицына О.А. (2024) [58]

лимфоцитов, оставшаяся часть приходится на Т-клеточные и очень малая часть — на НК-клеточные опухоли. [36; 37; 42; 46].

Возраст является наиболее значимым фактором риска развития нХЛ: заболеваемость в возрасте 15–20 лет более, чем в 10 раз ниже по сравнению с таковой в возрасте старше 75 лет. 90% детских нХЛ — лимфома Беркитта, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз или анапластическая крупноклеточная лимфома с Ki-1 иммунофенотипом [59; 61; 71; 72].

Заболеваемость нХЛ составляет в среднем 12–15 новых случаев на 100000 человек населения в год. Она выше в развитых странах, где увеличилась более чем на 50% за последние 20 лет, и по темпу прироста превышает лимфому Ходжкина (ЛХ). нХЛ несколько чаще встречаются у женщин. [53; 56; 57].

Результаты наблюдений демонстрируют связь между нХЛ и различными средовыми, токсическими воздействиями, иммунными дефектами или инфекционными заболеваниями. Определен круг наиболее значимых факторов риска, способствующих развитию нХЛ, одним из главных факторов являются врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния. Выявляется отчетливая взаимосвязь между дисфункцией иммунной системы и частотой развития лимфом при ряде наследственных синдромов: атаксия-телеангиэктазия, синдромы Вискотта-Олдрича, Чедиака-Хигаши, Клайнфельтера. [2; 28; 33; 55].

У людей, излеченных от ЛХ, риск возникновения нХЛ в 20 раз выше, чем в популяции и продолжает увеличиваться в течение 20 лет после окончания терапии ЛХ. Это не имеет прямой зависимости от вида лечения, а, скорее всего, обусловлено сохраняющимся дефектом иммунитета. Предполагается, что причиной развития нХЛ является хроническая антигенная стимуляция, вызываемая трансплантатом в сочетании с лекарственной иммуносупрессией, в то же время при длительном использовании только иммуносупрессантов риск развития нХЛ также существует, но уменьшается более чем в 4 раза. [18; 31; 40].

Иммуносупрессия после трансплантации органов может быть причиной ВЭБ-зависимой поликлональной лимфопролиферативной болезни, которая развивается в типичную нХЛ, если иммуносупрессия продолжается. Первичная лимфома центральной нервной системы у больных СПИД может развиваться подобным способом после ВЭБ инфекции.[2; 15; 31].

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) значительно увеличивает риск возникновения нХЛ. Исследования, проведенные Национальным институтом рака США, показали, что степень риска зависит от времени: при ВИЧ-инфекции с клиническими проявлениями он составляет 8% в первые 2 года и 19% спустя 3 года после начала антивирусной терапии.

Значительный вклад в лимфомагенез вносит вирус гепатита С (HCV). Относительный риск нХЛ для инфицированных людей составляет 5,7 по сравнению с неинфицированными. Главным источником противоречий между исследованиями было использование различных популяций в качестве контроля, особенно доноров крови. Matsuo K. et al. (2004) был выполнен анализ по фенотипическим подгруппам нХЛ, который показал сходную тенденцию для В-клеточных (5,04) и Т-клеточных нХЛ (2,51) [18; 24; 33; 81].

Исследование M. Sara et al. (2023) обнаружило экологическую связь между нХЛ и вирусом COVID-19. Кумулятивная заболеваемость COVID-19 увеличивалась по отношению к прошлой заболеваемости нХЛ ($p < 0,001$) [5]. При этом не выявлено связи злокачественных В-клеточных нХЛ с вакцинацией против SARS-CoV-2 [34; 44; 48].

Связь с антигенной стимуляцией ярко демонстрируется развитием MALT-лимфом желудка на фоне персистирующей инфекции *Helicobacter pylori*, тонкой кишки на фоне персистенции *Campylobacter jejuni* и слюнной железы на фоне синдрома Шегрена. Инфекция, вызванная *Borrelia burgdorferi*, ассоциируется с лимфомами кожи.[15; 35; 46; 58; 80].

Несмотря на выявленные многочисленные сложные нарушения в геноме опухолевой клетки, до последнего времени так и не удалось установить набор мутаций, ответственных за наиболее распространенные типы как нХЛ,

так и злокачественных опухолей в целом. Число выявленных протоонкогенов достигло уже более 100, антионкогенов (генов-супрессоров) — около 15, а карты мутаций, показывающие взаимодействие онкогенов/онкосупрессоров в процессе канцерогенеза, становятся все сложнее. Как отметили W. Hahn и R. Weinberg (2002), скорость, с которой увеличивается число молекулярных маркеров, продолжает стремительно расти. Этому также способствует усовершенствование исследовательской техники генома. Мы становимся свидетелями того, что каждый вид злокачественного заболевания является уникальным в смысле его генетического «портрета». Показательным примером служат данные, полученные с помощью технологии анализа генной экспрессии (gene expression profiling) нХЛ на основе ДНК-микрочипов. В отношении нХЛ накоплены специальные библиотеки, содержащие ДНК как нормальных генов, экспрессирующихся в лимфатической ткани в норме, так и генов, связанных с различными лимфомами или опухолями вообще. [31; 36; 41; 51; 56; 58].

1.2 ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА. ПРИМЕНЕНИЕ ПЭТ/КТ И ДВ МРТ

1.2.1 ПРИМЕНЕНИЕ ПЭТ/КТ

ПЭТ/КТ ПРИ ПЕРВИЧНОМ СТАДИРОВАНИИ

Представленный литературный обзор применения метода ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является частью диссертационного исследования, результаты опубликованы в виде оригинальных собственных статей. [4; 177]

Метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с использованием 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) (ПЭТ/КТ с ФДГ), в настоящее время применяется практически во всех областях, связанных с диагностикой и лечением подавляющего большинства лимфом. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в значительной степени заменил другие методики лучевой диагностики, основанные только на структурной визуализации очагов

поражения, в первую очередь это компьютерная томография (КТ) [27; 58; 70; 59; 63; 72; 74; 94; 109; 199].

Сравнительная оценка методов КТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при первичном стадировании лимфом, главным образом лимфомы Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной (ДВКЛ), фолликулярной лимфом (ФЛ) и лимфомы из мантийных клеток (ЛМК), которые составляют приблизительно 70% случаев от всех лимфом, показала, что ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ обладает неоспоримыми преимуществами в диагностической точности метода [30; 103; 155; 214].

Метод КТ, обычно с использованием внутривенного введения рентгенконтрастного вещества, долгое время был основой лучевой диагностики лимфом с целью не только первичного стадирования болезни, но и для оценки ответа на лечение. Это изменилось с 2014 года, когда классификация LUGANO (2014) официально включила ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в ряд стандартных используемых методик диагностики для лимфопролиферативных болезней [70; 110; 119; 120].

Одним из основных доводов для обоснования внедрения рутинного применения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ перед началом лечения является то, что полученные результаты от первичного исследования повышают точность оценки ответа после лечения. Это основывается на измерении и сравнении уровня поглощения РФЛП в патологических очагах до и после проведенной терапии [21; 22; 95; 109].

Ко всему, хотелось отметить пользу от других метаболических величин, которые можно измерить с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ — это метаболический объем опухоли и общий объем гликоза в опухоли. Первичное исследование ПЭТ/КТ необходимо, когда данные величины используются в качестве воспроизводимых, потенциально более точных предикторов ответа на лечение и прогноза болезни. Так, например, в своей работе Cottreau A.S. с соавт. доказали, что использование опухолевого объема относительно определенного процента максимального значения уровня поглощения РФЛП в

41% в качестве порогового значения для определения границы опухоли, статистически значимо оказывает влияние на исход болезни [114].

Еще одним преимуществом использования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ до лечения является то, что метод, по сравнению с параллельно проводимыми КТ с внутривенным контрастированием и биопсией костного мозга, как правило, позволяет точнее определить истинную стадию заболевания, что имеет значение для назначения лечения у большей части пациентов. Сравнение исследований с использованием КТ и ПЭТ/КТ с ФДГ, показали, что ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ обнаруживает гораздо большее количество экстранодальных очагов заболевания, в таких органах, как печень, селезенка, кости или костный мозг у пациентов с ЛХ, ДВКЛ, и ФЛ [95; 103; 114; 163; 170; 214].

Выявление дополнительных очагов заболевания с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ приводит к изменению стадии на более высокую по разным данным у 10–41% пациентов (среднее значение 16 %) с ЛХ, у 5% — 15% пациентов с ДВКЛ и у 8% — 41% (среднее значение 20 %) больных с ФЛ. Изменение стадии на более низкую с помощью ПЭТ/КТ с ФДГ, в первую очередь из-за отсутствия поглощения ФДГ в увеличенной селезенке или в увеличенных лимфатических узлах, выявленных с помощью КТ, происходит у 2-15% (среднее значение 5%) пациентов с ЛХ и у незначительной доли (< 5%) пациентов с ДВКЛ и ФЛ. Важно отметить, что изменение стадии заболевания при первичном стадировании с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ ведет к кардинальной смене лечебной тактики у 18% — 45% (среднее значение 23%) пациентов с ФЛ, у 3% — 45% (среднее значение 12%) пациентов с ЛХ, но только приблизительно у 5% пациентов с ДВКЛ [27; 29; 153; 163; 190].

Несмотря на преимущества ПЭТ/КТ с ФДГ, важным остается то, что изменение стадии на более низкую зачастую обусловлено наличием ложноотрицательных результатов, которые могут быть выявлены при использовании КТ. Это в основном экстранодальные очаги в легких, печени или селезенке, которые могут быть метаболически неактивны на ПЭТ/КТ с ФДГ, но соответствуют поражению лимфомой, что подтверждается их

регрессией после лечения. При этом среди наиболее часто встречающихся лимфом наличие ложноотрицательных результатов является нетипичным явлением для ДВКЛ и ФЛ [29; 30; 42; 109].

Хотя такие результаты встречаются относительно редко – в среднем у 5% — 10% пациентов, важно, чтобы они были изначально правильно интерпретированы как поражение лимфопролиферативным заболеванием, для предотвращения диагностической ошибки, которая повлечет за собой изменение стадии болезни на более низкую, что может сказаться на неблагоприятном изменении лечения пациента и общем течении болезни [32; 58; 70; 110; 120; 142].

Среди всего количества исследований ПЭТ/КТ с ФДГ, исследования без внутривенного контрастирования выполняется гораздо.

Исследование Elstrom с соавт. (2008) продемонстрировало, что среди 58 пациентов с лимфомой, которым одновременно проводились ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ без внутривенного контрастирования и КТ с внутривенным контрастированием, у 30 пациентов отмечены дополнительные очаги поражения, что само по себе привело к изменению стадии болезни на более высокую у 11 пациентов и к изменению терапии у 2 пациентов. С другой стороны, после анализа результатов КТ с внутривенным контрастированием, было выявлено 5 больных, среди которых 2 с осложнением в виде венозного тромбоза и 3 пациентов с неподтвержденным поражением селезенки, но при этом у всех пациентов не произошло изменение стадии или смены лечения. Авторы пришли к выводу, что КТ с внутривенным контрастированием при одновременном проведении с ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ не добавляет точности к стадированию заболевания [121].

Van Namersvelt с соавт. (2014) пришли к аналогичному выводу в исследовании, включавшем 29 пациентов с лимфомами, которые были обследованы с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ без внутривенного контрастирования и КТ с внутривенным контрастированием. У 27 из этих 29 пациентов КТ с внутривенным контрастированием либо не изменила, либо

неправильно изменила стадию болезни, выставленную после ПЭТ/КТ с ФДГ, тогда как у оставшихся 2 пациентов стадирование болезни совпадало, но без какого-либо влияния на лечение. В заключении отмечено, что небольшое преимущество ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ с внутривенным контрастированием не оправдывает риски и возможные осложнения, связанные с внутривенным введением рентгенконтрастного вещества, такие как аллергическая реакция или нефротоксичность [199].

Особое значение в применении ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ имеет способность обнаруживать очаговое поражение костей и/или костного мозга у пациентов с ЛХ и ДВКЛ при отрицательном результате биопсии костного мозга [30; 63; 72; 91; 142]. Это имеет значение по нескольким причинам: во-первых – влияние на течение и возможное изменение терапии заболевания, во-вторых – это замена неинвазивной методики лучевой диагностики на инвазивную процедуру биопсии костного мозга [39; 43; 63; 141; 210; 211].

Следуя используемой классификация LUGANO 2014 года, у пациентов с ЛХ при наличии выполненного ПЭТ/КТ с ФДГ, биопсия костного мозга не является необходимой процедурой, в отличие от ДВКЛ, когда у больного по результатам ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ не выявлено признаков вовлечения костного мозга в патологический процесс. Это происходит по причине того, что у небольшого количества пациентов (< 20%) с ДВКЛ метод ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ может быть не чувствительным к поражению костного мозга, отсюда и необходимость проведения биопсии [66; 93; 109].

Имеющиеся данные по ФЛ, ЛКМ также свидетельствуют о том, что чувствительность ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ к поражению костного мозга слишком низка, чтобы оправдать отсутствие проведения биопсии костного мозга [74; 79; 155].

Важно знать о потенциальных ограничениях метода ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ при первичном стадировании. Одним из таких ограничений является сложность в визуализации определенных органов, имеющих физиологический повышенный метаболизм РФЛП, таких как желудок, кишечник и почки,

которые являются относительно частыми мишенями при поражении лимфопролиферативным заболеванием. Из-за более низкого соотношения уровня поглощения РФЛП в опухоли и неизменной ткани, очаги лимфомного поражения могут быть пропущены, особенно если опухоль имеет чувствительность к ФДГ, как это иногда встречается при индолентных лимфомах. Однако даже агрессивные лимфомы с высоким значением уровня стандартизированного поглощения РФЛП в этих областях также могут быть пропущены, особенно в случаях поражения почек или мочевого пузыря. Потенциальные ложноположительные результаты, такие как поглощение РФЛП бурым жиром, инфекционные осложнения или параллельно текущие заболевания также сложно поддаются объективной интерпретации результатов, например, невозможно различить вовлечение внутригрудных лимфоузлов в лимфопролиферативный процесс или их поражение при саркоидозе без проведения биопсии. Инфекционные осложнения сами по себе являются еще одним примером потенциальных имитаторов основного заболевания и, следовательно, источником ложноположительных результатов при первичном использовании ПЭТ/КТ [63; 72; 93; 95; 109; 214].

ПЭТ/КТ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Одним из самых значимых преимуществ метода ПЭТ/КТ является то, что она может обеспечить раннее и точное прогнозирование окончательного ответа на лечение, позволяя вносить изменения в лечение с потенциально улучшенными результатами для пациента. Исследования подтверждают это высказывание, особенно в отношении отрицательной прогностической ценности (ОПЦ), которая превышает 90% при ЛХ и находится в диапазоне приблизительно от 75% до 85% при ДВКЛ, предполагая, что у пациентов с отрицательными результатами промежуточного ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения, как правило, отличный прогноз при продолжении стандартной терапии [105; 113; 191; 204].

Положительная прогностическая ценность (ППЦ) ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения значительно ниже и более изменчива, чем ОПЦ (диапазон 73-95%; медиана 92%), при этом с использованием различных критериев интерпретации, полученные результаты ППЦ варьируют от 18% до 87% (медиана 63%). Аналогичные результаты наблюдаются при использовании 5-балльной шкалы оценки «Deauville» или ПЭТ-шкале, при использовании которой результаты ППЦ варьируют от 39% до 73%, при медиане 42% [121; 204; 141; 163].

Значимым исключением является запущенная ЛХ, при которой ППЦ превышает 70% в большинстве исследований, что, вероятно, оправдывает эскалацию терапии для улучшения исхода лечения на основе только результатов исследования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения [103; 170; 210; 211].

В ряде публикаций при низкой стадии ЛХ и ДВКЛ сообщалось о существенно более низких значениях ППЦ ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения (диапазон, 18% — 74%), при этом у пациентов с ДВКЛ пролеченных по схеме R-СНОР, значение ППЦ составляло всего 18% [110; 163; 186; 190].

Что касается возможных ложноположительных результатов использования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения, все более важными источниками таковых становятся иммунотерапия, применение ингибиторов иммунных контрольных точек, химерные антигенные рецепторы Т-клеток, использование леналидомида. Эти методы лечения могут показывать псевдопрогрессию, проявляющуюся в виде наличия метаболически активных очагов, которые по своей сути не являются объективными признаками прогрессирования заболевания [84; 110].

Для решения этой проблемы и идентификации таких неясных метаболически активных очагов был введен термин «*неопределенный ответ*», или «*indeterminate response*», применяемый до тех пор, пока эти очаги не будут подтверждены как истинное прогрессирование заболевания с помощью биопсии или сохраняющимся поглощением РФЛП при повторном

исследовании. Проявлениями такого неопределенного ответа, которые имеют отношение к ПЭТ/КТ с ФДГ, могут быть, во-первых: увеличение уровня поглощения РФЛП ≥ 1 в очагах поражения без сопутствующего увеличения размера или увеличения количества очагов поражения, во-вторых: появление нового метаболически активного очага поражения, при отсутствии общего прогрессирования болезни [110].

Ложноположительный результат при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения как признак псевдопрогрессии заболевания может быть обусловлен появлением потенциальных побочных эффектов от проводимой иммунотерапии, таких как тиреоидит, гипофизит, гастрит, колит, панкреатит и пневмонит [84].

Отдельным фактом для проведения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения является его роль в деэскалации терапии. Например, проведенное в Великобритании исследование с участием 1214 пациентов с ЛХ с отрицательным результатом ПЭТ/КТ — это 1–3 балла по ПЭТ-шкале оценивало деэскалацию терапии после 2 циклов в режиме «*ABVD*» — *доксорубицин, блеомицин, винбластин и дакарбазин*. Больные были рандомизированы для продолжения еще 4 циклов лечения в режиме «*ABVD*» и «*AVD с исключенным блеомицином*», поскольку препарат известен своей легочной токсичностью. В результате между пациентами не было существенной разницы в 3-летней выживаемости без прогрессирования (БРВ).

Важно отметить, что больные, которые получали *доксорубицин, винбластин* и *дакарбазин*, показывали сравнительно меньше инфекционных осложнений и проявлений легочной токсичности, что привело исследователей к выводу, что у больных после 2 циклов «*ABVD*» с отрицательным результатом ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения можно избежать дальнейшего использования *блеомицина* в циклах с 3 по 6 с сохранением эффективности лечения и снижением токсичности.

В том же исследовании RATHL также рассматривался вопрос о том, можно ли у пациентов с прогрессирующей ЛХ с положительным результатом

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения применять режим химиотерапии «*BEACOPP*» — *блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизолон*, более эффективный, но при этом более токсичный по сравнению с «*ABVD*». Результаты показали 3-летнюю БРВ у 67% пациентов, получавших лечение в режиме «*BEACOPP*» по сравнению с исторически подтвержденной 2–3-летней БРВ у 20–30% больных, которые получали лечение в режиме «*ABVD*», предполагая, что ПЭТ/КТ в процессе лечения может использоваться для эскалации лечения у отдельных пациентов с положительным результатом [145].

Другими примерами преимущества эскалации терапии на основе результатов использования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в процессе лечения являются исследование Moskovitz С.Н. с соавт. (2012) и Johnson Р. с соавт. (2016).

В исследовании Moskovitz С.Н. с соавт. (2012) 98 пациентов с ДВКЛ получили индукционную терапию с 4 циклами в режиме «*R-CHOP*» — *ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон*. В случае отрицательного результата ПЭТ/КТ пациенты получали 3 цикла консолидационной терапии в режиме «*ICE*» — *ифосфамид, карбоплатин и этопозид*. Если результат ПЭТ/КТ был положительным, пациентам проводили биопсию. Если результат биопсии был отрицательным, они также получали 3 цикла терапии в режиме «*ICE*». Пациенты с положительным результатом биопсии получали 3 цикла терапии в режиме «*ICE*» с последующей аутоТСК.

При медианном наблюдении в 44 месяца общая выживаемость (ОВ) и БРВ составили 90% и 79% соответственно. Из 97 пациентов по результатам ПЭТ/КТ у 59 (61%) был отрицательный результат сканирования, из которых у 51 (86%) не было выявлено прогрессирования заболевания. У 38 больных с положительными результатами ПЭТ/КТ была проведена биопсия; 33 из них с отрицательным результатом биопсии. БРВ пациентов с положительными результатами ПЭТ/КТ и отрицательными результатами биопсии была идентична таковой у пациентов с отрицательными результатами ПЭТ/КТ. Только у 2 из 33 пациентов с изначально отрицательным результатом биопсии

были обнаружены признаки наличия рефрактерного заболевания при проведении повторной биопсии.

С одной стороны, авторы пришли к выводу, что данный подход представляет собой высокоэффективную стратегию лечения ДВКЛ на поздней стадии, которая позволяет получить положительный результат лечения у около 80% пациентов. С другой стороны, по результатам исследования оказалось, что ПЭТ/КТ в процессе лечения не может выявить пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода, что стало рекомендацией к проведению биопсии до смены режима лечения с целью выявления и дифференцировки остаточной опухоли по результатам ПЭТ/КТ у пациентов с ДВКЛ [174].

Таким образом, данный пример можно рассматривать как доказательство принципа стратегии, объединяющей в себе использование ПЭТ/КТ в процессе лечения и проведение биопсии для возможной корректировки терапии по мере ответа на него.

В исследовании Johnson P. с соавт. (2016) у пациентов с ЛХ с положительным результатом ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ после 2 циклов «*ABVD*», которые получили высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию стволовых клеток (аутоТСК), была 2-летняя БРВ, аналогичная таковой у пациентов с отрицательным результатом ПЭТ/КТ после 2 циклов лечения только в режиме «*ABVD*» (74% против 81% соответственно) [141].

ПЭТ/КТ ПЭТ/КТ В ОЦЕНКЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в настоящее время является методом выбора при оценке ответа на лечение больных с лимфопролиферативными заболеваниями. В рутинной практике сканирование выполняется в течение 3–12 недель после завершения лечения [58; 70; 59; 63; 93; 95; 110; 142].

Одной из главных причин широкого использования метода является неспособность КТ после лечения отличить опухолевую ткань от резидуальных

масс, присутствующих у большинства пациентов с лимфомой Ходжкина и у значительной части пациентов с неходжкинскими лимфомами, без наличия каких-либо других клинических или биохимических признаков активного заболевания. Это оказывается верным в большинстве случаев (80–90% пациентов), но напрямую зависит от гистологического типа лимфомы. У подавляющего большинства пациентов эти резидуальные массы (от 80% до 90%) не представляют собой очаг поражения заболеванием, отсюда возникает необходимость в неинвазивном методе, позволяющем объективно дифференцировать их от потенциального прогрессирования болезни [33; 68; 98].

Сравнивая ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и КТ, выясняется что при ПЭТ/КТ гораздо больше пациентов расцениваются как пациенты с полным или частичным ответом на лечение и результаты ОПЦ ($\geq 80\%$) указывают на то, что качество полного ответа, определяемого с помощью ПЭТ/КТ, выше чем с помощью КТ. В отличие от высоких значений ОПЦ ПЭТ/КТ, которые колеблются от 78% до 100% (медиана 94%), его ППЦ обычно ниже и более изменчива, учитывая использование как критериев «IHP» — *International harmonization project*, так и 5-балльной ПЭТ-шкалы, при этом сравниваемые значения могут варьироваться от 32% до 100%, а медиана ППЦ составляет приблизительно 70% [95; 98; 104; 110; 111; 121].

Выраженная изменчивость ППЦ частично вызвана различными определениями положительных и отрицательных результатов ПЭТ/КТ в разных исследованиях. Данные Kostakoglu L. (2021), основанные на анализе результатов ПЭТ/КТ пациентов с ДВКЛ, получавших лечение в режиме «R-SHOR», с использованием 5-балльной ПЭТ-шкалы продемонстрировали существенно низкие значения ППЦ, составляющие всего 41,2%. В то же время значения ОПЦ ПЭТ/КТ в этом исследовании были высокими и составили 86,1% [214]. При оценке ответа на лечение возможно наличие ложноположительных результатов ПЭТ/КТ с ФДГ, почти всегда это связано с воспалительными или некротическими изменениями после терапии, особенно

это актуально в областях с резидуальными массами. Реже ложноположительные результаты не связаны с остаточной тканью опухоли и обусловлены параллельными воспалительными или неопластическими процессами — например, гранулематозное заболевание или саркоидоз [58; 70; 59; 63; 72; 74; 84; 93]. Классификация LUGANO (2014), разработанная после обширных обсуждений ведущих гематологов, онкологов, радиотерапевтов, патоморфологов, рентгенологов и врачей ядерной медицины, предоставила рекомендации по первоначальной оценке, стадированию и оценке ответа ЛХ и НХЛ, которые теперь соблюдаются повсеместно. Классификация LUGANO основана на критериях «IHP», которые были сосредоточены на стандартизации интерпретации полученных после лечения данных ПЭТ/КТ при лимфомах. Результатом создания этой классификации является интерпретация, создание и введение в использование 5-балльной шкалы оценки Deauville или 5-балльная ПЭТ-шкалы в качестве порядковой. [95; 110; 122]. (таблица 1).

Таблица 1 — 5-балльная ПЭТ-шкала.

1 балл	нет поглощения РФЛП в опухоли
2 балла	уровень поглощения РФЛП в опухоли ниже, чем в дуге аорты
3 балла	уровень поглощения РФЛП в опухоли выше, чем в аорте, но ниже, чем в паренхиме печени
4 балла	уровень поглощения в опухоли выше, чем в паренхиме печени
5 баллов	уровень поглощения РФЛП в опухоли выше, чем в паренхиме печени в сочетании с появлением новых метаболически активных очагов

Принцип действия шкалы основывается на оценке уровня поглощения РФЛП в патологически измененной метаболически активной или неактивной опухолевой ткани при промежуточной оценке лечения или после окончания

лечения. При интерпретации результатов вне зависимости от условной временной точки проведения ПЭТ/КТ важно отметить, что вычисляемые параметры по этой шкале являются полуколичественными, а не количественными, поскольку они основаны на визуальном сравнении активности уровня поглощения РФЛП в патологических очагах в зависимости от уровня поглощения РФЛП в аорте и в печени, которые выражаются следующим образом. При определении соответствия критериев ПЭТ-шкалы и критериев «ИНР» определяют следующие (таблица 2).

Таблица 2 — Соответствие критериев ПЭТ-шкалы для критериев ИНР.

1 балл по ПЭТ-шкале	отсутствие поглощения РФЛП для резидуальных масс с размером менее 2 см
2 балла по ПЭТ-шкале	поглощение РФЛП ниже, чем в дуге аорты для резидуальных масс, размером 2 см и более
3 балла по ПЭТ-шкале*	-
4 балла по ПЭТ-шкале	поглощение РФЛП выше, чем в дуге аорты для резидуальных масс, размером не более 2 см
5 баллов по ПЭТ-шкале	поглощение РФЛП выше, чем в дуге аорты для резидуальных масс, размером более 2 см

*Для 3 баллов по ПЭТ-шкалы нет оценки по критериям «ИНР».

Особое внимание обращает на себя оценка в 3 балла по ПЭТ-шкале, поскольку объективная интерпретация результатов затруднена.

В исследовании Semary S. с соавт. (2024) пациенты с на примере ЛХ с 1, 2 и 3 баллами по ПЭТ-шкале после полного завершения лечения показали почти одинаковую трехлетнюю БРВ — 91,9% и 91,5%, соответственно, по сравнению с пациентами с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале, у которых БРВ составила 80,4%. При этом пациенты с 3 баллами по ПЭТ-шкале при ПЭТ/КТ в процессе лечения, имевшие до начала лечения В-симптомы и высокие значения скорости оседания эритроцитов, после лечения показали значительно худшую трехлетнюю БРВ – около 60% [191].

Исследование Ng David Z. с соавт. (2022) утверждает, что у пациентов с ДВКЛ критерии «IHR» не могут быть использованы для оценки прогноза болезни, и только ПЭТ-шкала демонстрирует такую возможность. Но в исследовании указывается, что несмотря на то, что пациенты с 4 баллами по ПЭТ-шкале после ответа на лечение демонстрируют более высокий риск прогрессирования по сравнению с 3 баллами, статистически значимого различия в вычислении медианы и среднего периода наступления прогрессирования у пациентов с 3 баллами не было достигнуто, в то время как у пациентов с 4 баллами средний период наступления прогрессирования составил 18,3 месяца. С другой стороны, у этих пациентов снижение уровня поглощения РФЛП в патологических очагах от первого к последнему исследованию на $\leq 66\%$ не было связано с более высоким риском развития прогрессирования. Выводом исследования является то, что сама по себе ПЭТ-шкала не уступает фактическому измерению уровня поглощения РФЛП в патологических очагах от первого к последнему исследованию в качестве прогностического фактора у пациентов с 3 и 4 баллами по ПЭТ-шкале [176].

В исследовании Yhim H.Y. с соавт. (2018) в ходе анализа результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после лечения коллективом авторов была предложена прогностическая модель риска для пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале, основанная на комплексном применении ПЭТ-шкалы и международном прогностическом индексе (МПИ) «NCCN» — *National Comprehensive Cancer Network*. Балл после лечения и международный прогностический индекс были независимо связаны с длительностью БРВ. Основываясь на этих результатах, разработана упрощенная модель риска — группа низкого риска, включающая низкий или промежуточный уровень МПИ «NCCN» и 3 балла по ПЭТ-шкале и группа высокого риска, включающая высокий или высокий средний уровень МПИ «NCCN» и 3 баллами по ПЭТ-шкале. При построении этой модели БРВ в группе низкого риска 3-летняя БРВ составила 45,5%, в группе высокого риска 31,2% [204].

КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ ПЭК/КТ В ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОМ

Несмотря на то, что 5 - балльная ПЭТ - шкала имеет широкое распространение и, безусловно, доказала свою эффективность, она представляет собой лишь полуколичественный метод с ограниченной точностью и воспроизводимостью при ПЭТ/КТ в процессе лечения или ПЭТ/КТ после окончания лечения.

Для более точной оценки и прогнозирования течения болезни многие авторы рекомендуют использовать количественные методы оценки опухоли. В качестве возможных количественных показателей можно использовать не только максимальное стандартное значение поглощения РФЛП — *standard uptake value maximum* (SUV_{max}), а, например, среднее стандартное значение поглощения РФЛП — *standard uptake value mean* (SUV_{mean}) в опухоли или пиковое стандартное поглощение РФЛП — *standard uptake value peak* (SUV_{peak}). Также можно использовать вычисляемый метаболический опухолевый объем — *metabolic tumor value* (MTV) и общий объем гликолиза в опухоли — *total lesion glycolysis* (TLG), а также их изменения с течением времени. Кроме того, можно анализировать соотношение всех описанных величин с массой тела или площадью поверхности тела [85; 97; 114; 115; 174].

По мнению Li X. с соавт. (2020) количественные величины, будут не только более воспроизводимыми и сравнимы по сравнению с 5 балльной ПЭТ-шкалой, но и более эффективными. Кроме того, они могут оказаться более точными. В своем исследовании, в котором приняли участие 114 пациентов с диагнозом ДВКЛ, получавших терапию с применением *ритуксимаба*, была проведена оценка прогностической ценности метода ПЭТ/КТ в процессе лечения с использованием и сравнением ПЭТ-шкалы и «SUV_{max}». После двух циклов лечения пациентам назначалась ПЭТ/КТ, результаты которой интерпретировались согласно ПЭТ-шкале тремя независимыми экспертами. На основе полученных данных был рассчитан показатель изменения «SUV_{max}», представляющий собой разницу между исходными значениями

ПЭТ/КТ до лечения и значениями ПЭТ/КТ в процессе лечения — « ΔSUV_{max} ». При интерпретации результатов было обнаружено, что результаты ПЭТ/КТ в процессе лечения позволяют предсказать исход заболевания, при этом пороговым значением результат « ΔSUV_{max} » является 66%. Также было установлено, что прогностическая ценность результатов ПЭТ/КТ в процессе лечения с использованием 66% порогового значения « ΔSUV_{max} » выше, чем оценка по ПЭТ-шкале с результатом 4 балла. В группе пациентов с отрицательным результатом ПЭТ/КТ трехлетняя БРВ составила 44%, в то время как в группе с положительным результатом — 79% ($p = 0,0002$). В отношении ПЭТ-шкалы, у пациентов с отрицательным результатом ПЭТ/КТ через 3 года показатель БРВ составил 59%, в то время как у пациентов с положительным результатом ПЭТ/КТ — 81% ($p = 0,003$) [157].

Таким образом, показатели « ΔSUV_{max} » оказались более стабильными и превзошли качественные показатели ПЭТ-шкалы после второго цикла терапии.

Но при этом дополнительным фактом является то, что по результатам аналогичного сравнения не было обнаружено значительной разницы в длительности БРВ у пациентов после трех или четырех циклов лечения в одном и том же режиме химиоиммунотерапии, и это позволяет предположить, что количественная, а не качественная оценка может быть наиболее полезной на ранних стадиях лечения, например, после одного или двух циклов терапии. Для оценки ответа на лечение применяются и другие количественные параметры, основанные на поглощении РФЛП. Среди них можно выделить соотношение между « SUV_{peak} » и средней массой печени или соотношение остаточной массы опухоли и « SUV_{max} » в печени, известное как « $rPET$ » — *ratio PET*. Исходные показатели « MTV » и « TLG » могут быть ценными независимыми предикторами исхода лечения при лимфоме. Особенно это касается « MTV », который показал свою прогностическую значимость при ЛХ, ФЛ и периферической ТКЛ [45; 85; 114; 115].

Все эти параметры более воспроизводимы и могут оказаться более точными по сравнению с ПЭТ-шкалой.

Несмотря на многообещающий характер, необходимы проспективные исследования и стандартизация, чтобы определить роль этих показателей, как отдельных, так и в сочетании с ПЭТ/КТ в процессе лечения, прежде чем они будут использоваться в клинической практике.

Параметры стандартизации включают время проведения ПЭТ/КТ после инъекции РФЛП, которое может влиять на изменение «SUV» и «TLG» с увеличением «SUV» в области поражения [98].

Интерес к возможностям оценки лучевых методов диагностики привел к созданию так называемой «радиомики» — высокопроизводительный анализ количественных характеристик, получаемых и вычисляемых при результатах лучевых исследований, который позволяет использовать данные характеристики как дополнительные факторы при принятии тех или иных клинических решений, или при прогнозировании болезни. Применение этой концепции к ПЭТ/КТ может стать еще одним полезным подходом для прогнозирования выживаемости у пациентов с лимфомами [52; 79; 97; 98; 104; 153; 163]. Blanc-Durand с соавт. (2021) продемонстрировали, что у пациентов с ДЛБКЛ созданная трехмерная нейронная сеть способна автоматически сегментировать общий «MTV», что, возможно, облегчит оценку исследований в повседневной практике и увеличит точность метода в оценке прогноза [97].

Sarobianco и соавт. (2021) показали, что оценки «MTV» на основе нейронной сети имеют значительную прогностическую ценность для оценки БРВ и общей выживаемости у пациентов с ДВКЛ. Mayerhoefer M. E. с соавт. (2021) предполагают, что радиомика может дополнить или даже заменить традиционный анализ результатов ПЭТ/КТ [103; 168].

Еще одним важным аспектом использования ПЭТ/КТ для диагностики лимфопролиферативных заболеваний является разработка и тестирование новых РФЛП. Ложноположительные результаты ПЭТ/КТ, особенно при ПЭТ/КТ в процессе лечения, привели к изучению других РФЛП, в частности

^{18}F -фтортимидина (ФЛТ), маркера клеточной пролиферации *in vivo*, как потенциально более точного инструмента для мониторинга терапии у пациентов с ДВКЛ. При сравнении с ФДГ посттерапевтические воспалительные изменения, вызванные инфильтрацией макрофагами и моноцитами, в меньшей степени поглощают ФЛТ, что может способствовать более точной дифференциальной диагностике между лимфомой и ее осложнениями.

В своем исследовании Minamimoto R. с соавт. (2016) сравнили показатели эффективности ПЭТ/КТ в процессе лечения с ФДГ и ПЭТ/КТ в процессе лечения с ФЛТ, выполненных у одних и тех же пациентов после 2 циклов химиотерапии в режимах «R-CHOP» или «R-EPOCH» — ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид и доксорубицин у пациентов с 48 пациентов с ДВКЛ. Результаты ПЭТ/КТ в процессе лечения сравнили с результатами ПЭТ/КТ после проведенного лечения, чтобы определить, какой РФЛП наилучшим образом предсказывает результат после 6 циклов химиотерапии. У пациентов с ПЭТ/КТ в процессе лечения с ФЛТ при прогнозировании остаточной болезни была значительно более высокая ППЦ — 91%, чем у больных с ПЭТ/КТ в процессе лечения с ФДГ (диапазон от 42 до 46%), независимо от метода, использованного для интерпретации результатов ПЭТ/КТ — критерии INR, ПЭТ-шкала, критерии EORTC — *European Organization for Research and Treatment of Cancer criteria*, критерии PERCIST — *PET Response Criteria in Solid Tumors*. Показатель ОПЦ ПЭТ/КТ в процессе лечения с ФЛТ был выше или аналогичен показателю ОПЦ ПЭТ/КТ в процессе лечения с ФДГ — 94% против 82-95% соответственно. Эти данные позволяют предположить, что ПЭТ/КТ в процессе лечения с ФЛТ может быть более точной, чем ПЭТ/КТ с ФДГ, для мониторинга терапии и прогнозирования остаточной болезни у больных с ДВКЛ и, возможно, других агрессивных лимфом из-за более высокого значения ППЦ [171].

Также хотелось отметить другие возможные РФЛП для диагностики лимфом, такие как лиганд рецептора хемокина [^{68}Ga]-ПентиксаФор (ГПФ),

[¹⁸F] фтор-аргинин-глицин-аспарагиновая кислота ([¹⁸F]RGD-K5) и [⁶⁸Ga]-ингибитор фибробласт активирующего протеина (иФАП).

Что касается иФАП, одним из патогенетических звеньев лимфом является опухолевое поражение фибробластов, такие «ассоциированные» с опухолью фибробласты экспрессируют белок активации фибробластов, что может быть использовано в диагностике заболевания.

В пилотном исследовании Jin X. С соавт. (2022), включавшем 73 пациента с ЛХ и нХЛ, при ЛХ, ДВКЛ и лимфоме Беркитта наблюдался самый высокий уровень поглощения иФАП [140].

В опубликованном клиническом случае Lu с соавт. (2023) пациенту, страдающему ДВВКЛ IV стадии, которому провели ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и ПЭТ/КТ с иФАП, не было отмечено поглощения иФАП, что, возможно, указывает на подтип лимфомы с худшим прогнозом [162].

Рецептор хемокина С-Х-С 4 (CXCR4) физиологически экспрессируется многочисленными гематологическими и иммунными клетками и играет важнейшую роль в клеточной коммуникации, пролиферации и миграции. Повышенная экспрессия CXCR4 описывается при многих видах опухолей, в том числе при гематологических злокачественных новообразованиях, кроме того, она свидетельствует об ухудшении общего прогноза болезни [102; 148].

В нескольких исследованиях применения ГПФ рассматривались агрессивные подтипы лимфомы. В исследовании, проведенном Pan Q. с соавт. (2019), включавшем 27 пациентов с ДВКЛ, проявления лимфомы были CXCR4-положительными, но показали меньшую интенсивность поглощения по сравнению с использованием ФДГ. При лимфоме центральной нервной системы (ЛЦНС) несколько исследований показали высокие уровни поглощения ГПФ в очагах поражения, поскольку нормальная ткань головного мозга физиологически не экспрессирует CXCR4 [179; 195].

Трансмембранный гликопротеин $\alpha\beta 3$ -интегрин играет важную роль в неоангиогенезе, росте эндотелия и миграции клеток. Таким образом, нацеливаясь на этот специфический маркер с помощью [¹⁸F] фтор-аргинин-

глицин-аспарагиновой кислоты ($[^{18}\text{F}] \text{RGD-K5}$), можно получить больше информации об окружении опухоли и потенциальной мишени для новых стратегий антиангиогенного лечения [129].

На данный момент $[^{18}\text{F}]\text{RGD-K5}$ в основном используется при солидных опухолях области головы и шеи, а также при раке легких [108]. При визуализации лимфомы Tonnelet D. с соавт. (2021) оценили $[^{18}\text{F}] \text{RGD-K5}$ в когорте из 18 пациентов с ЛХ и нХЛ после 2 циклов химиотерапии. У 5 пациентов ЛХ и у одного с нХЛ наблюдался высокий уровень поглощения $[^{18}\text{F}] \text{RGD-K5}$, в то время как у других пациентов с нХЛ поглощение было незначительным или отсутствовало [198].

1.2.2 ПРИМЕНЕНИЕ ДВ МРТ ОБЩИЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ³

Метод ДВ МРТ основан на применении и интерпретации диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) — *diffusion weighted imaging* или DWI, целью которого является оценка движения молекул воды. Движение молекул воды в биологических тканях происходит во внутриклеточном, внеклеточном пространстве и трансмембранно. В биологических тканях диффузия не является случайной, поскольку ткани структурированы. Клеточные мембраны, сосудистые структуры, аксональные цилиндры лимитируют (ограничивают) диффузию. Таким образом, биологические ткани разделены на отсеки. Кроме того, химическое взаимодействие молекул воды и макромолекул влияет на процесс диффузии, который отображает движение молекул воды в тканях (внутри клеток, во внеклеточной среде и через клеточные мембраны). Эффективность диффузионного перемещения характеризуется коэффициентом D , имеющего размерность $[\text{м}^2/\text{с}]$. [9]

³ Представленные теоретические данные по ОБЩИМ ТЕХНИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ взяты из учебного пособия «Диффузионная магнито-резонансная визуализация для оценки состояния спинного мозга: физические и технические основы, клинический опыт» профессора Ахадова Т.А. (2024) [14]

Согласно формуле Стокса-Эйнштейна, коэффициент диффузии прямо пропорционален температуре и обратно пропорционален радиусу частицы и вязкости:

$$D = \frac{k T}{6\pi a \eta}$$

где k – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура, a – радиус частицы, η – вязкость. В процессе беспорядочного движения молекул воды биологические ткани взаимодействуют с различными элементами и структурами, в том числе с клеточными мембранами, макромолекулами и другими биологическими барьерами.

Все это уменьшает значение коэффициента диффузии для биологических тканей по сравнению с диффузией для чистой воды, а в тканях, содержащих асимметричные структуры, диффузия является анизотропной. Изменения свойств диффузии молекул воды может служить индикатором различных патологических процессов.

Данный метод позволяет получать как качественную, так и количественную информацию о диффузионных свойствах ткани. В основе современных импульсных последовательностей для ДВИ лежит метод, предложенный Стейскалом и Таннером в 1965 году. Он отличается от классических последовательностей спинового эхо наличием двух диффузионных градиентов, применяющихся до и после 180-градусного радиочастотного импульса. При применении данного метода к стационарным молекулам воды эффект применения диффузионных градиентов является скомпенсированным и не оказывает влияния на интенсивность регистрируемого сигнала. Однако, если за временной интервал между диффузионными градиентами вдоль оси их применения происходит перемещение молекул воды, магнитные моменты ядер водорода уже не могут сфазироваться и претерпевают потерю сигнала.

Степень диффузионной взвешенности определяется b -фактором, который зависит от параметров применяемых диффузионных градиентов:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right),$$

где γ — гиромагнитное отношение, G — амплитуда диффузионный градиентов, δ — длительность диффузионных градиентов, Δ — временной интервал между двумя градиентами. Таким образом, чем выше значения b -фактора, тем сильнее эффект потери сигнала от диффундирующих молекул воды. Интенсивность регистрируемого сигнала может быть рассчитана с помощью уравнения:

$$S = S_0 e^{-b*d}$$

S_0 — интенсивность сигнала без использования диффузионных градиентов. Применение диффузионных градиентов вдоль одной оси позволяет оценить диффузионные свойства ткани тоже только вдоль одной оси, поэтому необходимо применение градиентов как минимум в трех направлениях. Тогда интенсивность сигнала на изображениях будет ровняться:

$$S_{dwi} = \sqrt[3]{S_x S_y S_z} = S_0 e^{-b*ADC},$$

где $S_x S_y S_z$ — интенсивности сигналов при применении диффузионных градиентов, $ADC=ИКД$ – исчисляемый коэффициент диффузии.

Вклад S_0 к диффузионной взвешенности T_2 последовательность в значение интенсивности сигнала добавляет. Это может вызвать явление T_2 -просвечивания, когда на ДВИ появляется повышенная интенсивность сигнала, которая не связана с ограничением диффузии, а обусловлена длительным временем поперечной релаксации тканей. Для того чтобы избежать влияния T_2 последовательности, вычисляют ИКД-карту, отображающую количественные значения ИКД в каждом отдельном вокселе на ДВИ. Она основана на изображениях ДВИ при двух b -факторах:

$$S_1 = S_0 e^{-b_1*ADC}$$

$$S_2 = S_0 e^{-b_2*ADC}$$

S_1, S_2 — интенсивность сигналов при разных b -факторах.

Значение ИКД можно получить по формуле:

$$ADC = \frac{1}{b_1 - b_2} \ln \frac{S_2}{S_1}$$

Как правило, b_1 выбирают равным нулю. Тогда S_1 соответствует интенсивности сигнала T2-изображения, соответственно, формула меняется на:

$$ADC = -\frac{1}{b} \ln \frac{S_{DWI}}{S_0}$$

Так как ИКД-карта напрямую отображает значение исчисляемого коэффициента диффузии, интенсивности сигналов здесь, как правило, противоположны интенсивностям сигналов на ДВИ. Например, ткани с большей диффузионной способностью будут выглядеть темными на ДВИ, но яркими на ИКД-карте. При этом ИКД-карта позволяет получить более точные представления о диффузии из-за отсутствия вклада T2-взвешенности.

При наличии злокачественного заболевания, например лимфопролиферативного, или при воспалительном процессе броуновское движение молекул воды ограничено, что приводит к относительно высокой интенсивности сигнала по сравнению с неизмененными тканями при алгоритмическом построении такого изображения.

Используя этот принцип, ДВ МРТ может выявлять изменения, связанные с опухолевым процессом, которые не ограничиваются анатомической информацией, например, вовлечение костного мозга в патологический процесс.

ДВ МРТ всего тела основана на применении подвижного стола сканирования, многоканальных поверхностных катушек и параллельного получения изображений, что позволяет добиться высокого пространственного разрешения с хорошим соотношением сигнал/шум, вне зависимости от зоны сканирования.

Технологические разработки метода ДВ МРТ сократили время сканирования пациентов при проведении исследования, поэтому полноценное

исследование, включающее все необходимые последовательности для морфологической оценки, а также ДВИ возможно выполнять за достаточно короткое время (45–75 минут), что делает это исследование воспроизводимым и доступным, в том числе для пожилых пациентов [126].

При ДВ МРТ всего тела исследуется анатомическая область от основания черепа до верхней трети или середины бедра, как и при ПЭТ/КТ, хотя возможно расширение зоны сканирования с захватом и оценкой головного мозга, нижних или верхних конечностей [178].

На сегодняшний день не опубликовано четких рекомендаций по протоколам проведения ДВ МРТ, которые следует применять и использовать у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, поскольку по этому вопросу нет единого мнения. В некоторых исследованиях предлагались разные подходы с точки зрения типа используемых последовательностей, плоскостей получения изображений, а также введения контрастного вещества. В большинстве исследований протоколы визуализации включают в себя неупорядоченные изображения, взвешенные по T1 и T2 с использованием турбо-спинового эха, короткое восстановление инверсии тау (STIR) и последовательность ДВИ [126; 151].

Кроме того, при оценке результатов ДВИ могут использоваться разные подходы для определения и интерпретации значения b-фактора, учитывая преимущества высокой клеточной плотности и высокого соотношения ядро/цитоплазма в областях поражения лимфомами, которые приводят к ограниченному распространению сигнала, тем самым обеспечивая его высокую интенсивность сигнала на изображении ДВИ и низкий ИКД [126]. ДВИ обычно применяется у онкологических больных для оценки плотности клеток в опухоли с целью более точной оценки ее распространенности, в частности для выявления метастатических очагов заболевания [172; 183]. У пациентов с лимфомой ДВ МРТ всего тела обычно выполняется с толщиной срезов от 5 до 7 мм в аксиальной плоскости, во время свободного дыхания и с задержкой дыхания, с внедрением планарной визуализации со спиновым эхом.

Настоятельно рекомендуется применение жироподавляющих последовательностей для получения однородного сигнала. Для расчета ИКД обычно достаточно двух значений b -фактора, хотя чем больше значение b -фактора, тем выше надежность количественной оценки ИКД. Самое низкое значение b -фактора обычно находится в диапазоне от 50 до 100 с/мм², чтобы свести к минимуму сигналы, связанные с физиологической перфузией, а самое высокое обычно составляет от 800 до 1000 с/мм², что позволяет хорошо выявлять и дифференцировать очаги поражения с хорошим соотношением сигнал/шум. Последовательности Диксона основаны на химических сдвигах и чаще используются для быстрого получения T1-взвешенных изображений из-за их способности получать несколько сканов одновременно, а именно: в фазе и вне фазы для жира и для воды, обеспечивая однородное подавление воды/жира с большими преимуществами для оценки костного мозга [172].

Для выявления поражения лимфатических узлов были предложены различные критерии МРТ всего тела в дополнение к стандартным критериям, основанным на размерных измерениях, когда наибольший диаметр пораженного лимфоузла составляет более 1,5 см [151]. Кроме того, лимфатические узлы могут считаться пораженными при условиях: 1) если сигнал ДВИ имеет интенсивность выше, чем сигнал ДВИ от спинного мозга или мышц; 2) вне зависимости от размера лимфоузла, наличие в нем интенсивного сигнала ДВИ при высоких значениях b -фактора с подтвержденным низким значением ИКД или наличием участков некроза; 3) если лимфоузлы сливаются в конгломераты. Тем не менее, в рутинной клинической практике не было установлено четких пороговых значений ИКД, позволяющих отличить неизмененные лимфатические узлы от вовлеченных в процесс, несмотря на возможный генез — опухолевый, воспалительный и т. д. Кроме того, несмотря на то, что измерения ИКД в лимфатических узлах показали воспроизводимость результатов, не было определено, следует ли применять средние или минимальные значения ИКД [196].

Что касается артефактов, возникающих при выполнении ДВ МРТ всего тела, следует упомянуть о применении томографов с напряженностью магнитного поля 3 тесла (Тл). Несмотря на то, что 3Тл МР-томографы обеспечивают более высокое соотношение сигнал/шум и при этом улучшают визуализацию и выявление опухолей, на интерпретацию изображений при таком магнитном поле влияют, геометрические искажения, химические сдвиги и артефакты, особенно часто возникающие при форматировании изображений [14; 113; 116; 131; 156].

ДВ МРТ ПРИ ПЕРВИЧНОМ СТАДИРОВАНИИ

Представленный литературный обзор применения метода ДВ МРТ являются частью диссертационного исследования, результаты опубликованы в виде оригинальных собственных статей. [6; 7]

За последнее десятилетие было проведено множество исследований, в которых сравнивались ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у пациентов с лимфомами с использованием различных подходов [7; 41].

В исследованиях, посвященных исключительно первичной диагностике лимфомы, эти два метода обычно сравниваются с учетом точности каждого метода для выявления как отдельных очагов на основе непосредственного подсчета их количества, так и с учетом итоговой оценки стадии, независимо от количества очагов, выявленных по отдельности каждым методом [88; 91; 126; 200].

Сравнительный анализ этих исследований может быть довольно сложным, если пытаться сосредоточиться на способности каждого метода выявлять отдельные очаги поражения. Сложность в основном связана с широким спектром используемых протоколов ДВ МРТ, что препятствует объективному сравнению. Однако, поскольку конечной целью первичной визуализации лимфомы является определение стадии заболевания на начальном этапе, исследования можно сравнивать на основе показателей

стадии, указанных каждым методом, независимо от количества выявленных очагов поражения [7; 82; 107; 64; 76; 78].

В проспективном исследовании Azzedine B. с соавт. (2015) сравнили ДВ МРТ всего тела с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и 3 Тл для определения стадии заболевания у 23 пациентов с лимфомой. Результатом оказалась, что при сравнении диагностической точности у 2 из 23 пациентов при выполнении исследования в 3 Тл были выявлены артефакты, меняющие окончательную интерпретацию результатов. Авторы указали на высокую диагностическую эффективность при применении как 1,5 Тл, так и 3 Тл [92]. На сегодняшний день ни одно исследование не доказало превосходство МРТ всего тела с напряженностью магнитного поля 3 Тл над МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

По мнению авторов Moskowitz C. (2012), Albano B. (2017) ДВ МРТ уступает ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при первичном стадировании подтипов лимфом, более чувствительных к ФДГ, но превосходит как ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при лимфомах с низкой чувствительностью к ФДГ [173; 90]. На основании полученных данных Rademaker J. с соавт. (2017) предложили ДВ МРТ в качестве оптимального инструмента визуализации для мониторинга индолентных и агрессивных лимфом в состоянии полной ремиссии [185].

Несмотря на то, что в нескольких исследованиях была доказана высокая диагностическая эффективность ДВ МРТ всего тела, она показала недостатки при оценке небольших очагов поражения в разных областях. Прежде всего, это структуры грудной клетки — средостение и легкие, также брюшной полости — ворота печени. Также это очаги поражения, обнаруженные в тканях с физиологически ограниченной анизотропной диффузией, например, в селезенке, почках [50; 60; 88; 168].

Это, во-первых, связано с артефактами, наблюдаемыми на последовательностях ДВИ, которые могут быть вызваны сердцебиением и дыханием и могут влиять на формирование и расчет ИКД, во-вторых, связано

с трудностями обнаружения очагов поражения в органах с низкими значениями ИКД в нормальных условиях [88].

В таких случаях во время исследования получение трехмерных изображений с T1-взвешенными последовательностями после введения контрастных веществ на основе гадолиния может повысить точность выявления очагов поражения [19; 117].

Однако, Savarino E. с соавт. (2017) в ходе исследования пришли к выводу, что морфологическая оценка без контрастного усиления с помощью стандартных последовательностей, связанных с ДВИ, является достаточно эффективной для получения полной и достоверной оценки первичного стадирования лимфомы [188].

Более того, эта точка зрения подтверждается растущим количеством данных о накоплении гадолиния в тканях человека [90; 181].

Касательно вовлечения лимфоузлов в процесс, для определения стадии заболевания в большинстве исследований при применении ДВ МРТ используется не только размерный критерий, который составляет 10 мм в коротком измерении, но также повышенный сигнал на ДВИ и визуальное отсутствие жирового компонента в лимфоузле [67; 75]. Лимфатические узлы меньшего размера могут быть приняты во внимание, если они показывают другие признаки поражения, в том числе отсутствие жирового компонента в центральных отделах узлах, формирование конгломератов из групп мелких лимфоузлов, топографическую связь с пораженными органами или демонстрируют высокий сигнал ограничения диффузии по сравнению с другими структурами на том же уровне, при этом часто в качестве сравнения выбирается сигнал от спинного мозга [146; 187].

Паховые, подвздошные и подмышечные лимфатические узлы очень часто показывают физиологическое ограничение диффузии, поэтому при их измерении по короткой оси необходимо исключить жировую ткань и учитывать не только видимые морфологические изменения, но и количественно оценивать ИКД [92; 158; 118].

Так, например, в исследовании Lin C. с соавт. (2010) у 15 пациентов с ДВКЛ было проанализировано 296 групп лимфоузлов, основываясь только на критериях размера, результаты ДВИ соответствовали чувствительности и специфичности в 90% и 94% соответственно, при этом сочетание визуального анализа ИКД с измерением размера лимфоузлов увеличило специфичность ДВИ до 100%. Что касается экстранодального поражения, то при сравнении с ПЭТ/КТ с ФДГ, чувствительность ДВ МРТ составила 100% [158].

В исследовании Mayerhoefer M. с соавт. (2014) пациенты были разделены на две группы. В группе «А», в которой было 100 пациентов, чувствительность ДВ МРТ в зависимости от области пораженного лимфоузла составила 92-97%, а в отношении стадирования полностью совпала с ПЭТ/КТ у 94 из 100 пациентов. Во второй группе «В», в которой оказались 40 пациентов, среди них 38 больных с MALT-лимфомой и 2 с лимфомой малых лимфоцитов, чувствительность ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ составила 94,4% и 60,9% соответственно. Что касается стадирования в группе «В», то ДВ МРТ, совпала с ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у 37 из 40 [168].

Для более точной оценки и последующей корректировки стадирования Kwee с соавт. (2014) сравнили результаты ДВ МРТ и КТ у 108 пациентов с подтвержденным диагнозом лимфомы. В итоге исследования выявлено, что применение ДВ МРТ у 30% пациентов способствовало рестадированию в пользу более высокой стадии заболевания, выявив скрытое поражение костного мозга, но при этом в 7% случаев не выявив экстранодального поражения плевры, легких, а также периферических лимфатических узлов [152].

Визуализация экстранодального поражения основывается на очаговых изменениях, выявляемых не только на ДВИ, но и на изображениях в других последовательностях, таких как T1-, T2- или STIR — *Short Tau Inversion Recovery*. По аналогии с выявлением пораженных лимфоузлов, потенциальный экстранодальный очаг заболевания можно сравнить с сигналами от других органов в той же области, например, с сигналом от структур позвоночника или

с другими окружающими тканями. Интенсивность сигнала на ДВ МРТ для одного органа, при использовании разных программ оценки исследования, может отличаться из-за коррекции и выравнивания магнитного поля [123; 138; 182; 135].

При этом отмечено, что диагностическая точность ДВ МРТ при выявлении экстранодальных очагов поражения имеет разносторонние оценки.

Так, например, в работе Zadehmir M. с соавт (2024) у пациента с лимфомой Беркитта ДВ МРТ оказалась эффективнее чем КТ с контрастным усилением в оценке распространенности и выявлении экстранодального очага поражения в мягких тканях шеи [205]. С другой стороны Spijkers S. с соавт. (2021) заявили об ограничении эффективности ДВ МРТ при выявлении экстранодальных легочных инфильтратов небольших размеров и диффузного поражения селезенки [194].

Другой важной областью интереса является неинвазивная оценка поражения костного мозга с помощью лучевых методов исследований [196].

В работах Adams H. (2013), Albano D. с соавт. (2017), был продемонстрирован большой потенциал ДВ МРТ для выявления очагового и диффузного поражения костного мозга у пациентов с лимфомами, особенно по сравнению с КТ с контрастным усилением, которая имеет четко установленные пределы в выявлении и оценке очагов лимфомы в костях, которые могут проявляться либо литическими, либо смешанными литическими и бластическими изменениями [83; 91].

Это является особенно важным у пациентов с наличием лимфопролиферативного заболевания, у которых при проведении биопсии костного мозга поражение костного мозга может быть пропущено [65; 130].

Однако следует учитывать, что, несмотря на приведенные примеры высокой диагностической точности в выявлении поражения костного мозга у пациентов с агрессивными лимфомами, у пациентов с неагрессивными лимфомами такими, как, например, лимфома малых лимфоцитов, ДВ МРТ, как и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ имеют низкую точность в выявлении аналогичного. Так,

в заключении исследования Adams Н. с соавт. (2013) указано, что чувствительность ДВ МРТ у таких пациентов для выявления вовлечения костного мозга слишком низка, чтобы заменить биопсию костного мозга [83].

ДВ МРТ В ПРОЦЕССЕ И ПРИ ОЦЕНКЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты молодого возраста, страдающие лимфомами, имеют достаточно продолжительные периоды общей выживаемости — 90–95% в течение 10 лет [101], но ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и КТ с контрастным усилением по-прежнему рекомендуются для наблюдения за этими пациентами после лечения [212].

Озабоченность по поводу радиационного облучения молодых пациентов с потенциальной большой ожидаемой продолжительностью безрецидивного периода или общей выживаемости привела к тому, что некоторые авторы поддерживают идею использования ДВ МРТ для мониторинга заболевания в условиях полной ремиссии. В исследовании Rademaker J. с соавт. (2017) среди пациентов с разными типами лимфом метод ДВ МРТ показал высокую диагностическую точность по сравнению с ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ во время и после окончания лечения, также было обнаружено, что ДВ МРТ является полезным инструментом для наблюдения за вялотекущим течением болезни, поскольку многие из таких пациентов активно не лечатся, при этом могут наблюдаться годами. Также данные Galia M. с соавт. (2017) приводят в пример несколько исследований, которые продемонстрировали надежность ДВ МРТ для определения оценки ответа на лечение лимфом, тем самым подтвердив высказывания о том, что ДВ МРТ может быть полезна для активного наблюдения больных с лимфопролиферативными заболеваниями, поскольку позволяет выявить признаки потенциального прогрессирования болезни, которое затем может быть подтверждено другими методами лучевой диагностики, включая ПЭТ/КТ ФДГ. Директива 2013/59 Европейского союза утверждает, что если метод визуализации без рентгеновского или

радиационного излучения позволяет получить те же диагностические результаты, его следует использовать. Это поможет снизить риск развития злокачественных заболеваний в будущем [125; 126; 185].

Несмотря на то, что ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является стандартным методом лучевой диагностики для оценки ЛХ и нХЛ после лечения и часто используется для промежуточной оценки во время химиотерапии, чтобы предсказать потенциальный исход заболевания, публикации Horger M. с соавт. (2014) и Albano D. с соавт. (2018) свидетельствуют об аналогичных результатах использования ДВ МРТ [89; 137].

В работе Horger M. с соавт. (2014) у пациентов с полным ответом на лечение результаты вычисления ИКД коррелировали с изменением размеров очагов поражения. Среднее исходное значение ИКД составило $0,79 \pm 0,28 \times 10^{-3} \text{с/мм}^2$, при последующем наблюдении результаты ИКД увеличились на $64,6 \pm 56,5\%$ ($p < 0,001$), в то время как размеры очагов поражения уменьшились в среднем на $14,4 \pm 13,3\%$ ($p < 0,001$). Через шесть месяцев после лечения среднее увеличение ИКД составило $70,3 \pm 57,8\%$ ($p < 0,001$), в то время как среднее уменьшение размеров опухолевых очагов по сравнению с исходным уровнем составило $15,8 \pm 13,6\%$ [137].

Albano D. с соавт. (2018) проанализировали и сравнили результаты ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ 41 пациента с ЛХ до и после двух циклов терапии в режиме «ABVD». Исходный уровень ИКД составил $0,70 \pm 0,14 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$. Между пациентами, которые ответили на лечение, и теми, кто не ответил, была выявлена статистически значимая разница не только в измерении результатов ИКД до и после лечения: $1,83 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ по сравнению с $1,01 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$; $p < 0,001$), но также в уменьшении размеров: $66,7\%$ против $8,2\%$. В результате подтверждено, что ДВ МРТ с анализом ИКД представляет собой эффективный диагностический инструмент для оценки ответа на лечение у пациентов с ЛХ, позволяющий также прогнозировать долгосрочный положительный ответ [89].

Также хотелось отметить прогностическую ценность метода. De Raere К. с соавт. (2021) на результатах 45 больных, которым провели ДВ МРТ до лечения, после 2 курсов терапии и после окончания терапии, показали, что медиана БРВ составила 48 месяцев (диапазон 2–48 месяцев). Точность прогнозирования результатов составила 86,7%. После многофакторного анализа ДВ МРТ оставалась независимым предиктором исхода болезни. Авторы сообщили о статистически значимых отличающихся значениях ИКД между пациентами с полным или частичным ответом на лечение и больными с прогрессированием болезни, при этом результат оценки ИКД и ДВИ показал 100% отрицательную прогностическую ценность и корреляцию с БРВ ($p < 0,05$) [213].

Кроме того, Mayerhoefer М. с соавт. (2015) в своей работе продемонстрировали схожую диагностическую эффективность и прогностическую ценность метода ДВ МРТ для оценки ответа во время и после химиотерапии у 64 пациентов с лимфомой [167].

ДВ МРТ всего тела позволяет оценить состояние костно-мышечной системы и является лучшим методом визуализации для раннего выявления литических или бластических очагов, учитывая, что такие очаги можно дифференцировать от очагов поражения лимфомой или других злокачественных заболеваний [106; 132; 159].

Метод высокоэффективен для выявления возможных осложнений течения основного заболевания, одним из таких осложнений могут быть изменения в костях в виде наличия остеолитических очагов, возникающих после проведения химиотерапии, с использованием высоких доз кортикостероидов, или после лучевой терапии [65; 69; 112]. Результатом исследования Albano D. с соавт. (2017) целью которого была оценка влияния терапии в режиме «*BEACOPP*» на возможное развитие таких остеолитических осложнений, является то, что возникновение данных изменений строго связано с принятым режимом химиотерапии и количеством проведенных циклов терапии, при этом существует сильная корреляция между дозой

кортикостероидов, включенных в схему «*BEACOPP*», и этим осложнением. А метод ДВ МРТ можно использовать как инструмент, позволяющий выявлять такие остеолитические изменения у пациентов, получающих кортикостероиды [87].

Как и любой из применяемых методов лучевой диагностики, ДВ МРТ не лишена недостатков. Так, например, Latifoltojar A. с соавт. (2019) на примере 50 пациентов, которым выполнялась ДВ МРТ после лечения, показали, что чувствительность и специфичность метода оценки лимфоузлов и экстранодальных очагов в грудной клетке, рядом с сердцем составили 91% и 79% соответственно, что было связано с артефактами от сердечных сокращений. Выводом исследования является то, что ДВ МРТ обладает большей точностью для оценки состояния периферических лимфатических узлов и экстранодальных очагов, которые не подвержены изменению своего положения во время сканирования [154]. Koh D. с соавт. (2006) в своей работе утверждает, что после терапии опухолям больших размеров зачастую требуется длительное время, прежде чем они покажут значимое изменение размеров. Следовательно, для объективной оценки ответа на лечение с использованием только морфологических данных или изменения размеров может быть недостаточно, а функциональные изменения, выявляемые с помощью ДВ МРТ, оказываются полезными. Также при анализе результатов ДВ МРТ, выполненных во время терапии пациента, важно учитывать возможные завышенные цифры ИКД, обусловленные сердечными сокращениями и дыхательными движениями, которые могут привести ложноположительным результатам [150].

КОНЦЕПЦИИ РАЗВИТИЯ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОМ

Среди потенциальных перспектив использования ДВ МРТ для оценки пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями можно выделить несколько областей интереса, таких как применение специализированного

программного обеспечения, текстурный анализ потенциальных патологических изменений, внедрение радиомики и применение ПЭТ/МРТ.

Касательно программного обеспечения — одной из таких методик является анализ гистограммы ИКД для мониторинга костных метастазов, но по заявлению некоторых авторов его клиническое применение ограничено, поскольку занимает большое количество времени и его объективная оценка может зависеть от непосредственного опыта врача, который оценивает исследование [96; 180]. В ответ на это Colombo A. с соавт. (2017) в своей работе разработали упрощенный полуавтоматический способ сегментирования имеющихся костных метастазов, который сочетает в себе вычисление изображений с высоким b-фактором и ограничение значений ИКД диапазоном, представляющим клинический интерес с ручным редактированием [112].

Отсутствие стандартизации применения ДВ МРТ является основным недостатком, препятствующим четкому определению роли метода для прогнозирования и оценки ответа на лечение при ЛХ. Brancato с соавт. (2020) на примере 20 пациентов, которым до, во время и после химиотерапии была проведена ДВ МРТ изучили возможность использования вычисляемого диффузионного объема и связанных с ним характеристик для прогнозирования и оценки промежуточного и конечного ответа на лечение. Был проведен тест Манна-Уитни с последующим проведением ROC-анализа между вычисляемыми характеристиками и их процентными различиями в разные моменты времени для пациентов с полным или частичным ответом на лечение. Анализ показал, что характеристики позволяют прогнозировать промежуточный ответ, а также прогнозировать и оценивать конечный ответ на лечение. Предлагаемый авторами метод обладает огромными преимуществами с точки зрения экономии времени и трудозатрат, позволяя врачам предполагать выводы об ответе на лечение у пациентов с ЛХ [99].

В своем пилотном исследовании Sijkers S. с соавт. (2019) на примере 21 больного с ЛХ в процессе постобработки изображений объединили

последовательности ДВ-МРТ в цветную параметрическую карту, показав, что добавление объединенных изображений в карте может сократить время сканирования и улучшить диагностические характеристики ДВ МРТ при стадировании ЛХ у детей [193].

Что касается применения искусственного интеллекта и радиомики при ДВ МРТ, внедряемых для использования у пациентов с лимфомами, то данный подход все чаще рассматривается с разных точек возможного приложения. Это и дифференциальная диагностика лимфом как между собой, так и с другими злокачественными опухолями, и оценка прогностической ценности для прогнозирования результата лечения, и предоперационное прогнозирование экспрессии пролиферативного индекса Ki-67 для лимфомы центральной нервной системы [160; 161; 203; 206–208].

Текстуальный анализ заключается в пространственной оценке структуры и расположения интенсивности пикселей на изображениях разных последовательностей и ДВИ, для выявления неоднородной структуры опухолевой ткани. Анализ может применяться при дифференциальной диагностике лимфом, а также для оценки прогноза и реакции на лечение болезни [107; 147; 192; 209].

Примером данного утверждения служат работы Zhu J. с соавт. (2022) Sha Z. с соавт. (2023). В работе Zhu J. с соавт. (2022) проведен текстуальный анализ в дифференциальной диагностике карциномы и лимфомы вилочковой железы у 69 пациентов с подтвержденным диагнозом (карцинома вилочковой железы, $n = 32$; лимфома вилочковой железы, $n = 37$). Автоматически были сгенерированы цветовые карты, а также выделены характеристики для текстурного анализа и изменения ИКД. Были сопоставлены различия в параметрах между двумя группами и рассчитана диагностическая эффективность. Текстуальные признаки, связанные с цветовыми картами, позволили получить результат, позволяющий достоверно дифференцировать два этих заболевания. [209]. Sha Z. с соавт. (2023). сравнили текстуальные характеристики для дифф. диагностики глиобластомы и лимфомы ЦНС,

результаты сравнения статистически отличались. Текстуальный анализ перитуморального отека опухоли предоставил поддающуюся количественной оценке информацию, которая может быть применена для дифференцировки глиобластомы от лимфомы ЦНС [192].

Также в рамках концепции развития применения лучевой диагностики хотелось бы отметить другой кросс-модальный метод, все чаще применяемый у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, — это ПЭТ/МРТ.

Внедрение ПЭТ/МРТ с ФДГ представляет большой интерес с точки зрения его потенциального использования при лимфомах, хотя его роль до конца не изучена. Этот метод позволяет снизить радиационное воздействие по сравнению с ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и является ценным вариантом, особенно это касается метода выбора лучевой диагностики у детей, страдающих лимфопролиферативными заболеваниями.

Помимо преимущества высокого контрастного разрешения, МРТ с использованием как ДВИ, так и результатов ПЭТ позволяет получить комбинированную «функциональную» оценку диффузии и параллельно с этим метаболической активности в опухолевой ткани [169; 184], при этом авторы сходятся во мнении касательно высокой диагностической точности метода [127; 128; 133; 139].

Однако, нет единого мнения по поводу формирования протокола ПЭТ/МРТ сканирования для пациентов с лимфомами, при этом существуют заявления как о преимуществах добавления ДВИ, T2 с жироподавлением или контрастного усиления к ПЭТ, так и об отсутствии необходимости в этом.

В своей работе Giraudo С. с соавт. (2016) на примере 34 пациентов с показали, что ПЭТ/МРТ с ФДГ без ДВИ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ имеют одинаковую точность при диагностике как ЛХ, так и при агрессивных нХЛ. Однако использование ДВИ при MALT-лимфомах позволило добиться более высокой диагностической эффективности, чем ПЭТ/КТ-ФДГ [128].

Georgi с соавт. (2023) высказались о том, что использование T2 с жироподавлением показало высокий диагностический результат в выявлении

как нодальных, так и экстранодальных очагов поражения, причем без дополнительного использования контрастного вещества [127]. Jannusch К. с соавт. (2023) указано, что использование МР-контрастных веществ при ПЭТ/МРТ с ФДГ не повышает точность метода как при первичном стадировании, так и при последующем наблюдении. Следовательно, пациентам с лимфомами следует рассмотреть возможность перехода на протокол ПЭТ/МРТ с ФДГ без контрастного вещества [139].

И напротив, в работе Hermann К. (2015) при обследовании 61 пациента ПЭТ/МРТ с ФДГ с контрастированием и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показали схожую диагностическую эффективность, при этом указав, что использование МР-контрастных веществ может играть дополнительную роль в оценке распространенности болезни в конкретных ситуациях, таких как выявление инвазии опухоли в окружающие структуры, такие как сосуды или стенки соседних органов [133].

Самым распространенным РФЛП при ПЭТ/МРТ является ФДГ. Тем не менее, осуществляются попытки использования других РФЛП, в основном для дифференциальной диагностики опухолевой ткани от воспалительных изменений, для прогнозирования ответа на лечение, а также для улучшения качества изображений в областях с высоким уровнем поглощения, например ЦНС.

Проявляется интерес к использованию радиоактивно меченой аминокислоты [^{11}C] метионина (L-метил- ^{11}C -метионин), поскольку она может быть применена при лимфоме ЦНС из-за ее низкого поглощения в неизменной ткани мозга по сравнению с ФДГ. Кроме того, данный РФЛП может быть использован после лучевой терапии с целью выявления остаточной опухоли [144].

Как и при ПЭТ/КТ, также при ПЭТ/МРТ могут использоваться рецептор хемокина С-Х-С 4 (CXCR4) и [^{68}Ga]-ПентиксаФор (ППФ), которые показывают свою высокую диагностическую эффективность [166; 165].

Также к таким РФЛП относится индикатор клеточной пролиферации — [18F] ФЛТ (3-[18F]-фтор-3-дезокситимидин), используемый перед началом лечения может быть предиктором выживаемости и ответа на терапию моноклональными антителами, нацеленными на CD20, а после проведенного лечения может использоваться для дифф. диагностики остаточной ткани опухоли от очагов воспаления [134; 189].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом обзоре подробно рассмотрены наиболее важные точки приложения применения методов ПЭТ/КТ и ДВ МРТ в диагностике разных типов злокачественных лимфопролиферативных заболеваний не только при первичном стадировании, но также в процессе лечения и после проведенной терапии. Обсуждены и приведены конкретные примеры преимуществ и недостатков обоих методов (таблица 3, таблица 4).

Таблица 3 — Недостатки методов.

ПЭТ/КТ	ДВ МРТ
ложноотрицательные результаты — метаболически неактивные опухолевые очаги	ложноотрицательные результаты — опухолевые очаги в легких или очаги/лимфоузлы малых размеров на фоне артефактов от сердечных сокращений
ложноположительные результаты — бурый жир, стенки желудка, последствия иммунотерапии, воспалительные изменения	ложноположительные результаты — анизотропная диффузия в селезенке или лимфоузлах, воспалительные изменения
отсутствие единого подхода в интерпретации результата «3 балла по ПЭТ-шкале»	отсутствие стандартизированных протокола сканирования и критериев ответа на лечение
зависимость от гистологических типов лимфомы	
невозможно использовать метод для беременных пациенток	

Таблица 4 — Преимущества методов

ПЭТ/КТ	ДВ МРТ
диагностическая точность и прогностическая ценность	диагностическая точность и прогностическая ценность
изменение стадии при первичном стадировании со сменой терапии	изменение стадии при первичном стадировании со сменой терапии
выявление дополнительных очагов поражения без смены терапии	отсутствие излучения от РФЛП, отсутствие рентгеновского излучения
единые критерии ответа на лечение LUGANO (2014)	ПЭТ/МРТ
использование метаболических величин	независимость от гистологических типов лимфомы
точность в выявлении поражения костного мозга	точность в выявлении поражения костного мозга
внедрение радиомики	внедрение радиомики
внедрение других РФЛП	ПЭТ/МРТ с внедрением других РФЛП
отсутствие необходимости контрастного усиления	отсутствие необходимости контрастного усиления
простой стандартизированный протокол сканирования	возможность использования метода для беременных пациенток

По результатам обзора подтверждены данные об общей концепции актуальности использования ПЭТ/КТ и ДВ МРТ.

Но, несмотря на прогресс, достигнутый в оценке точности, прогностической ценности и стандартизации интерпретации результатов ПЭТ/КТ, остаются вопросы для интерпретации результатов с 3 баллами по ПЭТ-шкале с разными типами лимфом, что является своеобразным толчком к поиску потенциального решения данного вопроса касательно объективной оценки данного результата и прогноза болезни у таких пациентов.

Что же касается ДВ МРТ, то большинство публикаций сходятся во мнении, что метод ДВ МРТ имеет высокие показатели чувствительности и специфичности и может быть использован на разных этапах проводимого лечения у пациентов, особенно это актуально для больных с полным или частичным ответом на лечение, при этом не теряя своей диагностической

точности, поскольку обладает рядом неоспоримых преимуществ. Решению этих проблем и посвящено данное диссертационное исследование.

ГЛАВА II.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

ОБЩИЕ ДАННЫЕ

Диссертационное исследование представляет собой двухэтапный проект.

В ходе выполнения диссертационного исследования, описанные далее группы пациентов обоих этапов с их представленными характеристиками и описанием, критериями включения и исключения, методы лучевых исследований и стат. анализа опубликованы в оригинальных статьях по диссертации. [3; 4; 6–9]

Первый этап исследования — ретроспективный, задачами которого являются измерение метаболических величин по результатам выполненных исследований ПЭТ/КТ с ФДГ, создание метаболического прогностического индекса для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

Второй этап — проспективный. Данный этап посвящен оценке диагностической точности метода ДВ МРТ у пациентов с лимфомами до и после лечения, также на основании полученных данных созданию диагностического алгоритма выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфомами.

Всем пациентам, включенным в оба этапа исследования, для подтверждения диагноза перед проведением 1-й линии противоопухолевой терапии и при подозрении на рецидив/прогрессирование заболевания

выполнена биопсия лимфатического узла либо иного очага поражения с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала лимфоузла или другого очага поражения с применением иммуногистохимических методов

На любом этапе диагностики, лечения, наблюдения, исключения рецидива, при наличии клинических признаков экстранодального опухолевого поражения выполнялись соответствующие инструментальные диагностические процедуры: эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, бронхоскопия.

Всем больным, включенным в оба этапа исследования, перед началом лечения выполнены следующие диагностические исследования:

- общий (клинический) анализ крови, развернутый с исследованием уровней общего гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула), с исследованием уровня ретикулоцитов в крови, а также с исследованием скорости оседания эритроцитов;
- общий (клинический) анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический с определениями активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в крови, исследованиями уровней мочевины, креатинина, альбумина, общего белка, общего билирубина, калия, натрия, общего кальция, хлоридов в крови, исследованием уровня бета-2-микроглобулина в крови (другие параметры могут быть включены в исследование на усмотрение врача, в соответствии с клинической ситуацией);
- у пациентов в тяжелом состоянии, а также при наличии признаков острой почечной недостаточности — исследование кислотно-основного состояния и газов крови;
- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: определение

протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, МНО, активированное частичное тромбопластиновое время, исследование уровня фибриногена в крови, определение тромбинового времени в крови, определение активности антитромбина III в крови, исследование уровня плазминогена в крови, определение концентрации Д-димера в крови;

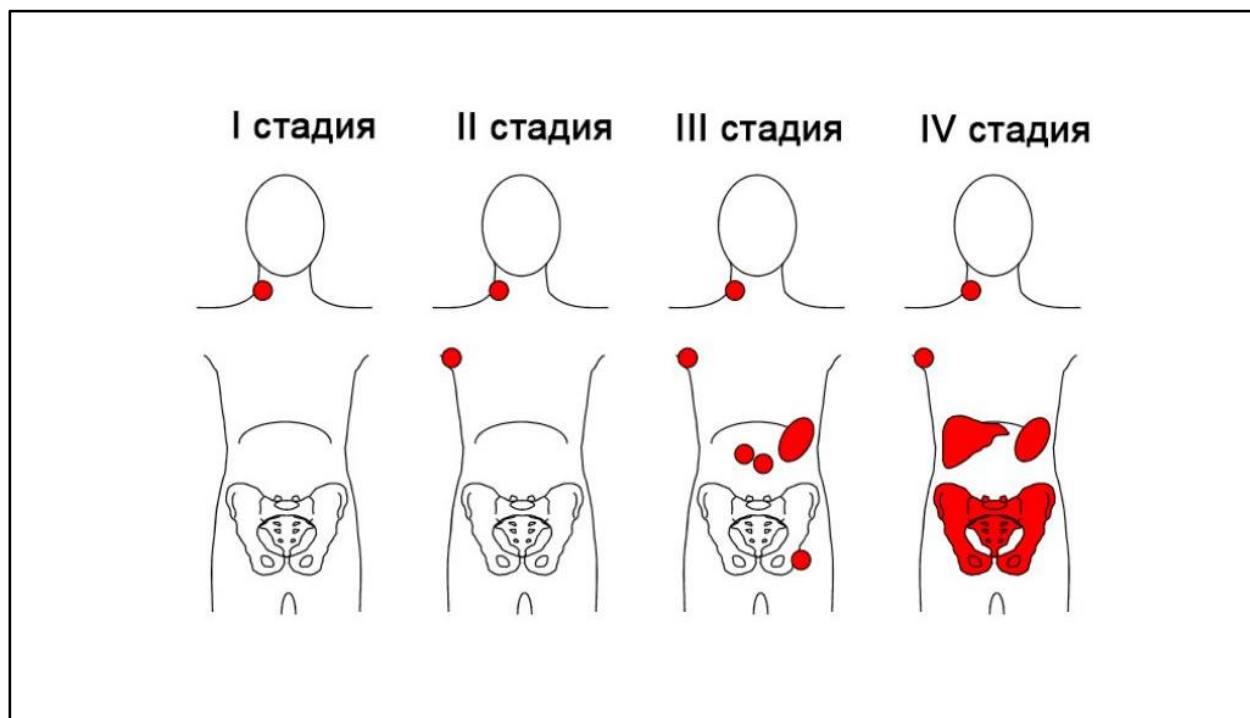
- определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
- определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
- определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом полимеразной цепной реакции, качественное исследование (только при положительных тестах HBsAg и/или HBcAg); определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови и определение Core-антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus); исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови;
- электрокардиография;
- при наличии кардиальной патологии или клинических показаний эхокардиография. [26]

Стадирование лимфопролиферативных заболеваний проводилось согласно классификации Lugano (2014), являющейся дальнейшим развитием классификации Ann Arbor с пересмотром Cosrworlds (1989).

I стадия — поражение лимфоузлов одной лимфатической зоны или одного лимфатического органа, к лимфатическим органам относят селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки; IE стадия — единичное очаговое экстранодальное поражение без вовлечения лимфатических узлов; II стадия — поражение двух или более групп лимфатических узлов по одну стороны

диафрагмы; ПЕ стадия — локализованное экстранодальное поражение с вовлечением лимфоузлов, соответствующих II стадии; III стадия — поражение лимфоузлов или других органов по обе стороны диафрагмы, III(1) — поражение верхних абдоминальных лимфоузлов области ворот печени, селезенки, околичревные лимфоузлы, III(2) — поражение нижних абдоминальных и других лимфоузлов, локализованное поражение одного экстранодального органа или ткани и его регионарных лимфоузлов с поражением других лимфоузлов выше и ниже диафрагмы; III S стадия — вовлечение селезенки; III E стадия — с локализованным экстранодальным поражением; III SE стадия — сочетание признаков III S и III E стадий; IV стадия — а) диссеминированное поражение одного или нескольких экстранодальных органов с поражением или без поражения лимфатических узлов; б) изолированное поражение экстранодального органа с поражением отдаленных лимфатических узлов; в) поражение печени и/или костного мозга. Все стадии подразделяются на: А — бессимптомное лечение; В — наличие симптомов болезни; Е — локализованное экстранодальное поражение при I-III стадиях; S — поражение селезенки при I-III стадиях; X — наличие крупного конгломерата лимфоузлов средостения «bulk-mass» размером более 10 см в наибольшем измерении. [58] (рисунок 1).

Рисунок 1 — Стадирование лимфом.



Оценка лечения по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ осуществлялась по пятибалльной ПЭТ-шкале, именуемой Deauville scale, или шкала Довиль (таблица 5).

Таблица 5 — 5-балльная ПЭТ-шкала. [121; 141; 204]

1 балл	нет поглощения РФЛП в опухоли
2 балла	уровень поглощения РФЛП в опухоли ниже, чем в дуге аорты
3 балла	уровень поглощения РФЛП в опухоли выше, чем в аорте, но ниже, чем в паренхиме печени
4 балла	уровень поглощения в опухоли выше, чем в паренхиме печени
5 баллов	уровень поглощения РФЛП в опухоли выше, чем в паренхиме печени, в сочетании с появлением новых метаболически активных очагов

Данная шкала основывается на уровне накопления ФДГ в печени и в патологических очагах, где 1 балл — отсутствие накопления РФЛП в очагах, 2 балла — накопление РФЛП в опухолевой ткани меньше или равно накоплению

РФЛП в пуле крови в аорте, 3 балла — накопление РФЛП в опухолевой ткани больше, чем накопление в пуле крови в аорте, но меньше или равно накоплению РФЛП в паренхиме печени, 4 балла — накопление РФЛП выше, чем накопление в паренхиме печени, 5 баллов — появление нового очага заболевания. [213]

ПЕРВЫЙ ЭТАП

В исследование ретроспективно включены 97 пациентов с подтвержденным диагнозом лимфомы в возрасте от 23 до 76 лет.

Критерии включения в исследование:

- возраст — от 18 лет,
- мужской и женский пол,
- первичный подтвержденный диагноз лимфомы — лимфома Ходжкина, диффузная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома мантийной зоны;
- проведенное лечение первой линии терапии;
- использование ПЭТ/КТ для оценки первичной распространенности и оценки ответа на лечение, результат после проведенного лечения — 3 балла по ПЭТ-шкале, подтвержденное прогрессирование болезни.

Критерии исключения:

- наличие у пациента любого иного злокачественного заболевания;
- проведение лучевой терапии;
- лимфома ЦНС;
- ранее подтвержденные ремиссия или прогрессирования заболевания,
- проведенная терапия 2-й и последующих линий,

- использование у пациентов других методов лучевой диагностики в качестве метода оценки первичной распространенности и оценки ответа на лечение,
- результат ПЭТ/КТ после проведенного лечения — 1,2,4,5 баллов по ПЭТ-шкале.

По возрастным критериям пациенты разделились следующим образом: от 18 до 40 лет — 27 человек, от 41 до 60 лет — 49 больных; от 61 до 76 лет — 21 больной (таблица 6).

Таблица 6 — Распределение пациентов по возрастным критериям.

ВОЗРАСТ	АБС. (%)
18–40 лет	27 (27,8%)
41–60 лет	49 (50,5%)
61–76 лет	21 (21,6%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	97

По типам лимфом пациенты разделены: диффузная В-клеточная лимфома — 41 человек, лимфома мантийной зоны — 24 больных; лимфома Ходжкина — 2 пациента; Т-клеточная лимфома — 13 пациентов; фолликулярная лимфома — 17 больных (таблица 7).

Таблица 7 — Распределение пациентов по типам лимфомы.

ТИП ЛИМФОМЫ	АБС. (%)
ДВКЛ	41 (42,2%)
ЛМЗ	24 (24,7%)
ЛХ	2 (2,0%)
ТКЛ	13 (13,4%)
ФЛ	17 (17,5%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	97

По стадиям заболевания больные поделились на: 2 стадия болезни — 8 человек; 3 стадия — 49 пациентов; 4 стадия — 40 больных (таблица 8).

Таблица 8 — Распределение пациентов по стадиям.

СТАДИЯ	АБС. (%)
2 стадия	8 (8,2%)
3 стадия	49 (50,5%)
4 стадия	40 (41,3%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	97

Всем пациентам проведена терапия 1-й линии (таблица 9)..

Таблица 9 — Проведенная терапия⁴.

РЕЖИМ ТЕРАПИИ	АБС. (%)
<i>R-CHOP</i> (ДВКЛ + ФЛ)	41 (52,5%)
<i>BEACOPP</i> esc. (ЛХ)	2 (2,2%)
<i>R-CHOP</i> (RB) (ФЛ)	7 (7,2%)
<i>R-CHOEP</i> (ТКЛ)	3 (3,1%)
<i>DA-R-EPOCH</i> (ТКЛ+ЛМЗ)	34 (35%)
ПОДДЕРЖКА <i>РИГУКСИМАБОМ</i> (ФЛ+ЛМЗ)	32 (32,9%)
аутоТГСК (ЛМЗ)	4 (4,1%)
Введение лейкостима (ТКЛ)	12 (11,3%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	97

⁴ Расшифровка режимов терапии представлена в списке сокращений.

Среди них: R-СНОР — 41 пациент с ДВКЛ, 10 больных с ФЛ, ВЕАСОРР есс. — у двух пациентов с ЛХ, R-СНОР (RV) — у 7 пациентов с ФЛ, СНОЕР — 3 пациента с ТКЛ, DA-R-ЕРОСН — у 10 пациентов с ТКЛ и 24 пациентов с ЛМЗ. Поддерживающая терапия ритуксимабом использована для 17 пациентов с ФЛ и для 15 пациентов с ЛМЗ.

Введение лейкостима проведено у 12 пациентов с ТКЛ. Среди пациентов с ЛМЗ у 7 человек выявлена мутация гена TP 53, из этих больных у 4 проведена аутоТГСК

ВТОРОЙ ЭТАП

Во второй этап исследование проспективно включены 204 человека, среди них 81 больных для первичной оценки и 123 для оценки диагностической точности метода после проведенного лечения.

Этап включает в себя две части. Первая часть — оценка диагностической точности ДВ МРТ у пациентов при первичном исследовании, вторая часть — оценка диагностической точности ДВ МРТ после проведенного лечения.

Критерии включения в исследование:

- возраст — от 18 лет;
- мужской и женский пол;
- подтвержденный диагноз лимфомы — лимфома Ходжкина, диффузная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, Т-клеточная лимфома, лимфома мантийной зоны, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома;
- использование ПЭТ/КТ для оценки первичной распространенности и оценки ответа на лечение.

Критерии исключения:

- наличие у пациента любого иного злокачественного заболевания;
- лимфома ЦНС;

- использование у пациентов других методов лучевой диагностики в качестве метода оценки первичной распространенности и оценки ответа на лечение.

По половой принадлежности все пациенты поделены: 112 больных мужского пола, 92 пациентов женского пола.

Возраст пациентов от 21 до 66 лет. По возрастным критериям все пациенты разделились следующим образом: от 18 до 40 лет — 80 человек, от 41 до 60 лет — 69 больных; от 61 до 66 лет — 55 пациентов (таблица 10).

Таблица 10 — Распределение пациентов по возрастным критериям.

ВОЗРАСТ	АБС. (%)
18–40 лет	80 (40,7%)
41–60 лет	69 (34,6%)
61–66 лет	55 (24,7%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	204

В первую часть второго этапа вошли 81 пациент с впервые выявленной лимфомой, которые не получали лечения. Исследования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ выполнены с целью оценки распространенности болезни.

Для первой части пациенты по типам лимфом разделены на: первичная медиастинальная В-клеточная лимфома — 4 человека; фолликулярная лимфома — 24 больных; диффузная В-клеточная лимфома — 26 человек; лимфома мантийной зоны — 9 больных; лимфома Ходжкина — 18 пациентов; (таблица 11).

По стадиям заболевания больные первой части поделены на: 1 стадия — 15 пациентов; 2 стадия болезни — 26 человек; 3 стадия — 24 больных; 4 стадия — 8 пациентов (таблица 12).

Таблица 11 — Распределение пациентов по типам лимфом в первой части.

ТИП ЛИМФОМЫ	АБС. (%)
ДВКЛ	26 (32%)
ЛХ	18 (22,2%)
ФЛ	24 (29,6%)
ПМВКЛ	4 (4,9%)
ЛМЗ	9 (11,3%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	81

Таблица 12 — Распределение пациентов в первой части по стадиям.

СТАДИЯ БОЛЕЗНИ	АБС. (%)
1 стадия	27 (33,3%)
2 стадия	33 (40,7%)
3 стадия	11 (13,5%)
4 стадия	10 (12,5%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	81

Во вторую часть исследования вошли: часть пациентов из первой части после проведенной терапии (n=69), а также больные с уже ранее подтвержденной ремиссией или прогрессированием болезни (n=54).

По типам лимфом разделены: фолликулярная лимфома — 28 пациентов; первичная медиастинальная В-клеточная лимфома — 8 пациентов, диффузная В-клеточная лимфома — 39 человек, лимфома Ходжкина — 27 больных; лимфома мантийной зоны — 12 больных, Т-клеточная лимфом — 9 пациентов (таблица 13).

Таблица 13 — Распределение пациентов по типам лимфом во второй части.

ТИП ЛИМФОМЫ	АБС. (%)
ДВКЛ	39 (31%)
ЛХ	27 (20,3%)
ФЛ	28 (21,3%)
ПМВКЛ	8 (7,7%)
ТКЛ	9 (8,7%)
ЛМЗ	12 (10,6%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	123

Все пациенты, включенные во вторую часть, получали терапию (таблица 14).

Таблица 14 — Распределение пациентов по проведенной терапии.

РЕЖИМ ТЕРАПИИ	АБС. (%)
<i>R-CHOP</i> (ДВКЛ + ФЛ+ПМВКЛ)	48 (46,6%)
<i>BEACOPP</i> ес. (ЛХ)	13 (12,6%)
<i>ABVD</i> (ЛХ)	15 (14,5%)
<i>R-CHOP (RB)</i> (ФЛ)	9 (8,7%)
<i>DA-R-EPOCH</i> (ПМВКЛ)	9 (8,7%)
ПОДДЕРЖКА <i>РИТУКСИМАБОМ</i> (ФЛ)	22 (21,3%)
<i>R-DHAP</i> (ЛМЗ+ДВКЛ+ТКЛ)	9 (8,7%)
<i>R-ICE</i> (ДВКЛ+ЛХ)	7 (6,7%)
<i>НИВОЛУМАБ</i> (ЛХ)	2 (1,9%)
ПОДДЕРЖКА <i>БРЕНТУКСИМАБОМ</i> (ТКЛ)	2 (1,9%)
<i>GEMOX</i> (ЛМЗ+ДВКЛ)	6 (5,8%)
<i>R-BAC</i> (ЛМЗ)	2 (1,9%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	123

Среди них: R-СНОР — 32 пациентов с ДВКЛ, 20 больных с ФЛ, 8 пациента с ПМВКЛ, АВVD — 20 человек с ЛХ, ВЕАСОРР ес. — у 7 пациентов с ЛХ, R-СНОР (RV) — у 7 больных с ФЛ, DA-R-ЕРОСН — у 9 человек с ПМВКЛ. Поддерживающая терапия ритуксимабом использована для 25 пациентов с ФЛ. R-DHAP — у 8 пациентов с ЛМЗ, у 6 больных с ДВКЛ, у 8 человек с ТКЛ, у 2 из которых с использованием брентуксимаба; GEMOX — у 4 пациентов с ЛМЗ, у 3 пациентов с ДВКЛ; R-BAC — у 4 пациента с ЛМЗ; R-ICE — у 5 больных с ДВКЛ и у 2 с ЛХ; ВЕАСОРР ес. — у 3 человек с ЛХ, АВVD — у 1 больного с ЛХ; у 2 пациентов с ЛХ — ниволумаб.

Все результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ пациентов второй части исследования были оценены по 5-балльной ПЭТ-шкале. Поскольку 1 и 2 балла соответствуют ремиссии заболевания, 4 и 5 баллов соответствуют прогрессированию заболеванию, а 3 балла требуют наблюдения и более детальной оценки, больные разделены в три группы соответственно (таблица 15).

Таблица 15 — Распределение пациентов по 5-балльной ПЭТ-шкале после проведенного лечения.

ПЭТ-ШКАЛА	АБС. (%)
1 и 2 балла по ПЭТ-шкале	59 (62,6%)
3 балла по ПЭТ-шкале	41 (18,6%)
4 и 5 баллов по ПЭТ-шкале	23 (18,8%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	123

2.2 ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЭТ/КТ с ФДГ

Всем пациентам первого и второго этапов диссертационного исследования проведена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для оценки распространенности заболевания, во время проводимого лечения и после проведенного лечения.

Область исследования — от теменных костей до средней трети бедра (рисунок 2).



Рисунок 2 — Топограмма ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в корональной и сагиттальной плоскостях.

Все исследования проведены на 16-срезовом ПЭТ/КТ томографе «Discovery ST» фирмы General Electric». ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проводилась в период от 60 до 90 минут после введения РФП. Всем пациентам внутривенно вводилось ФДГ в дозе от 281 до 502 мБк. Для снижения фоновой радиоактивности и повышения элиминации РФЛП перед выполнением ПЭТ/КТ проведена гидратация (прием 1 л воды перорально). Лучевая нагрузка составила от 17,9 мЗв до 45,8 мЗв, вариабельность лучевой нагрузки напрямую зависела от антропометрических данных пациентов.

Протокол исследования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ включает в себя 3 серии сканирования:

- нативное сканирование с толщиной среза 3,75 мм (СТАС);
- сканирование с в/в контрастированием с толщиной среза 2,5 мм (contrast);
- ПЭТ-сканирование.

При этом серию с нативным сканированием с толщиной среза 3,75 мм реконструируют для получения дополнительных двух серий:

- серия с толщиной среза 2,5 мм в режиме мягкотканого окна (recon standart 2,5);
- серия с толщиной среза 2,5 мм в режиме легочного окна (recon lung 2,5).

Характеристики ПЭТ/ КТ представлены в таблицах (таблицы 16, 17).

Таблица 16 — Характеристика ПЭТ-части.

Размер матрицы	Итерации (iterations)	Подмножество (subset)	Метод 3d реконструкции	Ширина FWHM
128x128	2	21	итеративный	6 мм
Диаметр поля (dFOV)	Тип сканирования	Коррекция контрастирования	Коррекция распада	Коррекция разброса
70 см	статичный	нет	да	да

Таблица 17 — Характеристики КТ-части.

Серия	СТАС	recon standart 2,5	recon lung 2,5	contrast
Толщина среза	3,75 мм	2,5 мм	2,5 мм	2,5
Интервал сканирования	3,27 мм	2,5 мм	2,5 мм	2,5
kV	120	-	-	120
mA	250	-	-	160

Диаметр поля (dFOV)	70 см	50 см	50 см	50 см
Тип реконструкции	мягкоткан.	мягкоткан.	легочный	мягкоткан.
Настройки реконструкции (интервал плотности)	+400/-40	+400/-40	+1500/ -500	+400/-40

Для внутривенного контрастирования использовался «Омнипак 350», 1 мл на 1 кг/веса пациента. Обследование выполнялось в положении пациента на спине, головой вперед, руки над головой. Длительность сканирования 2 минуты/шаг стола.

Всем пациентам до начала исследования измерялся уровень глюкозы плазмы крови, который варьировал от 4,5 до 10,1 ммоль/л.

При анализе данных исследований проявлениями болезни считались лимфоузлы, размеры которых превышали 10 мм по короткой оси, с повышенным поглощением РФЛП или метаболически активные объемные участки (фокусы) накопления РФЛП, размером 10 мм и более, соответствующие структурным изменениям, выявленным по результатам КТ, но без наличия или подтверждения убедительных признаков доброкачественного генеза.

Фокусы поражения, с наличием гиперметаболизма РФЛП в областях травматических изменений костей и/или проявлений дегенеративных процессов и заболеваний, исключались из исследования. Для оконтуривания метаболического объема опухоли использовалась радиологическая рабочая станция фирмы «General Electric» с установленным программным обеспечением «PETVcar», пороговым значением отсечки фона выбрана неизменная паренхима печени и пул крови в аорте. Измерения интенсивности уровня накопления ФДГ проводились в единицах стандартного значения поглощения — *standard uptake value maximum* (SUVmax).

Вычисление объема метаболически активной опухоли (*metabolic tumor value* – MTV) проводились в сантиметрах кубических (см³) (рисунок 3).

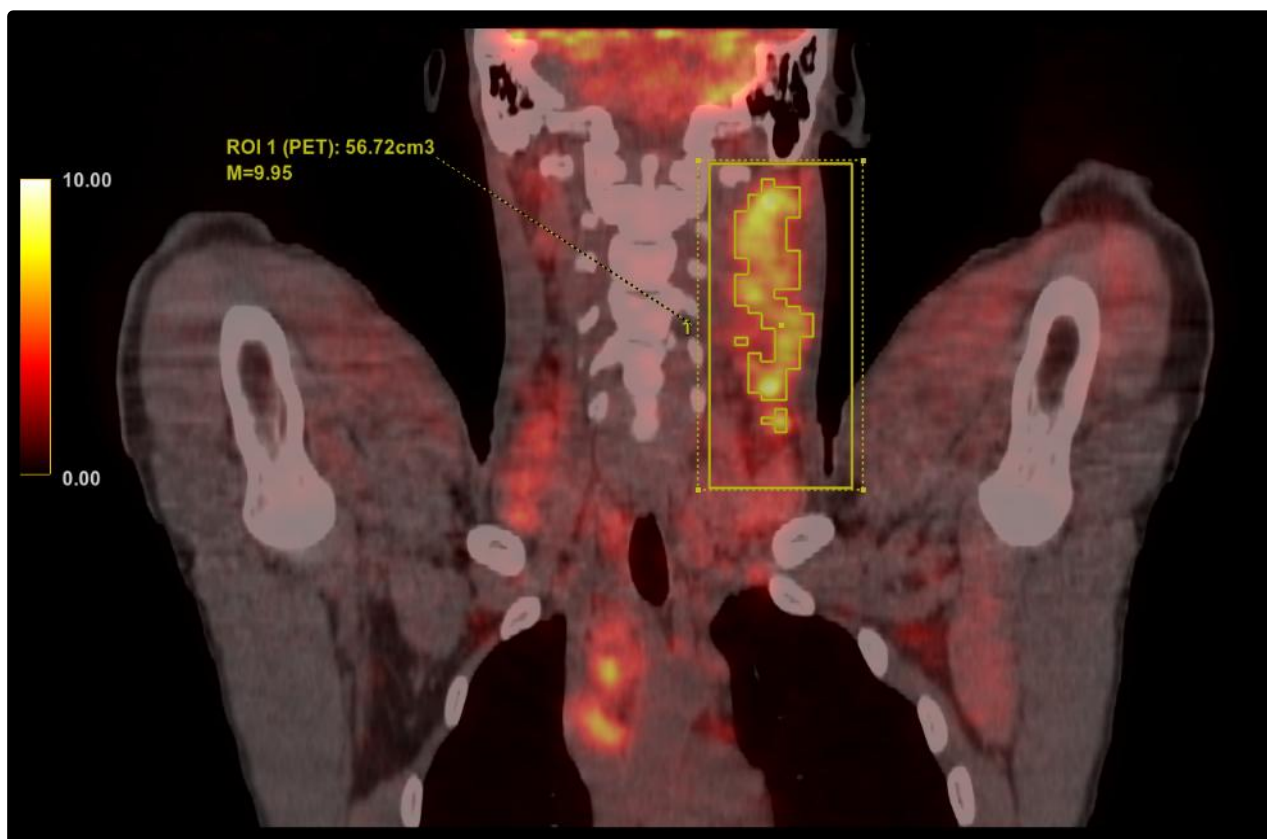


Рисунок 3 — Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз 2 типа, IV ст. Опухолевый конгломерат шейных лимфоузлов слева с измерением уровня поглощения РФЛП и опухолевого объема. SUV_{max} = 9,95. MTV = 56,72 см³

Определение MTV при ПЭТ/КТ выполнялось на совмещенных томограммах автоматическим способом. У каждого пациента проводилось оконтуривание всех имеющихся патологических очагов. При контурировании опухолевой ткани на изображения особое внимание уделялось исключению из целевого объема областей с физиологическим гиперметаболизмом ¹⁸F-ФДГ.

Определение MTV проводилось с использованием специализированного программного обеспечения, установленного на рабочей станции AW 4.7 (GE). Для вычисления MTV использовался алгоритмизированный инструмент «PETVcar», представляющий собой итерационный механизм, основанный на дифференцировке выявленной опухолевой ткани и фона вокруг неё в пределах интересующей области исследования, с применением к значениям SUV_{max}

тканевого взвешивающего коэффициента (w), установленного по умолчанию на уровне 0,5 в условиях измерения границ патологических очагов на основе значений SUV_{max} , полученных при измерении с учетом вычисления жировой ткани или «сухой» массы тела. При наличии патологических очагов в паренхиме печени оценка и вычисление объема относительно неизменной паренхимы печени, проводилась при абсолютных пороговых значениях, рассчитанных согласно рекомендациям PERCIST (VOI PERCIST): $1,5 \times SUV_{сред}$ в печени + 2 стандартных отклонения. Измерения SUV_{max} в печени выполнялись программным комплексом автоматически в пределах VOI сферической формы с фиксированным диаметром 10–15 мм.

ДВ МРТ

Всем пациентам второго этапа исследования проведена ДВ МРТ всего тела после ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в период до лечения и после проведенного лечения.

Все исследования проведены на 1,5 Тс МР-томографе «Magnetom Aera» фирмы Siemens. Область сканирования — от теменных костей до верхней трети бедра. (рисунок 4) Протокол исследования ДВ МРТ включает в себя 4 последовательности: T1, T2, T2stir, ДВИ. Каждая из последовательностей полностью захватывает всю область сканирования. Область сканирования поделена на 6 участков: 1) головной мозг, область лицевого скелета; 2) шея, верхние отделы грудной клетки; 3) средние и нижние отделы грудной клетки, верхние отделы брюшной полости; 4) средние и нижние отделы брюшной полости; 5) малый таз; 6) верхние отделы нижних конечностей. ДВ МРТ проводилась в период от 1 до 8 дней после проведения ПЭТ/КТ с ФДГ. При анализе данных исследований проявлениями болезни считались лимфоузлы, размеры которых превышали 10 мм по короткой оси или объемные участки (фокусы) размером 10 мм и более, с измененным МР-сигналом по всем последовательностям, с ограничением диффузии без наличия или

подтверждения убедительных признаков доброкачественного генеза (рисунок 5).

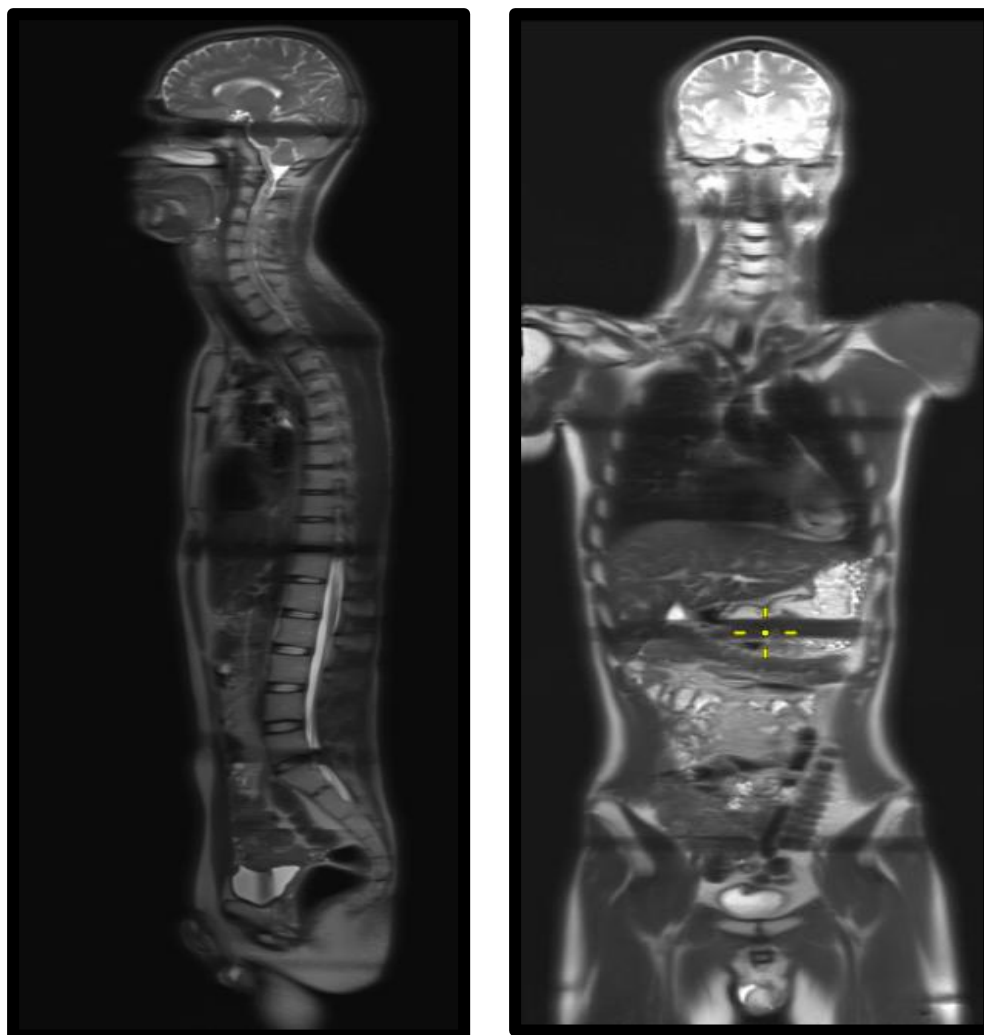


Рисунок 4 — Топограмма ДВ МРТ в сагиттальной и коронарной плоскостях.

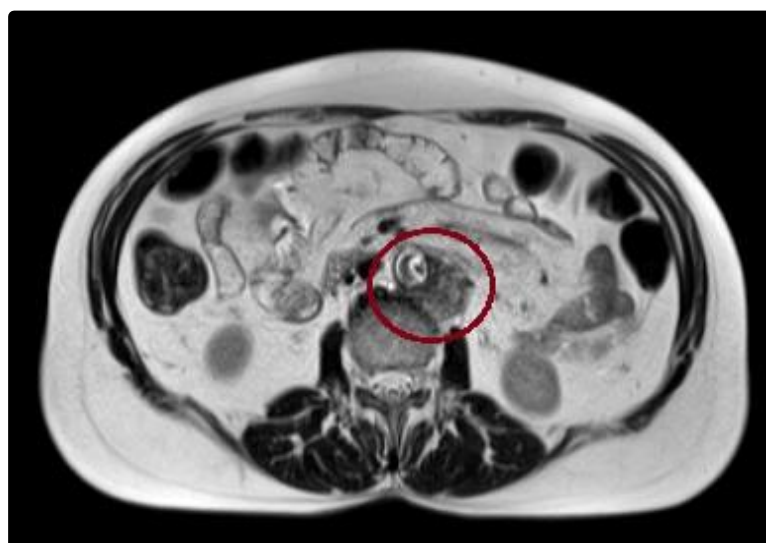


Рисунок 5 — Фолликулярная лимфома 1–2 типа, II ст. ПХТ R-СНОР (RB). Увеличенный забрюшинный лимфоузел (круг) — прогрессирование заболевания.

Характеристики всех используемых во время сканирования последовательностей, используемых при выполнении ДВ МРТ, представлены в таблице (таблица 18).

Таблица 18 — Характеристики последовательностей ДВ МРТ.

	T1	T2	T2 STIR	ДВИ
Кол-во сканов	30	30	30	30
Расстояние между срезами в% от толщины среза (dist. factor)	20%	20%	20%	20%
Позиция	изоцентр.	изоцентр.	изоцентр.	изоцентр.
Ориентация	поперечная	поперечная	поперечная	поперечная
Направление фазового кодирования	спереди-назад	спереди-назад	спереди-назад	спереди-назад
Поле обзора	450 мм	450 мм	450 мм	450 мм
Фаза в поле обзора	81,3%	81,3%	81,3%	101,5%
Толщина срезов	3 мм	5 мм	5 мм	5 мм
Время повторений (TR)	6,71 мс	1200 мс	1200 мс	11000 мс
Время эхо (TE)	2,39 мс	94 мс	74 мс	65 мс
Метод распределения фрагментов по TR (Concatenations)	1	5	5	1
Время инверсии (TI)	-	-	150 мс	170 мс
Базовое разрешение	384	384	320	134
Фазовое разрешение	75%	80%	80%	100%
Схема диффузии	-	-	-	Моно полярная
b-фактор	-	-	-	50, 900

Для оценки диагностической точности метода ДВ МРТ очаги поражения были разделены на 10 областей — лимфоузлы головы и шеи (ЛГШ), внутригрудные лимфоузлы (ВГЛУ), периферические лимфоузлы выше диафрагмы (ПЛВД), лимфоузлы брюшной полости (ЛБП), лимфоузлы малого таза (ЛМТ) периферические лимфоузлы ниже диафрагмы (ПЛНД), поражение селезенки (пС), экстранодальное поражение выше диафрагмы (ЭПВД), экстранодальное поражение ниже диафрагмы (ЭПНД), поражение костного мозга (пКМ).

В ходе исследования у всех пациентов посчитаны значения ИКД измененных и не измененных лимфоузлов во всех исследуемых областях. Для определения интересующего значения ИКД, осуществлялся поиск по результатам ПЭТ\КТ с ФДГ пораженного лимфоузла с наибольшим значением уровня поглощения РФЛП. Контрольный лимфоузел по ПЭТ\КТ — наиболее крупный с однородной структурой без признаков некроза и\или обызвествления. На ДВИ с b-фактором 800 с/мм² определялся срез, на котором производилось измерение ИКД, автоматически рассчитываемую аппаратом на основе ДВИ с разными b-факторами. Для дальнейшего статистического анализа отмечалось среднее значение ИКД лимфатического узла. [62,63]

Для обработки исследований и последующей оценки полученных результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ применялась рабочая радиологическая станция врача фирмы Siemens «Singo.Via» с установленным программным обеспечением.

2.3 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Сравнение количественных показателей в контрольных группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Анализ силы связи производился с помощью коэффициентов корреляции. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался

коэффициент Пирсона и коэффициент корреляции Спирмена. Корреляции признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Для проведения многофакторного анализа и построения диагностических моделей использовалась логистическая регрессия. Анализировалась значимость коэффициентов регрессии, для значимых регрессоров оценивалось отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал для него.

Для сравнения качества прогноза и выбора лучших моделей проводился ROC-анализ. Для каждой модели строилась ROC-кривая и выбирался пороговый уровень, соответствующий лучшему сочетанию чувствительности и специфичности. Далее модели сравнивались по уровню AUC, а также чувствительности и специфичности для выбранного порогового уровня.

Дополнительно анализировалась матрица ошибок классификации с определением числа ложно положительных, ложно отрицательных, истинно положительных и истинно отрицательных случаев. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Чувствительность диагностического теста показывает вероятность того, что положительные случаи будут верно диагностированы (то есть пациенты, являющиеся больными, распознаны как больные). Специфичность диагностического теста показывает вероятность того, что отрицательные случаи будут верно диагностированы (здоровые пациенты верно распознаны как здоровые).

Значение AUC соответствует площади под ROC-кривой. Чем выше показатель AUC, тем более точным является метод диагностики. При этом значение 0.50 эквивалентно случайному результату, значение 1.00 — абсолютно точному методу.

Положительная прогностическая ценность — вероятность того, что положительный результат является верным (пациенты, распознанные как больные, действительно являются больными). Отрицательная прогностическая ценность — вероятность того, что отрицательный результат

является верным (пациенты, распознанные как здоровые, действительно являются здоровыми).

Положительное отношение правдоподобия — отношение вероятности обнаружить болезнь у больного к вероятности обнаружить болезнь у здорового. Отрицательное отношение правдоподобия — отношение вероятности не обнаружить болезнь у больного к вероятности не обнаружить болезнь у здорового.

Статистический анализ и обработка собранных данных выполнялись в R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (версия 3.2).

ГЛАВА III.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН НА ПЕРИОД ДВУХЛЕТНЕЙ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ИМЕЮЩИХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ 3 БАЛЛА ПО ПЭТ-ШКАЛЕ (ШКАЛЕ ДАВИЛЬ)

3.1 ИЗМЕРЕНИЕ И СРАВНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН — ОПУХОЛЕВЫЙ ОБЪЕМ, УРОВЕНЬ НАКОПЛЕНИЯ РФЛП

В исследование ретроспективно включены 97 пациентов с подтвержденным диагнозом лимфопролиферативного заболевания в возрасте от 23 до 76 лет, проходившие лечение в условиях гематологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» в период с 2014 по 2019 гг.

Результаты первого этапа диссертационного исследования опубликованы в оригинальных статьях [3; 4].

По полу и возрасту пациенты разделились следующим образом: мужского пола — 59 больных; женского пола — 38 пациенток; от 18 до 40 лет — 27 человек, от 41 до 60 лет — 49 больных; от 61 до 76 лет — 21 больной (таблица 19).

Таблица 19 — Разделение пациентов по полу и возрасту.

ВОЗРАСТ	ПОЛ	
	МУЖСКОЙ ПОЛ. АБС. (%)	ЖЕНСКИЙ ПОЛ АБС. (%)
18–40 лет	15 (25,4%)	12 (31,5%)
41–60 лет	25 (42,3%)	19 (50%)
61–76 лет	19 (32,3%)	7 (18,5%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	59	38

По типам и стадиям лимфом пациенты разделены: 2 стадия болезни — 8 человек; 3 стадия — 49 пациентов; 4 стадия — 40 больных; диффузная В-клеточная лимфома — 41 человек, лимфома мантийной зоны — 24 больных; лимфома Ходжкина — 2 пациента; Т-клеточная лимфома — 13 пациентов; фолликулярная лимфома — 17 больных (таблица 20).

Таблица 20 — Распределение пациентов по типам и стадиям лимфом.

ТИП ЛИМФОМЫ	СТАДИЯ БОЛЕЗНИ		
	2 СТАДИЯ АБС. (%)	3 СТАДИЯ АБС. (%)	4 СТАДИЯ АБС. (%)
ДВКЛ (n=41)	3 (7,3%)	16 (39%)	22 (53,7%)
ЛМЗ (n=24)	2 (8,3%)	15 (62,5%)	7 (29,2%)
ЛХ (n=2)	-	-	2 (100%)
ТКЛ (n=13)	1 (7,6%)	9 (69,2%)	3 (23,2%)
ФЛ (n=17)	2 (11,7%)	9 (52,9%)	6 (29,1%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	8	49	40

Все пациентам проведена терапия 1-ой линии. Среди них: R-СНОР — 41 пациент с ДВКЛ, 10 больных с ФЛ, ВЕАСОРР ес. — у двух пациентов с ЛХ, R-СНОР (RB) — у 7 пациентов с ФЛ, R-СНОЕР — 3 пациента с ТКЛ, DA-R-ЕРОСН — у 10 пациентов с ТКЛ и 24 пациентов с ЛМЗ. Поддерживающая терапия ритуксимабом использована для 17 пациентов с ФЛ и для 15 пациентов с ЛМЗ.

Пациентам была проведена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ до лечения, после 2 или 4 курсов терапии и по окончании лечения с целью оценки ответа на лечение. Окончательным результатом ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у всех пациентов были 3 балла по ПЭТ-шкале.

Введение лейкостима проведено у 12 пациентов с ТКЛ. Среди пациентов с ЛМЗ у 7 человек выявлена мутация гена TP 53, из этих больных у 4 проведена аутоТГСК (таблица 21).

Таблица 21 — Распределение пациентов по проведенной терапии.

РЕЖИМ ТЕРАПИИ	АБС. (%)
<i>R-CHOP</i> (ДВКЛ + ФЛ)	51 (52,5%)
<i>BEACOPP</i> ес. (ЛХ)	2 (2,2%)
<i>R-CHOP</i> (РВ) (ФЛ)	7 (7,2%)
<i>R-CHOEP</i> (ТКЛ)	3 (3,1%)
<i>DA-R-EPOCH</i> (ТКЛ+ЛМЗ)	34 (35%)
ПОДДЕРЖКА <i>РИТУКСИМАБОМ</i> (ФЛ+ЛМЗ)	32 (32,9%)
аутоТГСК (ЛМЗ)	4 (4,1%)
Введение <i>ЛЕЙКОСТИМА</i> (ТКЛ)	12 (11,3%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	97

Первым шагом у всех пациентов в выборке были измерены периоды БСВ и БРВ с целью определения общей длительности данных периодов и их средних значений (таблица 22).

Таблица 22 — Длительность периодов БРВ и БСВ отдельно по каждому типу лимфомы в общей выборке (n=97).

ПЕРИОД	ТИП ЛИМФОМЫ				
	ДВКЛ	ФЛ	ТКЛ	ЛМЗ	ЛХ
БВВ мин	8 мес.	14 мес.	7 мес.	12 мес.	20 мес.
БРВ мах	43 мес.	36 мес.	44 мес.	40 мес.	46 мес.
БРВ среднее	27.1 мес. (10.6; 31.2)	28.9 мес. (16.9; 30.1)	25.9 мес. (19.9; 27.8)	26.5 мес. (24.2; 30.4)	32.8 мес. (19.8; 45.8)
БСВ мин	15 мес.	19 мес.	13 мес.	17 мес.	25 мес.
БСВ мах	47 мес.	41 мес.	49 мес.	44 мес.	50 мес.
БСВ среднее	31.8 мес. (14.9; 35.6)	33.3 мес. (21.1; 34.7)	30.3 мес. (24.2; 32.4)	30.9 мес. (28.8; 35.0)	37.6 мес. (24.9; 50.4)

Как видно из таблицы, минимальные периоды в выборке (n=97) выявлены у пациентов с ТКЛ — 7 месяцев; с ДВКЛ — 8 месяцев, максимальные периоды у пациентов с ФЛ — 14 месяцев; с ЛХ — 20 месяцев.

Следующим шагом пациенты в выборке разделены на две группы, учитывая длительность периодов БРВ: 1 группа — с длительностью БРВ менее 24 месяцев (n=29); 2 группа — с длительностью более 24 месяцев (n=68).

Это было сделано для вычисления и последующего сравнения количественных показателей длительности периода БРВ. В обеих исследуемых группах определено наибольшее количество пациентов с ДВКЛ, в группе с периодом БРВ менее 24 месяцев — это 12 человек (41,3%), в группе с периодом БРВ более 24 месяцев — это 29 больных (42,3%) (таблица 23).

Таблица 23 — Распределение пациентов с разными типами лимфом в исследуемых группах по длительности БРВ.

ТИП ЛИМФОМЫ	ПЕРИОД	
	БРВ МЕНЕЕ 24 МЕСЯЦА. АБС (%)	БРВ БОЛЕЕ 24 МЕСЯЦЕВ. АБС (%)
ДВКЛ	12 (41,3%)	29 (42,6%)
ФЛ	3 (10,3%)	14 (20,5%)
ТКЛ	5 (17,2%)	8 (11,7%)
ЛМЗ	8 (27,5%)	16 (23,5%)
ЛХ	1 (3,7%)	1 (1,7%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	29	68

Далее, ретроспективно анализируя результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у всех пациентов с разными типами лимфом, были измерены интересующие величины — уровень поглощения ФДГ в единицах стандартного значения поглощения — *standard uptake value maximum* (SUVmax), объем

метаболически активной опухоли (*metabolic tumor value* — MTV) в сантиметрах кубических (см³).

Измерения уровня поглощения при первичном исследовании обозначены как «SUV_{max} Первичный (Перв.)», при исследовании во время лечения как «SUV_{max} Промежуточный (Пром.)», при оценке ответа на лечение как «SUV_{max} Ответ (Отв.)». Измерение объема опухоли при первичном исследовании обозначены как «MTV Первичный (Перв.)», при исследовании во время лечения как «MTV Промежуточный (Пром.)», при оценке ответа на лечение как «MTV Ответ (Отв.)».

Кроме фактического измерения уровня поглощения РФЛП также посчитаны дельты данных величин и их процентное изменение. Измерение дельты (Δ) опухолевого объема между исследованиями представлены как « Δ MTV_{перв/пром}», « Δ MTV_{перв/отв}», « Δ MTV_{пром/отв}». Измерение дельты уровня поглощения РФЛП между исследованиями представлены как « Δ SUV_{перв/пром}», « Δ SUV_{перв/отв}», « Δ SUV_{пром/отв}».

При исследовании в выборке пациентов с ДВКЛ (n=41) минимальные значения SUV_{max} = 2; MTV = 12 см³; максимальные значения SUV_{max} = 26,7; MTV = 1549,2 см³.

В группе больных с ФЛ (n=17) минимальные значения SUV_{max} = 2,5; MTV = 6,7 см³; максимальные значения SUV_{max} = 22,9; MTV = 634,2 см³.

Анализируя обследуемых с ЛМЗ (n=24) минимальные значения SUV_{max} = 2,5, MTV = 11,6 см³; максимальные значения SUV_{max} = 27,5; MTV = 552,1 см³.

При исследовании в выборке пациентов с ТКЛ (n=13) минимальные значения SUV_{max} = 2,1; MTV = 14,8 см³; максимальные значения SUV_{max} = 23,8; MTV = 331,1 см³.

В группе больных с ЛХ (n=2) минимальные значения SUV_{max} = 2,9; MTV = 16,6 см³; максимальные значения SUV_{max} = 23,4; MTV = 338,9 см³. Измерение метаболических величин представлены на рисунках (рисунки 6–8).

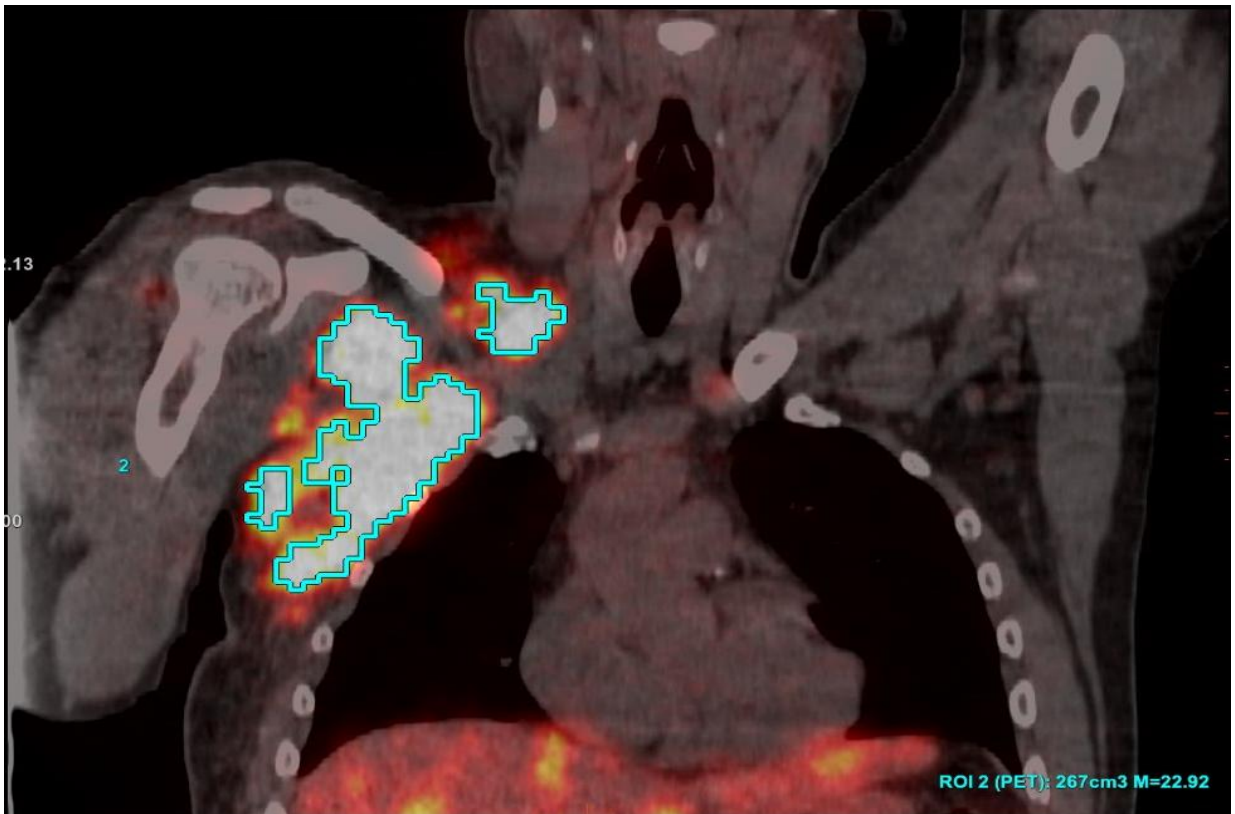


Рисунок 6.1 — ДВКЛ, IV ст. ПЭТ/КТ до лечения. Корональная плоскость. Метаболически активный конгломерат лимфоузлов в подмышечной области справа. $SUV_{max} = 22,92$.

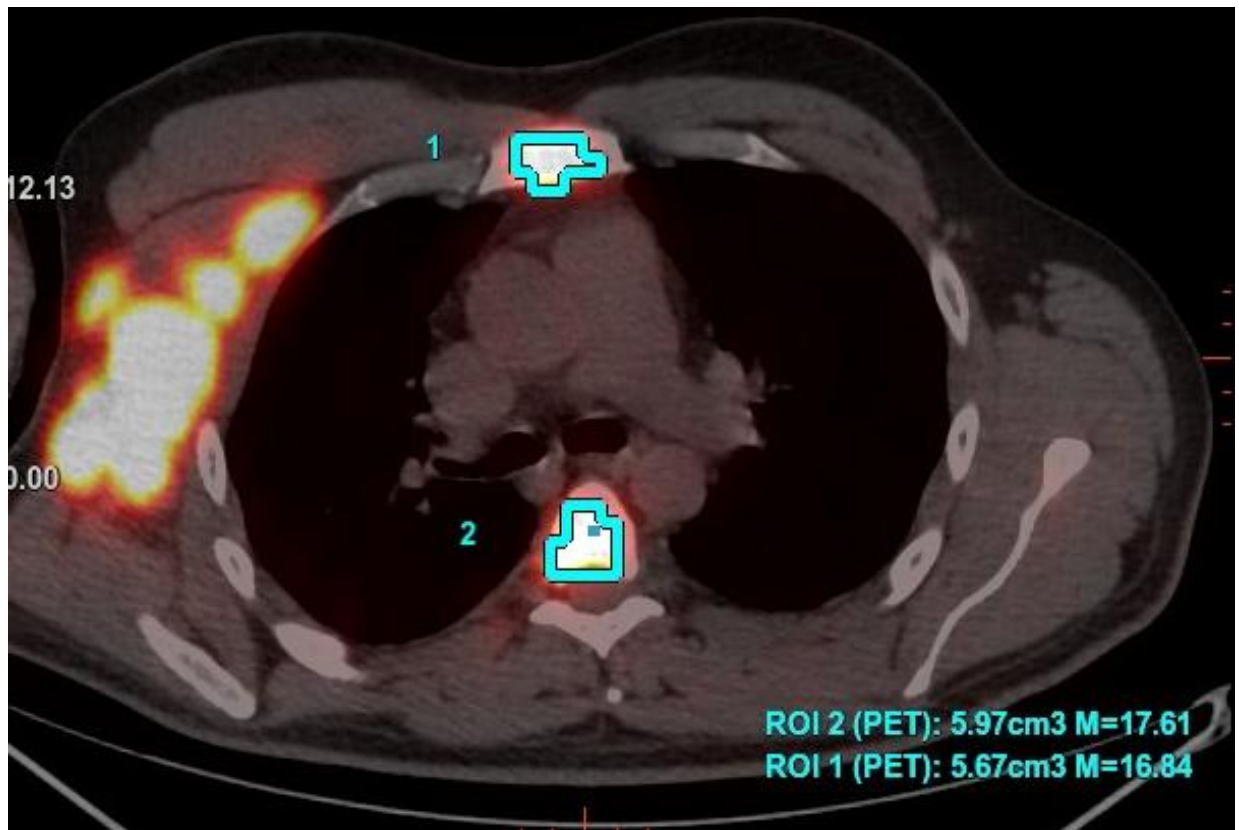


Рисунок 6.2 — ДВКЛ, IV ст. ПЭТ/КТ до лечения. Метаболически активные экстранодальные очаги в грудине и в Т5 позвонке. $SUV_{max} = 17,61$.

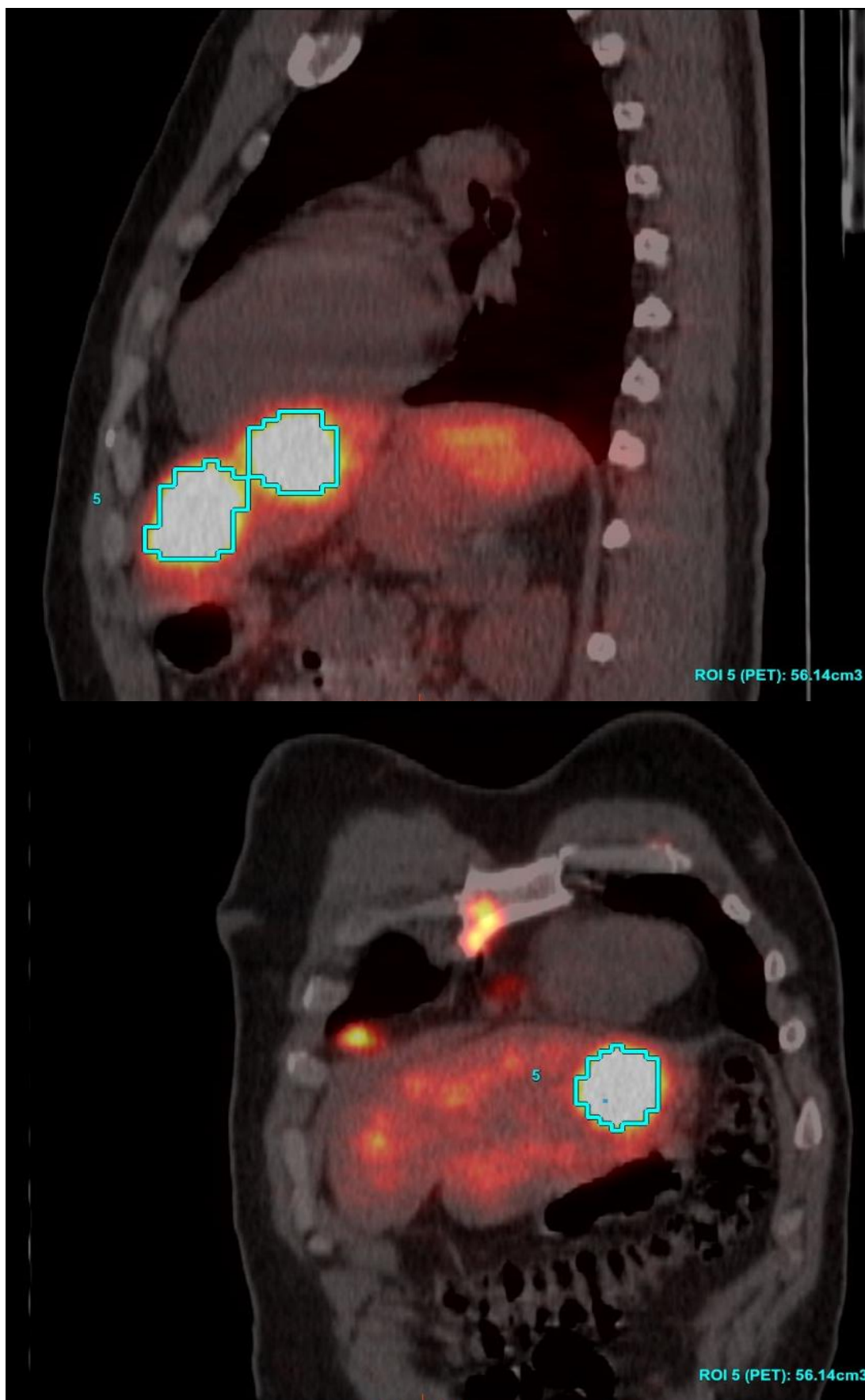


Рисунок 7 — ДВКЛ, IV ст. IV стадия. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ до лечения. Экстранодальные метаболически активные очаги в печени. SUVmax = 21,06.

Далее в таблице подробно представлены все измеренные величины по каждому типу лимфом по всей выборке (n=97) (таблица 24).

Таблица 24 — Измерение метаболических величин по каждому типу лимфомы в выборке (n=97).

	ДВКЛ	ФЛ	ТКЛ	ЛХ	ЛМЗ
мин. SUV _{max} Перв.	10,9	9,1	11,5	16,7	8,5
макс. SUV _{max} Перв.	27,6	22,9	23,8	23,4	18,8
мин. SUV _{max} Пром.	3,4	3,0	5,4	7,7	3,2
макс. SUV _{max} Пром.	21,5	16,8	16,9	13,5	8,8
мин. SUV _{max} Отв.	2,0	2,5	2,1	2,9	3,2
макс. SUV _{max} Отв.	3,5	3,5	3,5	3,4	3,2
мин. MTV _{Перв.}	66,8 см ³	111,2 см ³	147,6 см ³	89,4 см ³	53,7 см ³
макс. MTV _{Перв.}	1549,7 см ³	634,2 см ³	331,1 см ³	338,9 см ³	821,9 см ³
мин. MTV _{Пром.}	47,6 см ³	11,9 см ³	29,3 см ³	137,8 см ³	33,8 см ³
макс. MTV _{Пром.}	885,3 см ³	388,2 см ³	97,4 см ³	153,1 см ³	511,5 см ³
мин. MTV _{Отв.}	12,2 см ³	6,7 см ³	14,8 см ³	16,6 см ³	28,8 см ³
макс. MTV _{Отв.}	225,5 см ³	106,0 см ³	68,7 см ³	123,2 см ³	71,7 см ³
мин. SUV _{перв/отв}	8,3	7,9	8,6	13,3	5,5
макс. SUV _{перв/отв}	25,2	21,0	22,6	18,5	19,8
мин. MTV _{перв/отв} %	42,1%	65%	51,5%	33,6%	47,9%
макс. MTV _{перв/отв} %	96,1%	95,2%	77,8%	94,3%	82,9%
мин. SUV _{перв/отв} %	65,3%	72,5%	43,5%	79,6%	35,7%
макс. MTV _{перв/отв} %	92,2%	87,3%	88,4%	87,6%	79,9%

Следующим шагом были вычисление средних значений количественных величин по всей выборке (n=97) для каждого типа лимфомы (таблица 25).

Таблица 25 — Медианы и интерквартильные интервалы измеренных величин по каждому типу лимфом в выборке (n=97).

ДЕЛЬТА ВЕЛИЧИН	ТИП ЛИМФОМЫ				
	ДВКЛ	ФЛ	ТКЛ	ЛМЗ	ЛХ
$\Delta\text{SUV}_{\text{перв/пром}}$	7.2 (5.0; 9.0)	8.1 (5.1; 11.7)	5.8 (4.0; 7.0)	7.9 (6.1; 9.9)	9.4 (9.0; 9.9)
$\Delta\text{SUV}_{\text{перв/отв}}$	16.7 (12.3; 20)	13.1 (11.7; 14.8)	13.1 (9.6; 16.7)	15.8 (11.8; 19.5)	16.9 (13.3; 20.5)
$\Delta\text{SUV}_{\text{пром/отв}}$	8.2 (4.9; 11.4)	3.7 (3; 7,5)	6.8 (4.7; 9.9)	8.7 (2.4; 11.4)	7.4 (4.3; 10.6)
$\Delta\text{MTV}_{\text{перв/пром}}$	103.9 (76.3; 65.0)	124.6 (101; 152)	109.8 (93.2; 119)	139.3 (72.5; 164)	68.7 (36.3; 101)
$\Delta\text{MTV}_{\text{перв/отв}}$	412,2 (156; 244)	166,7 (146; 193)	178,9 (153; 237)	194,5 (158; 221)	244,1 (216; 273)
$\Delta\text{MTV}_{\text{пром/отв}}$	80.8 (49.9; 114)	37.0 (8.8; 57.6)	84.6 (42.2; 128)	68.2 (37.5; 94.2)	176.3 (115; 236,2)

В ходе вычисления средних значений выявлено, что по измерению уровня поглощения РФЛП минимальная медиана выявлена у пациентов с ФЛ — 3,7, максимальная у пациентов с ЛХ — 16,9.

По измерению опухолевого объема минимальная медиана выявлена у пациентов с ЛМЗ — 68,2, максимальная у пациентов с ДВКЛ — 412,2 см³.

Следующим шагом были вычислены средние значения количественных величин и их процентного уменьшения в каждой из исследуемых групп, сформированных по длительности БРВ. В группе с БРВ менее 24 месяцев (n=28) минимальная медиана уровня поглощения РФЛП выявлена при расчете значений до лечения и в процессе лечения « $\Delta\text{SUV}_{\text{перв/пром}}$ » — 6,5; максимальная медиана уровня поглощения РФЛП выявлена при расчете значений до лечения и после лечения « $\Delta\text{SUV}_{\text{перв/отв}}$ » — 16,6, в процентном соотношении это составило 34,3% и 83,7% соответственно.

При расчете медиан опухолевого объема отмечено, что в группе с безрецидивной выживаемостью менее 24 месяцев (n=28) минимальная медиана опухолевого объема выявлена при расчет значений до лечения и в процессе лечения « $\Delta MTV_{\text{перв/пром}}$ » — 77,5 см³, максимальная медиана опухолевого объема выявлена при расчете значений до лечения и после лечения « $\Delta MTV_{\text{перв/отв}}$ » — 172 см³. В процентном соотношении это составило 37,5% и 65,9% соответственно (таблица 26).

Анализируя полученные результаты в группе с БРВ более 24 месяцев (n=69), видим, что минимальная медиана уровня поглощения РФЛП отмечена при расчете значений до и во время лечения « $\Delta SUV_{\text{перв/отв}}$ » — 6,5; максимальная медиана уровня поглощения РФЛП отмечена при расчете значений во время и после проведенного лечения « $\Delta SUV_{\text{перв/пром}}$ » — 10,8; в процентном соотношении это составило 77,1% и 42,3% соответственно (таблица 27). Минимальная медиана опухолевого объема выявлена при расчете значений по время проводимого лечения и после него « $\Delta MTV_{\text{пром/отв}}$ » — 75,9 см³; максимальная медиана опухолевого объема выявлена при расчете значений до лечения и после него « $\Delta MTV_{\text{перв/отв}}$ » — 204,6 см³. В процентном соотношении это составило 57,5% и 82,6% соответственно.

Таблица 26 — Медианы и интерквартильные интервалы измеренных величин в исследуемых группах.

ДЕЛЬТА ВЕЛИЧИН	ПЕРИОДЫ	
	БРВ МЕНЕЕ 24 МЕСЯЦЕВ (N=29)	БРВ БОЛЕЕ 24 МЕСЯЦЕВ (N=68)
$\Delta SUV_{\text{перв/пром}}$	6,5 (4,1;10,5)	10,8 (5,3;20,2)
$\Delta SUV_{\text{перв/отв}}$	16,6 (13,2;20,3)	6,5 (3,2; 11,0)
$\Delta SUV_{\text{пром/отв}}$	10,1 (8,1;13,7)	6,8 (4,7;8,2)
$\Delta MTV_{\text{перв/пром}}$	77,5 см ³ (59,6; 117,6)	128,1 см ³ (86,8;163,5)
$\Delta MTV_{\text{перв/отв}}$	172 см ³ (145,9;111,7)	204,6 см ³ (154,4;243,6)
$\Delta MTV_{\text{пром/отв}}$	84,5 см ³ (39,5; 102)	75,9 см ³ (37,4;106,5)

Таблица 27 — Медианы и интерквартильные интервалы процентного изменения измеренных величин в исследуемых группах.

ДЕЛЬТА ВЕЛИЧИН	ПЕРИОДЫ	
	БРВ МЕНЕЕ 24 МЕСЯЦЕВ (N=29)	БРВ БОЛЕЕ 24 МЕСЯЦЕВ (N=68)
% Δ SUVперв/пром	34,3% (20,8; 47,6)	77,1% (62,2; 90,5)
% Δ SUVперв/отв	83,7% (81,4; 87,4)	42,3% (34,8; 66,1)
% Δ SUVпром/отв	51,6% (40,1; 81,7)	68,1% (53,4; 76,6)
% Δ MTVперв/пром	37,5% (29,7; 49,4)	53,3% (40,1; 66,4)
% Δ MTVперв/отв	65,9% (61,5; 71,2)	82,6% (77,1; 90,1)
% Δ MTVпром/отв	43,9% (36,44; 54,4)	57,5% (43,3; 74,3)

После получения результатов о средних значениях в исследуемой группе с периодом БРВ более 24 месяцев заключительным шагом для данного раздела было их сравнение с целью поиска статистически значимой разницы по процентному уменьшению измеренных величин. Сравнение проведено с помощью теста Краскала-Уоллиса. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

В группе с БРВ более 24 месяцев ($n=69$) выявлено, что статистически значимые различие по уровню поглощения РФЛП и опухолевому объему были выявлены между переменными «% Δ SUVперв/пром» и «% Δ SUVперв/отв» с уровнем статистически значимой разницы $p = 0,016$; между переменными «%SUVперв/пром» и «% Δ SUVпром/отв» с уровнем статистически значимой разницы $p = 0,045$; между переменными «% Δ MTVперв/пром» и «% Δ MTVперв/отв» с уровнем статистической значимости $p = 0.05$ (таблица 28, рисунки 8,9). При попарном сравнении между другими переменными не было выявлено статистически значимой разницы.

Таблица 28 — Уровни статистической значимости процентного уменьшения измеренных величин в исследуемой группе с периодом БРВ более 24 месяцев.

ПОПАРНЫЕ СРАВНЕНИЯ ДЕЛЬТ ВЕЛИЧИН	УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ
% Δ SUVперв/пром % Δ SUVперв/отв	<i>p = 0.016</i>
% Δ SUVперв/пром % Δ SUVпром/отв	<i>p = 0.045</i>
% Δ SUVперв/отв % Δ SUVпром/отв	<i>p = 0.4</i>
% Δ MTVперв/пром % Δ MTVперв/отв	<i>p = 0,005</i>
% Δ MTVперв/пром % Δ MTVпром/отв	<i>p = 0,05</i>
% Δ MTVперв/отв % Δ MTVпром/отв	<i>p = 0.99</i>

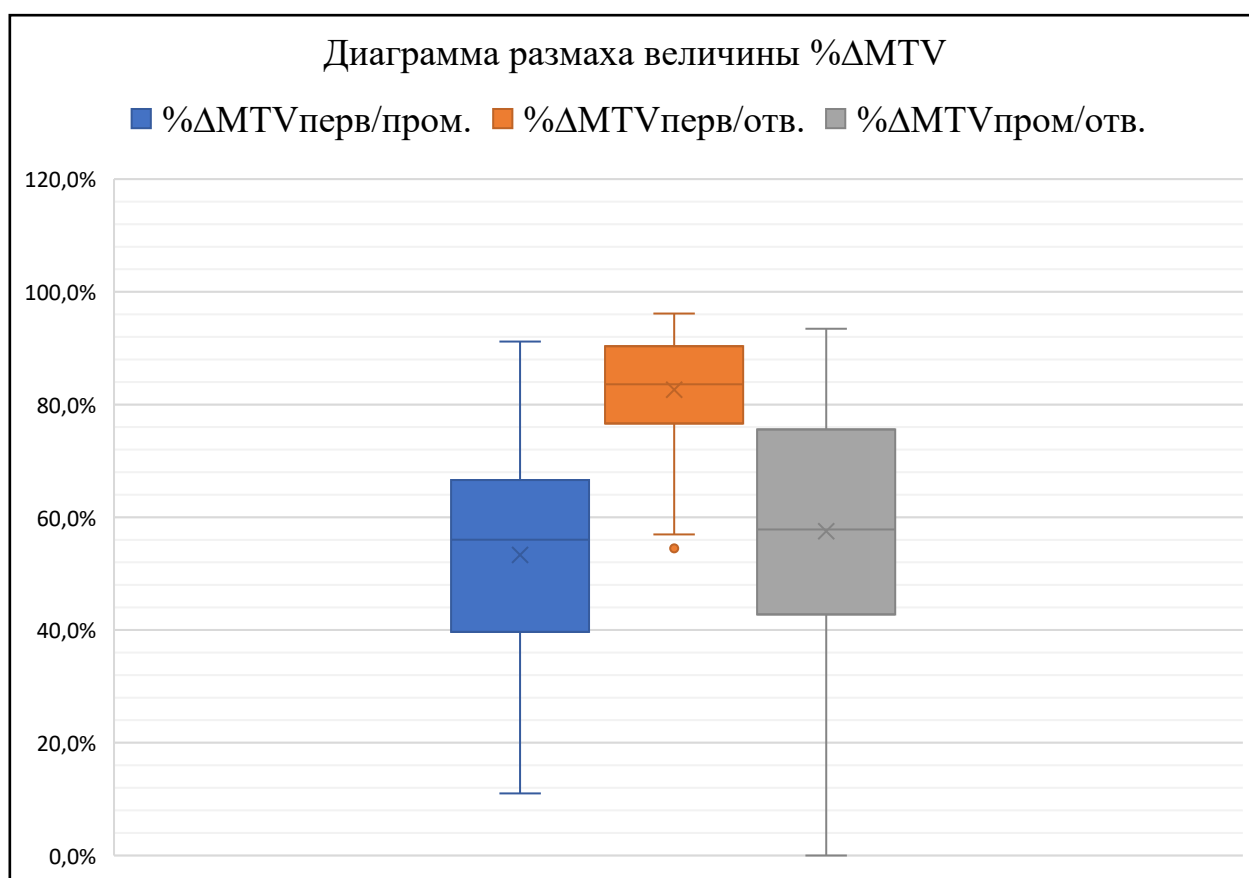


Рисунок 8 — Диаграммы размаха величины % Δ MTV в группе с периодом БРВ более 24 месяцев.

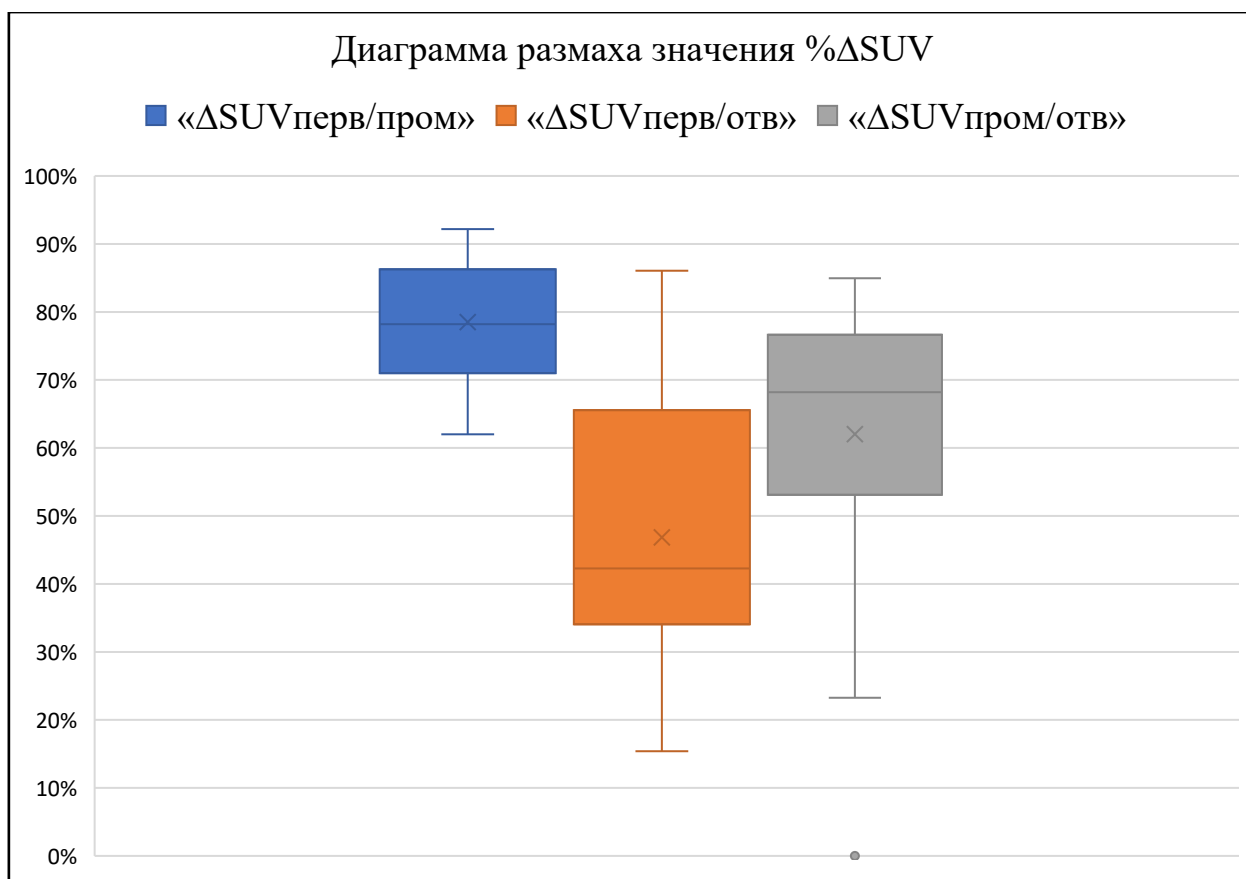


Рисунок 9 — Диаграммы размаха величины % Δ SUV в группе с периодом БРВ более 24 месяцев.

3.2 КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ И ВЫЧИСЛЕНИЕ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ОЦЕНКИ ВЛИЯНИЯ ИЗМЕРЕННЫХ ВЕЛИЧИН НА ПЕРИОД БРВ.

После вычисления и сравнения средних значений метаболических величин во всей выборке пациентов ($n=97$) был проведен анализ силы связи с помощью коэффициентов корреляции. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент Пирсона. Корреляции признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Первым шагом был проведен анализ по всей выборке пациентов ($n=97$) с целью выявления связи.

В ходе анализа по всей выборке значимая связь обнаружена между переменными «% Δ MTVперв/пром.», «% Δ MTVперв/отв.», «% Δ SUVперв/пром.», «% Δ SUVпром/отв.» и длительностью периода БРВ.

Сильная связь между переменными не обнаружена; средняя связь обнаружена между переменными «%ΔMTVперв/отв.», «%ΔSUVперв/пром.» и длительностью периода БРВ. Слабая связь обнаружена между переменными «%ΔMTVперв/пром.» и «%ΔSUVпром/отв.» с длительностью периода БРВ.

Переменные «%ΔMTVперв/пром.», «%ΔMTVперв/отв.», «%ΔSUVперв/пром.» и длительность периода БРВ характеризуются положительной связью — при увеличении одного из них значения другого возрастают.

Переменная «%ΔSUVпром/отв.» и длительность периода БРВ характеризуются отрицательной связью – при увеличении первой, значения второго уменьшаются (таблица 29, рисунки 10–12).

Таблица 29 — Корреляции между переменными и длительностью периода БРВ по всей выборке (n=97).

ДЕЛЬТА ВЕЛИЧИН	КОЭФФИЦИЕНТ КОРРЕЛЯЦИИ	УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ
%ΔSUVперв/пром	0.35	<i>p = 0.01</i>
%ΔSUVперв/отв	0.09	p = 0.41
%ΔSUVпром/отв	-0.23	<i>p = 0.02</i>
%ΔMTVперв/пром	0.20	<i>p = 0.047</i>
%ΔMTVпром/отв	0.30	<i>p = 0.003</i>
%ΔMTVперв/отв	0.14	p = 0.17

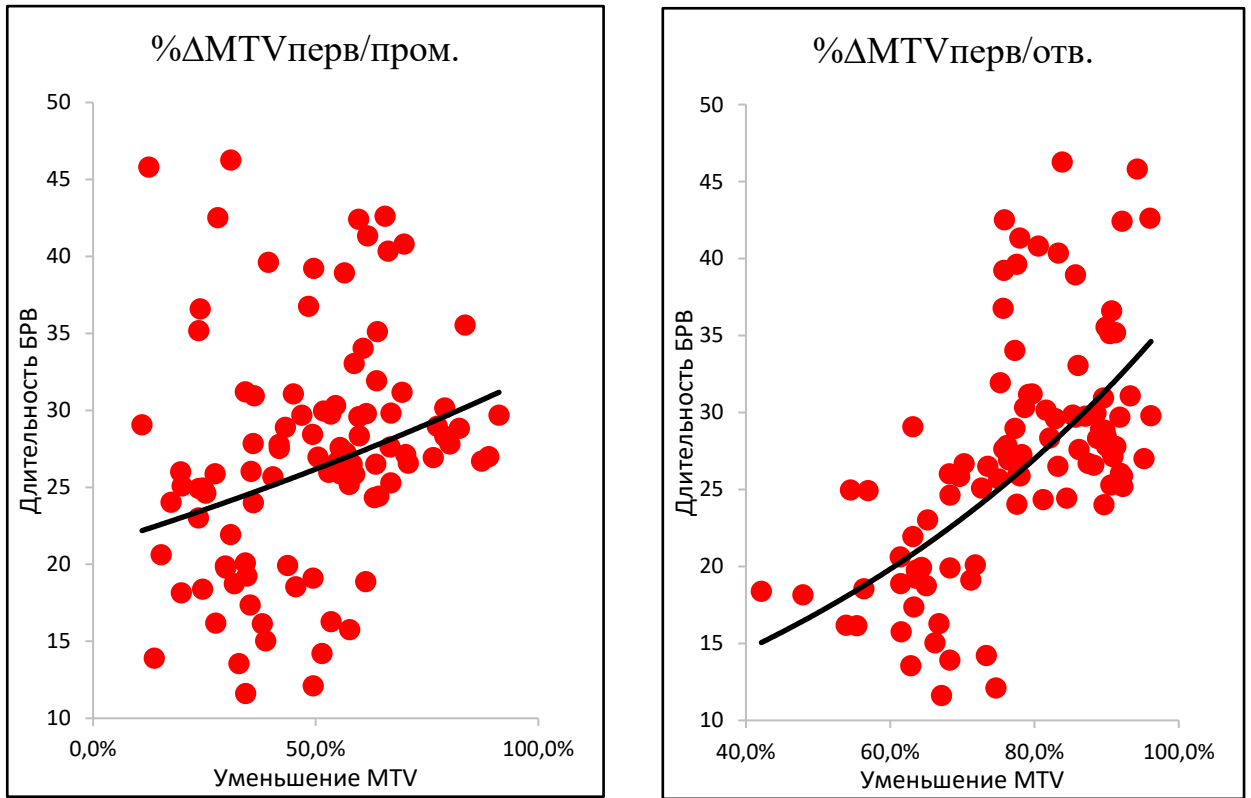


Рисунок 10 — Диаграммы рассеяния значений переменных «% Δ MTVперв/пром.» и «% Δ MTVперв/отв.» по всей выборке (n=97).

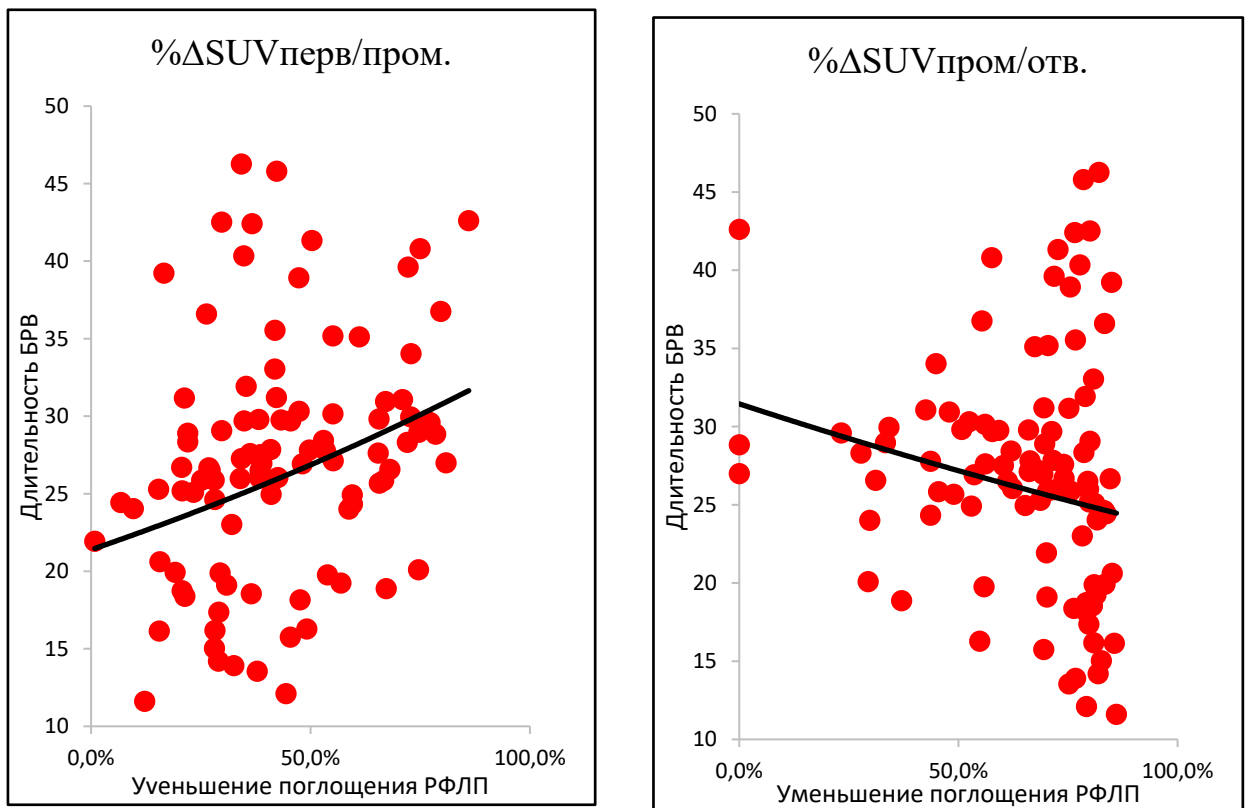


Рисунок 11 — Диаграммы рассеяния значений переменных «% Δ SUVперв/пром.» и «% Δ SUVпром/отв.» по всей выборке (n=97).

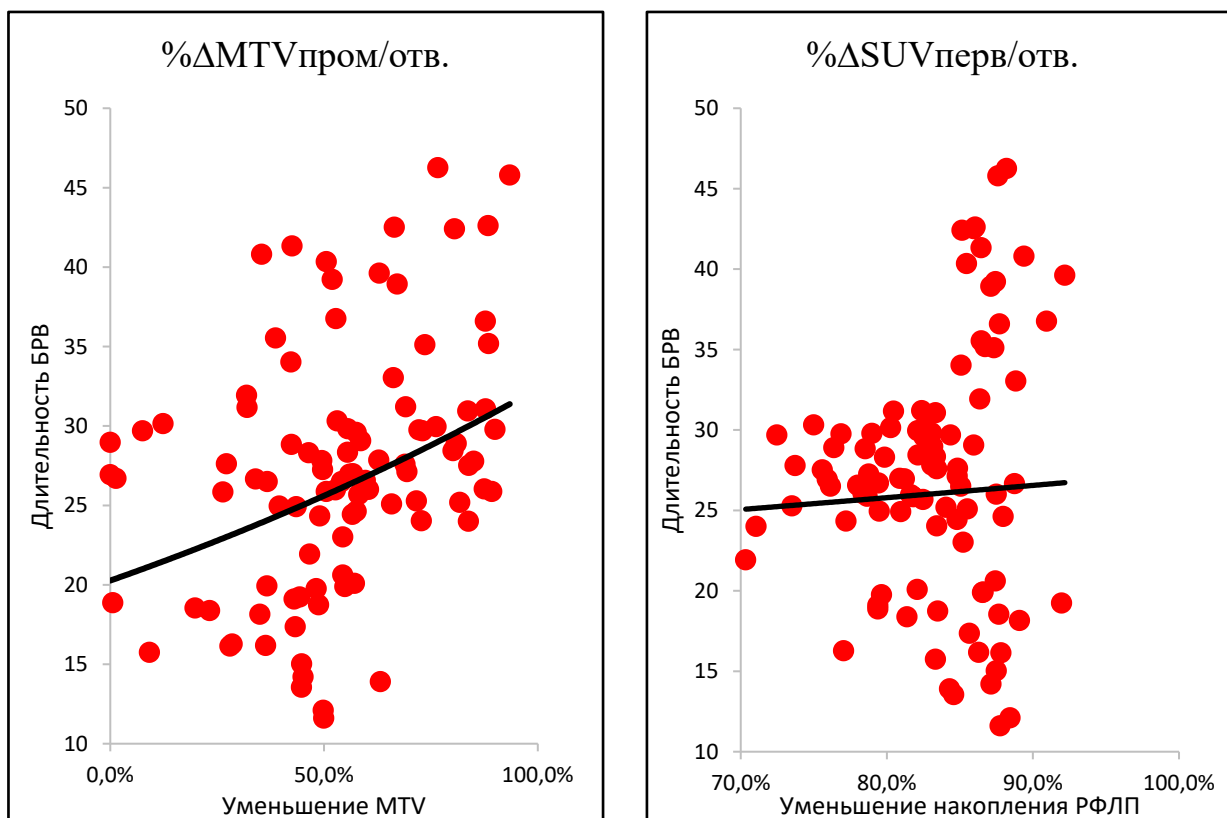


Рисунок 12 — Диаграмма рассеяния значений переменной «%ΔSUVперв/отв.» «%ΔMTVпром/отв.» по всей выборке (n=97).

В результате проведенного корреляционного анализа по всей выборке (n=97) получены результаты, свидетельствующие о наличии связи между переменными между переменными «%ΔMTVперв/отв.», «%ΔSUVперв/пром.» и длительностью периода БРВ. Слабая связь обнаружена между переменными «%ΔMTVперв/пром.» и «%ΔSUVпром/отв.» с длительностью периода БРВ. Переменные «%ΔMTVперв/пром.», «%ΔMTVперв/отв.», «%ΔSUVперв/пром.» и длительность периода БРВ характеризуются положительной связью — при увеличении одного из них значения другого возрастают.

На основании статистически значимых итогов корреляционного анализа в выборке (n=97) следующим шагом было проведение аналогичного корреляционного анализа в исследуемой группе с длительностью БРВ более 24 месяцев (n=68). Но поскольку коэффициент корреляции Пирсона чувствителен к выбросам в выборке, также произведен расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена.

В ходе анализа по выборке пациентов с длительностью БРВ более 24 месяцев значимая связь обнаружена между переменными «%ΔMTVпром/отв.» «%ΔMTVперв/отв.» «%ΔSUVпром/отв.» «%ΔSUVперв/отв.» «%ΔSUVперв/пром.» и длительностью периода БРВ. Сильная связь между переменными не обнаружена. Слабая связь обнаружена между переменными «%ΔSUVперв/пром.» «%ΔSUVперв/отв.», «%ΔMTVперв/отв.» «%ΔMTVпром/отв.» с длительностью периода БРВ.

Переменные «%ΔMTVперв/пром.», «%ΔMTVперв/отв.», «%ΔSUVперв/пром.» и длительность периода БРВ характеризуются положительной связью — при увеличении одного из них значения другого возрастают.

Переменная «%ΔMTVперв/пром.» и длительность периода БРВ характеризуются отрицательной связью – при увеличении первой, значения второй уменьшаются (таблица 30, рисунки 13–16).

Таблица 30 — Корреляции между переменными и длительностью периода БРВ в выборке с длительностью БРВ более 24 месяцев (n=68).

ДЕЛЬТА ВЕЛИЧИН	КОЭФФ. КОРРЕЛЯЦИИ ПЕРСОНА	КОЭФФ. КОРРЕЛЯЦИИ СПИРМЕНА	УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ
% ΔSUVперв/пром	0,13	0,22	<i>p = 0,002</i>
% ΔSUVперв/отв	0,12	0,09	p = 0,07
% ΔSUVпром/отв	0,55	0,49	p = 0,06
% ΔMTVперв/пром	-0,08	0,06	p = 0,1
% ΔMTVперв/отв	0,21	0,23	<i>p = 0,015</i>
% ΔMTVпром/отв	0,21	0,17	<i>p = 0,049</i>

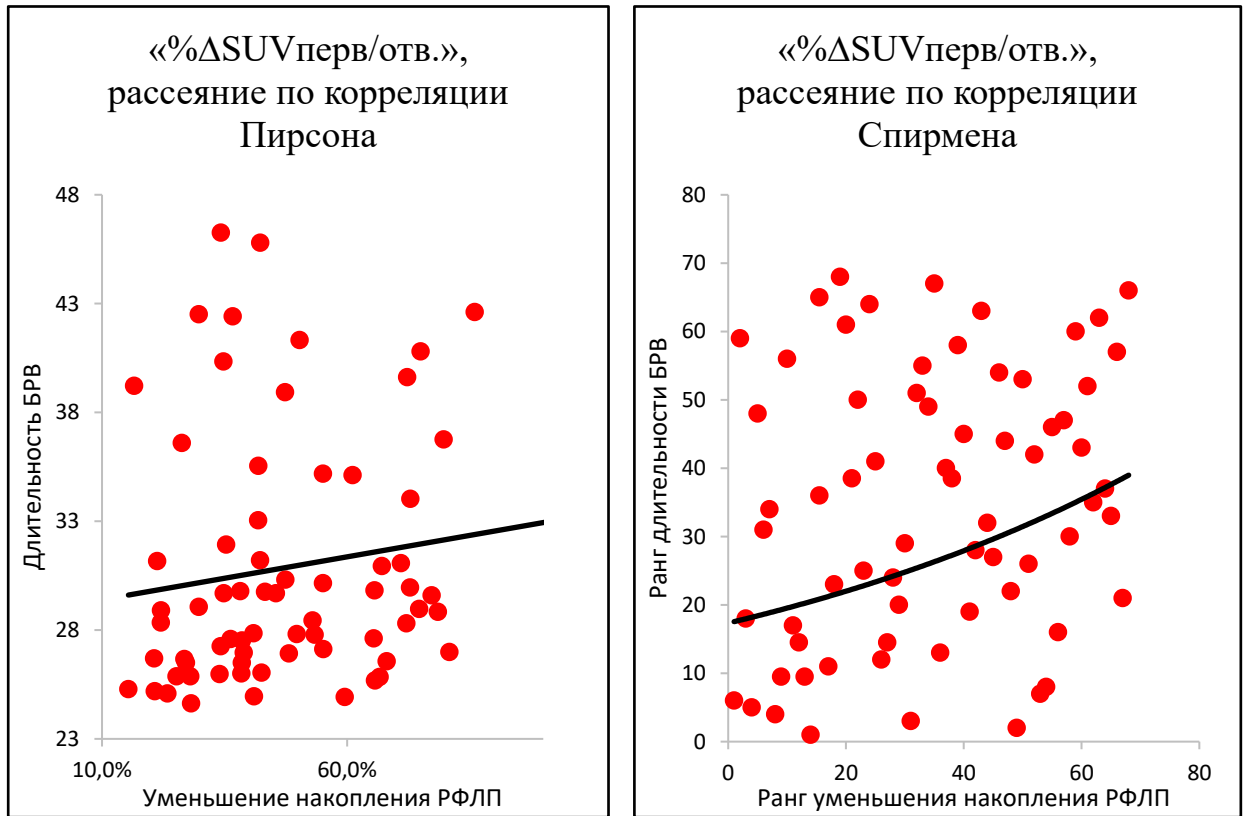


Рисунок 13 — Диаграмма рассеяния значений переменной «%ΔSUVперв/отв.» у пациентов с длительностью БРВ более 24 месяцев (n=68).

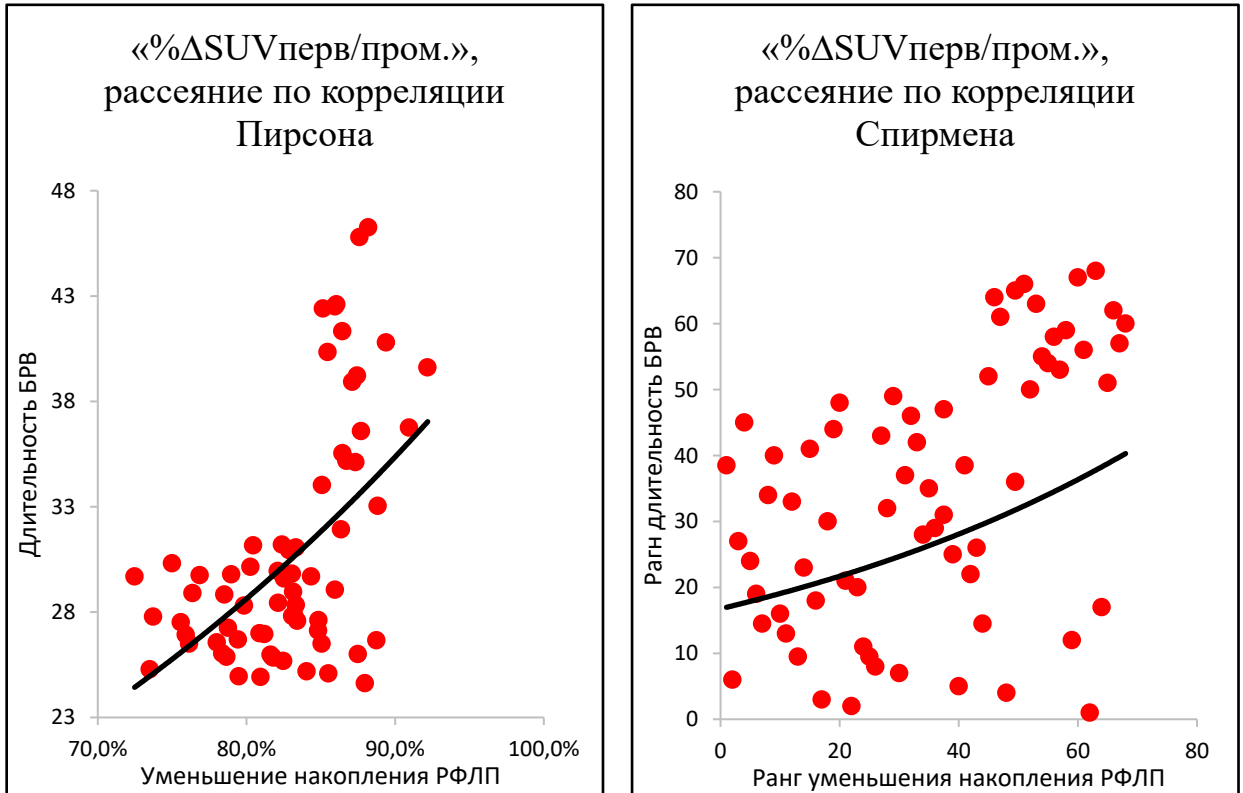


Рисунок 14 — Диаграмма рассеяния значений переменной «%ΔSUVперв/пром.» у пациентов с длительностью БРВ более 24 месяцев (n=68).

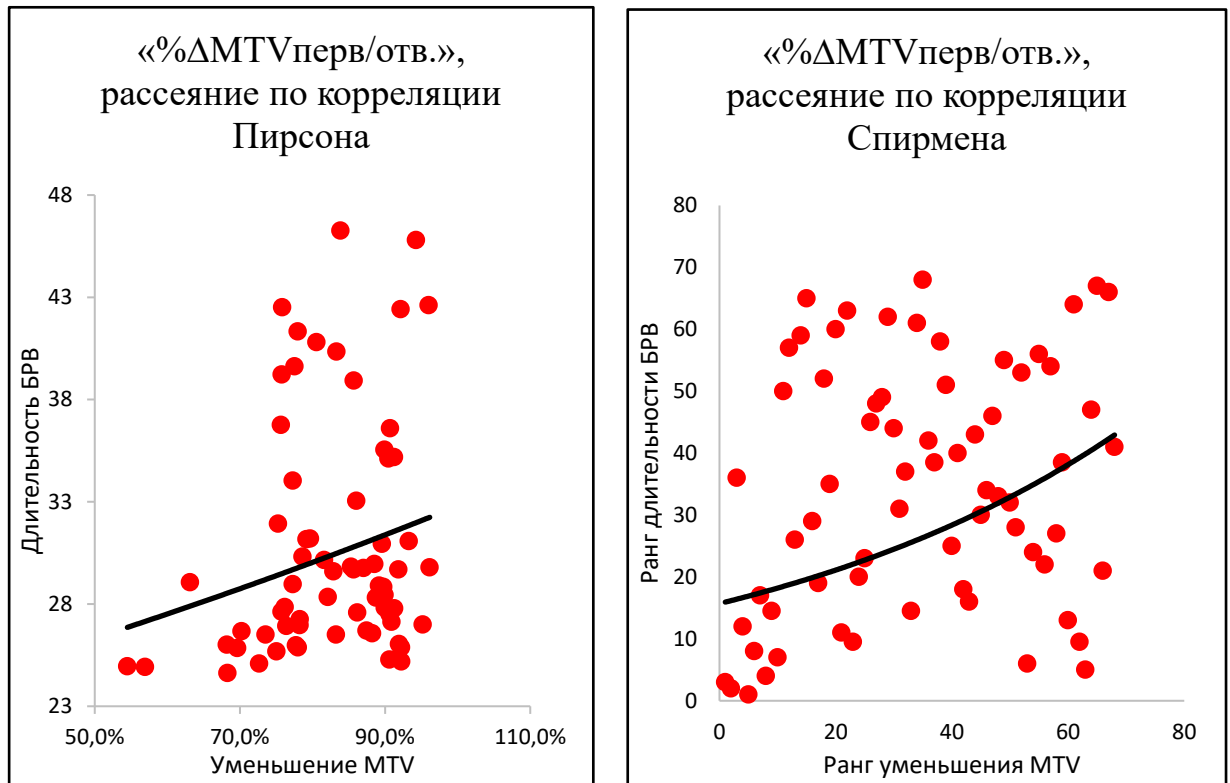


Рисунок 15 — Диаграмма рассеяния значений переменной «%ΔMTVперв/отв.» у пациентов с длительностью БРВ более 24 месяцев (n=68).

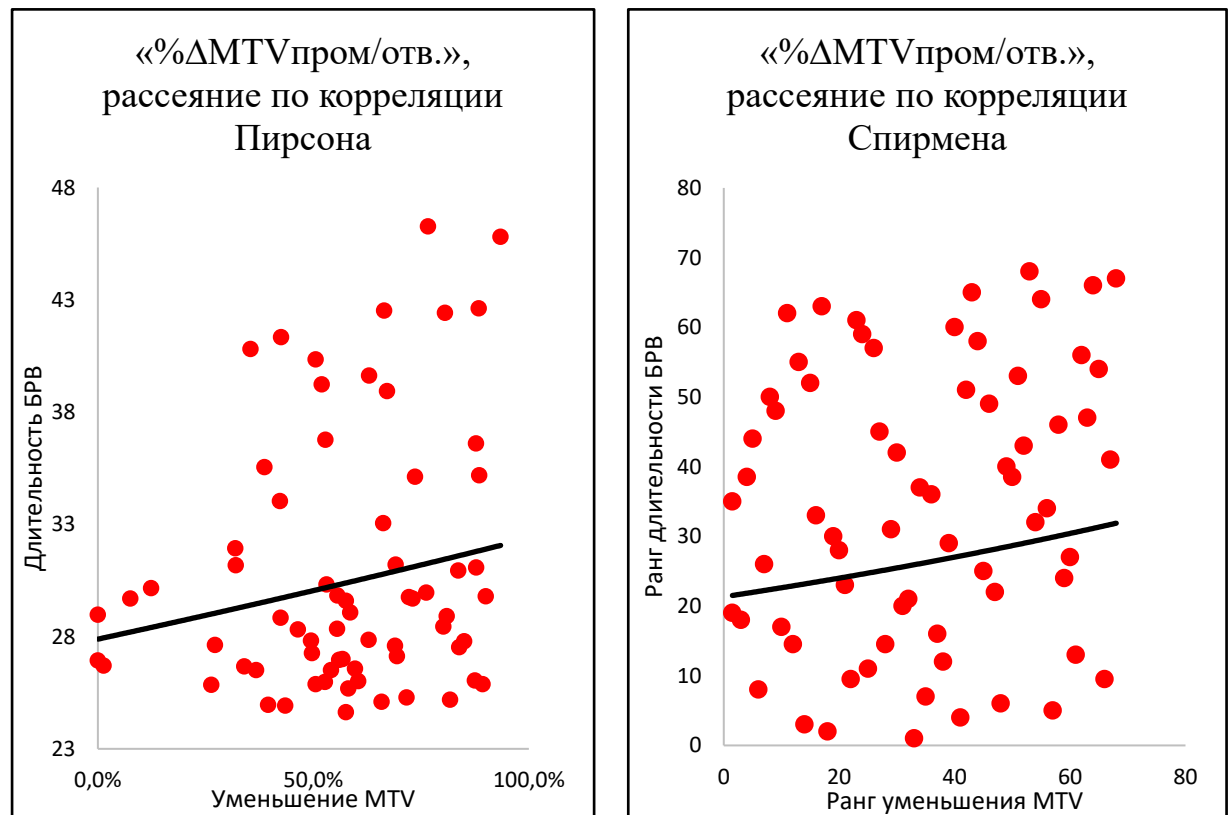


Рисунок 16 — Диаграмма рассеяния значений переменной «%ΔMTVпром/отв.» у пациентов с длительностью БРВ более 24 месяцев (n=68).

После получения результатов в выборке пациентов с длительностью БРВ более 24 месяцев заключительным шагом в данном разделе является проведение логистической регрессии.

Для проведения многофакторного анализа и построения диагностических моделей использовалась логистическая регрессия. Анализировалась значимость коэффициентов регрессии, для значимых регрессоров оценивалось отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал для него.

Для сравнения качества прогноза и выбора лучших моделей проводился ROC-анализ. Для каждой модели строилась ROC-кривая и выбирался пороговый уровень, соответствующий лучшему сочетанию чувствительности и специфичности. Далее модели сравнивались по уровню AUC, а также чувствительности и специфичности для выбранного порогового уровня.

Дополнительно анализировалась матрица ошибок классификации с определением числа ложно положительных, ложно отрицательных, истинно положительных и истинно отрицательных случаев.

Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Среди всех моделей, имеющих все статистически значимо отличные от нуля коэффициенты, была выбрана модель с наибольшим значением AUC. Она была выбрана в качестве основной модели для прогноза более длительного периода БРВ.

Значение AUC составило 86.68%. Результаты оценок коэффициентов регрессии, а также соответствующие отношения шансов в логистической модели, представлены в таблице 31.

Таблица 31 — Коэффициенты модели логистической регрессии.

ДЕЛЬТА ВЕЛИЧИН	КОЭФФ. ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ	ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ [95% ДИ]	УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ
«%ΔMTVперв/отв.»	0.14	1.15 [1.08; 1.25]	$p = 0.00005$
«%ΔSUVперв/пром.»	0.11	1.11 [1.06; 1.18]	$p = 0.00020$

Вероятность более длительного периода БРВ = $logistic (-23.31 + 0.14 * \text{«\%}\Delta MTV_{\text{перв/отв.}}\text{»} + 0.1 * \text{«\%}\Delta SUV_{\text{перв/пром.}}\text{»})$.

Интерпретация таблицы говорит о том, что показатели «%ΔMTVперв/отв.», «%ΔSUVперв/пром.» увеличивают вероятность более длительного периода БРВ.

- Увеличение показателя «%ΔMTVперв/отв.» на 1 п. п. ассоциировано с повышенными шансами наступления исхода "более длительный период БРВ" в среднем на 15% (OR = 1.15, 95% CI: 1.08 – 1.25, $p = 0.00005$).
- Увеличение показателя «%ΔSUVперв/пром.» на 1 п. п. ассоциировано с повышенными шансами наступления исхода "более длительный период БРВ" в среднем на 10% (OR = 1.10, 95% CI: 1.05 – 1.17, $p = 0.00020$).

Для оценки качества модели был проведен ROC-анализ. График ROC-кривой представлен на рисунке (рисунок 17).

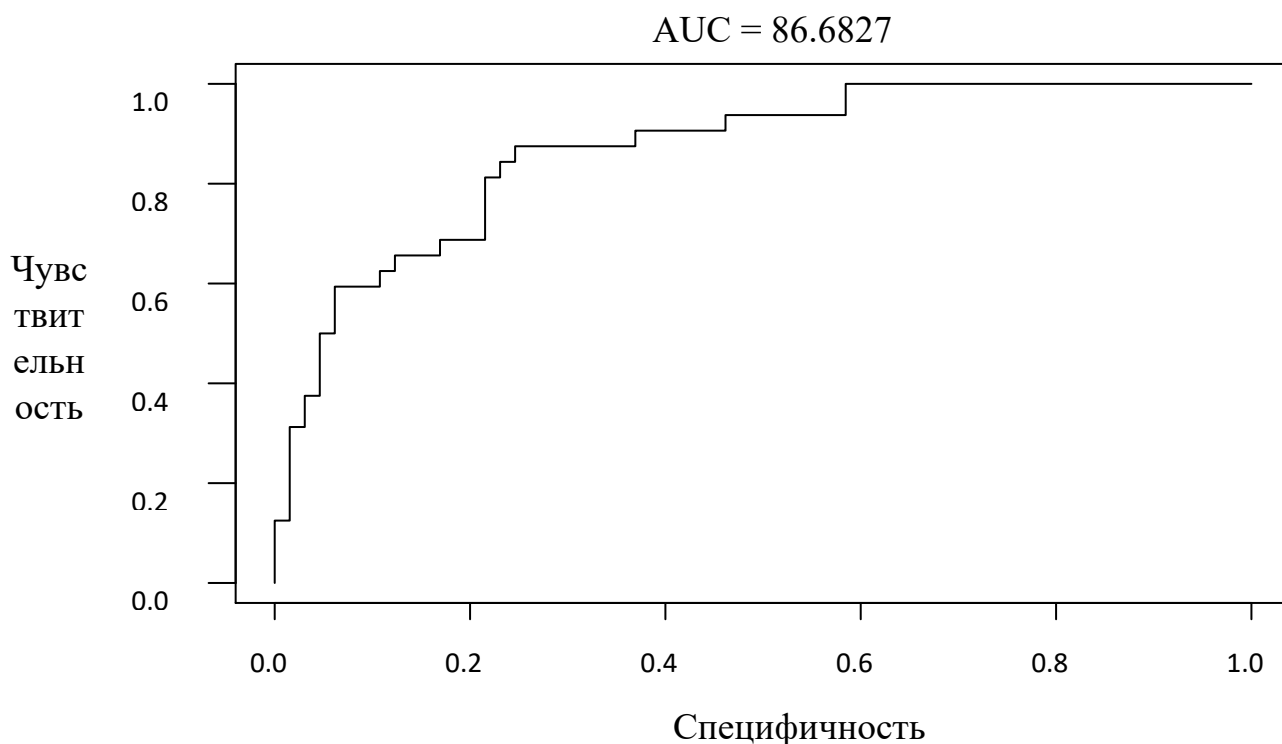


Рисунок 17 — ROC-анализ. Чувствительность и специфичность модели.

Как видно на рисунке, полученная площадь под кривой (AUC) составляет 86.68%, что говорит о высокой прогностической силе модели.

3.3 СОЗДАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ИНДЕКСА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИОДА ДВУХЛЕТНЕЙ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ИМЕЮЩИМИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ 3 БАЛЛА ПО ПЭТ-ШКАЛЕ

Резюмируя все вышеизложенное в ходе выполненного первого этапа диссертационного исследования, заключительным шагом сформулирован и предложен метаболический прогностический индекс (МПИ) для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале, основывающийся на полученных результатах:

- наличие статистически значимого различия при оценке количественных показателей при разных периодах БРВ;

- данные корреляционного анализа о подтверждении наличия статистически значимой связи между количественными показателями вычисленных метаболических величин и длительностью безрецидивного периода;
- данные построения логистической регрессии, свидетельствующие о статистически значимом воздействии количественных показателей вычисленных метаболических величин на увеличение или уменьшение длительности безрецидивного периода.

Представленный метаболический прогностический индекс (МПИ) основывается на вычислении и процентном изменении двух количественных показателей по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ до и после лечения — это показатель уменьшения уровня поглощения РФП (SUVmax) и опухолевый объем (MTV).

МПИ представляет собой простое для вычисления математическое уравнение, состоящее из нескольких действий:

$$\text{МПИ} = \frac{(\% \Delta \text{MTV}_{\text{перв/отв.}} + \% \Delta \text{SUV}_{\text{перв/пром.}})}{2} \%.$$

Данная формула расшифровывается как «метаболический прогностический индекс (МПИ) равен сумме процентов, полученных при выполнении условия вычисления и сложения дельты (Δ) опухолевого объема между первичным исследованием и исследованием при оценке ответа и дельты уровня поглощения РФП при первичном и промежуточном исследованиях, поделенной на два».

Результат «МПИ > 75%» означает, что при вычислении уравнения полученный результат в более чем 75% приведет к тому, что у таких пациентов выявлен положительной прогноз в оценке периода двухлетней безрецидивной выживаемости и соответственно, полученный результат в менее чем 75% приведет к тому, что у таких пациентов выявлен отрицательный прогноз в оценке периода двухлетней безрецидивной выживаемости.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент И., 32 года.

Диагноз — диффузная В-крупноклеточная лимфома, II A стадия с поражением лимфоузлов средостения и корня левого легкого (февраль 2021 г.), частичная ремиссия, метаболический ответ D3 (июнь 2021 г.), полная метаболическая ремиссия D1 (июнь 2023 г.). Химиотерапия. R-СНОР.

Анамнез болезни: в ноябре 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19, что было подтверждено результатами КТ и наличием антител Ig, на КТ ОГК выявлено образование переднего верхнего средостения, госпитализирован в ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». В феврале 2021 г. выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (рисунки 18,19). Получены результаты о наличии метаболически активной ткани в лимфоидных конгломератах средостения. При гистологическом исследовании подтверждена диффузная В-крупноклеточная лимфома.

Проведены 3 курса химиотерапии в режиме R-СНОР. После третьего курса химиотерапии назначено контрольное исследование ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, по результатам которого сохраняется низкоинтенсивное накопление РФЛП в остаточном субстрате передне-верхних отделов средостения; в других отделах патологических очагов гиперметаболизма, а также измененного

состояния лимфоузлов изученных групп не выявлено. Заключение: положительная динамика. 3 балла по ПЭТ-шкале (рисунок 18).

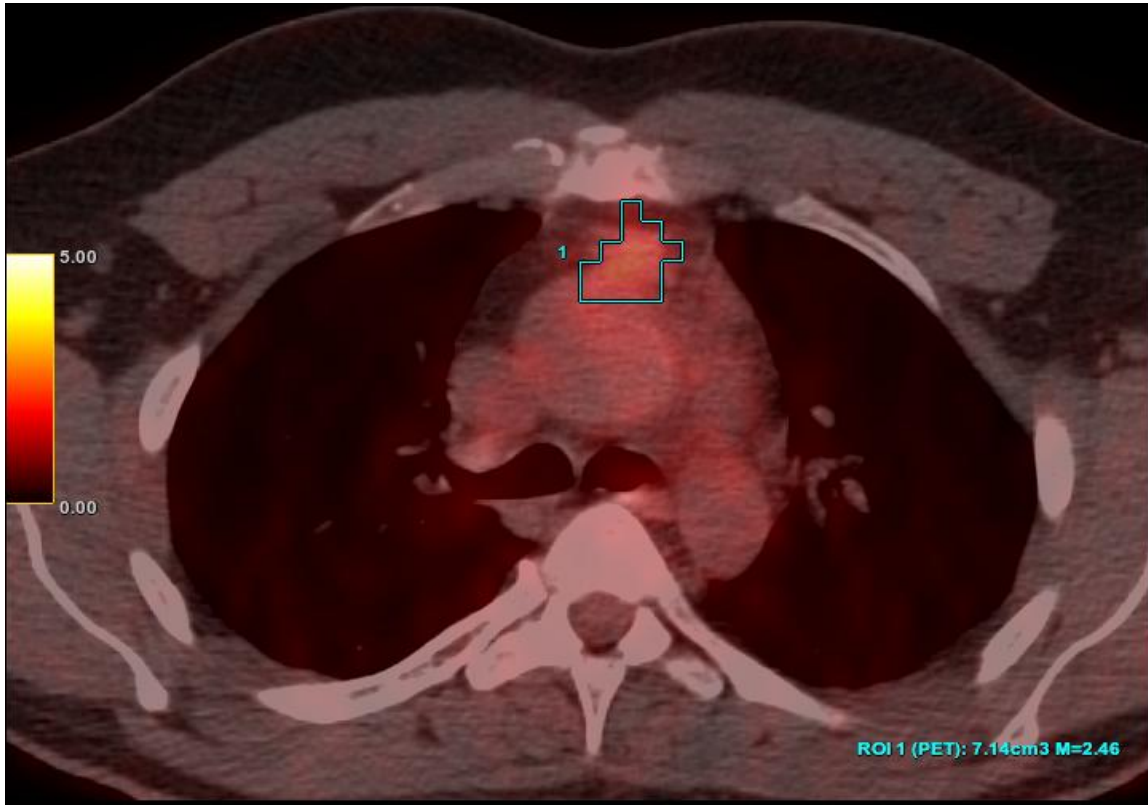


Рисунок 18 — ДВКЛ. II ст. ПЭТ/КТ. ХТ в режиме R-СНОР. Метаболически активный конгломерат в переднем верхнем средостении после 3 курсов ХТ SUVmax = 2,46, MTV = 7,14 см³.

При ретроспективном подходе к анализу, вычислению и сравнению значений уровня поглощения РФЛП и опухолевого объема отмечено, что уровень поглощения РФЛП между первичным и промежуточным исследованиями в динамике уменьшился на 88,7%.

Далее проведены три курса химиотерапии в режиме R-СНОР. В июне 2021 г. по окончании лечения с целью оценки ответа на лечение назначено контрольное исследование ПЭТ/КТ с ФДГ, по результатам которого констатирована частичная ремиссия заболевания (рисунок 19).

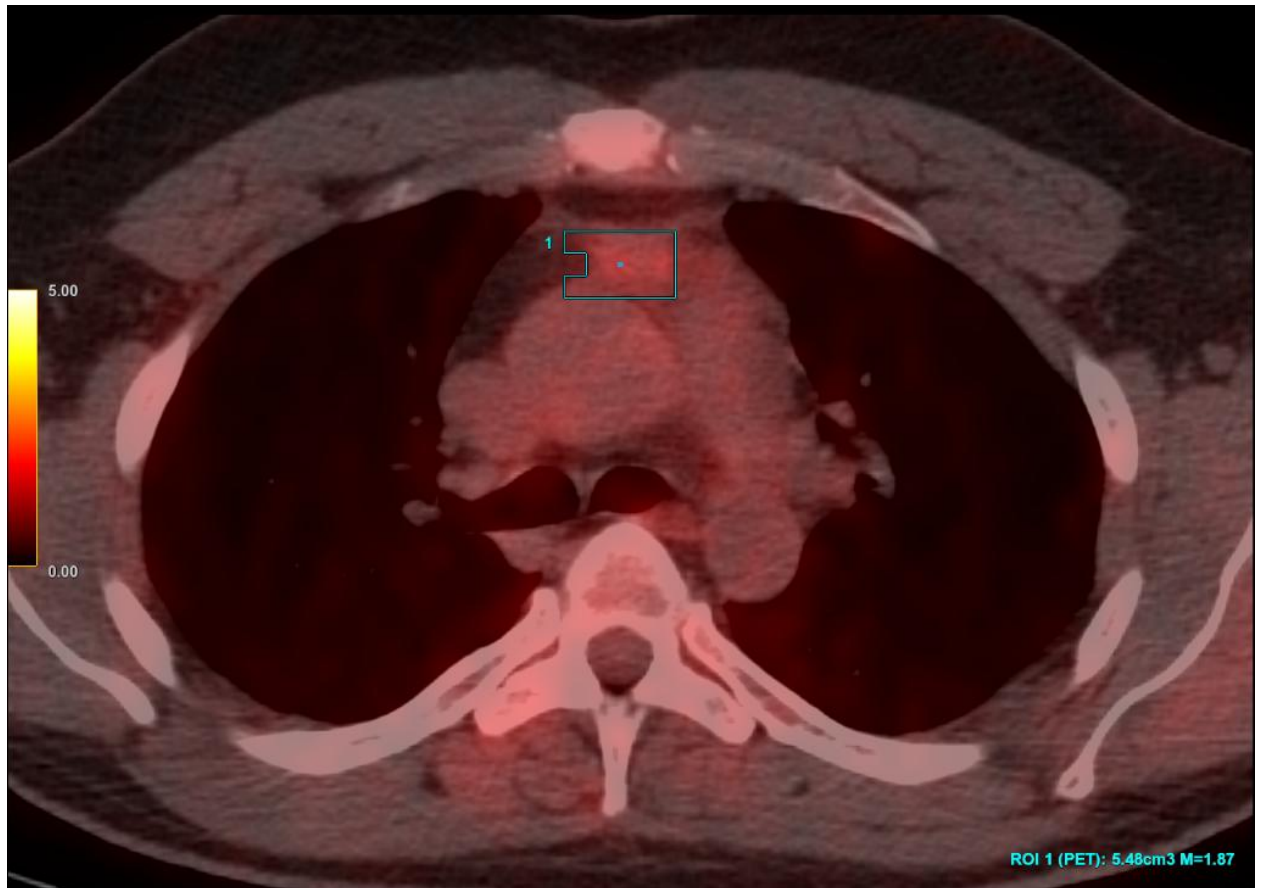


Рисунок 19 — Рисунок 20. ДВКЛ. II ст. ПЭТ/КТ. ХТ в режиме R-СНОР бк. Метаболически активный конгломерат в переднем верхнем средостении после лечения. $SUV_{max} = 1,57$. $MTV = 5,48$ см³.

При ретроспективном подходе к анализу, вычислению и сравнению значений уровня поглощения РФЛП и опухолевого объема отмечено, что опухолевый объем между исследованиями до и после лечения уменьшился на 92%.

В период с 2021–2024 гг. пациент наблюдался по месту жительства. В июне 2024 г. в плановом порядке госпитализирован в ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко». При выполнении контрольного исследования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ данных о наличии метаболически активной опухолевой ткани не получено. Заключение: 1 балл по ПЭТ-шкале (рисунок 20, рисунок 21).

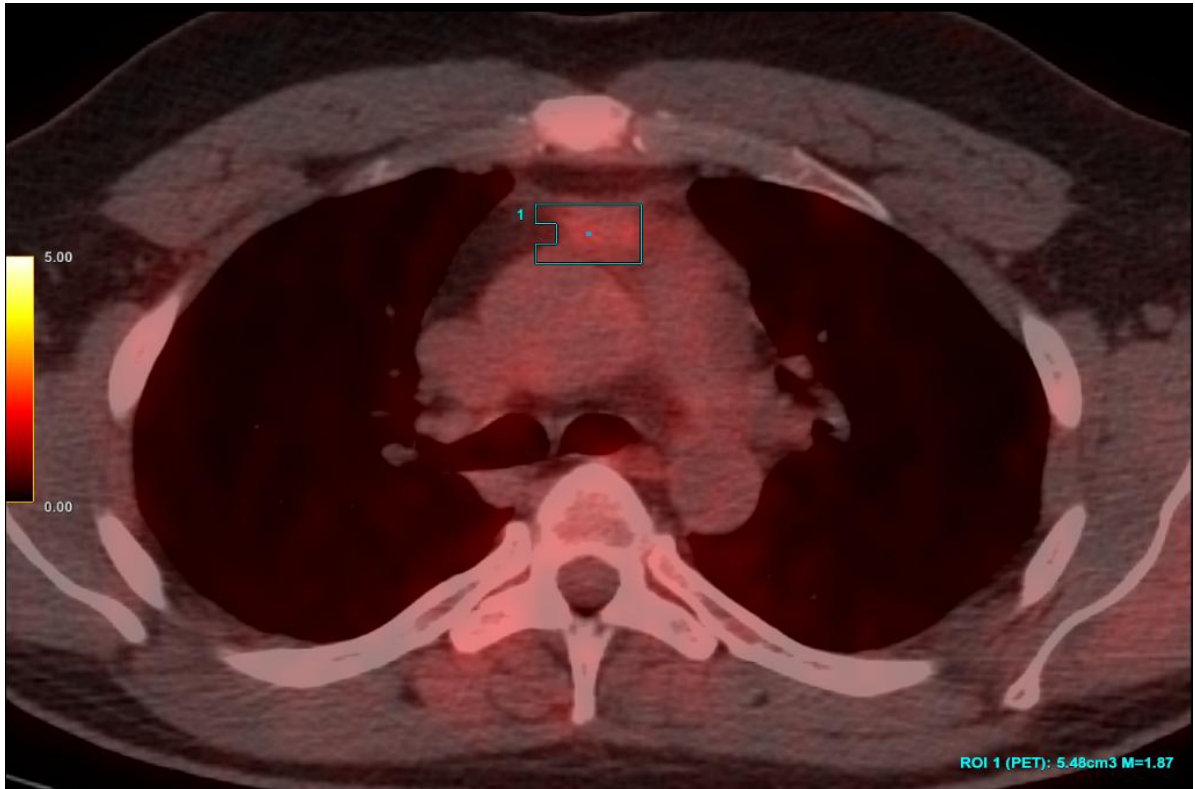


Рисунок 20 — ДВКЛ. II ст. ПЭТ/КТ. Конгломерат в переднем верхнем средостении. ХТ в режиме R-СНОР. ЛТ после лечения. MTV = 5,48 см³.

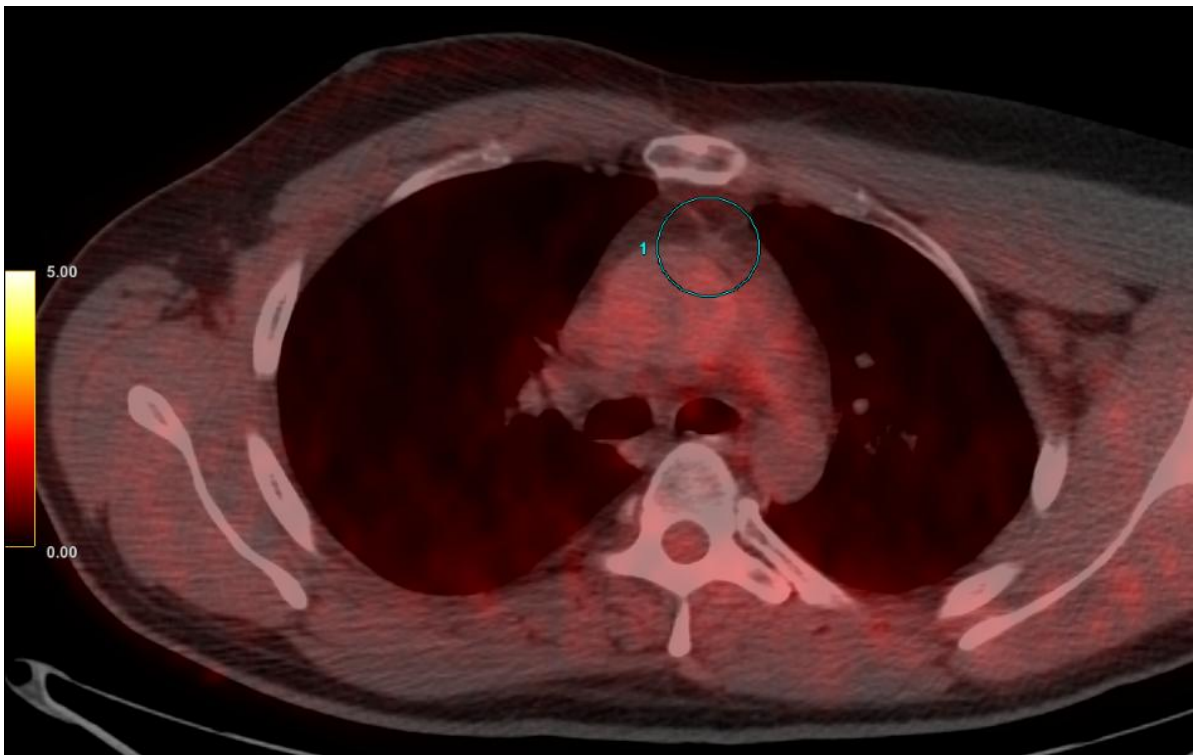


Рисунок 21 — ДВКЛ. II ст. ПЭТ/КТ. ХТ в режиме R-СНОР. ЛТ. 36 месяцев после лечения. Полный регресс опухоли.

В итоге у данного пациента при измерении МПИ выявлен положительный прогноз, который подтвержден полной ремиссией на протяжении более 36 месяцев. Данный клинический пример свидетельствует о целесообразности введения и использования предложенного МПИ как предиктора 2-летней БРВ у пациентов с лимфомами, имеющих после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

ГЛАВА IV.

ПРИМЕНЕНИЕ ДВ МРТ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

4.1 ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ДО ЛЕЧЕНИЯ

Результаты второго этапа диссертационного исследования опубликованы в оригинальных статьях, зарегистрированы в виде баз данных и патента на промышленный образец. [6–12].

Исследования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ выполнены с целью оценки распространенности болезни. Всего проанализированы результаты 81 пациента с впервые выявленной лимфомой.

Все исследования проведены на 1,5 Тс МР-томографе «Magnetom Aera» фирмы Siemens. Протокол исследования ДВ МРТ включает в себя 4 последовательности: T1, T2, T2stir, ДВИ. Каждая из последовательностей полностью захватывает всю область сканирования. Область сканирования — от теменных костей до верхней трети бедра.

Область сканирования поделена на 6 участков: 1) головной мозг, область лицевого скелета; 2) шея, верхние отделы грудной клетки; 3) средние и нижние отделы грудной клетки, верхние отделы брюшной полости; 4) средние и нижние отделы брюшной полости; 5) малый таз; 6) верхние отделы нижних конечностей.

При анализе данных исследований проявлениями болезни считались лимфоузлы, размеры которых превышали 10 мм по короткой оси или объемные участки (фокусы) размером 10 мм и более, с измененным МР-сигналом по всем последовательностям, с ограничением диффузии без наличия или

подтверждения убедительных признаков доброкачественного генеза. Очаги измененного сигнала в областях травматических изменений костей и/или проявлений дегенеративных процессов и заболеваний, исключались из работы.

Для обработки исследований и последующей оценки полученных результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ применялась рабочая радиологическая станция врача фирмы Siemens «Singo.Via» с установленным программным обеспечением. ДВ МРТ проводилась перед началом лечения в период от 1 до 8 дней после проведения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Для оценки диагностической точности метода ДВ МРТ очаги поражения были разделены на 10 областей — лимфоузлы головы и шеи (ЛГШ), внутригрудные лимфоузлы (ВГЛУ), периферические лимфоузлы выше диафрагмы (ПЛВД), лимфоузлы брюшной полости (ЛБП), лимфоузлы малого таза (ЛМТ) периферические лимфоузлы ниже диафрагмы (ПЛНД), поражение селезенки (пС), экстранодальное поражение выше диафрагмы (ЭПВД), экстранодальное поражение ниже диафрагмы (ЭПНД), поражение костного мозга (пКМ).

Стадирование пациентов проведено по Ann Arbor с модификацией Costwold (1971) и клинических проявлениях. Для первой части пациенты по типам лимфом разделены на: диффузная В-клеточная лимфома — 26 человек, лимфома Ходжкина — 18 пациентов; фолликулярная лимфома — 24 больных, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома — 4 человека, лимфома мантийной зоны — 9 больных (таблица 32).

Таблица 32 — Распределение пациентов по типам лимфом в первой части.

ТИП ЛИМФОМЫ	АБС. (%)
ДВКЛ	26 (32%)
ЛХ	18 (22,2%)
ФЛ	24 (29,6%)
ПМВКЛ	4 (4,9%)
ЛМЗ	9 (11,3%)

ОБЩ. КОЛ-ВО	81
--------------------	-----------

По стадиям заболевания больные первой части поделились на: 1 стадия — 15 пациентов; 2 стадия — 26 человек; 3 стадия — 24 больных; 4 стадия — 8 пациентов (таблица 33).

Таблица 33 — Распределение пациентов в первой части по стадиям.

СТАДИЯ БОЛЕЗНИ	АБС. (%)
1 стадия	27 (33,3%)
2 стадия	33 (40,7%)
3 стадия	11 (13,5%)
4 стадия	10 (12,5%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	81

АНАЛИЗ И СРАВНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ИКД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Для оценки возможности использования ИКД у пациентов с лимфомами первым шагом в выборке пациентов до лечения (n=81) были измерены значения ИКД, размеры во всех исследуемых группах пораженных и непораженных лимфоузлов, вне зависимости от типа или стадии лимфомы, с целью поиска максимальных, минимальных и средних значений для их общего сравнения и поиска возможных значимых различий.

Среди всех пациентов поражение ЛГШ выявлено у 25 человек (30,8%), среди них 7 (33,3%) больных с ДВКЛ, 6 пациентов с ЛХ (66,6%), 8 пациентов с ФЛ (32%), 4 пациента с ЛМЗ (19%), 4 больных (19%) с 1 стадией болезни, 9 человек (42,8%) со 2 стадией заболевания, 6 (28,5%) пациентов с 3 стадией и 6 (28,5%) с 4 стадией. Рассчитан средний показатель по значениями ИКД у пораженных лимфоузлов, его значение 1.06×10^{-3} мм²/с, имеется слабый

разброс значений относительного среднего (сигма=0.202). Медианное значение составляет 1.077×10^{-3} мм²/с. Выявлена правосторонняя асимметрия (A=-0.34) — в выборке чаще встречаются значения выше среднего. Минимум составляет 0.664×10^{-3} мм²/с, максимум равен 1.438×10^{-3} мм²/с. Минимальное значение ИКД не вовлеченных лимфоузлов группы ЛГШ — $1,446 \times 10^{-3}$ мм²/с; максимальное значение $2,096 \times 10^{-3}$ мм²/с. Рассчитан средний показатель по размерам пораженных лимфоузлов, значение равно 36.44 мм. По данному показателю имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=8.196). Медианное значение составляет 36 мм. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены близко к нормальному распределению (A=0.234). Минимум размеров пораженных лимфоузлов группы ЛГШ составляет 22 мм, значение максимума равно 51 мм.

Поражение ВГЛУ выявлено у 37 больных (45,6%), среди них 10 (27%) больных с ДВКЛ, 5 пациентов с ЛХ (13,5%), 9 пациентов с ФЛ (24,3%), 4 пациента с ПМВКЛ (10,8%), 9 больных с ЛМЗ (24,3%), по стадиям пациенты распределены: 8 (21,6%) с 1 стадией болезни, 14 человек (37,8%) со 2 стадией заболевания, 7 (18,9%) пациентов с 3 стадией и 8 (21,6%) с 4 стадией. По значению ИКД пораженных лимфоузлов среднее значение составляет 0.983×10^{-3} мм²/с, имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.125). Медианное значение составляет 0.988×10^{-3} мм²/с. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению (A=-0.034). Минимальное значение ИКД не вовлеченных лимфоузлов группы ВГЛУ — $1,779 \times 10^{-3}$ мм²/с; максимальное значение $2,617 \times 10^{-3}$ мм²/с. По размерам пораженных лимфоузлов средний показатель составляет 49.81 мм. Разброс значений по выборке в пределах нормы (сигма=24.465). Медиана выборки равна 46 мм. Выявлена левосторонняя асимметрия (A=0.359) — в выборке чаще встречаются значения ниже среднего. Минимум составляет 18 мм, максимум равен 91 мм.

Вовлечение ПЛВД отмечено у 20 пациентов (24,6%), среди них 5 (25%) больных с ДВКЛ, 1 (5%) пациент с ЛХ, 9 пациентов с ФЛ (45%), 5 пациента с

ЛМЗ (45%), по стадиям пациенты распределены: 2 (10%) с 1 стадией болезни, 8 человек (40%) со 2 стадией заболевания, 5 (25%) пациентов с 3 стадией и 5 (25%) с 4 стадией. Среднее значение по значению ИКД пораженных лимфоузлов составляет 0.982×10^{-3} мм²/с, имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.102). Медианное значение составляет 0.98×10^{-3} мм²/с. Выявлена левосторонняя асимметрия (A=0.453) — в выборке чаще встречаются значения ниже среднего. Минимум значения ИКД равен 0.847×10^{-3} мм²/с, максимум составляет $1. \times 10^{-3}$ мм²/с. Минимальное значение ИКД не вовлеченных лимфоузлов группы ПЛВД — $1,594 \times 10^{-3}$ мм²/с; максимальное значение $2,237 \times 10^{-3}$ мм²/с. По размерам пораженных лимфоузлов среднее значение составляет 47.4. Разброс значений по выборке в пределах нормы (сигма=13.751). Медианное значение составляет 45 мм. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению (A=0.243). Значение минимума равно 25 мм, максимум составляет 72 мм.

Среди всех пациентов поражение ЛБП выявлено у 41 человека (50,6%), среди них 15 (36,5%) больных с ДВКЛ, 7 пациентов с ЛХ (17%), 12 пациентов с ФЛ (32,4%), 7 пациентов с ЛМЗ (17%), 7 больных (17%) с 1 стадией болезни, 16 человек (39%) со 2 стадией заболевания, 9 (21,9%) пациентов с 3 стадией и 9 (21,9%) с 4 стадией. Среднее значение ИКД составляет 0.817×10^{-3} мм²/с, имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.148). Медианное значение составляет 0.791×10^{-3} мм²/с. Выявлена левосторонняя асимметрия (A=0.371) — в выборке чаще встречаются значения ниже среднего. Минимум составляет 0.617×10^{-3} мм²/с, максимум равен 1.091×10^{-3} мм²/с. Минимальное значение ИКД не вовлеченных лимфоузлов группы ЛГШ — $1,36 \times 10^{-3}$ мм²/с; максимальное значение $2,001 \times 10^{-3}$ мм²/с. По размерами пораженных лимфоузлов средний показатель составляет 65.41 мм. Разброс значений по выборке в пределах нормы (сигма=29.731). Значение медианы по данной шкале равно 64. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению

($A=0.037$). Минимальный размер пораженного лимфоузла равно 14 мм, максимальный равен 109 мм.

Поражение ЛМТ выявлены у 37 человек (45,6%), среди них 14 (45,6%) больных с ДВКЛ, 6 пациентов с ЛХ (19,3%), 12 человек с ФЛ (38,7%), 5 пациентов с ЛМЗ (15,1%), по стадиям пациенты распределены: 3 (9,6%) с 1 стадией болезни, 17 человек (54,8%) со 2 стадией заболевания, 9 (29%) пациентов с 3 стадией и 8 (25,8%) с 4 стадией. По значению ИКД пораженных лимфоузлов среднее значение составляет 0.892×10^{-3} мм²/с, имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.188). Медиана выборки равна 0.885×10^{-3} мм²/с. Выявлена левосторонняя асимметрия ($A=0.31$) - в выборке чаще встречаются значения ниже среднего. Минимум составляет 0.608×10^{-3} мм²/с, максимум равен 1.305×10^{-3} мм²/с. Минимальное значение ИКД не вовлеченных лимфоузлов группы ЛМТ – $1,572 \times 10^{-3}$ мм²/с; максимальное значение $1,923 \times 10^{-3}$ мм²/с. По размерам пораженных лимфоузлов среднее значение составляет 35.4 мм. Разброс значений по выборке в пределах нормы (сигма=11.199). Медиана выборки равна 36 мм. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению ($A=0.087$). Минимальный размер пораженного лимфоузла составляет 13 мм, максимальный — 56 мм.

Вовлечение ПЛНД отмечено у 27 больных (33,3%), среди них 8 (29,6%) больных с ДВКЛ, 6 (22,2%) пациентов с ЛХ, 7 пациентов с ФЛ (25,9%), 6 пациентов с ЛМЗ (22,2%), по стадиям пациенты распределены: 3 (11,1%) с 1 стадией болезни, 13 человек (48,1%) со 2 стадией заболевания, 7 (25,9%) пациентов с 3 стадией и 4 (14,8%) с 4 стадией. По значению ИКД пораженных лимфоузлов среднее значение составляет 1.027×10^{-3} мм²/с. По данной шкале имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.17). Медианное значение составляет 1.059×10^{-3} мм²/с. Выявлена правосторонняя асимметрия ($A=-0.918$) — в выборке чаще встречаются значения выше среднего. Значения в выборке относительно среднего распределены нормально ($E=0.343$). Минимум составляет 0.612×10^{-3} мм²/с, значение

максимума равно 1.27×10^{-3} мм²/с. Минимальное значение ИКД не вовлеченных лимфоузлов группы ПЛНД — $1,464 \times 10^{-3}$ мм²/с; максимальное значение $1,983 \times 10^{-3}$ мм²/с. По размерам пораженных лимфоузлов среднее значение составляет 42 мм. Разброс значений по выборке в пределах нормы (сигма=10.933). Значение медианы по данной шкале равно 39 мм. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению ($A=0.064$). В выборке много значений находятся около крайних значений минимума и максимума. Минимум равен 25 мм, максимум составляет 61 мм.

Среди всех исследуемых групп пораженных лимфоузлов максимальное значение ИКД лимфоузлов выявлено у пациента с поражением ЛМТ — $1,205 \times 10^{-3}$ мм²/с, минимальное значение ИКД у больного с поражением ЛМТ — $0,608 \times 10^{-3}$ мм²/с. Сравнивая значение ИКД в непораженных лимфоузлах в выборке ($n=81$) максимальное значение ИКД выявлено у пациента с ВГЛУ — $2,617 \times 10^{-3}$ мм²/с, минимальное значение ИКД обнаружено больного в ЛБП — $1,367 \times 10^{-3}$ мм²/с (таблица 34).

Таблица 34 — ИКД пораженных и непораженных лимфоузлов (10^{-3} мм²/с).

	Пораженные лимфоузлы			Не пораженные лимфоузлы		
	ИКД мин	ИКД мах	ИКДсред	ИКД мин	ИКД мин	ИКДсред
ЛГШ	0,664	1,273	1,004	1,446	2,096	1,740
ВГЛУ	0,765	1,192	0,980	1,779	2,617	2,519
ПЛВД	0,847	1,183	0,978	1,594	2,237	2,017
ЛБП	0,617	1,091	0,820	1,367	2,001	1,680
ЛМТ	0,608	1,305	0,892	1,572	1,923	1,759
ПЛНД	0,612	1,273	1,022	1,464	1,983	1,734

Далее проведено общее сравнение значений ИКД исследуемых групп лимфоузлов по всем локализациям с целью оценки и выявления статистически значимой разницы между пораженными и непораженными лимфоузлами. Проведено общее сравнение всех групп с помощью теста Краскела-Уоллиса,

по результатам которого данные, свидетельствующие о том, что между группами пораженных и непораженных лимфоузлов существуют значимые различия, — максимальное значение ИКД пораженных лимфоузлов наблюдается в группе ЛГШ (среднее значение = 1.036), минимальное значение в группе ЛБП — $H=40.532$, $p<0,001$; максимальное значение непораженных лимфоузлов наблюдается в группе ВГЛУ (среднее значение = 2.155), минимальное значение в группе ЛБП (среднее значение = 1.674) — $H=84.177$, $p<0,001$.

Полученный результат доказывает, что значения ИКД у пораженных и непораженных лимфомой лимфоузлов имеют статистически значимые отличия, соответственно ИКД с более низкими значениями может использоваться в качестве критерия вовлеченности лимфоузлов в заболевание.

Ориентируясь на полученные результаты сравнения ИКД у пораженных ($H=40.532$, $p<0,001$) и непораженных ($H=84.177$, $p<0,001$) лимфоузлов, следующим шагом было детальное проведение сравнительной оценки значения ИКД по каждой из отдельных групп пораженных лимфоузлов с целью оценки и выявления статистически значимой разницы между пораженными лимфоузлами для поиска потенциального порогового значения ИКД, который может быть использован как критерий объективного поражения лимфоузлов при лимфомах.

Между группами ЛГШ и ВГЛУ не выявлено значимого различия — эмпирическое значение критерия (U) = 347, $p = 0,097$; группами ЛГШ и ПЛВД не выявлено значимого различия — $U = 325$, $p = 0,087$; группами ЛГШ и ЛБП выявлено значимое различие — $U = 180,5$, $p < 0,001$, среднее значение в группе ЛБП ($X = 0.817$) меньше среднего значения группы ЛГШ ($X = 1.036$); группами ЛГШ и ЛМТ выявлено значимое различие — $U = 659,5$, $p < 0,01$, среднее значение в группе ЛГШ ($X = 1.036$) больше среднего значения группы ЛМТ ($X = 0.892$); группами ЛГШ и ПЛНД не выявлено значимого различия — $U = 356,8$, $p = 0,728$.

Между группами ВГЛУ и ПЛВД не выявлено значимого различия — $U = 375$, $p = 0,933$; группами ВГЛУ и ЛБП выявлено значимое различие — $U = 1215$, $p < 0,001$, в группе ВГЛУ среднее значение ($X = 0.983$) больше среднего значения группы ЛБП ($X = 0.817$); группами ВГЛУ и ЛМТ выявлено значимое различие — $U = 896,5$, $p = 0,022$, показатель в группе ВГЛУ выше, чем в группе ЛМТ ($X_1 = 0.983$, $X_2 = 0.892$), между группами ВГЛУ и ПЛНД не выявлено значимого различия — $U = 379$, $p = 103$.

Между группами ПЛВД и ЛБП выявлено значимое различие — $U = 165$, $p < 0,001$, среднее значение в группе ЛБП ($X=0.817$) меньше среднего значения группы ПЛВД ($X=0.982$); между группами ПЛВД и ЛМТ выявлено значимое различие — $U = 244$, $p = 0,036$, среднее значение в группе ЛМТ ($X=0.892$) меньше среднего значения группы ПЛВД ($X=0.982$); между группами ПЛВД и ПЛНД не выявлено значимого различия — $U = 190,5$, $p = 0,87$.

Между группами ЛБП и ЛМТ не выявлено значимого различия — $U = 595$, $p = 0,103$; между группами ЛБП и ПЛНД выявлено значимое различие — $U = 206$, $p < 0,001$, в группе ЛБП среднее значение равно 0.817, это меньше среднего значения группы ПЛНД равного 1.027.

Между группами ЛМТ и ПЛНД выявлено значимое различие — $U = 165$, $p < 0,002$, в группе ЛМТ среднее значение равно 0.892, это меньше среднего значения группы ПЛНД равного 1.027.

Полученные в ходе сравнения и анализа данные свидетельствуют о наличии статистически значимой разницы в значениях ИКД между группами ЛГШ и ЛБП — $U = 180,5$, $p < 0,001$; ЛГШ и ЛМТ — $U = 659,5$, $p < 0,01$; ВГЛУ и ЛБП — $U = 1215$, $p < 0,001$; группами ВГЛУ и ЛМТ — $U = 896,5$, $p = 0,022$; ПЛВД и ЛБП — $U = 165$, $p < 0,001$; ПЛВД и ЛМТ — $U = 244$, $p = 0,036$; между группами ЛБП и ПЛНД — $U = 206$, $p < 0,001$; группами ЛМТ и ПЛНД — $U = 165$, $p < 0,002$.

На основании полученной статистически значимой разницы в значениях ИКД у разных групп пораженных лимфоузлов, а также статистически значимой разницы между значениями ИКД между пораженными и

непораженными лимфоузлами, можно сделать вывод о отсутствии потенциального порогового значения ИКД, который может быть использован как критерий объективного поражения лимфоузлов при лимфопролиферативных заболеваниях и, как следствие, несостоятельности использования значений ИКД как самостоятельного критерия объективного поражения лимфоузлов, но при этом возможности использование его как дополнительного фактора при оценке распространенности заболевания.

АНАЛИЗ И СРАВНЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ИКД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ЛИМФОМЫ И СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

После получения результатов по разным группам лимфоузлов при сравнительной оценке были проанализированы значения ИКД пораженных лимфоузлов по группам при разных стадиях заболевания с целью поиска возможной статистически значимой разницы по значениям ИКД, на основании которой вычисление ИКД может быть использовано для дифференциальной диагностики стадии болезни при оценке распространенности.

Сравнивая группы ЛГШ между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия $(U) = 1007$, $p = 0,11$, максимальное значение ИКД пораженных лимфоузлов у пациентов с 4 стадией (среднее значение = 1.192), минимальное значение у пациентов со 2 стадией (среднее значение = 0.969).

Оценивая группы ВГЛУ между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия $(U) = 967$, $p = 0,91$, максимальное значение ИКД пораженных лимфоузлов у пациентов с 4 стадией (среднее значение = 1,002), минимальное значение у пациентов со 1 стадией (среднее значение = 0,961).

Анализируя группы ПЛНД между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия $(U) = 1042$, $p = 0,73$, максимальное значение ИКД пораженных лимфоузлов у пациентов с 1 стадией

(среднее значение = 1,042), минимальное значение у пациентов с 4 стадией (среднее значение = 0,956).

Измеряя значение группы ЛБП между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия (U) = 811, p = 0,41, максимальное значение ИКД пораженных лимфоузлов у пациентов с 4 стадией (среднее значение = 0,875), минимальное значение у пациентов со 2 стадией (среднее значение = 0,775).

Сравнивая группы ЛМТ между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия (U) = 853, p = 0,67, максимальное значение ИКД пораженных лимфоузлов у пациентов с 3 стадией (среднее значение = 0,971), минимальное значение у пациентов с 1 стадией (среднее значение = 0,853).

Оценивая группы ПЛНД между стадиями заболевания различия не значимы — эмпирическое значение критерия (U) = 1019, p = 0,52, максимальное значение ИКД пораженных лимфоузлов у пациентов со 2 стадией (среднее значение = 1,059), минимальное значение у пациентов с 4 стадией (среднее значение = 0,928).

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы в значениях ИКД в одних и тех же пораженных лимфоузлах у пациентов с разными стадиями заболевания, на основании полученных данных можно сделать вывод о несостоятельности использования значений ИКД при дифференциальной диагностике стадии заболевания при использовании ДВ МРТ.

Следующим шагом проведено попарное сравнение уровня значений ИКД по разным типам лимфопролиферативных заболеваний в выборке с целью поиска статистически значимых или незначимых отличий для определения возможности применения ИКД в качестве возможного дополнительного критерия дифференциальной диагностики разных типов лимфопролиферативных заболеваний. Из анализа исключены пациенты с

ПМВКЛ, так как в выборке (n=81) включены только 4 пациента с таким типом лимфомы.

Сравнивая значения ИКД у пациентов с ДВКЛ, между группами ДВКЛ (n=26) и ЛХ (n=18) не выявлено значимого различия – $U = 0,958$, $p = 0,315$, средний показатель в группе ДВКЛ – 0.931 ± 0.2 ; в группе ЛХ 0.97 ± 0.152 ; группами ДВКЛ и ФЛ (n=24) не выявлено значимое различие – $U = 0,383$, $p = 0,703$, средний показатель в группе ФЛ – 0.918 ± 0.184 ; в группе ДВКЛ и ЛМЗ (n=9) не выявлено значимое различие — $U = - 1,918$, $p = 0,06$, средний показатель в группе ЛМЗ – 1.008 ± 0.158 .

Анализируя значения в группе ЛХ, между группами ЛХ и ФЛ значения не значимы – $U = 1,533$, $p = 0,126$, среднее значение в группе ЛХ больше, среднего значения группы ФЛ (0.97 ± 0.152 против 0.918 ± 0.184); между группами ЛХ и ЛМЗ различия не значимы – $U = 1,533$, $p = 0,122$, среднее значение в группе ЛХ меньше среднего значения группы ЛМЗ (0.97 ± 0.152 против 1.008 ± 0.158). При сравнении групп ФЛ и ЛМЗ выявлены статистически значимые различия – $U = 2,355$, $p = 0,022$, в группе ФЛ среднее значение равно 0.918 ± 0.184 , это меньше среднего значения группы ЛМЗ равного 1.008 ± 0.158 .

Полученные результаты свидетельствуют о наличии статистически значимой разницы в значениях ИКД между группами пациентов с ФЛ и ЛМЗ ($U = 2,355$, $p = 0,022$) и отсутствии статистически значимой разницы между пациентами с другими типами представленных в выборке лимфопролиферативных заболеваний. На основании чего можно сделать вывод о нецелесообразности использования значений ИКД в дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний.

ПОИСК ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ЗНАЧЕНИЯМИ УРОВНЯ ПОГЛОЩЕНИЯ РФЛП, ИКД И РАЗМЕРАМИ ЛИМФОУЗЛОВ.

Следующим шагом были проанализированы размеры, а также уровень поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов с целью поиска взаимосвязей.

По размеру патологически измененных лимфоузлов среднее значение составляет 66.42 мм. По данной шкале имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=18.196). Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению ($A=0.234$). Выявлен отрицательный эксцесс ($E=-0.936$). В выборке много значений находятся около крайних значений минимума и максимума. Минимум равен 22 мм, максимум составляет 106 мм.

Среднее значение по параметру уровень поглощения РФЛП 13.86. По данному параметру выявлен сильный разброс значений относительного среднего (сигма=6.059). Медиана выборки равна 15.1. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению ($A=0.035$). Выявлен отрицательный эксцесс ($E=-1.447$). Минимум составляет 3.6, максимум составляет 21,8.

После измерения средних значений уровня поглощения РФЛП и размеров пораженных лимфоузлов был проведен анализ силы связи с помощью коэффициентов корреляции. Для оценки корреляций между количественными показателями использовался коэффициент Пирсона. Корреляции признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

При сравнении величин среднего значения ИКД и размера пораженных лимфоузлов в выборке были выявлены значимые очень слабые отрицательные



взаимосвязи: $r=-0.162^*$, $p < 0,05$. С увеличением показателей по параметру ИКД уменьшаются показатели по размеру пораженных лимфоузлов (рисунок 22).

Рисунок 22 — Диаграмма размаха значений параметров ИКД и размеров пораженных лимфоузлов.

Далее при аналогичном проведении корреляционного анализа по параметрам значения ИКД и уровня поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов выявлены значимые очень слабые отрицательные взаимосвязи: $r=-0.157^*$, $p < 0,05$. С возрастанием показателя ИКД пораженного лимфоузла снижаются показатели по параметру уровень поглощения РФЛП (рисунок 23).

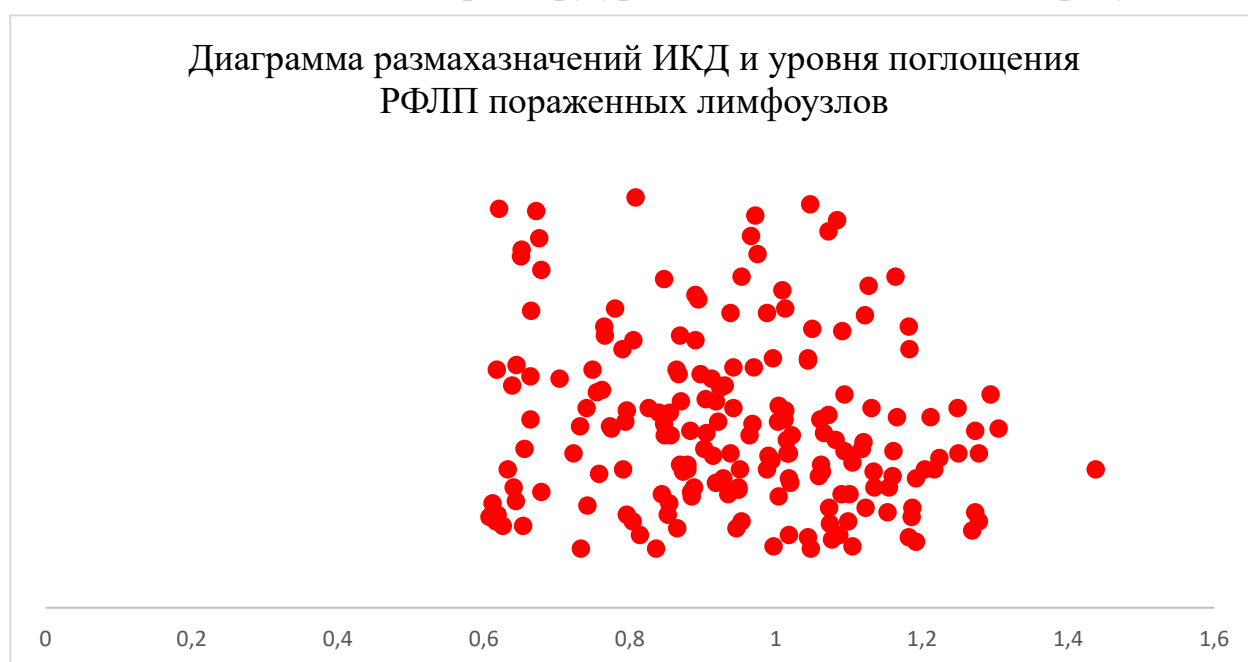


Рисунок 23 — Диаграмма размаха значений ИКД и уровня поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния увеличения размера или повышенного уровня поглощения РФЛП на увеличение значение ИКД в пораженных лимфоузлах.

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА

Заключительной частью данного раздела является сравнительная оценка распространенности заболевания и определение диагностической эффективности метода ДВ-МРТ.

При первичной оценке распространенности процесса у пациентов с 1 стадией заболевания (n=27) по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ поражение лимфоузлов области головы и шеи (ЛГШ) выявлено у 4 (14,8%) больных, внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) у 8 (29,6%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы (ПЛВД) у 2 (7,4%) человек, лимфоузлы брюшной полости (ЛБП) у 7 (25,9%) больных, лимфоузлы малого таза (ЛМТ) у 3 (11,1%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы (ПЛНД) у 3 (11,1%) пациентов, экстранодальное поражение ниже диафрагмы (ЭНПНД) у 1 больного (3,7%), экстранодальное поражение выше диафрагмы (ЭНПВД), поражение селезенки или костного мозга не выявлены.

По результатам ДВ МРТ при первичной оценке распространенности процесса у пациентов с 1 стадией заболевания (n=27) поражение ЛГШ выявлено у 4 (14,8%) больных, ВГЛУ у 8 (29,6%) пациентов, ПЛВД у 2 (7,4%) человек, ЛБП у 7 (25,9%) больных, ЛМТ у 3 (11,1%) человек, ПЛНД у 3 (11,1%) пациентов, ЭНПВД, ЭНПНД у 1 больного (3,7%), пС или пКМ не выявлены (рисунок 24, рисунок 25).

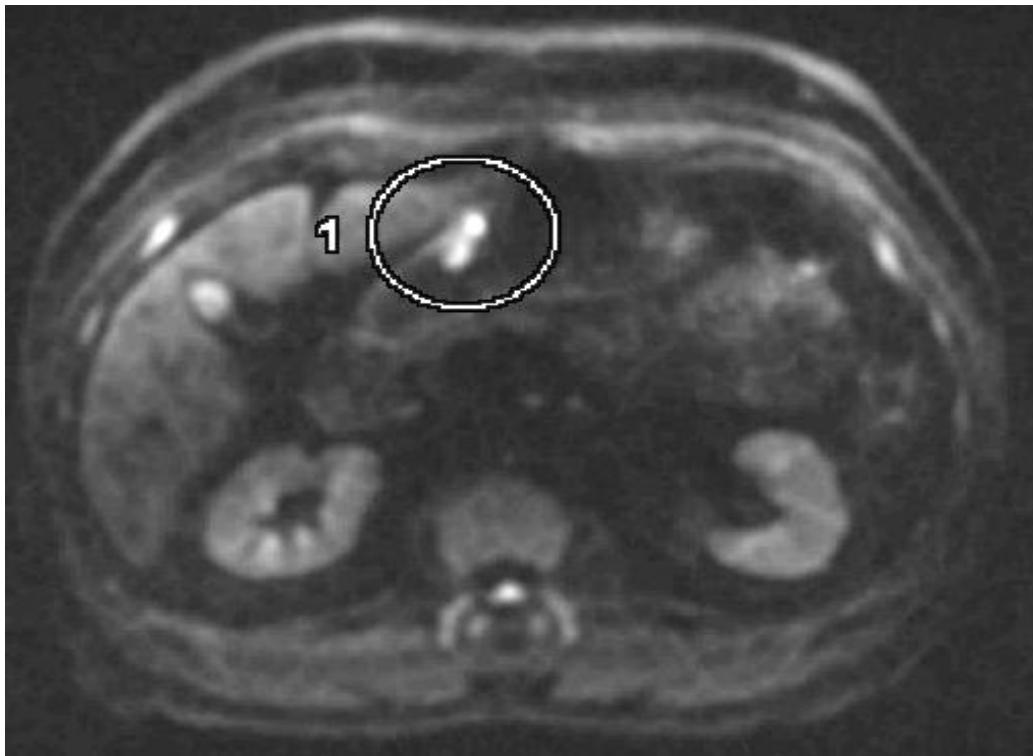
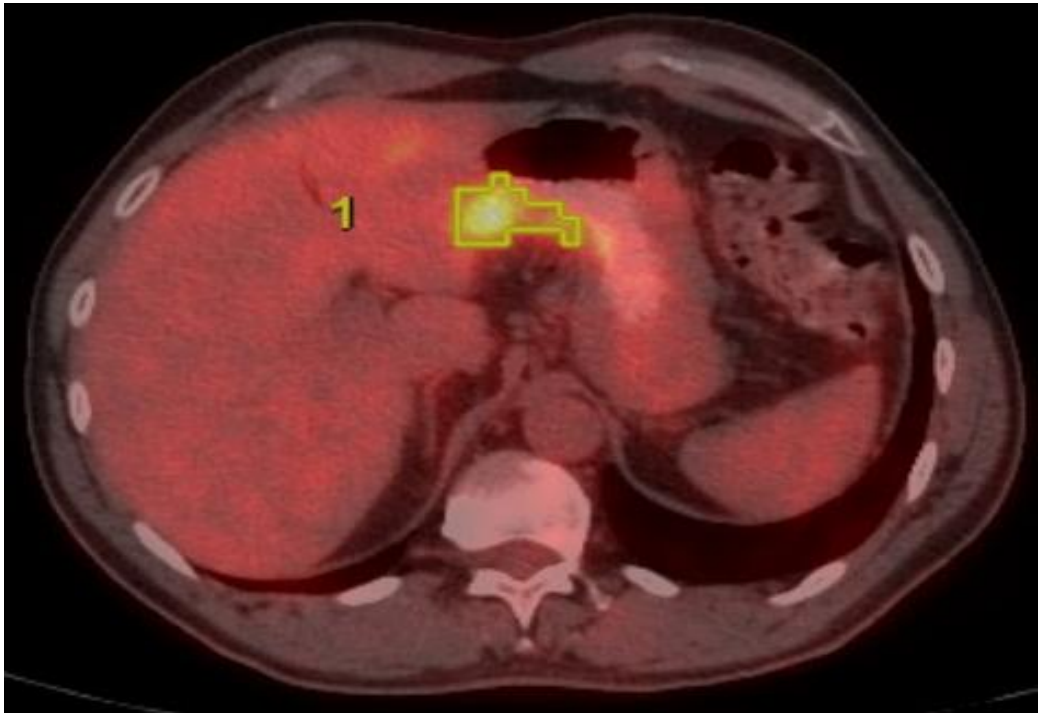


Рисунок 24 — ДВКЛ IЕ ст. с поражением стенки желудка. а) ПЭТ/КТ с ФДГ; б, в) ДВ МРТ, объемное мягкотканое уплотнение стенки желудка с ограничением диффузии (круг).

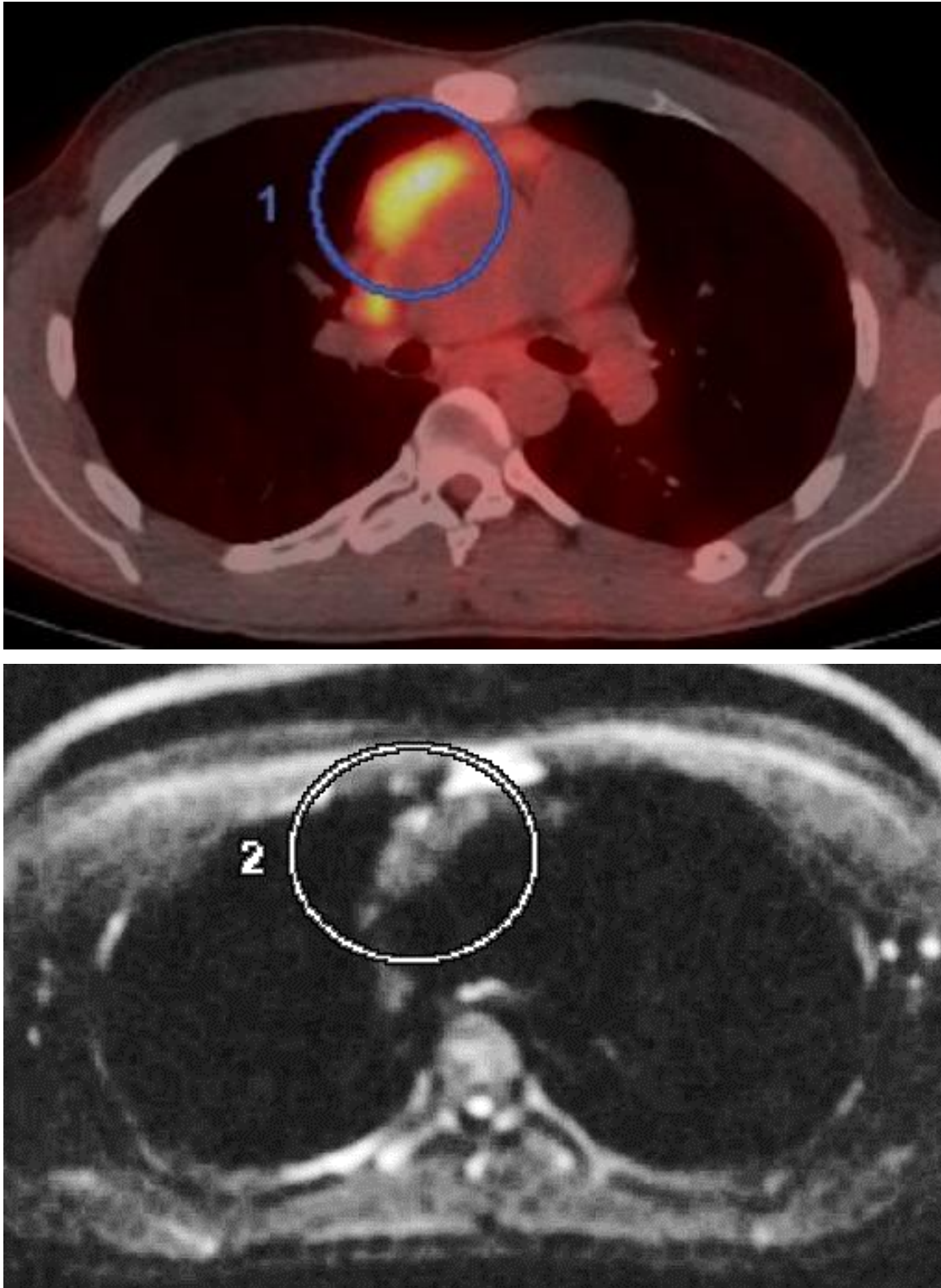


Рисунок 25 — Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз второго типа, IА стадия с поражением ВГЛУ. а) ПЭТ/КТ с ФДГ, конгломерат метаболически активных лимфоузлов переднего средостения (круг); б) ДВ МРТ, конгломерат лимфоузлов переднего средостения с ограничением диффузии (круг).

Сравнивая результаты ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, отмечено, у пациентов с 1 стадией болезни полученные результаты оценки распространенности болезни совпадают на 100%, при этом в ходе анализа не было выявлено ложноположительных или ложноотрицательных результатов в отличие от пациентов с другими стадиями болезни.

При первичной оценке распространенности процесса у пациентов со 2 стадией заболевания (n=33) по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 9 (27,2%) больных, внутригрудных лимфоузлов у 14 (42,4%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 8 (24,2%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 16 (48,4%) больных, лимфоузлы малого таза у 13 (39,3%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы у 12 (36,3%) пациентов, экстранодальное поражение выше диафрагмы у 2 пациентов (6%), экстранодальное поражение ниже диафрагмы, поражение селезенки или костного мозга не выявлены. По результатам проведения ДВ МРТ получены результаты: поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 9 (27,2%) больных, внутригрудных лимфоузлов у 14 (42,4%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 8 (24,2%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 15 (45,4%) больных, лимфоузлы малого таза у 13 (39,3%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы у 12 (36,6%) пациентов, экстранодальное поражение выше диафрагмы у 2 (6%) человек, экстранодальное поражение ниже диафрагмы у 1 (3%) больного, поражение селезенки не выявлено, подозрение на поражение костного мозга у 1 пациента (3%) (рисунок 26, рисунок 27).

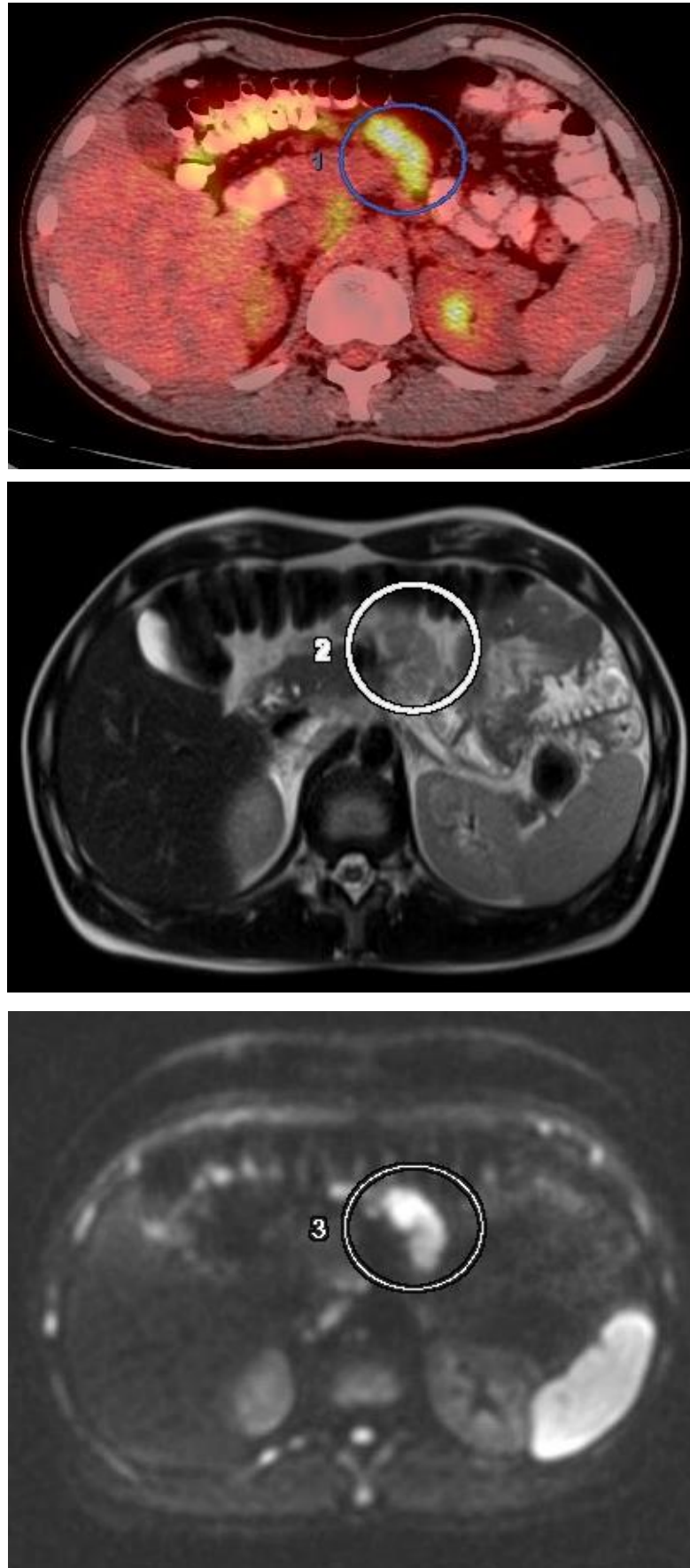


Рисунок 26 — Т-клеточная лимфома, II ст. с поражением ЛБП.

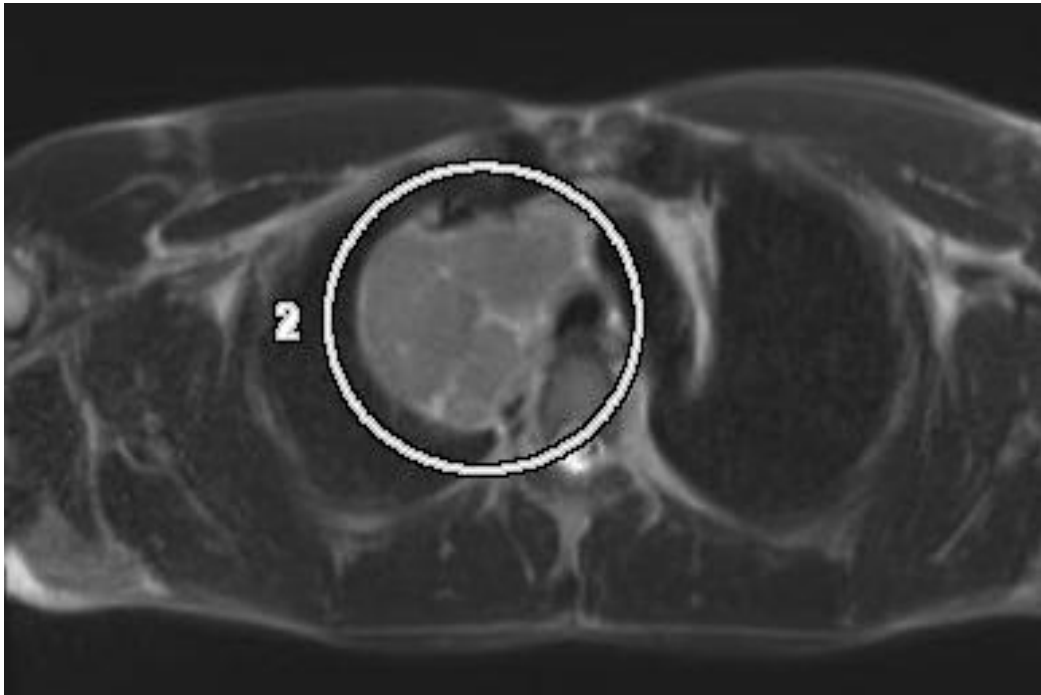
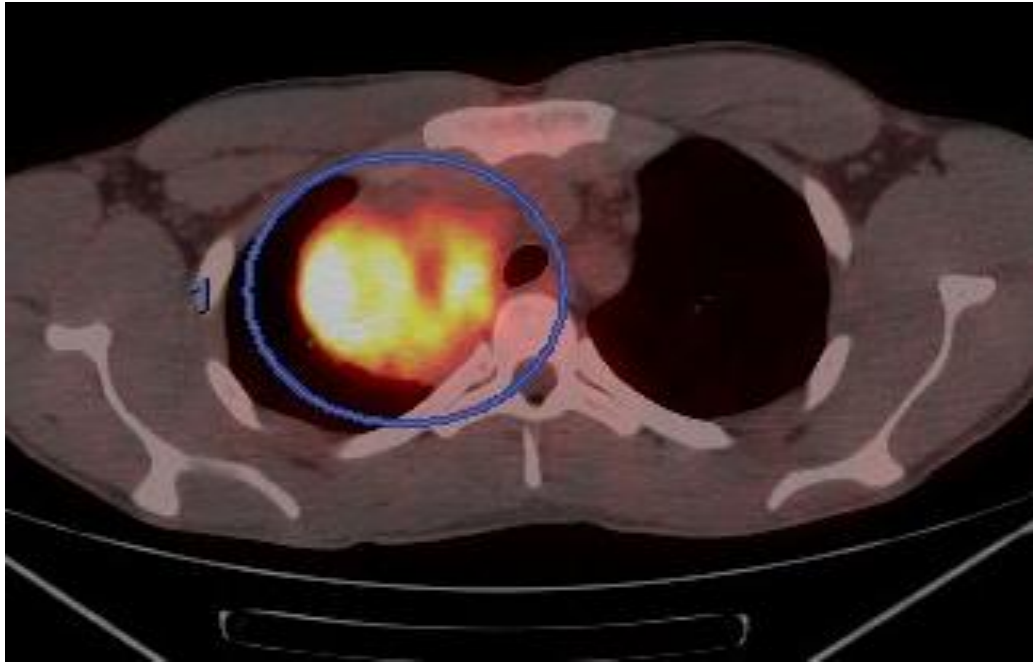


Рисунок 27 — ПМВКЛ, 2 ст. а) ПЭТ/КТ с ФДГ; б) ДВ МРТ. Опухолевый конгломерат средостения.

У пациентов со 2 стадией болезни выявлено 3 несовпадения, два из которых являются ложноположительными результатами, один — ложноотрицательным. Ложноотрицательным результатом отсутствие визуализации вовлеченного в процесс лимфоузла области ворот печени, который четко прослеживался на ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и был метаболически активен. Среди ложноположительных результатов первый — у пациента с ДВКЛ подозрение на вовлечение в процесс желудка в виде нечетко прослеживаемого участка визуального утолщения стенок с повышенным сигналом, которые в свою очередь при сравнении с ПЭТ/КТ были метаболически неактивны и без наличия утолщения. Второй ложноположительный результат — по результатам ДВ МРТ у пациента с ФЛ наличие четко прослеживаемого повышенного сигнала от вещества кости в позвоночнике, преимущественно в области грудного отдела позвоночника, который мог соответствовать выявленному поражению костного мозга. При сравнении с данными ДВ МРТ, по ПЭТ/КТ у данного пациента структурных или бесструктурных метаболически активных изменений в этой области не выявлено (рисунок 28).



Рисунок 28 — ФЛ, 1-2 цитологического типа, I ст. с поражением ЛБП, ЛМТ. Повышенный сигнал от грудных позвонков без наличия гиперметаболизма РФЛП по результатам ПЭТ/КТ с ФДГ.

При последующем проведении биопсии костного мозга у данного пациента не было подтверждено наличие вовлечения в процесс костного мозга. По другим областям исследования не было выявлено расхождений.

При первичной оценке распространенности процесса у пациентов с 3 стадией заболевания (n=11) по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 6 (54,5%) больных, внутригрудных лимфоузлов у 7 (63,6%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 5 (45,4%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 9 (81,8%) больных, лимфоузлы малого таза у 9 (81,8%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы у 7 (63,6%) пациентов, экстранодальное поражение выше диафрагмы у 2 (18,1%) больных, экстранодальное поражение ниже диафрагмы у 1 (9,1%) человека, поражение селезенки у 4 (36,3%) пациентов, поражение костного мозга не выявлено.

По результатам проведения ДВ МРТ получены результаты: поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 6 (54,5%) больных, внутригрудных лимфоузлов у 7 (63,6%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 5 (45,4%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 9 (81,8%) больных, лимфоузлы малого таза у 9 (81,8%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы у 7 (63,6%) пациентов, экстранодальное поражение выше диафрагмы у 2 (18,1%) больных, экстранодальное поражение ниже диафрагмы у 1 (9,1%) человека, поражение селезенки у 4 (36,3%) пациентов, поражение костного мозга не выявлено (рисунок 29).



Рисунок 29 — ТКЛ, 3 ст. с поражением ПЛНД.

Среди пациентов с 3 стадией болезни по полученным результатам проведенных исследования зафиксированы также 3 случая разногласия — один ложноположительный и два ложноотрицательных. Ложноположительным результатом является наличие диффузного повышенного сигнала в визуально утолщенных стенках желудка, который мог соответствовать вовлечению в процесс, но, как и в случае у пациента со 2 стадией болезни с ДВКЛ, это не было подтверждено. Одним из ложноотрицательных результатов является наличие у пациентки с ФЛ околочревных метаболически активных лимфоузлов, которые четко не визуализируются на изображениях ДВ МРТ (рисунок 30).

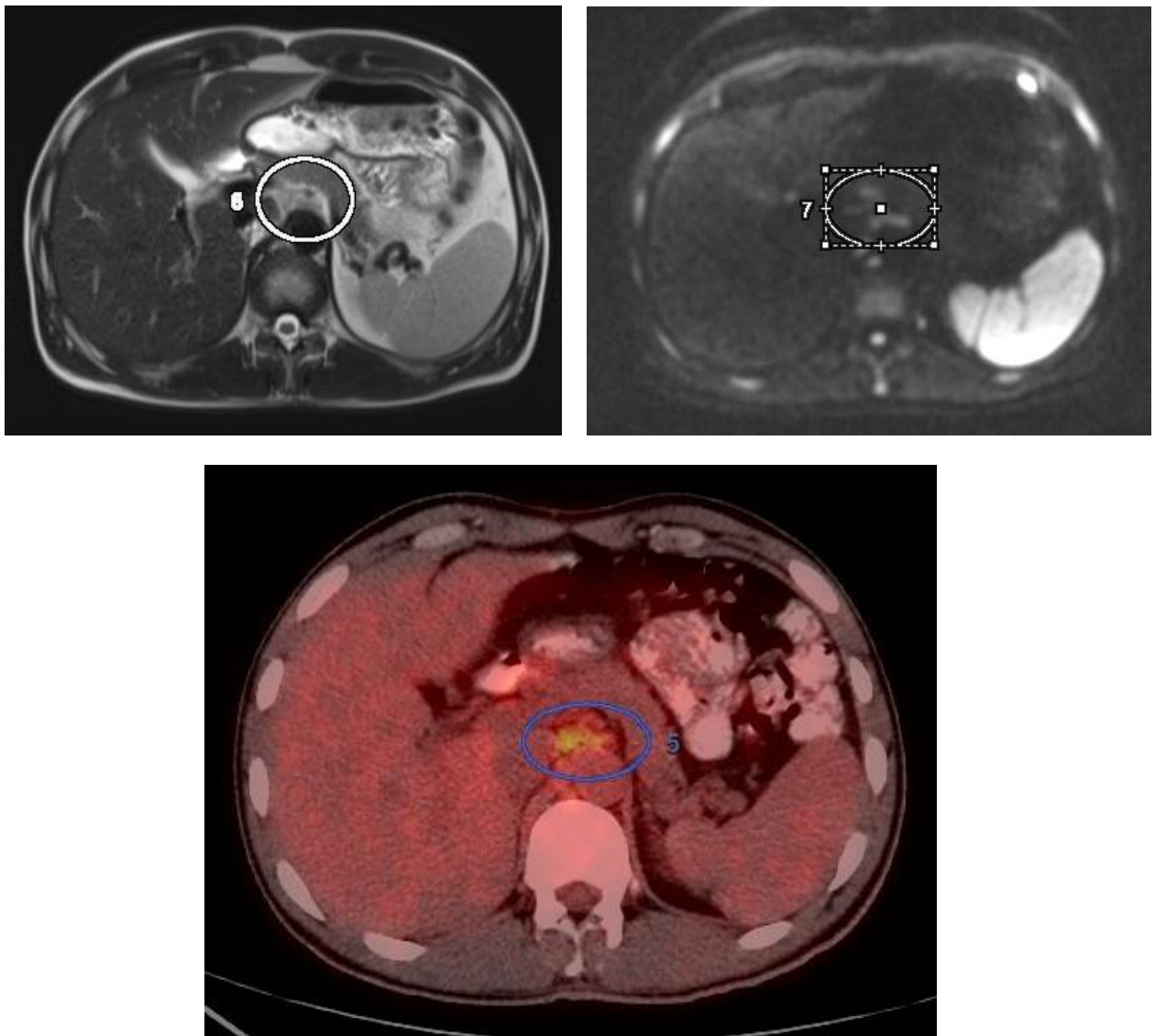


Рисунок 30 — ФЛ, 3 ст. с поражением околочревных лимфоузлов. Отсутствие повышенного сигнала на ДВИ от пораженных околочревных лимфоузлов.

Вторым ложноотрицательным результатом является отсутствие повышенного сигнала в очаговых образованиях селезенки, которым соответствует гиперметаболизм РФЛП по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (рисунок 31).

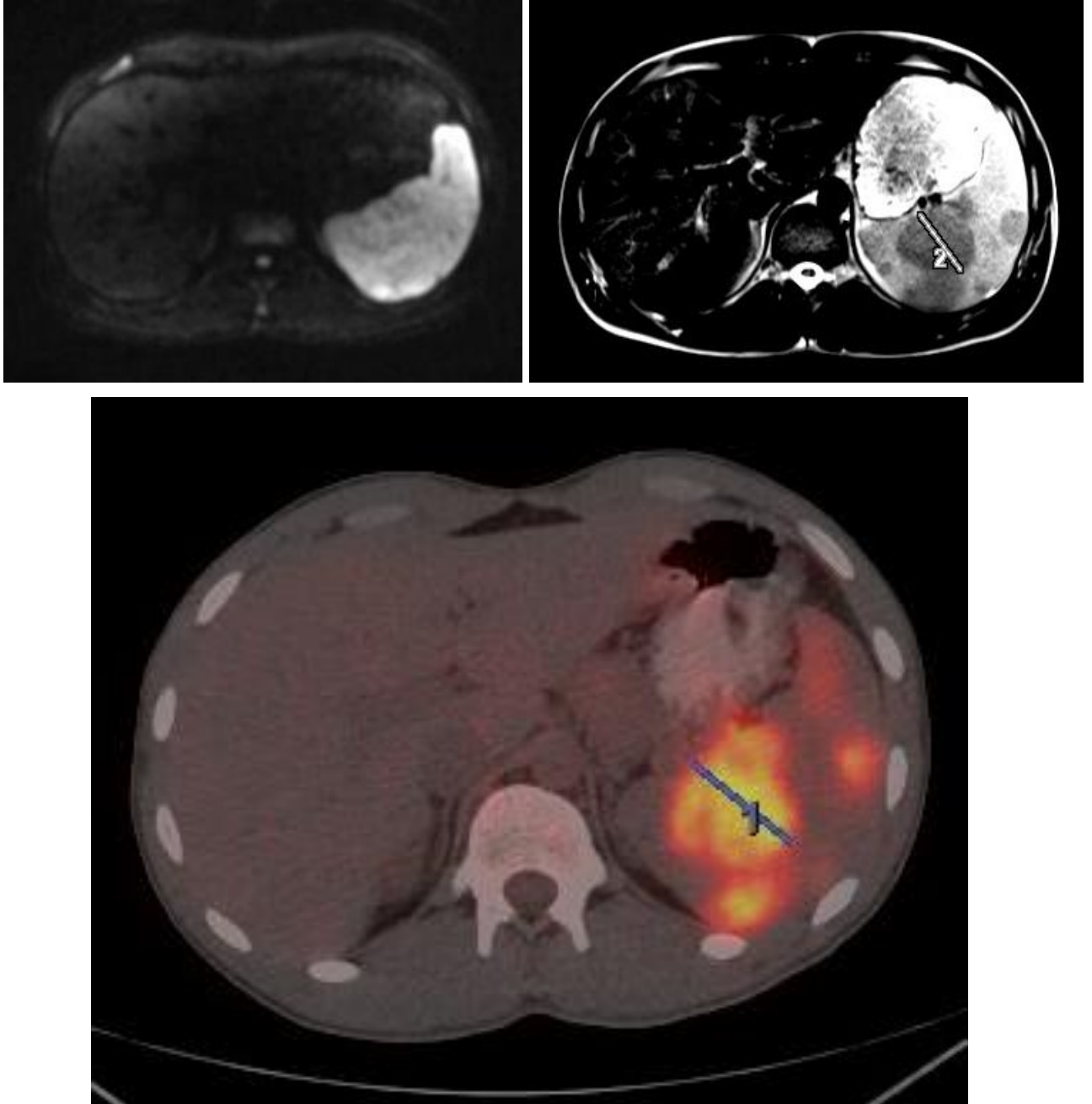


Рисунок 31 — ЛХ, 3 ст. с поражением селезенки. Отсутствие повышенного сигнала от патологических очагов в селезенке.

При первичной оценке распространенности процесса у пациентов с 4 стадией заболевания (n=10) по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 6 (60%) больных,

внутригрудных лимфоузлов у 8 (80%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 5 (50%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 9 (90%) больных, лимфоузлы малого таза у 8 (80%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы у 4 (40%) пациентов, экстранодальное поражение выше диафрагмы у 7 (70%) больных, экстранодальное поражение ниже диафрагмы у 7 (70%) больных, поражение селезенки у 3 (30%) пациентов, костного мозга у 6 (60%) человек.

По результатам проведения ДВ МРТ получены результаты: поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 6 (60%) больных, внутригрудных лимфоузлов у 8 (80%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 5 (50%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 9 (90%) больных, лимфоузлы малого таза у 8 (80%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы у 4 (40%) пациентов, экстранодальное поражение выше диафрагмы у 7 (70%) больных, экстранодальное поражение ниже диафрагмы у 7 (70%) больных, поражение селезенки у 3 (30%) пациентов, костного мозга у 5 (50%) человек (рисунок 32, рисунок 33).

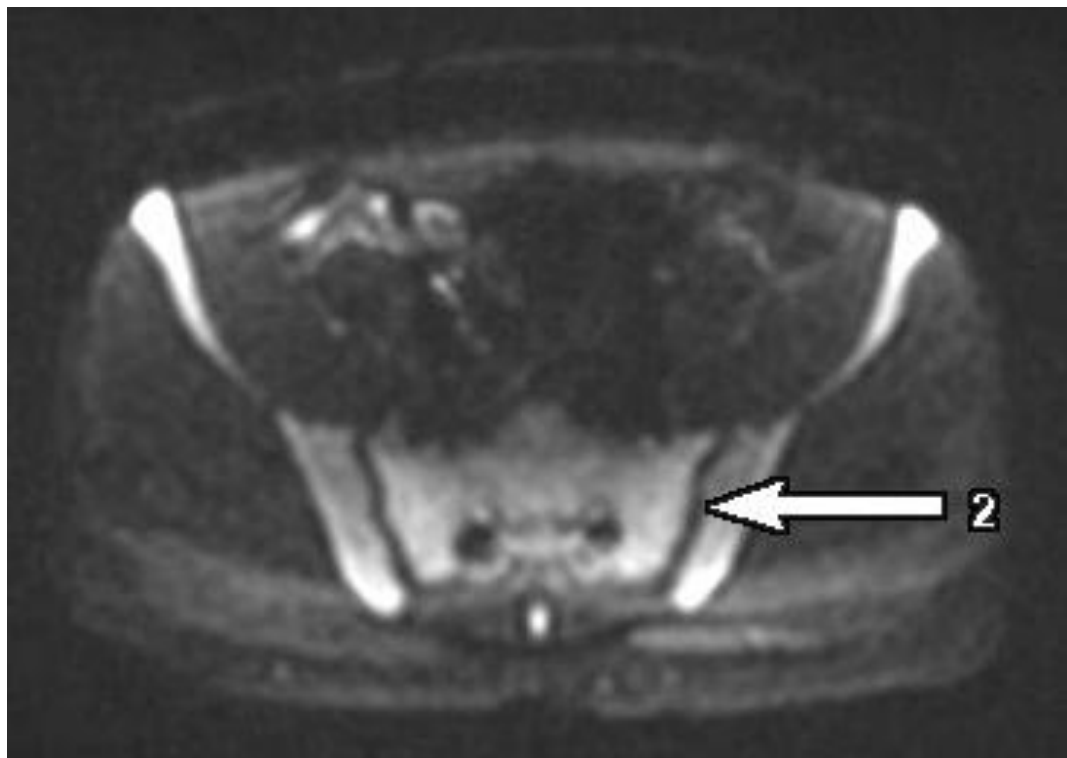
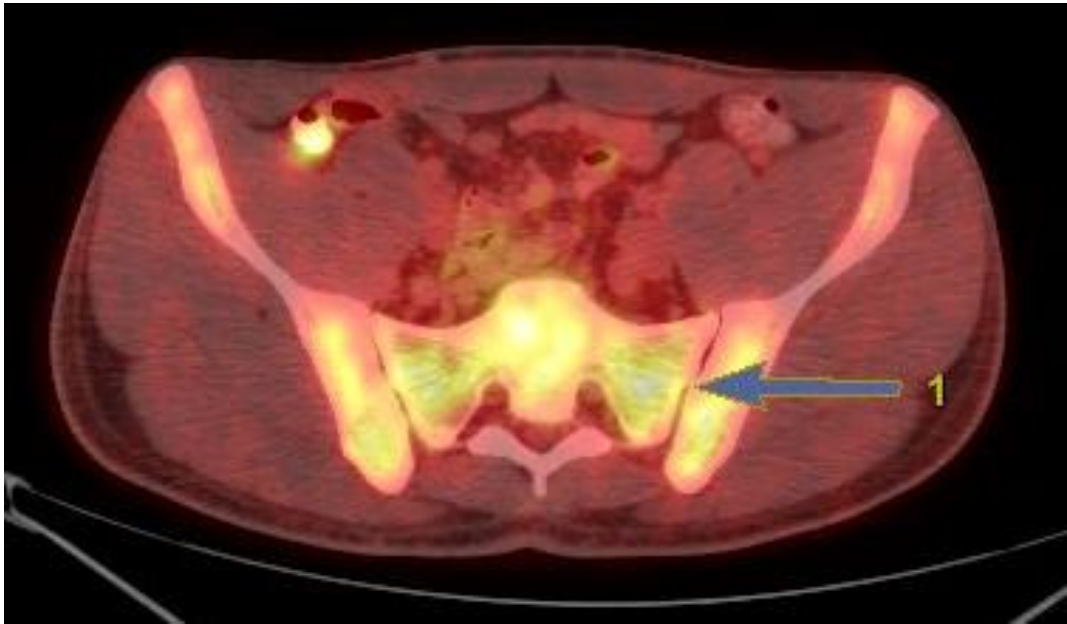


Рисунок 32 — ЛХ, 4 ст. с поражением костного мозга.

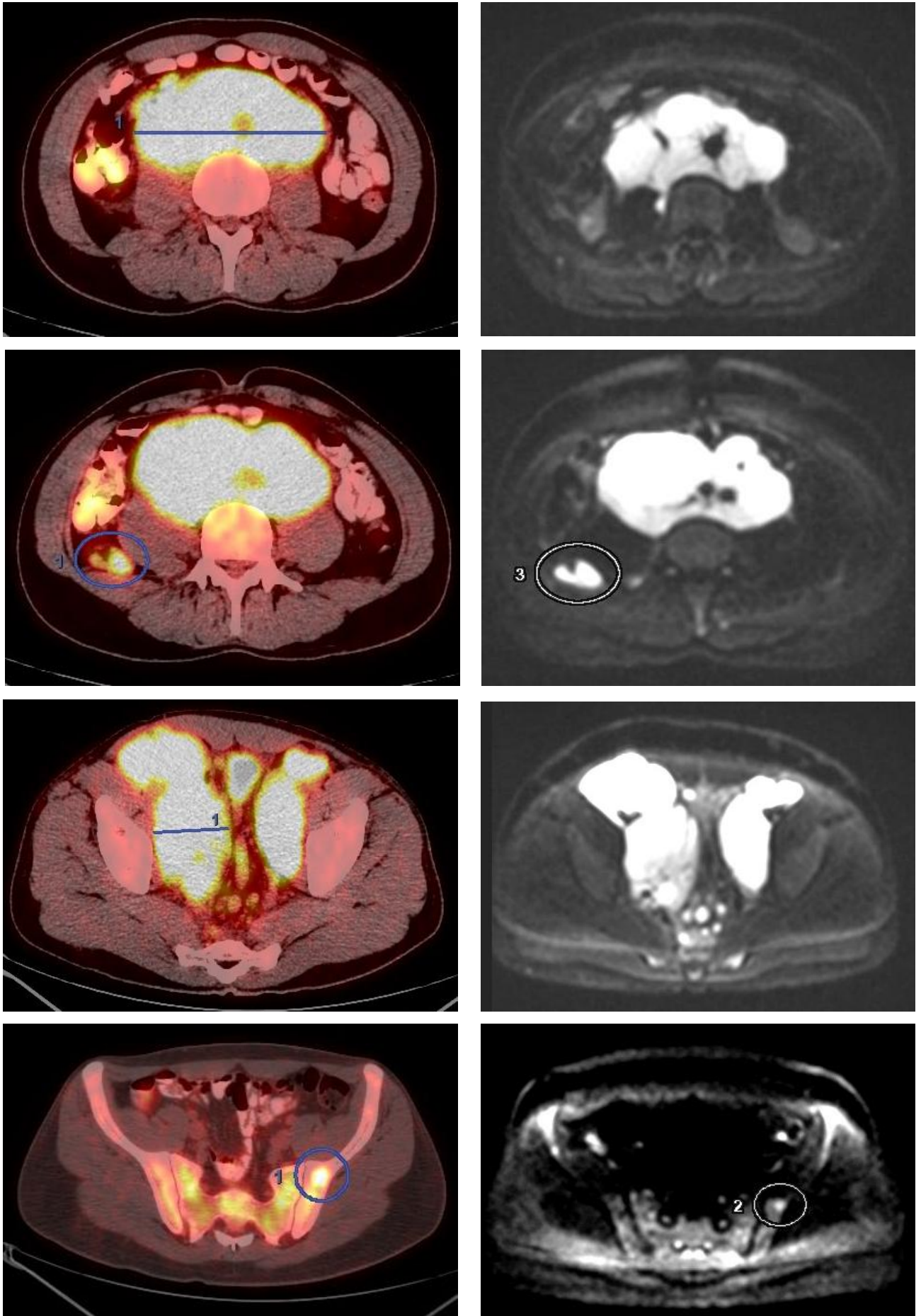


Рисунок 33 — ДВКЛ, 4 ст. с поражением ЛБП, ЛМТ, ПЛНД, ЭНПНД, ПКМ

Сравнивая результаты ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, отмечено, у пациентов с 4 стадией болезни полученные результаты оценки распространенности болезни совпадают в большей степени по сравнению с пациентами со 2 и 3 стадиями за счет распространенности процесса и в меньшей мере по сравнению с 1 стадией, при этом в ходе анализа выявлен единственный ложноположительный отрицательный результат у пациента с ЛМЗ в виде отсутствия явного визуализируемого вовлечения костного мозга, которое четко прослеживалось при использовании ДВ МРТ и не визуализировалось при ПЭТ/КТ и не было подтверждено при биопсии (рисунок 34), что было расценено как инверсия костного мозга.

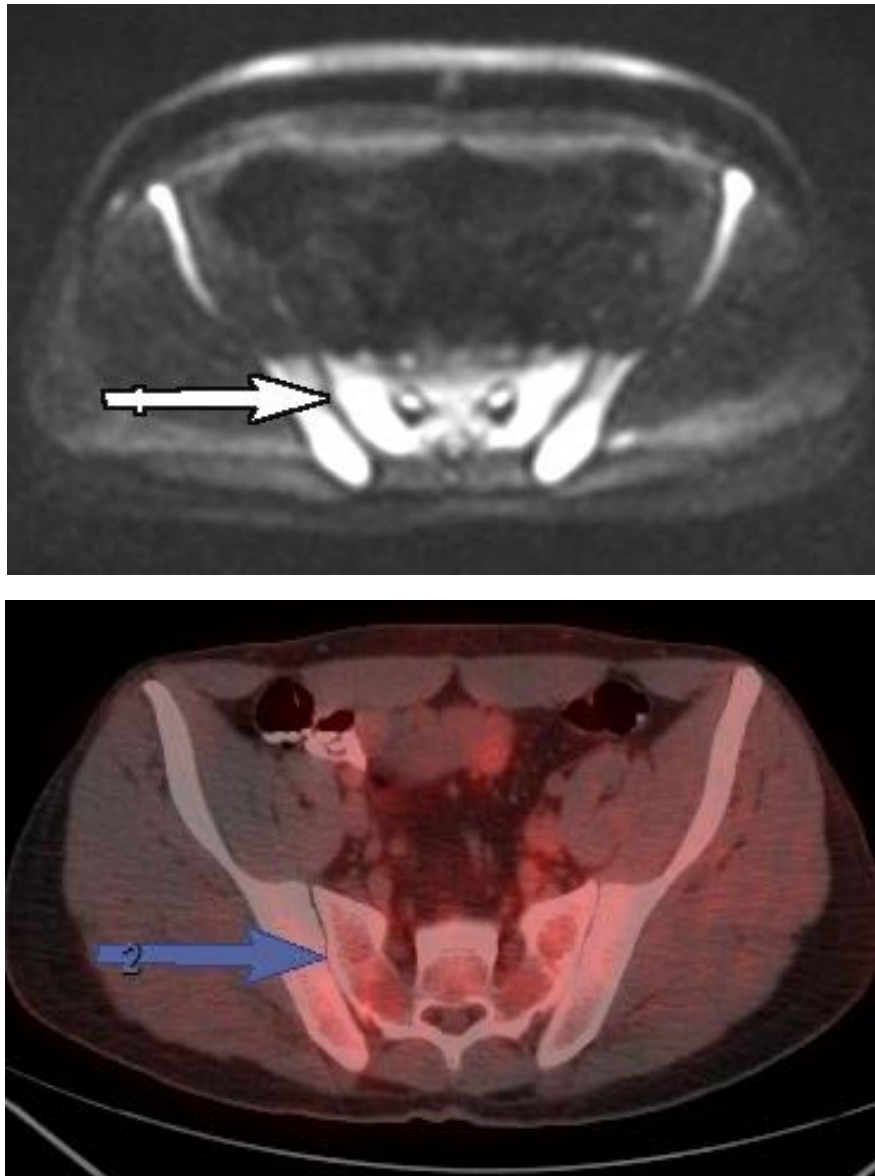


Рисунок 34 — ЛХ, 4 ст. Повышенный сигнал на изображениях ДВ МРТ как возможное поражение костного мозга без подтверждения на ПЭТ/КТ.

Для подробной оценки диагностической точности метода были рассчитаны следующие параметры: чувствительность теста с целью выявления пациентов с заболеванием, которые имеют положительный результат теста, специфичность теста с целью выявления пациентов с заболеванием без заболевания, которые имеют отрицательный результат теста, диагностическая точность, которая показывает, какая доля всех проведенных тестов дала верный результат, положительная прогностическая ценность, которая показывает, какая доля больных с положительным результатом теста действительно имеет заболевание, отрицательная прогностическая ценность с целью выявления пациентов с отрицательным результатом теста, которые действительно не имеют заболевания, положительное отношение правдоподобия — во сколько раз больше вероятность получить положительный результат при наличии заболевания, чем при его отсутствии, отрицательное отношение правдоподобия — во сколько раз больше вероятность получить отрицательный результат при отсутствии заболевания, чем при его наличии, а также площадь ROC-кривой (рисунок 35, таблица 35).

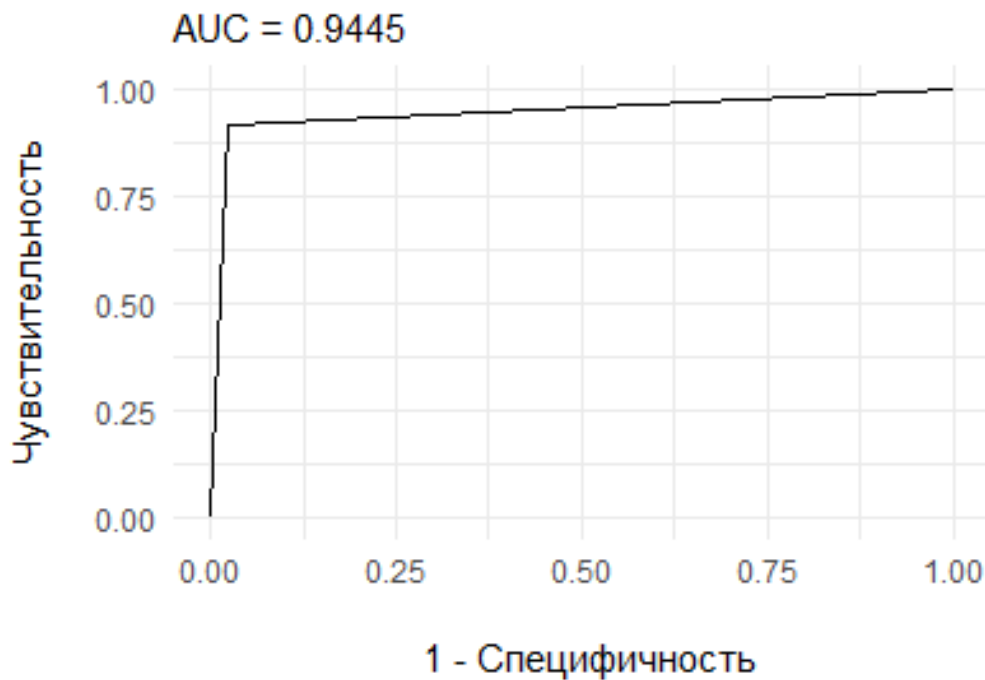


Рисунок 35 — Построение ROC-кривой при анализе оценки диагностической точности метода ДВ МРТ до лечения.

Таблица 35 — Вычисление параметров для определения диагностической точности метода ДВ МРТ.

ПАРАМЕТРЫ	ЧИСЛО НАБЛЮДЕНИЙ (АБС. %)
Истинноположительные	51 (27,9%)
Ложноположительные	4 (3%)
Истинноотрицательные	23 (66,4%)
Ложноотрицательные	3 (2,7%)
ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО	81

При последующей оценке чувствительность составляет 94,4%, специфичность — 85,1%, положительная прогностическая ценность — 92,6%, отрицательная прогностическая ценность — 88,5%, положительное отношение правдоподобия — 6,1, отрицательное отношение правдоподобия — 0,066. Площадь ROC-кривой составила 0,9445.

Полученные данные, несомненно, свидетельствуют о диагностической эффективности метода ДВ МРТ в первичной оценке распространенности заболевания у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, однако параллельно с этим получены данные, свидетельствующие о несостоятельности использования значений ИКД как самостоятельного критерия объективного поражения лимфоузлов, но при этом возможности использование его как дополнительного фактора при оценке распространенности заболевания; о несостоятельности использования значений ИКД при дифференциальной диагностике стадии заболевания при использовании ДВ МРТ; о нецелесообразности использования значений ИКД в дифференциальной диагностике типов лимфопролиферативных заболеваний.

Кроме того, выявлены случаи, подтверждающие, к сожалению, ограничение диагностических возможностей метода при оценке групп лимфоузлов, располагающихся рядом с областью сердца, или при оценке объективного вовлечения костного мозга в патологический процесс, что в свою очередь может повлиять на первичное стадирование процесса и, следовательно, на выбор режима терапии, что напрямую влияет на исход заболевания.

Исходя из анализа можно сделать вывод, что метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является наилучшим для выявления опухолевого поражения у пациентов с лимфомами, в то же время метод ДВ МРТ может использоваться для оценки распространенности заболевания при отсутствии возможности использования ПЭТ/КТ с ФДГ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент К., 20 лет. Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз второго типа, IV А стадия с поражением легких, лимфоузлов средостения, шейных, надключичных, ворот печени. МПИ 4. В мае 2023 г. отметил увеличение лимфоузла шеи слева. Обратился за медпомощью. По данным КТ-исследования органов грудной клетки легкие выявлены очаги в легких и увеличенные лимфоузлы средостения. Госпитализирован в ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, где выполнено исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с целью оценки распространенности болезни, по результатам которого выявлены увеличенные метаболически активные шейные, внутригрудные, абдоминальные лимфоузлы, метаболически активные очаги в легких.

После ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ до начала лечения пациенту проведена ДВ МРТ с целью сравнительной оценки распространенности (рисунок 36, рисунок 37).

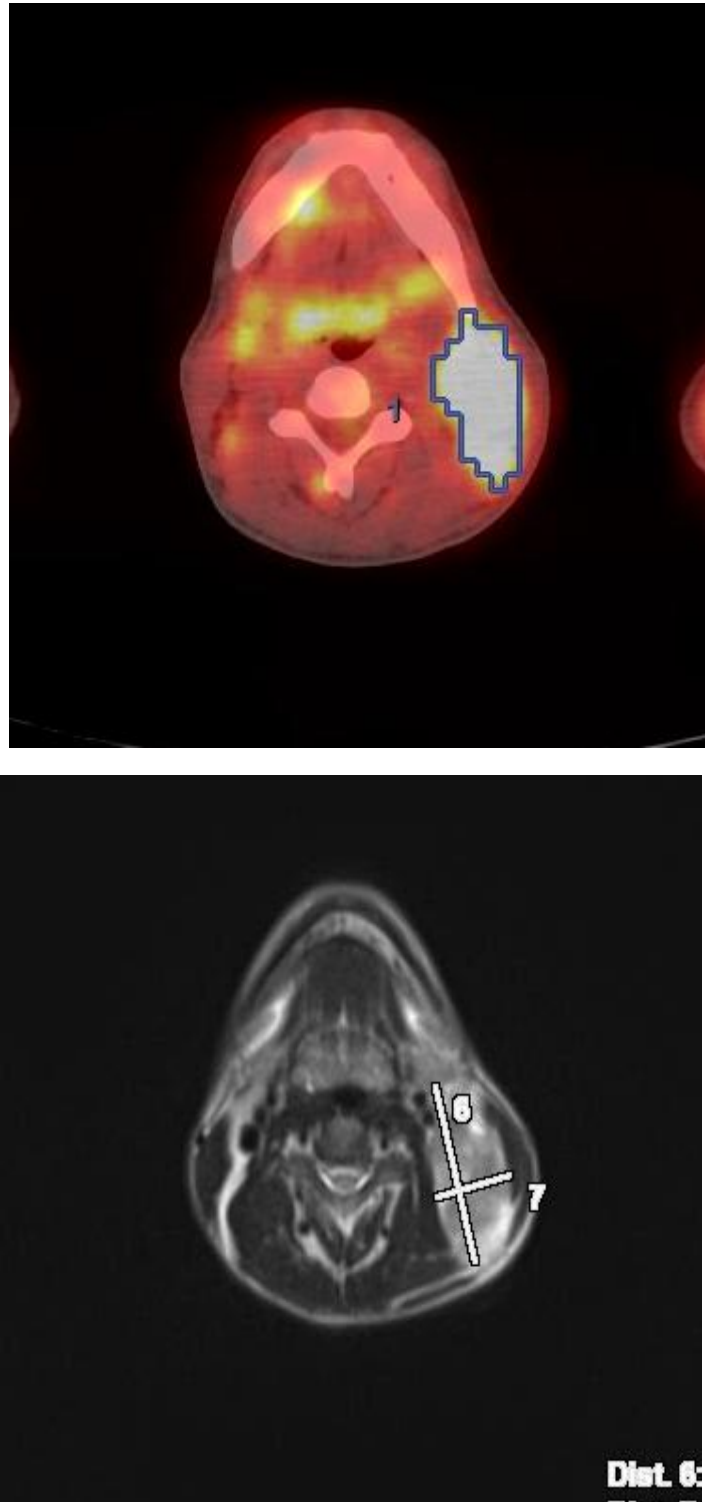


Рисунок 36 — Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз второго типа, IV A стадия с поражением легких, лимфоузлов средостения, шейных, надключичных, ворот печени. МПИ 4. Конгломерат шейных лимфоузлов слева. а) ПЭТ/КТ с ФДГ; б) ДВ МРТ.

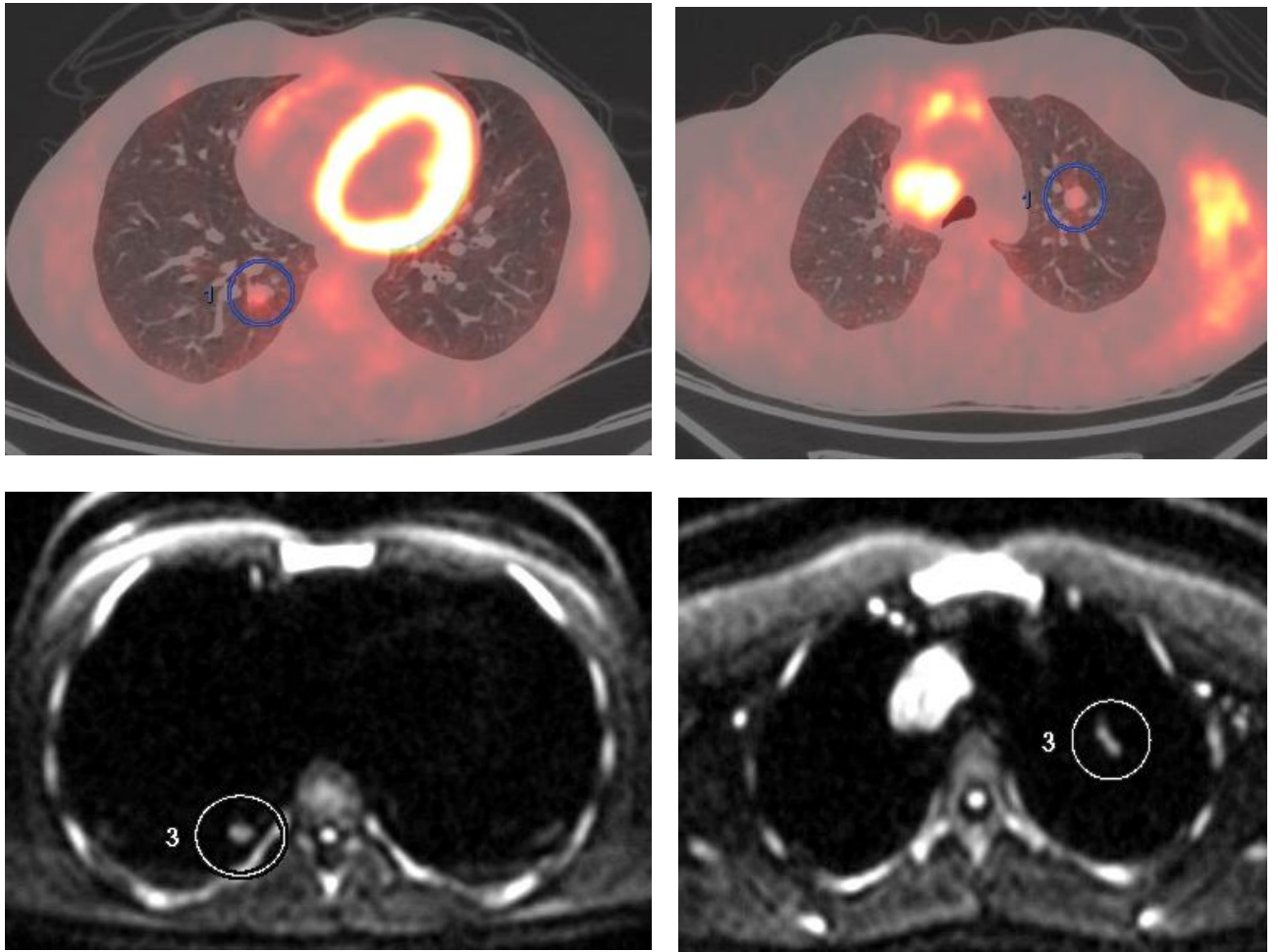


Рисунок 37 — Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз второго типа, IV А стадия с поражением легких, лимфоузлов средостения, шейных, надключичных, ворот печени. МПИ 4. Очаги в нижней доле правого легкого и в верхней доле левого легкого – проявление основного заболевания.

При сравнительной оценке метода ДВ МРТ у данного пациента выявлено 100% совпадение в стадировании заболевания. Все патологические очаги, выявленные при ПЭТ/КТ с ФДГ, отчетливо визуализируются на изображениях ДВ МРТ. Несмотря на описанные случаи ложноотрицательных результатов у пациентов с экстранодальным поражением легких, поскольку зачастую объективная оценка таких очагов поражения затруднена из-за малых размеров, артефактов от сердечных сокращений и движений диафрагмы, у данного больного все патологические очаги прослеживаются четко на всех последовательностях. Также при оценке ДВ МРТ у данного больного визуализируется повышенный сигнал на ДВИ от костных структур и мелких

аксиллярных лимфоузлов, который является проявлением так называемой анизотропной, или физиологической, диффузии, о которой необходимо помнить при анализе исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка Л., 47лет. Лимфома мантийной зоны. Выполнено ПЭТ/КТ с ФДГ, по результатам которой выявлено вовлечение в процесс паракардиальных лимфоузлов, на изображениях ПЭТ/КТ четко прослеживается лимфоузел справа, но за счет свободного дыхания во время исследования визуально очаговый гиперметаболизм РФЛП от лимфоузла смещен книзу и визуализируется на уровне левой доли печени, что может быть ошибочно воспринято как поражение печени (рисунок 38).

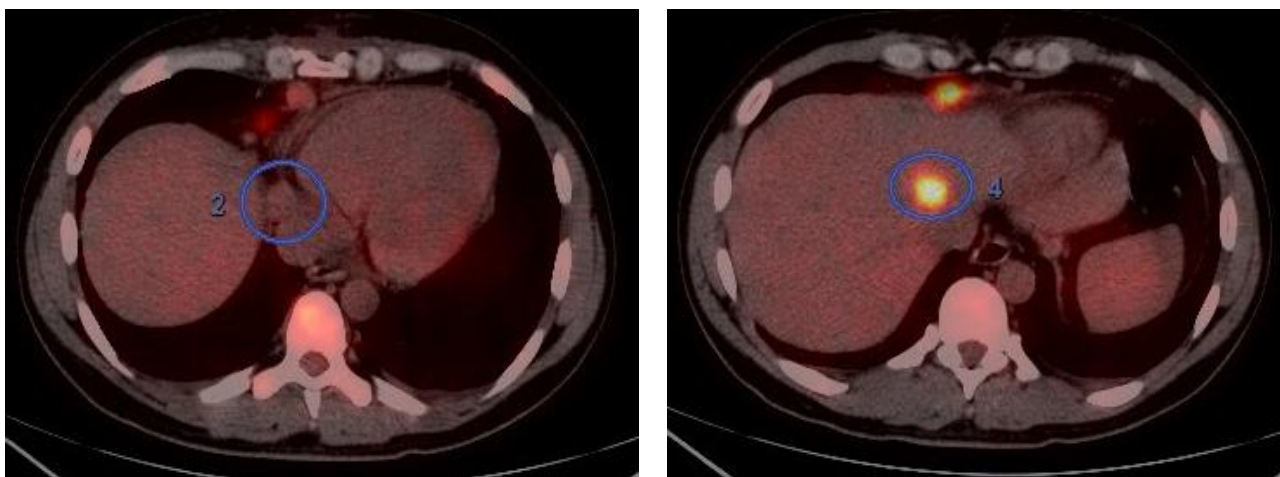


Рисунок 38 — ЛМЗ 2 ст. Паракардиальный лимфоузел справа с повышенным метаболизмом РФЛП.

При проведении ДВ МРТ у пациентки не было обнаружено признаков вовлечения в процесс описанного лимфоузла — за счет свободного дыхания и сердечного ритма, патологический лимфоузел не дифференцировался от сердца и не имел повышенного МР-сигнала, за счет чего был пропущен при анализе исследования (рисунок 39).

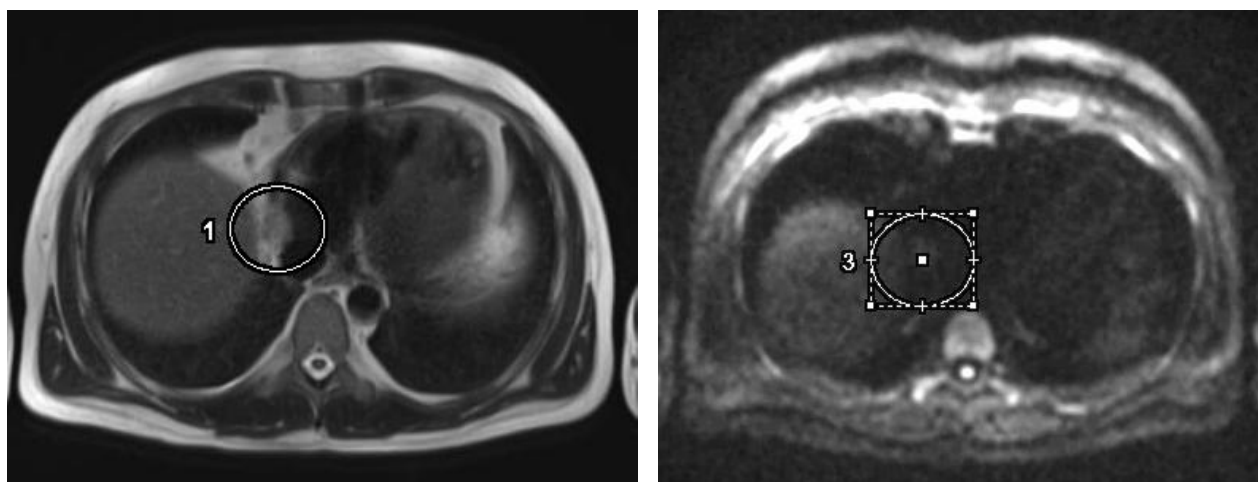


Рисунок 39 — Отсутствие четкой дифференцировки и изменения МР-сигнала от пораженного паракардиального лимфоузла — ложноотрицательный результат.

4.2 ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Во вторую часть исследования вошли: часть пациентов из первой части после проведенной терапии (n=69), а также больные с уже ранее подтвержденной ремиссией или прогрессированием болезни (n=54).

Все исследования проведены на 1,5 Тс МР-томографе «Magnetom Aera» фирмы Siemens. Протокол исследования ДВ МРТ включает в себя 4 последовательности: T1, T2, T2stir, ДВИ. Каждая из последовательностей полностью захватывает всю область сканирования. Область сканирования — от теменных костей до верхней трети бедра. Область сканирования поделена на 6 участков: 1) головной мозг, область лицевого скелета; 2) шея, верхние отделы грудной клетки; 3) средние и нижние отделы грудной клетки, верхние отделы брюшной полости; 4) средние и нижние отделы брюшной полости; 5) малый таз; 6) верхние отделы нижних конечностей. При анализе данных исследований проявлениями болезни считались лимфоузлы, размеры которых превышали 10 мм по короткой оси или объемные участки (фокусы) размером 10 мм и более, с измененным МР-сигналом по всем последовательностям, с ограничением диффузии без наличия или подтверждения убедительных признаков доброкачественного генеза. Очаги измененного сигнала в областях

травматических изменений костей и/или проявлений дегенеративных процессов и заболеваний, исключались из работы.

Для обработки исследований и последующей оценки полученных результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ применялась рабочая радиологическая станция врача фирмы Siemens «Singo.Via» с установленным программным обеспечением. ДВ МРТ проводилась перед началом лечения в период от 1 до 10 дней после проведения ПЭТ/КТ с ФДГ. Для оценки диагностической точности метода ДВ МРТ очаги поражения были разделены на 10 областей — лимфоузлы головы и шеи (ЛГШ), внутригрудные лимфоузлы (ВГЛУ), периферические лимфоузлы выше диафрагмы (ПЛВД), лимфоузлы брюшной полости (ЛБП), лимфоузлы малого таза (ЛМТ) периферические лимфоузлы ниже диафрагмы (ПЛНД), поражение селезенки (пС), экстранодальное поражение выше диафрагмы (ЭПВД), экстранодальное поражение ниже диафрагмы (ЭПНД), поражение костного мозга (пКМ). По типам лимфом разделены: диффузная В-клеточная лимфома — 39 человек, лимфома Ходжкина — 27 больных; фолликулярная лимфома — 28 пациента, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома — 8 пациентов, лимфома мантийной зоны — 12 больных, Т-клеточная лимфома — 9 пациентов (таблица 36).

Таблица 36 — Распределение пациентов по типам лимфом во второй части.

ТИП ЛИМФОМЫ	АБС. (%)
ДВКЛ	39 (31%)
ЛХ	27 (20,3%)
ФЛ	28 (21,3%)
ПМВКЛ	8 (7,7%)
ТКЛ	9 (8,7%)
ЛМЗ	12 (10,6%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	123

Все пациенты, включенные во вторую часть, получали терапию. Среди них: R-СНОР — 32 пациентов с ДВКЛ, 20 больных с ФЛ, 8 пациента с

ПМВКЛ, АВVD — 20 человек с ЛХ, ВЕАСОРР ес. — у 7 пациентов с ЛХ, R-CHOP (RB) — у 7 больных с ФЛ, DA-R-EPOCH — у 9 человек с ПМВКЛ. Поддерживающая терапия ритуксимабом использована для 25 пациентов с ФЛ. R-DHAP — у 8 пациентов с ЛМЗ, у 6 больных с ДВКЛ, у 8 человек с ТКЛ, у 2 из которых с использованием брентуксимаба; GEMOX — у 4 пациентов с ЛМЗ, у 3 пациентов с ДВКЛ; R-BAC — у 4 пациента с ЛМЗ; R-ICE — у 5 больных с ДВКЛ и у 2 с ЛХ; ВЕАСОРР ес. — у 3 человек с ЛХ, АВVD — у 1 больного с ЛХ; у 2 пациентов с ЛХ — ниволумаб (таблица 37).

Таблица 37 — Распределение пациентов по проведенной терапии.

РЕЖИМ ТЕРАПИИ	АБС. (%)
<i>R-CHOP</i> (ДВКЛ + ФЛ+ПМВКЛ)	48 (46,6%)
<i>ВЕАСОРР ес.</i> (ЛХ)	13 (12,6%)
<i>АВVD</i> (ЛХ)	15 (14,5%)
<i>R-CHOP (RB)</i> (ФЛ)	9 (8,7%)
<i>DA-R-EPOCH</i> (ПМВКЛ)	9 (8,7%)
ПОДДЕРЖКА РИТУКСИМАБОМ (ФЛ)	22 (21,3%)
<i>R-DHAP</i> (ЛМЗ+ДВКЛ+ТКЛ)	9 (8,7%)
<i>R-ICE</i> (ДВКЛ+ЛХ)	7 (6,7%)
<i>НИВОЛУМАБ</i> (ЛХ)	2 (1,9%)
ПОДДЕРЖКА БРЕНТУКСИМАБОМ (ТКЛ)	2 (1,9%)
<i>GEMOX</i> (ЛМЗ+ДВКЛ)	6 (5,8%)
<i>R-BAC</i> (ЛМЗ)	2 (1,9%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	123

Все результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ пациентов второй части исследования были оценены по 5-балльной ПЭТ-шкале. Поскольку 1 и 2 балла соответствуют ремиссии заболевания, 4 и 5 баллов соответствуют

прогрессированию заболеванию, а 3 балла требуют наблюдения и более детальной оценки, больные разделены в три группы соответственно (таблица 38).

Таблица 38 — Распределение пациентов по 5-балльной ПЭТ-шкале после проведенного лечения.

ПЭТ-ШКАЛА	АБС. (%)
1 и 2 балла по ПЭТ-шкале	59 (62,6%)
3 балла по ПЭТ-шкале	41 (18,6%)
4 и 5 баллов по ПЭТ-шкале	23 (18,8%)
ОБЩ.КОЛ-ВО	123

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДВ-МРТ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.

1 И 2 БАЛЛА ПО ПЭТ-ШКАЛЕ

Среди пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале выявлены: 17 человек с ДВКЛ (28,8%), 11 больных с ЛХ (18,6%), 4 с ПМВКЛ (6,8%), 6 пациентов с ЛМЗ (10,17%), 9 больных с ТКЛ (15,3%), 12 человек с ФЛ (20,34%). Резидуальная ткань выявлена у 41 пациента, среди них лимфоузлы области головы и шеи (ЛГШ) выявлено у 18 (41,9%) больных, внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) у 19 (45,1%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы (ПЛВД) у 4 (12,9%) человек, лимфоузлы брюшной полости (ЛБП) у 15 (61,2%) больных, лимфоузлы малого таза (ЛМТ) у 1 (3,2%) человека, экстранодальное поражение выше диафрагмы (ЭНВД) у 2 (6,4%) больных, вовлечения периферических лимфоузлов ниже диафрагмы, экстранодальных очагов ниже диафрагмы (ЭННД), вовлечения селезенки (ВС) и вовлечения костного мозга (ВКМ) не выявлено (рисунок 40, рисунок 41).

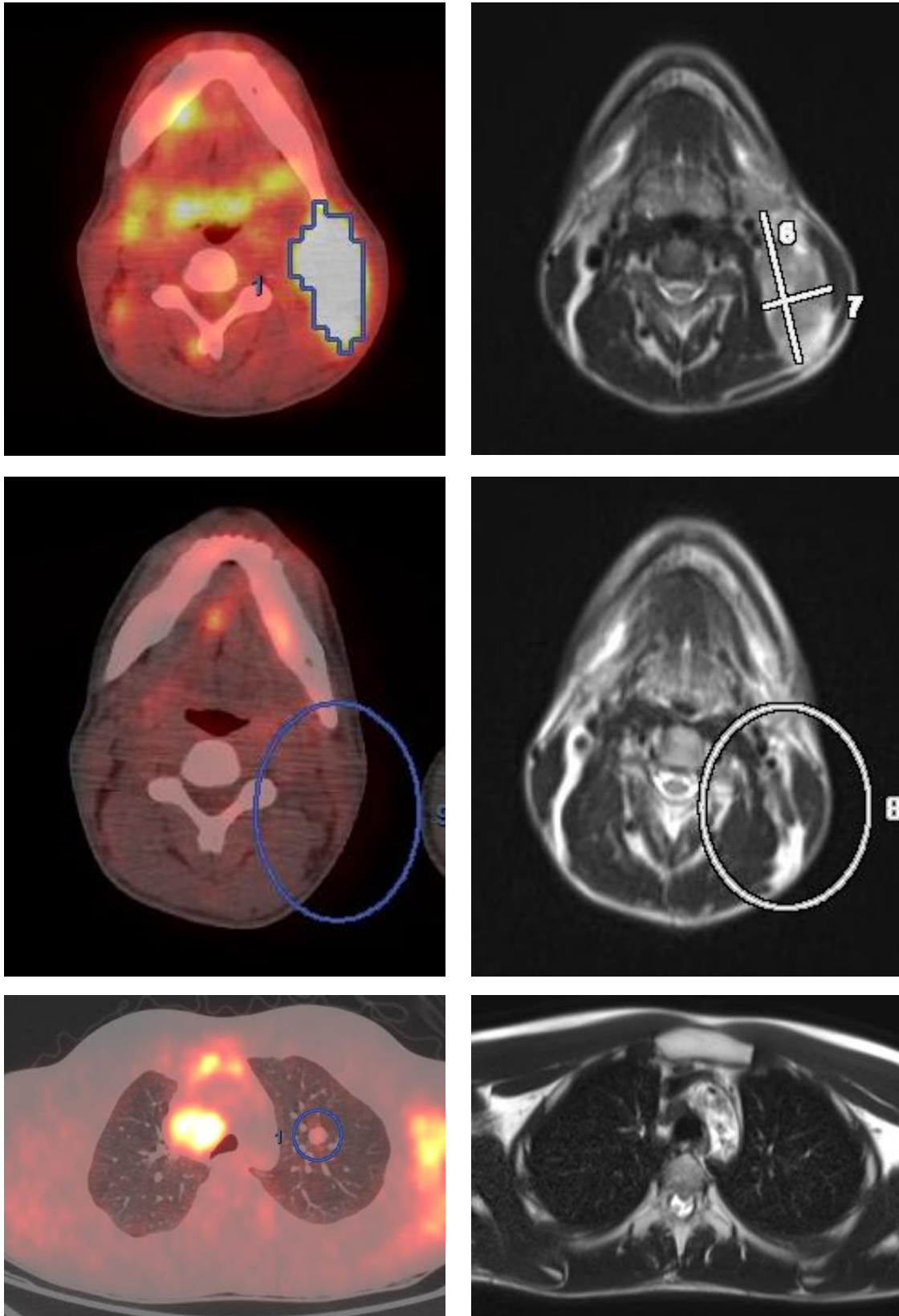


Рисунок 40 — Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз 2 типа, IV A стадия с поражением легких, лимфоузлов средостения, шейных, надключичных, ворот печени. ПХ. ВЕАСОРР esc. Регресс конгломерата шейных лимфоузлов слева, экстраодального очага в левом легком. 1 балл по ПЭТ-шкале.

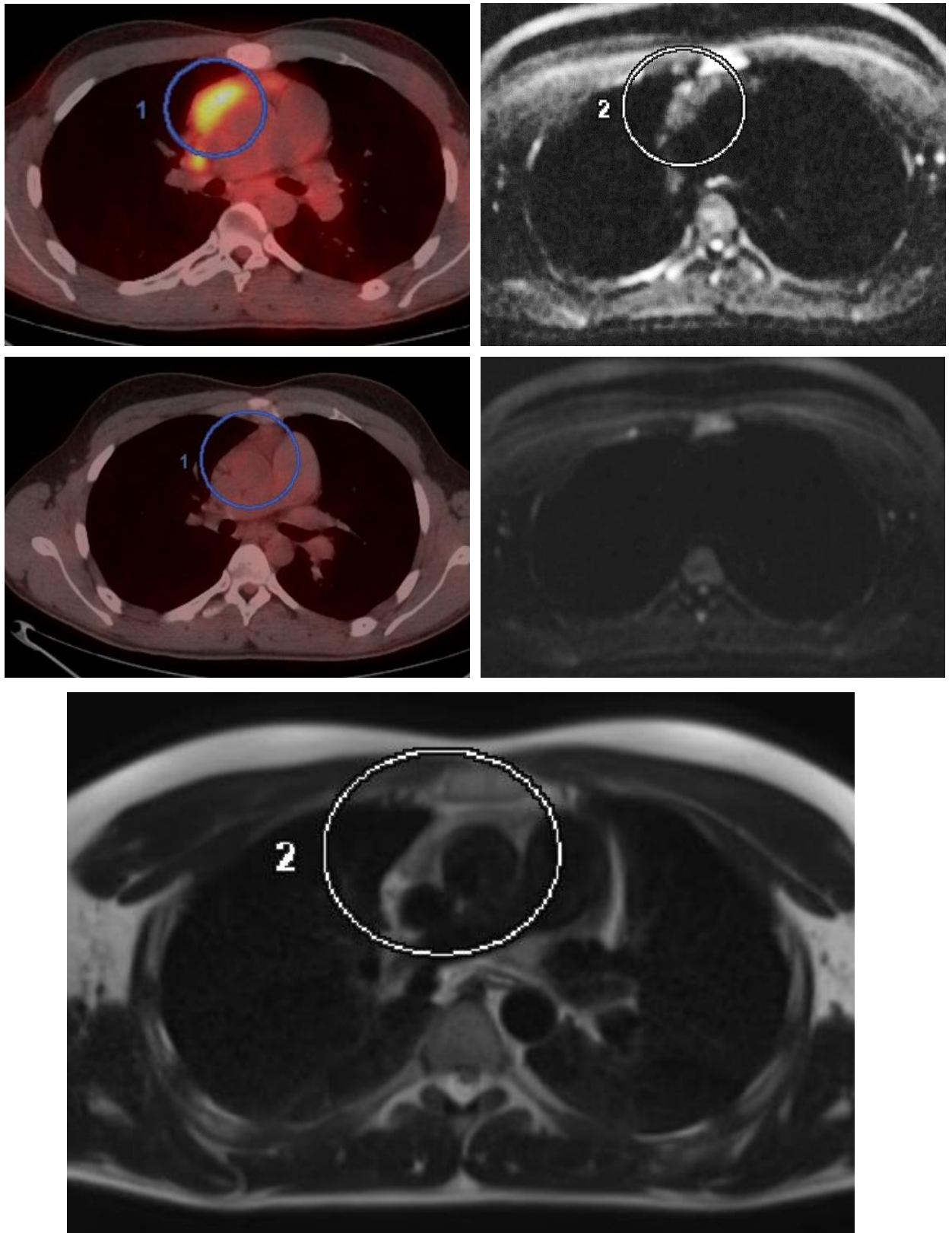


Рисунок 41 — Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз второго типа, IA стадия с поражением ВГЛУ. ХТ АВВД, 6 курсов. 2 балла по ПЭТ-шкале. Субтотальный регресс опухолевой ткани в переднем средостении.

Сравнивая результаты ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, отмечено, что у пациентов с 1 баллом по ПЭТ-шкале ($n=31$) полученные результаты совпадают на 100% , при этом в ходе анализа не было выявлено ложноположительных или ложноотрицательных результатов. У пациентов с 2 баллами по ПЭТ-шкале ($n=28$) выявлено 1 случай несовпадения, у пациента с ТКЛ, который является ложноположительным, обусловленным диффузным повышенным сигналом от тазовых костей, вероятно, за счет реактивных изменений в костном мозге, при этом гиперметаболизма РФЛП и/и или структурных изменений в костях не отмечено. Кроме того, хотелось отметить анизотропное (физиологическое) повышение сигнала на ДВИ в паховых, аксиллярных лимфоузлах, в селезенке у 26 больных, которое не является проявлением болезни или другого патологического процесса.

Далее произведено вычисление значений ИКД, по резидуальным очагам среднее значение ИКД составляет 1.628×10^{-3} мм²/с, медианное значение составляет 1.703×10^{-3} мм²/с. Имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.297). Высокие, средние и низкие значения распределены очень близко к нормальному распределению ($A=0.019$). Выявлен отрицательный эксцесс ($E=-0.899$). Значение минимума равно 0,958, максимум составляет 2.225×10^{-3} мм²/с. По размерам резидуальных очагов среднее значение составляет 39.5 мм, медианное значение составляет 38.1 мм. Разброс значений по выборке в пределах нормы (сигма=13.931). Высокие, средние и низкие значения распределены очень близко к нормальному распределению ($A=0.173$). Значения в выборке относительно среднего распределены нормально ($E=-0.312$). Минимум составляет 13 мм, максимум составляет 74 мм. По накоплению РФЛП в резидуальных очагах среднее значение составляет 2.17, медианное значение составляет 38.5. Имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.301). Выявлена правосторонняя асимметрия ($A=-0.561$) — в выборке чаще встречаются

значения выше среднего. Выявлен отрицательный эксцесс ($E=-0.713$). Значение минимума равно 1.5, максимум составляет 2.6.

Следующим шагом измерены значения ИКД в неизмененных и не вовлеченных лимфоузлах среди пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале. Среднее значение составляет 1.555×10^{-3} мм²/с, медиана 1.508×10^{-3} мм²/с. По данной шкале имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.254). Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению ($A=-0.019$). Выявлен отрицательный эксцесс ($E=-1.226$). Минимум равен 1.169×10^{-3} мм²/с, максимум составляет 2.191×10^{-3} мм²/с.

Далее проведено сравнение значений ИКД между резидуальными и неизмененными лимфоузлами с пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале с целью сравнения и возможности определения статистически значимой разницы между ними. Для сравнения параметров ИКД у резидуальных и неизмененных лимфоузлов между собой был использован критерий Т-Стьюдента для зависимых выборок. Среднее значение в группе ИКД резидуальных лимфоузлов составило $1.628 \pm 0.254 \times 10^{-3}$ мм²/с, среднее значение в группе ИКД не вовлеченных лимфоузлов 1.555 ± 0.297 , эмпирическое значение критерия (U) 1.324×10^{-3} мм²/с, уровень статистической значимости (p) 0.191. Между группами ИКД резидуальных очагов и ИКД неизмененных лимфоузлов не выявлено значимых различий.

При последующей оценке чувствительность метода ДВ МРТ у пациентов составляет 100%, специфичность — 96,77%, положительная прогностическая ценность — 96,55%, отрицательная прогностическая ценность — 100%, положительное отношение правдоподобия — 31,02, отрицательное отношение правдоподобия — 0. Площадь ROC-кривой составила 0,989.

На основании чего можно сделать несколько вывод о том, что ИКД у пациентов с 1 и 2 баллами с резидуальными очагами не отличается от неизмененных лимфоузлов, следовательно ДВ МРТ может быть применена

как диагностический метод, используемый в качестве мониторинга у данной категории пациентов после подтверждения результата на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

3 БАЛЛА ПО ПЭТ-ШКАЛЕ

Среди пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале (n=41) выявлены: 14 человек с ДВКЛ (34,1%), 8 больных с ЛХ (19,5%), 4 с ПМВКЛ (9,8%), 6 пациентов с ТКЛ (15,2%), 12 больных с ФЛ (20,3%), среди них поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 9 (21,9%) больных, внутригрудных лимфоузлов у 14 (34,1%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 3 (7,3%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 10 (24,3%) больных, лимфоузлы малого таза у 5 (12,1%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы не выявлены, экстранодальное поражение выше диафрагмы у 1 (2,4%) больного, экстранодальное поражение ниже диафрагмы не выявлено, поражение селезенки не выявлено, поражение костного мозга не выявлено.

Анализируя и сравнивая результаты ДВ МРТ в выборке (n=41) обнаружено, что по результатам ДВ МРТ поражение лимфоузлов области головы и шеи не выявлено у 2 пациентов из 11, которые были вовлечены по ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (4,8%), поражение внутригрудных лимфоузлов не выявлено у 3 пациентов из 14 (7,3%), периферические лимфоузлы выше диафрагмы вовлечены у 3 (7,3%) человек, поражение лимфоузлов брюшной полости не выявлено у 2 пациента из 10 (4,8%) больных, лимфоузлы малого таза вовлечены у 5 (12,1%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы не выявлены, экстранодальное поражение выше диафрагмы не выявлено у 1 (2,4%) больного, экстранодальное поражение ниже диафрагмы не выявлено, поражение селезенки не выявлено, поражение костного мозга не выявлено. Также хотелось отметить вовлечение ЛГШ у 2 пациентов и

вовлечение ЛБП у 1 больного (7,3), без подтверждения наличия повышенного метаболизма по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (рисунок 42).

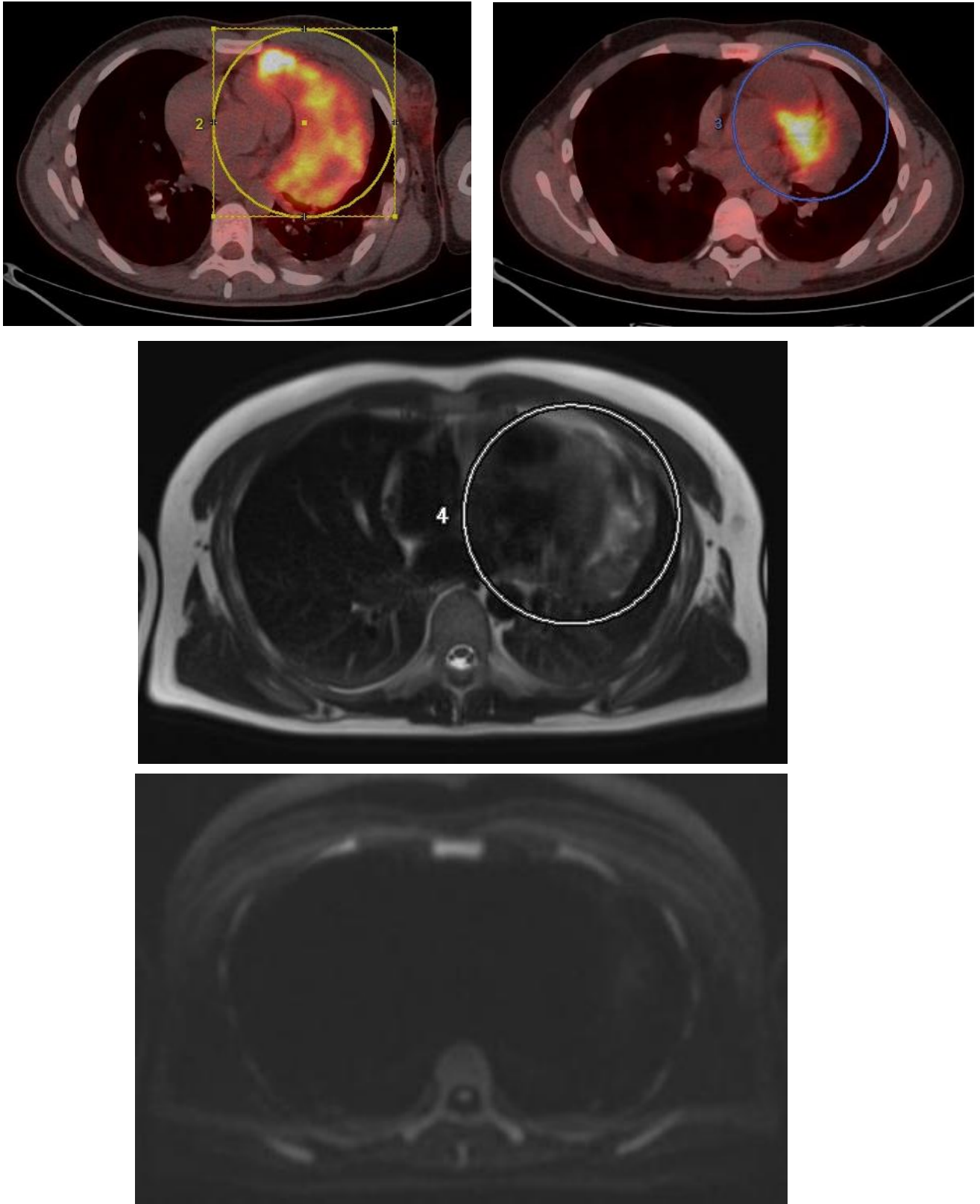


Рисунок 42 — ПМВКЛ, 2 ст. ХТ. DA-R-ЕРОСН. Уменьшение конгломерата ВГЛУ со снижением метаболизма РФЛП с отсутствием повышения сигнала на ДВИ.

Далее произведено вычисление значений ИКД у всех пациентов с пораженными и непораженными лимфоузлами. Среднее значение ИКД пораженных лимфоузлов составляет 0.962. По данной шкале имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.104). Медианное значение составляет 0.926. Выявлена левосторонняя асимметрия ($A=0.798$) — в выборке чаще встречаются значения ниже среднего. Выявлен положительный эксцесс ($E=0.527$). В выборке значения находятся преимущественного около среднего арифметического. Минимум равен 0.758, максимум равен 1.268.

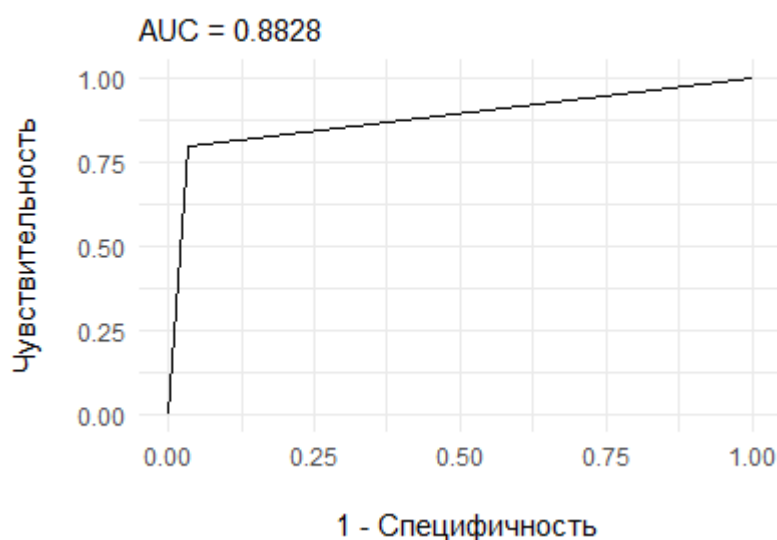
Рассчитаны среднее значение по размерам пораженных лимфоузлов, его значение 38.72 мм. Разброс значений по выборке в пределах нормы (сигма=18.623). Медианное значение составляет 34 мм. Выявлена левосторонняя асимметрия ($A=0.729$) — в выборке чаще встречаются значения ниже среднего. Значения в выборке относительно среднего распределены нормально ($E=-0.449$). Значение минимума равно 10 мм, значение максимума равно 81 мм.

Рассчитан следующий средний показатель по параметру накопления РФЛП в пораженных лимфоузлах, его значение 2.636. По данной шкале имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.608). Медиана выборки равна 2.7. Выявлена правосторонняя асимметрия ($A=-1.197$) — в выборке чаще встречаются значения выше среднего. Выявлен положительный эксцесс ($E=1.303$). В выборке значения находятся преимущественного около среднего арифметического. Значение минимума равно 1.8, значение максимума равно 3.4.

Среднее значение ИКД у неизмененных и резидуальных лимфоузлов составляет 1.769. По данной шкале имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.179). Медиана выборки равна 1.805. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению ($A=-0.134$). Выявлен отрицательный эксцесс ($E=-0.541$). Минимум значение ИКД равно 1.413, максимум составляет 2.178.

Далее проведено сравнение значений ИКД пораженных и непораженных лимфоузлов, для сравнения групп между собой был использован критерий Т-Стьюдента для зависимых выборок. Данные представлены в таблице. Среднее значение в группе непораженных и резидуальных лимфоузлов составляет 1.769 ± 0.179 , в группе пораженных лимфоузлов 0.962 ± 0.104 , в результате сравнения были выявлены значимые различия между группами ($T=22.663$, $p < 0,001$). При последующей оценке чувствительность метода ДВ МРТ у пациентов составляет 74,07%, специфичность — 78,57%, положительная прогностическая ценность — 3,46%, отрицательная прогностическая ценность — 0,33%, положительное отношение правдоподобия — 2, отрицательное отношение правдоподобия — 0,02. Площадь ROC-кривой составила 0,88 (рисунок 43).

Рисунок — 43. Построение ROC-кривой при анализе пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале.



На основании полученных данных можно сделать выводы о низкой диагностической эффективности метода ДВ МРТ при оценки ответа на лечение у пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале, но при этом также возможности использования ИКД в качестве дополнительного критерия поражения лимфоузлов при оценки ответа на лечение у пациентов с 3 баллами.

4 И 5 БАЛЛОВ ПО ПЭТ-ШКАЛЕ

При оценке ответа на лечение у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале (n=23) пациенты поделены по типам лимфом: 7 больных с ДВКЛ (30,43%), 2 человек с ЛХ (8,7%), 3 пациента (13,04%) с ТКЛ и 11 больных (43,87%) с ФЛ. по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 8 (54,5%) больного, внутригрудных лимфоузлов у 11 (63,6%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 2 (45,4%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 14 (81,8%) больных, лимфоузлы малого таза у 6 (81,8%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы не выявлены, экстранодальное поражение выше диафрагмы не выявлено (18,1%) больного, экстранодальное поражение ниже диафрагмы у 6 человек, поражение селезенки не выявлено, поражение костного мозга не выявлено.

Анализируя результаты ДВ МРТ, при оценке ответа на лечение у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале обнаружено поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 8 (54,5%) больных, внутригрудных лимфоузлов у 11 (63,6%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 2 (45,4%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 14 (81,8%) больных, лимфоузлы малого таза у 6 (81,8%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы не выявлены, экстранодальное поражение выше диафрагмы не выявлено у 1 (18,1%) больного, экстранодальное поражение ниже диафрагмы у 6 человек, поражение селезенки не выявлено, поражение костного мозга выявлено 1 человека (рисунок 44).

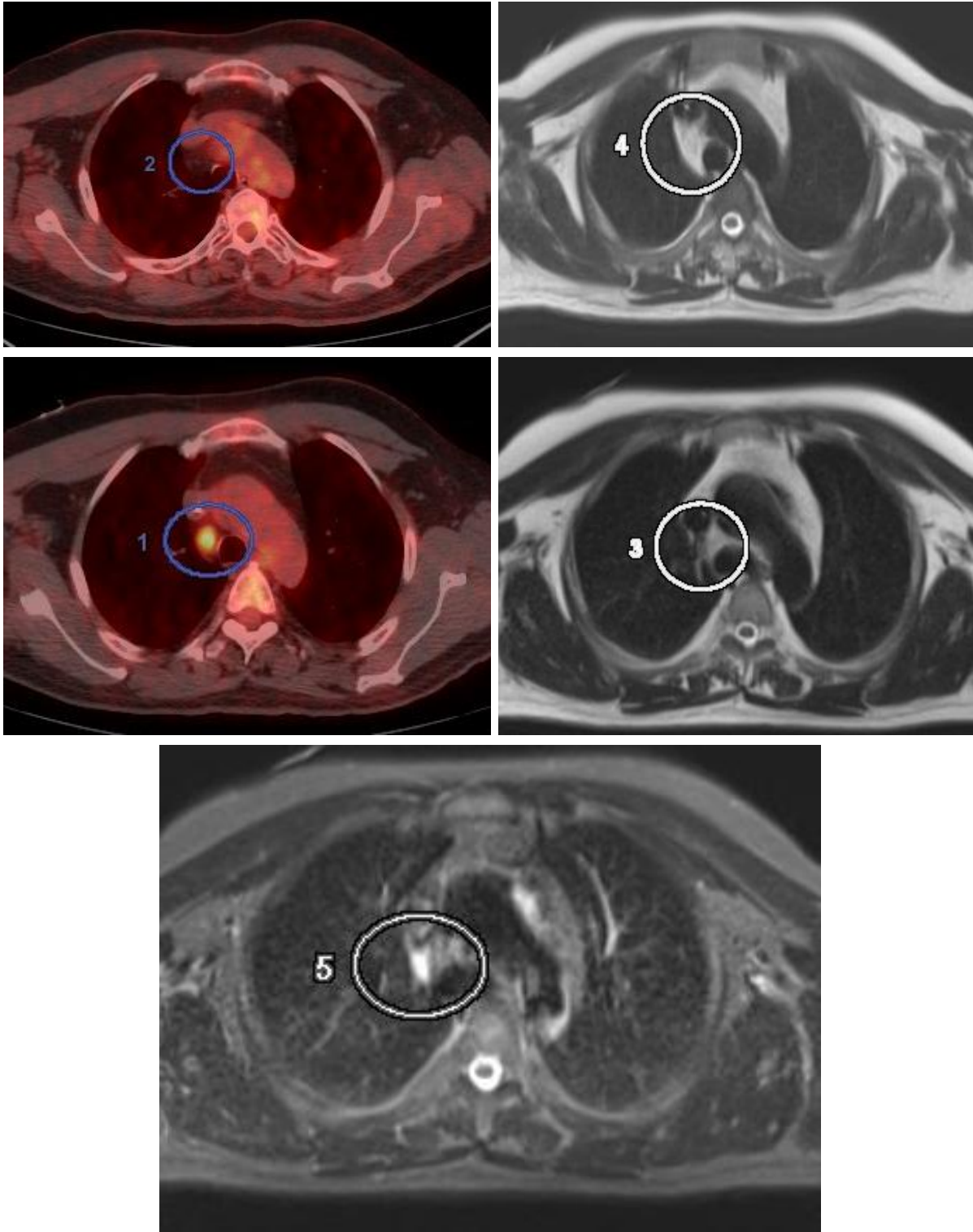


Рисунок 44 — ЛХ, нодулярный склероз 2 типа, 2 ст. ХТ. АВВД. Прогрессирование заболевания в виде появления нового метаболически активного лимфоузла в средостении. 5 баллов по ПЭТ-шкале.

При оценке ответа на лечение у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале (n=23) пациенты поделены по типам лимфом: 7 больных с ДВКЛ (30,43%), 2 человек с ЛХ (8,7%), 3 пациента (13,04%) с ТКЛ и 11 больных (43,87%) с ФЛ. по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 8 (54,5%) больного, внутригрудных лимфоузлов у 11 (63,6%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 2 (45,4%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 14 (81,8%) больных, лимфоузлы малого таза у 6 (81,8%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы не выявлены, экстранодальное поражение выше диафрагмы не выявлено (18,1%) больного, экстранодальное поражение ниже диафрагмы у 6 человек, поражение селезенки не выявлено, поражение костного мозга не выявлено.

Анализируя результаты ДВ МРТ при оценке ответа на лечение у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале обнаружено поражение лимфоузлов области головы и шеи выявлено у 8 (54,5%) больного, внутригрудных лимфоузлов у 11 (63,6%) пациентов, периферические лимфоузлы выше диафрагмы у 2 (45,4%) человек, лимфоузлы брюшной полости у 14 (81,8%) больных, лимфоузлы малого таза у 6 (81,8%) человек, периферические лимфоузлы ниже диафрагмы не выявлены, экстранодальное поражение выше диафрагмы не выявлено у 1 (18,1%) больного, экстранодальное поражение ниже диафрагмы у 6 человек, поражение селезенки не выявлено, поражение костного мозга выявлено 1 человека.

Следующим аналогичным шагом измерены интересующие величины. Среднее значение ИКД пораженных лимфоузлов составляет $0.97 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.189). Медиана выборки равна $0.933 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Выявлена левосторонняя асимметрия (A=0.317) — в выборке чаще встречаются значения ниже среднего. Выявлен отрицательный эксцесс (E=-0.919). Минимум составляет $0.627 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, максимум составляет $1.351 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Среднее значение по размерам очагов поражения составляет 70.59 мм. Разброс значений по выборке в пределах нормы (сигма=26.258). Значение

медианы по данной шкале равно 67 мм. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению ($A=-0.024$). Выявлен отрицательный эксцесс ($E=-1.058$). Минимум составляет 25 мм, максимум составляет 119 мм.

Среднее значение уровня поглощения РФЛП составляет 8.421. Разброс значений по выборке в пределах нормы (сигма=3.088). Медианное значение составляет 8.3. Выявлена левосторонняя асимметрия ($A=0.332$) — в выборке чаще встречаются значения ниже среднего. Выявлен отрицательный эксцесс ($E=-0.949$). Значение минимума равно 3.7, значение максимума равно 14.2.

По значению ИКД в неизмененных лимфоузлах среднее значение составляет 1.795×10^{-3} мм²/с. По данной шкале имеется слабый разброс значений относительного среднего (сигма=0.271). Медиана выборки равна 1.794. Высокие, средние и низкие значения в выборке распределены очень близко к нормальному распределению ($A=0.163$). Выявлен отрицательный эксцесс ($E=-1.355$). В выборке много значений находятся около крайних значений минимума и максимума. Минимум равен 1.328×10^{-3} мм²/с, максимум равен 2.231×10^{-3} мм²/с.

Далее проведено сравнение значений пораженных и непораженных лимфоузлов с целью выявления статистически значимой разницы. В результате выявлены значимые различия между группой не вовлеченных и пораженных лимфоузлов ($T=17.825$, $p<0,001$). Среднее значение в группе не вовлеченных лимфоузлов больше среднего значения группы пораженных лимфоузлов ($X_1 = 1.795$, $X_2 = 0.981$). Полученные данные свидетельствуют о возможности использования ИКД в качестве дополнительного критерия поражения лимфоузлов при оценке ответа на лечение у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале.

Учитывая наличие пораженных лимфоузлов больших размеров, далее проведен корреляционный анализ Спирмена с целью поиска возможной связи между значениями ИКД, размерами и уровнем поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов. При сравнении величин значения ИКД и размера

пораженных лимфоузлов в выборке не выявлены значимые взаимосвязи: $r = -0.441^*$, $p = 0,12$. Далее при аналогичном проведении корреляционного анализа по параметрам значения ИКД и уровня поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов выявлены значимые очень слабые отрицательные взаимосвязи: $r = -0.157^*$, $p < 0,05$. С возрастанием показателя ИКД пораженного лимфоузла снижаются показатели по параметру уровень поглощения РФЛП.

Далее произведена визуальная оценка и сравнение методов, а также вычисление диагностической эффективности. Среди пациентов с 4 и 5 баллами зафиксированы также 4 случая разногласия — 2 ложноотрицательных и один ложноположительный. Ложноположительным результатом является повышение сигнала по данным ДВ МРТ в увеличенных лимфоузлов области головы и шеи без наличия подтверждения по результатам ПЭТ/КТ с ФДГ, обусловленных вероятно воспалительными изменениями. Все ложноотрицательные результаты представляют собой отсутствие изменений сигнальных характеристик у пациентов с поражением лимфоузлов, которые имеют повышенный метаболизм РФП по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (см. клинический пример 5).

При последующей оценке чувствительность метода ДВ МРТ у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале составляет 84,06%, специфичность — 90%, диагностическая точность — 91,7%, положительная прогностическая ценность — 91,7%, отрицательная прогностическая ценность — 81,8%, положительное отношение правдоподобия — 8,46, отрицательное отношение правдоподобия — 0,171. Площадь ROC-кривой составила 0,96 (рисунок 45).

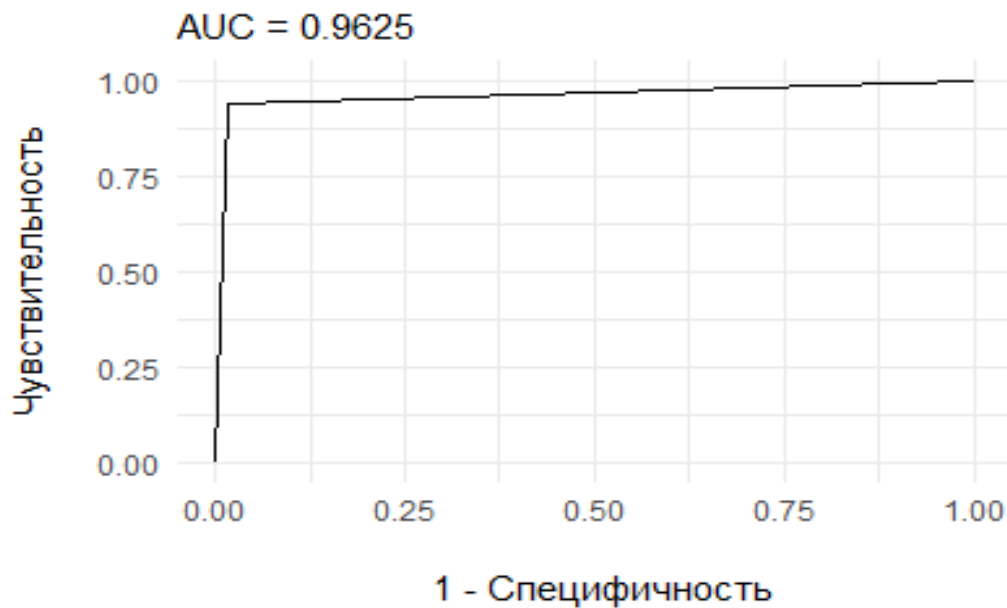


Рисунок 45 — Построение ROC-кривой при анализе оценки диагностической точности метода ДВ МРТ до лечения.

АНАЛИЗ ЗНАЧЕНИЙ ИКД НА НАЛИЧИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПОГОРОГОВОГО ЗНАЧЕНИЯ ВОВЛЕЧЕННОСТИ ЛИМФОУЗЛОВ

На основании полученных данных о наличии статистически значимой разницы значений ИКД в пораженных и непораженных лимфоузлах в заключительной части раздела проведен ROC-анализ изменений значений ИКД с целью определения возможного порогового значения, которое может быть использовано как критерий вовлеченности лимфоузла в патологический процесс. Для анализа использованы результаты пациентов с 3, 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале в выборке (n=54).

У каждого пациента измерены значения ИКД в пораженных и аналогичных непораженных лимфоузлах, всего проанализировано 69 групп пораженных лимфоузлов. С помощью программного обеспечения автоматически подсчитаны интересующие потенциальные пороговые значения ИКД и результаты их диагностической эффективности. Для расчета использовался 95%-й доверительный интервал(таблица 39)..

Таблица 39 — Результаты проведения ROC-анализа в объединенной группе пациентов с 3,4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале.

Пороговое значение ИКД	Чувствительность	Специфичность	ИП	ЛП	ИО	ЛО	NLR	Точность
0.730	98.5%	25.0%	64	3	1	1	0.061	94.2%
0.901	76.9%	50.0%	50	2	2	15	0.461	75.4%
0.919	66.2%	75.0%	43	1	3	22	0.451	66.7%
1.105	30.8%	100.0%	20	0	4	45	0.692	34.8%

При общем результате вычисления площадь ROC-кривой составила 0,685, стандартное отклонение 0,145, значение $p = 0,202$.

Имея пороговое значение ИКД $0,730 \times 10^{-3}$ мм²/с, чувствительность составила 98,5% , специфичность 25% , при этом выявлено 64 истинноположительных (ИП) результата, 3 ложноположительных (ЛП), 1 истинноотрицательный (ИО) и 1 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,0615, точность 94,2%.

Взяв как интересующее пороговое значение ИКД 901×10^{-3} мм²/с, чувствительность составила 76,9%, специфичность 50%, при этом выявлено 50 истинноположительных (ИП) результата, 2 ложноположительных (ЛП), 3 истинноотрицательный (ИО) и 15 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,461, точность 75,4%.

Основываясь на пороговом значении ИКД $0,919 \times 10^{-3}$ мм²/с, чувствительность составила 66,2%, специфичность 75%, при этом выявлено 43 истинноположительных (ИП) результата, 1 ложноположительных (ЛП), 3 истинноотрицательный (ИО) и 2 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,451, точность 66,7%.

Анализируя пороговое значение ИКД $1,105 \times 10^{-3}$ мм²/с, чувствительность составила 30,5%, специфичность 100%, при этом выявлено 20 истинноположительных (ИП) результата, 0 ложноположительных (ЛП), 4 истинноотрицательный (ИО) и 45 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,692, точность 34,8%

На основании имеющихся данных значений ИКД пораженных лимфоузлов и полученных результатах ROC-анализа можно сделать вывод о неспособности использования ИКД как самостоятельного объективного критерия оценки вовлеченности лимфоузлов в патологический процесс у пациентов после лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Пациент К., 33 года. ДВКЛ IЕ ст. с поражением стенки желудка в области выходного отдела. В апреле 2022 г. при прохождении ФГДС выявлено объемное образование стенки выходного отдела желудка. При гистологическом исследовании материала подтверждена ДВКЛ. Назначено исследование ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для оценки распространенности болезни, по результатам которого за исключением опухолевого очага в стенке желудка, других метаболически активных очагов, соответствующих основному заболеванию не выявлено (рисунок 46). Для оценки диагностической точности пациенту проведена ДВ МРТ (рисунок 47), по итогам также отмечено наличие объемного образования в стенке желудка.

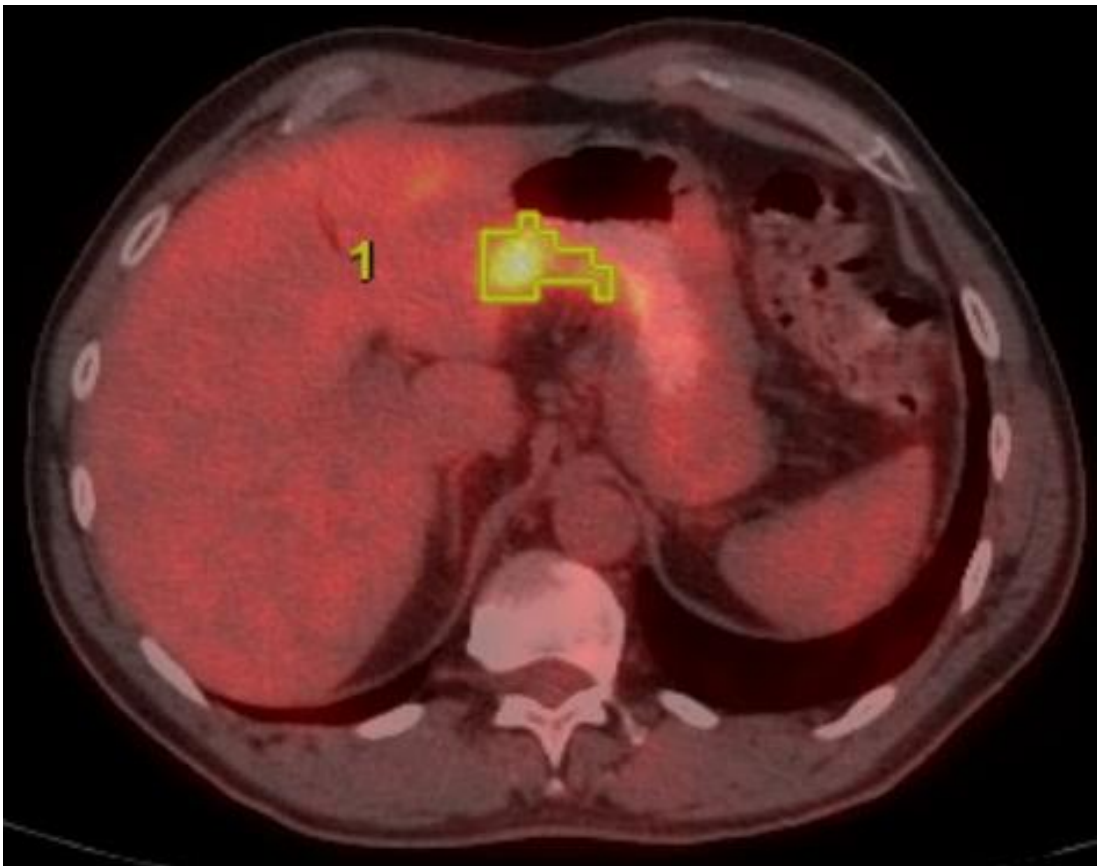


Рисунок 46 — ДВКЛ IЕ ст. с поражением стенки желудка. а) ПЭТ/КТ с ФДГ, метаболически активное объемное уплотнение стенки желудка.

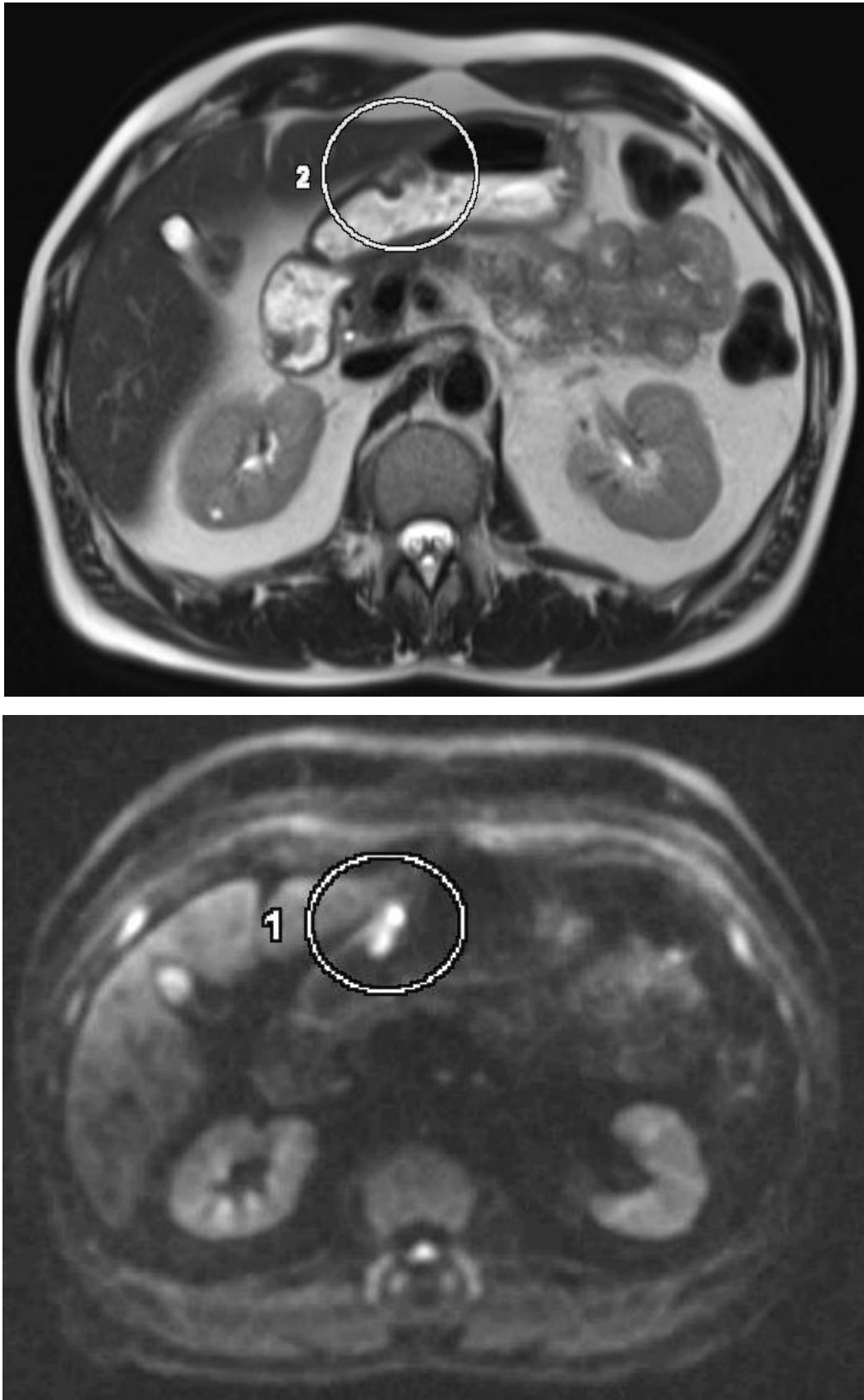


Рисунок 47 — ДВКЛ IЕ ст. с поражением стенки желудка. ДВ МРТ, объемное мягкотканое уплотнение стенки желудка с ограничением диффузии (круг).

Пациенту проведена ХТ в режиме R-СНОР, по окончании которой назначены ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ДВ МРТ с целью оценки ответа на лечение и оценки диагностической точности ДВ МРТ. По результатам обоих диагностических методов пациенту подтвержден полный ответ на лечение (рисунок 48).

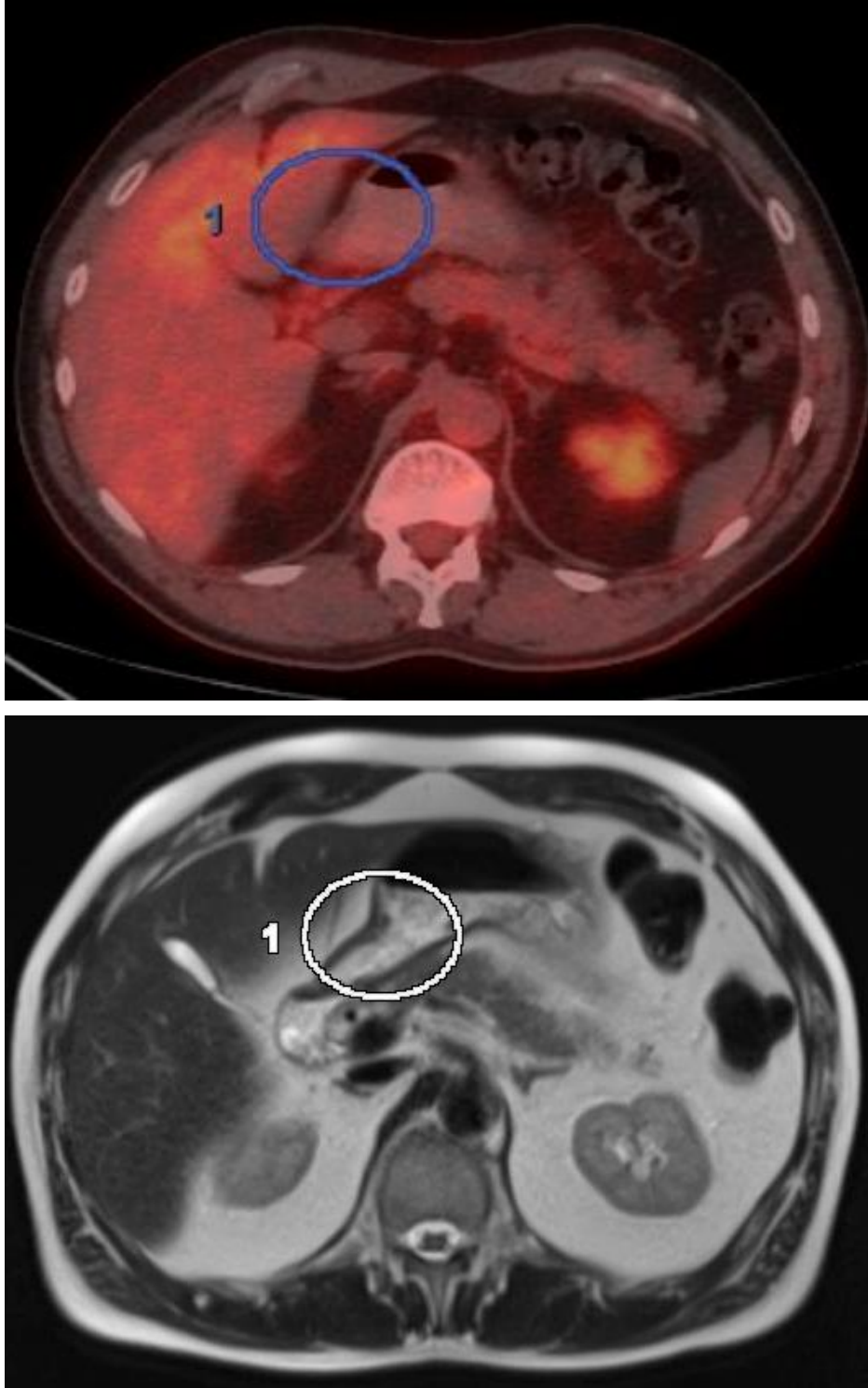


Рисунок 48 — ДВКЛ IЕ ст. с поражением стенки желудка. ХТ R-СНОР. 1 балл по ПЭТ-шкале. Регресс очага поражения в стенке желудка а) ПЭТ/КТ с ФДГ; б, в) ДВ МРТ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 4

Пациентка Л., 55 лет. Фолликулярная лимфома 1–2 цитологического типа, с нодулярным характером роста, II ст. с поражением лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. ПХТ RB 4 курса. Метаболическая ремиссия. Поддерживающая иммунотерапия ритуксимабом до июля 2022 г. В период с 2021 по 2023 гг. пациентке выполнялось ежегодное КТ-исследование с целью оценки динамики заболевания. Последнее КТ-исследование проведено в сентябре 2023 г. (рисунок 49).

Рисунок 49 — Фолликулярная лимфома 1-2 цитологического типа, с нодулярным характером роста, II ст. с поражением лимфоузлов брюшной



полости и забрюшинного пространства. ПХТ RB. КТ-исследование брюшной полости. Забрюшинно слева уплотнение клетчатки в области ранее пораженных лимфоузлов, при этом увеличения лимфоузлов не выявлено (круг).

В сентябре 2024 г. пациентке выполнена ДВ МРТ. Сравнивая визуальные данные методов, результаты ДВ МРТ свидетельствуют о фактическом появлении нового увеличенного забрюшинного лимфоузла, что свидетельствует в пользу потенциального прогрессирования основного заболевания (рисунок 50).

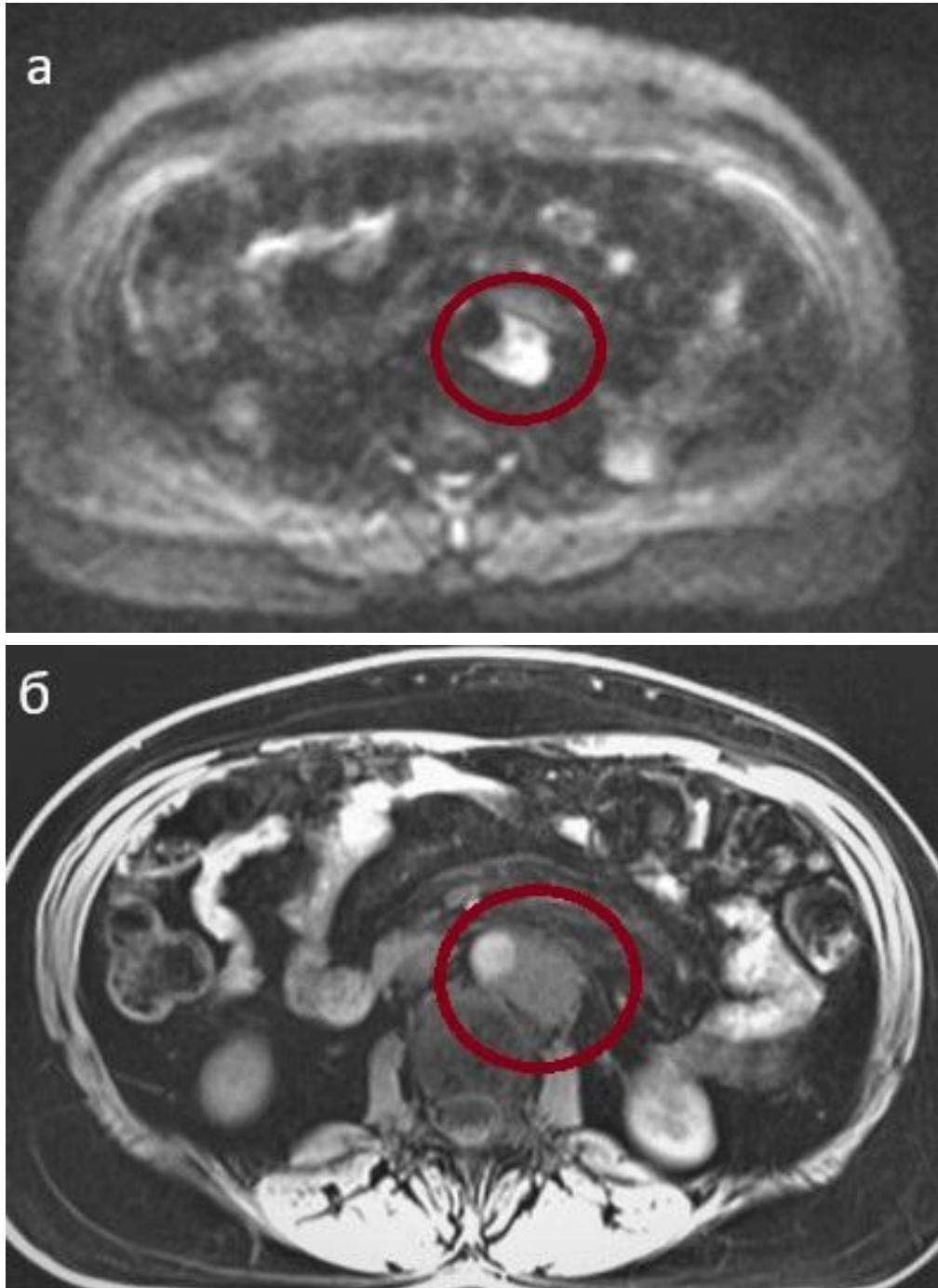


Рисунок 50 — Фолликулярная лимфома 1–2 цитологического типа, с нодулярным характером роста, II ст. с поражением лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. ПХТ RB. ДВ МРТ. Забрюшинно слева увеличенный лимфоузел (красный круг).

Но, поскольку применение только метода ДВ МРТ для объективного подтверждения прогрессирования болезни недостаточно, пациентке было назначена ПЭТ/КТ, по результатам которой четко визуализируется описанный на ДВ МРТ забрюшинный лимфоузел, имеющий увеличенные размеры, а также гиперметаболизм РФЛП (рисунок 51).

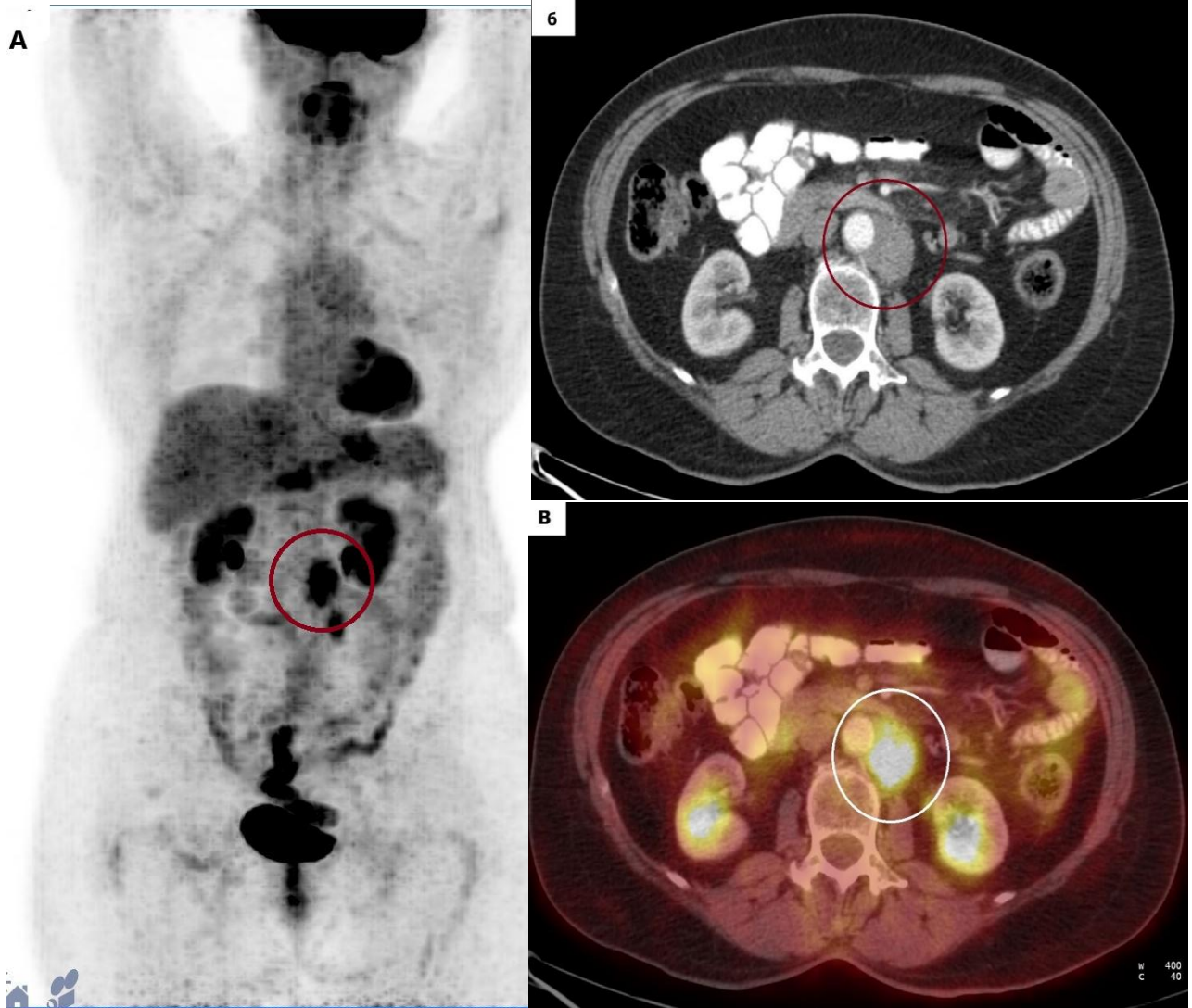


Рисунок 51 — Фолликулярная лимфома 1–2 цитологического типа, с нодулярным характером роста, II ст. с поражением лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства. ПЭТ/КТ. А) 3d реконструкция; б, в) аксиальные срезы. Забрюшинно слева увеличенный метаболически активный лимфоузел (круг).

На основании результатов ПЭТ/КТ с ФДГ, назначенной благодаря полученным данным от ДВ МРТ, пациентке подтверждено прогрессирование заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 5

Пациент С., 20 лет. ПМВКЛ, 2 стадия. ХТ DA-R-ЕРОСН. После 4 циклов ХТ выполнено ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для оценки ответа на лечение, получен результат — 3 балла по ПЭТ-шкале (рисунок 52).

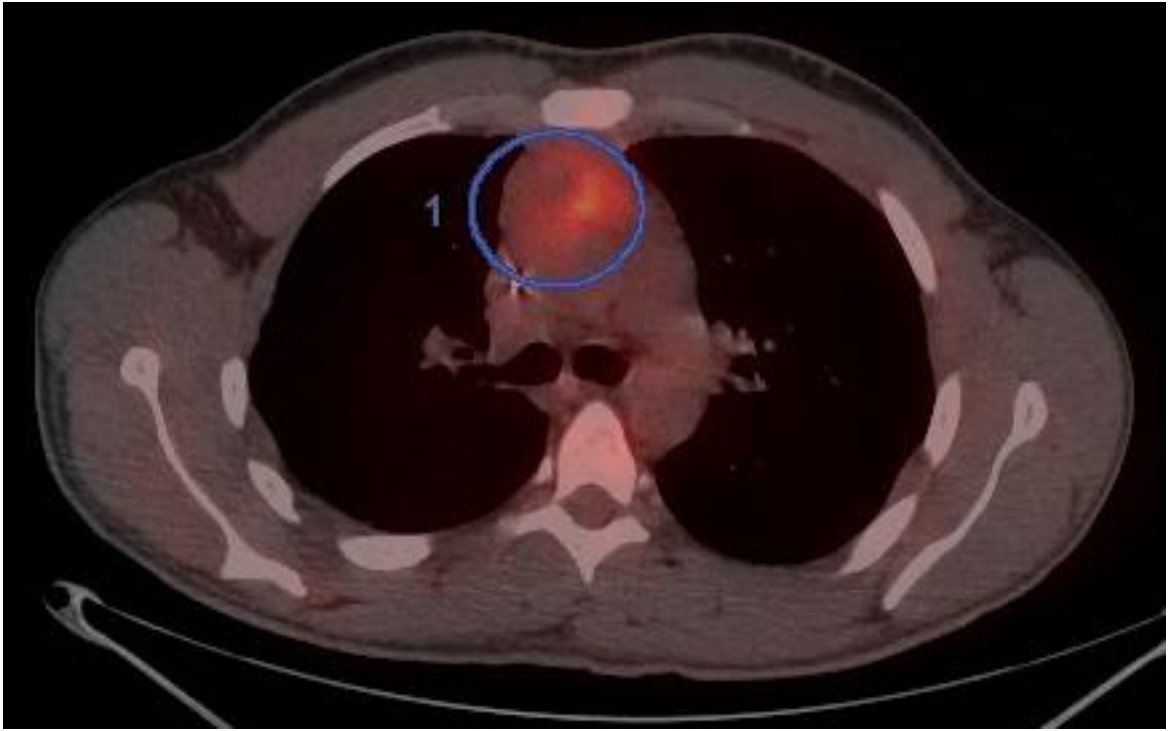


Рисунок 52 — ПМВКЛ, 2 стадия. ХТ DA-R-ЕРОСН. Конгломерат переднего средостения с повышенным метаболизмом РФЛП. 3 балла по ПЭТ-шкале.

После завершения терапии через 3 месяца назначена повторное исследование с целью оценки динамики и определения ответа на лечение. Для этого назначена повторное исследование ПЭТ/КТ с ФДГ, параллельно выполнена ДВ МРТ для сравнения результатов (рисунок 53). По данным ПЭТ/КТ четко прослеживается повышение уровня накопления РФЛП, в то же время по ДВ МРТ изменения сигнальных характеристик, которые могут соответствовать прогрессированию заболевания не выявлено. Представленные результаты ДВ МРТ говорят в пользу нецелесообразности использования ДВ МРТ в процессе лечения у пациентов с 4 баллами по ПЭТ-шкале.

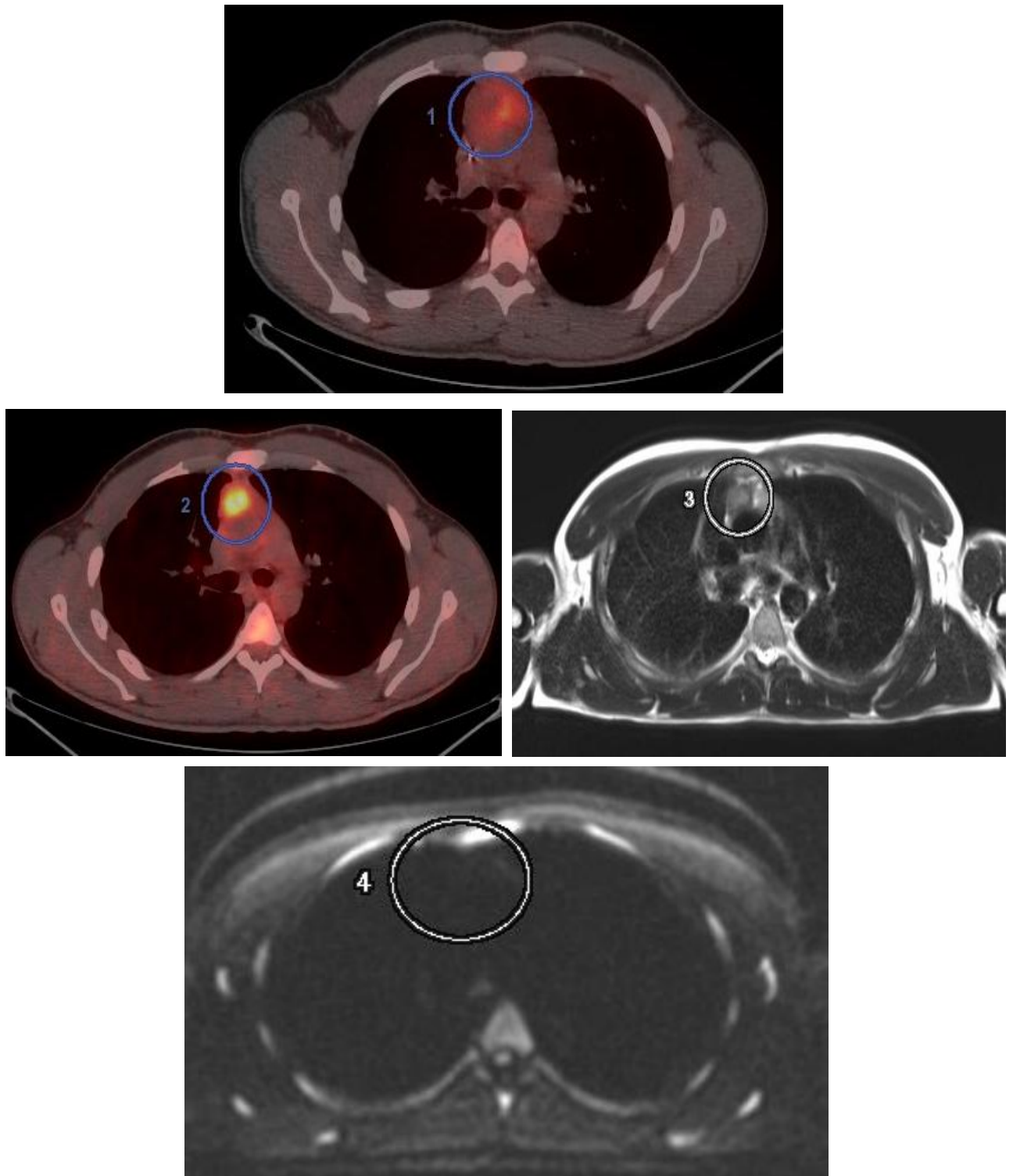


Рисунок 53 — ПМВКЛ, 2 стадия. ХТ DA-R-ЕРОСН. Конгломерат переднего средостения с повышенным метаболизмом РФЛП. 4 балла по ПЭТ-шкале. Отчетливо прослеживается отсутствие изменения сигнальных характеристик по данным ДВ МРТ.

4.3 СОЗДАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА ВЫПОЛНЕНИЯ ЛУЧЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ — ПЭТ/КТ С 18F-ФДГ И ДВ МРТ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Резюмируя все вышеизложенное в ходе выполненного второго этапа диссертационного исследования заключительным шагом сформулирован и предложен «Алгоритм выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ-МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями», основывающийся на полученных результатах оценки диагностической точности метода ДВ МРТ при его применении как для первичной оценки распространенности лимфопролиферативного заболевания, так и при оценке ответа на лечение.

Представленный алгоритм подразумевает эффективные действия касательно применения того или иного метода лучевой диагностики в зависимости от имеющейся клинической ситуации.

Первым шагом в алгоритме является проведения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ до лечения с целью оценки распространенности заболевания и после проведенного лечения для оценки ответа на проведенную терапию, поскольку ПЭТ/КТ является методом выбора у пациентов с лимфомами.

После получения результата с оценкой исследования по 5-балльной ПЭТ-шкале, если у пациента выявлены 3, 4 или 5 баллов, необходимо дальнейшее использование ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ с целью получения объективной информации о развитии болезни.

В случаях, когда у пациентов подтверждена полная ремиссия заболевания, а именно 1, 2 балла по ПЭТ-шкале, назначается ДВ МРТ до момента выявления потенциального прогрессирования заболевания.

В данном контексте ДВ МРТ используется для получения объективной информации о состоянии пациента с целью формирования «точки отсчета» для последующих контроля и оценки возможных изменений.

При последующих исследованиях ДВ МРТ, если у пациентов не подтверждается потенциальное прогрессирования, остается методом выбора для оценки динамики.

В случаях, когда у пациента при исследовании отмечено появление увеличенных лимфоузлов или других патологических очагов, которые могут соответствовать потенциальному прогрессированию заболевания, возможно назначение контрольного исследования ДВ МРТ через 2–3 месяца с целью оценки изменений, или назначение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для объективной оценки и подтверждения прогрессирования основного заболевания, что означает возврат к началу созданного диагностического алгоритма.

Созданный диагностический алгоритм представлен на рисунке 54 (см. далее).

Алгоритм выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ-МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

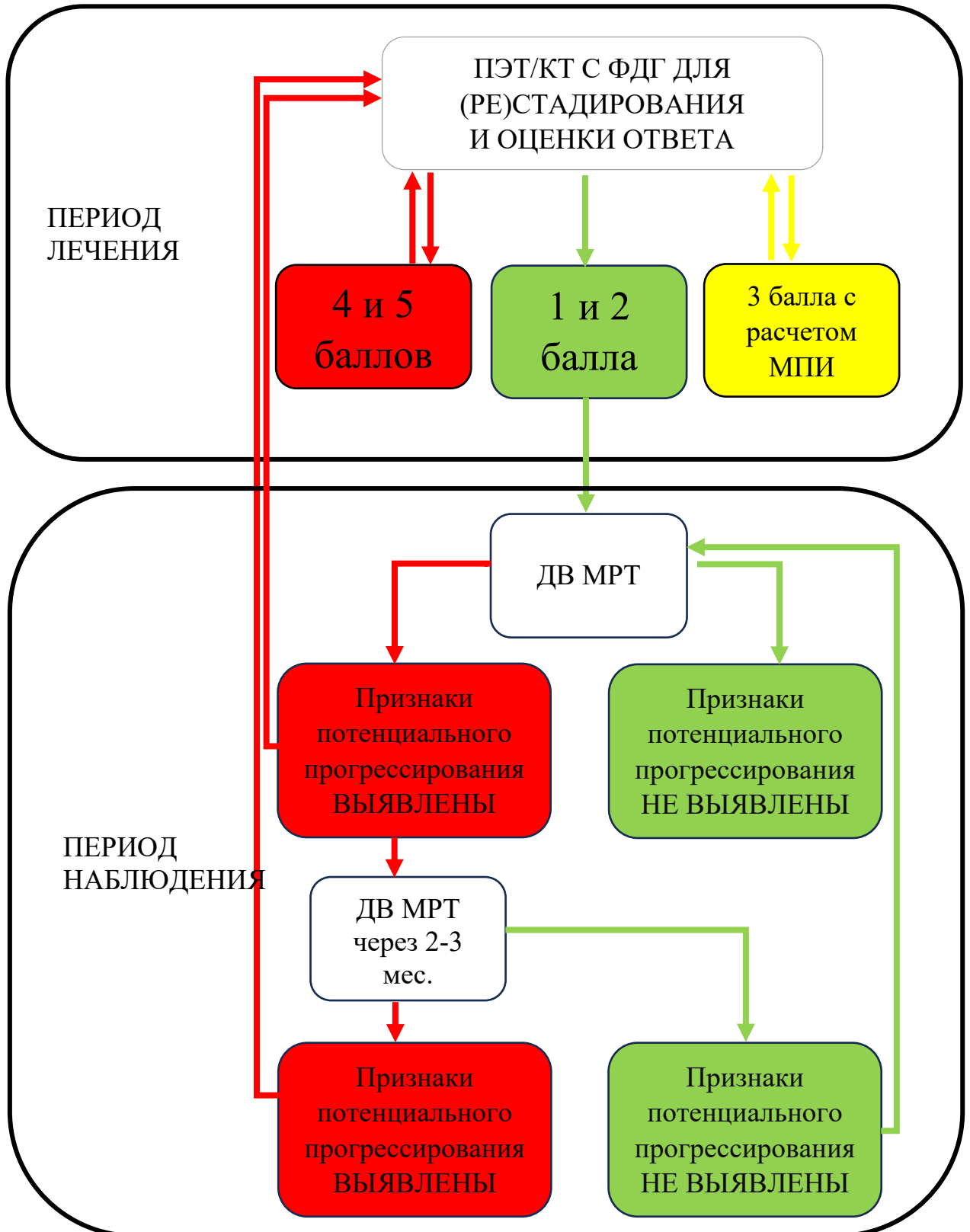


Рисунок 56 — Алгоритм выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ-МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

ГЛАВА V. ВНЕДРЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫПОЛНЕННОЙ РАБОТЫ

Для внедрения и дальнейшего применения собственных результатов выполненной диссертационной работы и их оценки отобрана группа пациентов, состоящая из 42 больных с подтвержденным диагнозом лимфопролиферативного заболевания. Срок наблюдения за пациентами составил 24 месяца. Возраст пациентов — от 23 до 56 лет. Среди пациентов 22 больных мужского пола и 20 пациенток женского пола. По типам и стадиям лимфом пациенты разделены: 1 стадия болезни — 8 пациентов, 2 стадия болезни — 22 человек; 3 стадия — 6 больных; 4 стадия — 2 пациента; лимфома Ходжкина — 26 человек, диффузная В-клеточная лимфома — 14 пациентов, фолликулярная лимфома — 4 больных (таблица 44). Все пациентам проведена терапия 1-й линии. Среди них: R-СНОР — 14 пациент с ДВКЛ, ВЕАСОРР есс. — у двух пациентов с ЛХ, R-СНОР (RB) — у 4 пациентов с ФЛ, АВVD у 24 больных с ЛХ. Поддерживающая терапия ритуксимабом использована для 4 пациентов с ФЛ. Лучевая терапия проводилась у 8 пациентов (таблицы 40, 41). Таблица 40 — Распределение пациентов по типам и стадиям лимфом в сформированной группе.

ТИП ЛИМФОМЫ	СТАДИЯ БОЛЕЗНИ			
	1 СТАДИЯ АБС. (%)	2 СТАДИЯ АБС. (%)	3 СТАДИЯ АБС. (%)	4 СТАДИЯ АБС. (%)
ЛХ (n=26)	10 (38,4%)	12 (46,1%)	2 (7,6%)	2 (7,6%)
ДВКЛ (n=14)	4 (28,5%)	4 (28,5%)	6 (42,8%)	-
ФЛ (n=4)	-	2 (100%)	-	-
ОБЩ. КОЛ-ВО (n=42)	14	20	8	2

Таблица 41 — Распределение пациентов по проведенной терапии в сформированной группе.

РЕЖИМ ТЕРАПИИ	АБС. (%)
<i>R-CHOP</i> (ДВКЛ)	14 (31,8%)
<i>BEACOPP</i> ес. (ЛХ)	2 (4,5%)
<i>R-CHOP</i> (РВ) (ФЛ)	4 (9%)
<i>ABVD</i> (ЛХ)	24 (54,5%)
ПОДДЕРЖКА <i>РИТУКСИМАБОМ</i> (ФЛ)	4 (9%)
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (ЛХ+ДВКЛ)	8 (18%)
ОБЩ. КОЛ-ВО	42

Всем пациентам из группы проведены ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для оценки распространенности заболевания, после 2 или 4 курсов ХТ и после лечения с целью определения ответа на терапию. Поскольку метод ПЭТ/КТ является методом выбора лучевой диагностики для исследуемых типов лимфом, в отобранной группе при первичной оценке метод ДВ МРТ не использовался.

Все результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ после 2 или 4 курсов или по окончании проведенного лечения оценены по 5-балльной ПЭТ-шкале. По результатам сканирования после проведенного лечения выявлены 18 пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале, 2 больных с 3 баллами, 2 человека с 4 баллами, результатов с 5 баллами по ПЭТ-шкале не выявлено (таблица 42).

Таблица 42 — Распределение пациентов по 5-балльной ПЭТ-шкале после проведенного лечения.

ПЭТ-ШКАЛА	АБС. (%)
1 и 2 балла по ПЭТ-шкале	34 (81,8%)
3 балла по ПЭТ-шкале	4 (9,1%)
4 балла по ПЭТ-шкале	4 (9,1%)
5 баллов по ПЭТ-шкале	-
ОБЩ. КОЛ-ВО	42

Среди всех пациентов в группе у двух, имеющих 3 балла по ПЭТ-шкале после проведенного лечения, измерены и учтены значения уровня накопления РФЛП и опухолевого объема для их использования в вычислении созданного МПИ с целью прогноза течения болезни.

При последовательном подходе к анализу, вычислению и сравнению значений уровня поглощения РФЛП и опухолевого объема между исследованиями выявлено, что у первого пациента с ЛХ МПИ составляет 76,3%, у второго пациента с ФЛ МПИ составляет 81,9%, что свидетельствует из результатов выполненной работы о положительном прогнозе.

В прошедший период наблюдения в течение 24 месяцев у обоих пациентов не выявлено прогрессирования болезни.

Поскольку в отобранной группе только два пациента с 3 баллами по ПЭТ-шкале после лечения, и несмотря на положительный прогноз в обоих случаях, целесообразно продолжить и расширить дальнейшее исследование для более корректной оценки пользы созданного МПИ.

Всем пациентам с результатами с 1,2 или 3 баллами по ПЭТ-шкале после проведенного лечения дополнительно к ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выполнено ДВ МРТ с целью формирования «точки отсчета», по итогам исследований отмечено, что значения чувствительности составили 96,2%, специфичности 95,4%.

Всем пациентам с 1,2 или 3 баллами по ПЭТ-шкале вместо дальнейшего применения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ было рекомендовано использование ДВ МРТ согласно созданному и предложенному диагностическому алгоритму.

Повторное исследование ДВ МРТ в течение 12 месяцев после окончания лечения проведено у 12 больных, в течение 24 месяцев у 9 больных. У 8 пациентов при проведении исследования в период от 12 до 24 месяцев не выявлено признаков прогрессирования, следовательно, исходя из созданного и предложенного алгоритма, дальнейшим методом лучевой диагностики с целью

оценки динамики и выявления потенциального рецидива болезни остается ДВ МРТ.

Один пациент по результатам ДВ МРТ показал отрицательный результат в виде увеличения ранее имевшихся и появления ранее отсутствующих увеличенных лимфоузлов в брыжейке тонкой кишки, что послужило основанием для назначения ПЭТ/КТ с ФДГ. В результате с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ подтверждено прогрессирование болезни

Основываясь на данных диссертационного исследования, а также на данных отобранной группы, полученные результаты подтверждает идею и свидетельствуют о целесообразности внедрения и дальнейшего рутинного применения среди гематологов, рентгенологов и радиологов итогов выполненной диссертационной работы в виде созданных МПИ и диагностического алгоритма у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

В настоящее время созданные МПИ и диагностический алгоритм введены в лечебно-диагностический процесс и полноценно используются в условиях совместной работы центра лучевой диагностики, ПЭТ-центра и гематологического центра ФГБУ ГВКГ им. Н. Н. Бурденко Минобороны России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфопролиферативные заболевания составляют приблизительно 5–6% от всех злокачественных опухолей системы крови. При этом наибольшую часть (более двух третей) представляют неходжкинские лимфомы (НХЛ), а остальную часть занимает лимфома Ходжкина (ЛХ). Лимфомы имеют переменные клинические проявления, течение и прогноз в зависимости от многих факторов, одним из которых является объективное стадирование с помощью лучевой диагностики [23; 33; 35; 27; 58; 70; 59; 63; 72; 74; 94; 109; 199].

При этом метод ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ приобрел наибольшую популярность из-за своей эффективности [23; 30; 37; 27; 63; 84; 93]. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является методом выбора для первичного стадирования большинства лимфом, имеет высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с КТ [58; 70; 94; 110], при использовании ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у пациентов с ЛХ зачастую происходит смена стадии болезни, что влечет за собой изменение режима терапии. Метод применяется при ранней терапевтической оценке ЛХ, проводимой в процессе лечения, что зачастую ведет к смене режима лечения на менее агрессивный, имеет высокую диагностическую точность в оценке и дифференцировке остаточной ткани [124; 142; 143; 151]. Метод рекомендуется для оценки ответа на лечение лимфом за счет применения конкретных объективных критериев: 5-балльной ПЭТ-шкалы [95; 142; 149; 151].

Несмотря на имеющиеся положительные стороны, как и любой и из известных и применяемых методов, также не лишен недостатков [16; 22; 29; 120]. Обращают на себя внимание трудности в интерпретации полученных данных у пациентов 3 баллами по ПЭТ-шкале [191]. В части исследований пациенты с 1, 2 и 3 баллами по ПЭТ-шкале после полного завершения лечения показывают почти одинаковую трехлетнюю БРВ, по сравнению с пациентами с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале [191].

Другие работы сообщают, что несмотря на то, что пациенты с 4 баллами по ПЭТ-шкале после ответа на лечение демонстрируют более высокий риск прогрессирования по сравнению с 3 баллами, статистически значимого различия в периодах наступления прогрессирования у пациентов с 3 баллами и 4 баллами не было достигнуто [176].

Кроме того, была создана прогностическая модель риска для пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале, основанная на комплексном применении ПЭТ-шкалы и международного прогностического индекса (МПИ) «NCCN» — *National Comprehensive Cancer Network*. Основываясь на этих результатах, разработана упрощенная модель риска — группа низкого риска, включающая низкий или промежуточный уровень МПИ «NCCN» и 3 балла по ПЭТ-шкале и группа высокого риска, включающая высокий или высокий средний уровень МПИ «NCCN» и 3 баллами по ПЭТ-шкале [204].

Интерпретация результатов с 3 баллами ПЭТ-шкалы с пациентов с разными типами лимфом является своеобразным толчком к поиску потенциального решения данного вопроса касательно объективной оценки данного результата и прогноза болезни у таких пациентов.

Нельзя обойти стороной лучевую нагрузку от КТ части и радиационную нагрузку от внутривенного введения РФЛП, особенно это касается детей и подростков [100]. Результаты исследований показали, что избыточная лучевая нагрузка у пациентов детского и подросткового возраста может приводить к повышенному риску развития других злокачественных заболеваний в течение жизни [164].

Также хотелось отметить ограниченные доступность и распространенность метода, и его экономическую составляющую. В настоящее время в России размещены порядка 60 ПЭТ-центров. Примерно 30 из них находятся в Москве, Санкт-Петербурге, Московской и Ленинградской областях. Менее 20% населения нашей страны обеспечены одним ПЭТ-центром на 1 млн человек, а в остальных регионах оснащение составляет всего один центр на 4 млн населения. Также обращает на себя внимание то, что, по

данным ФОМС, в территориальной программе госгарантий 37 регионов на 2024 год не были установлены амбулаторные тарифы на проведение диагностических ПЭТ/КТ-исследований. Следовательно, для проведения исследования пациенты вынуждены обращаться в учреждения других городов, располагающих аппаратами ПЭТ/КТ [73].

Именно по этим причинам актуальным является поиск и внедрение в рутинную практику альтернативного метода лучевой диагностики, лишенного недостатков и обладающего достоинствами ПЭТ/КТ с ФДГ. Таким методом может стать диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ МРТ).

ДВ МРТ — метод магнитно-резонансной томографии, основанный на выявлении и оценке движения молекул воды [202]. При наличии у пациента лимфопролиферативного заболевания броуновское движение молекул воды в опухолевой ткани ограничено из-за большого количества опухолевых клеток, что по сравнению с неизмененными тканями, приводит к повышению интенсивности сигнала от нее на изображениях ДВ МРТ. Метод может обнаруживать изменения, связанные с опухолевым процессом, которые не ограничиваются анатомической информацией, например вовлечение костного мозга в заболевание [76; 77; 197].

Несмотря на имеющиеся известные данные об эффективности метода ДВ МРТ у пациентов с лимфомами при стадировании заболевания и оценке ответа на лечение, остается нерешенным вопрос о применении ДВ МРТ как альтернативного, так как данный метод не входит ни в международные, ни в отечественные клинические рекомендации по лимфопролиферативным заболеваниям, что представляет собой огромный интерес и потенциал для изучения данного вопроса.

На основании вышеизложенного сформированы цель и задачи исследования в виде совершенствование лучевой диагностики лимфопролиферативных заболеваний.

Первым шагом проведен литературный обзор. По результатам обзора подтверждены данные об общей концепции актуальности использования ПЭТ/КТ и ДВ МРТ.

Но, несмотря на прогресс, достигнутый в оценке точности, прогностической ценности и стандартизации интерпретации результатов ПЭТ/КТ, остаются нерешенные проблемы для интерпретации результатов с 3 баллами по ПЭТ-шкале, что является своеобразным толчком к поиску потенциального решения данного вопроса касательно объективной оценки данного результата и прогноза болезни у таких пациентов.

Что же касается ДВ МРТ, то большинство публикаций сходятся во мнении, что метод ДВ МРТ имеет высокие показатели чувствительности и специфичности и может быть использован на разных этапах проводимого лечения, при этом не теряя своей диагностической точности, поскольку обладает рядом неоспоримых преимуществ, особенно это актуально для больных с полным или частичным ответом на лечение.

На основании результатов проведенного литературного обзора дальнейшие действия в диссертационном исследовании представляют собой двухэтапный проект. [177]

В ходе выполнения диссертационного исследования, описанные далее группы пациентов обоих этапов с их представленными характеристиками и описанием, критериями включения и исключения, методы лучевых исследований и стат. анализа, а также результаты по диссертации опубликованы в оригинальных статьях, зарегистрированы в виде баз данных и патента на промышленный образец. [3–8; 10–12]

Первый этап исследования — ретроспективный, задачами которого являются измерение метаболических величин по результатам выполненных исследований ПЭТ/КТ с ФДГ, создание метаболического прогностического индекса для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале.

Второй этап — проспективный. Данный этап посвящен оценке диагностической точности метода ДВ МРТ у пациентов с лимфомами до и после лечения, также на основании полученных данных, созданию диагностического алгоритма выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфомами.

Основой для формирования задач первого этапа диссертационного исследования являются результаты проведенного литературного обзора. В исследовании Semary S. с соавт (2024) пациенты с на примере ЛХ с 1, 2 и 3 баллами по ПЭТ-шкале после полного завершения лечения показали почти одинаковую трехлетнюю БРВ – 91,9% и 91,5%, соответственно, по сравнению с пациентами с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале, у которых БРВ составила 80,4% [191].

Исследование Ng David Z. с соавт. (2022) утверждает, что несмотря на то, что пациенты с 4 баллами по ПЭТ-шкале после ответа на лечение демонстрируют более высокий риск прогрессирования по сравнению с 3 баллами, статистически значимого различия в вычислении медианы и среднего периода наступления прогрессирования у пациентов с 3 баллами не было достигнуто, в то время как у пациентов с 4 баллами средний период наступления прогрессирования составил 18,3 месяца. Выводом исследования является то, что сама по себе ПЭТ-шкала не уступает фактическому измерению уровня накопления РФЛП в патологических очагах от первого к последнему исследованию в качестве прогностического фактора у пациентов с 3 и 4 баллами по ПЭТ-шкале [176].

Yhim H.Y. с соавт. (2018) в исследовании предложили прогностическая модель риска для пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале, основанная, но комплексном применении ПЭТ-шкалы и международном прогностическом индексе (МПИ) «NCCN» — *National Comprehensive Cancer Network*. Балл после лечения и международный прогностический индекс были независимо связаны с длительностью БРВ. Основываясь на этих результатах, разработана

упрощенную модель риска — группа низкого риска, включающая низкий или промежуточный уровень МПИ «*NCCN*» и 3 балла по ПЭТ-шкале и группа высокого риска, включающая высокий или высокий средний уровень МПИ «*NCCN*» и 3 баллами по ПЭТ-шкале [204].

Работа Li X. с соавт. (2020) на основании использования дельты величины уровня накопления РФЛП показала, что пороговое значение в изменении данного параметра на 66% позволяет прогнозировать течение болезни, а именно трехлетнюю БРВ у пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале.

При этом главными отличиями и одновременно преимуществами, по нашему мнению, исследования от выше представленных является более широкий спектр включенных типов лимфом, в исследовании Semary S. с соавт (2024) это только лимфома Ходжкина, в исследовании Li X. с соавт. (2020), Ng David Z. с соавт. (2022) это только диффузная В-клеточная лимфома, а в исследовании Yhim H.Y. с соавт. (2018) это периферическая Т-клеточная лимфома, в то же время наше исследование включает не только данные типы, но также включены фолликулярная лимфома и лимфома мантийной зоны, что стирает границы для расширения сферы применения результатов.

Кроме того, данные исследования основаны либо на оценке прогностической ценности самой шкалы, то есть на оценке только результата — 3 балла, или на использовании результата — 3 балла и уровня накопления РФЛП, что отличает наше исследование за счет использования и оценки не только уровня накопления РФЛП, но также опухолевого объема, который, по мнению Li X. с соавт. (2020), наравне с другими количественными величинами, будут не только более легко воспроизводимыми и сравнимы по сравнению с 5 балльной ПЭТ-шкалой, но и более эффективными. Кроме того, по его мнению, они могут оказаться более точными [157].

Хотелось отметить и то, что в нашем исследовании мы не оценивали трехлетнюю БРВ или ОВ у пациентов с 3 и 4 баллами, а обратили внимание на более короткий период — двухлетнюю БРВ и только у пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале, что, по нашему мнению, также является не менее актуальным.

Далее кратко описаны результаты первого этапа выполненной работы.[3; 4]

В исследование ретроспективно были включены 97 пациентов с подтвержденным диагнозом лимфопролиферативного заболевания в возрасте от 23 до 76 лет. Все пациентам проведена терапия 1-ой линии. Пациентам была проведена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ до лечения, после 2 или 4 курсов терапии и по окончании лечения с целью оценки ответа на лечение. Среди пациентов большинство — больные с ДВКЛ и с 3 стадией болезни.

Пациенты в выборке разделены на две группы, учитывая длительность периодов БРВ: 1 группа — с длительностью БРВ менее 24 месяцев (n=29); 2 группа — с длительностью более 24 месяцев (n=68). Это было сделано для вычисления и последующего сравнения количественных показателей длительности периода БРВ.

При ретроспективном анализе измерены уровень поглощения ФДГ в единицах стандартного значения поглощения — *standard uptake value maximum* (SUVmax), объем метаболически активной опухоли (*metabolic tumor value – MTV*) в сантиметрах кубических (см³), а также дельты измеренных величин между проведенными исследованиями. Максимальные значения уровня накопления РФЛП и опухолевого объема выявлены у пациентов с ДВКЛ.

Далее вычислены средних значений количественных величин по всей выборке (n=97) для каждого типа лимфомы. В ходе вычисления средних значений выявлено, что по измерению уровня поглощения РФЛП минимальная медиана выявлена у пациентов с ФЛ — 3,7, максимальная у пациентов с ЛХ — 16,9. По измерению опухолевого объема минимальная медиана выявлена у пациентов с ЛМЗ — 68,2, максимальная у пациентов с ДВКЛ — 412,2 см³.

Следующим шагом были вычислены средние значения количественных величин и их процентного уменьшения в каждой из исследуемых групп, сформированных по длительности БРВ.

Анализируя полученные результаты в группе с БРВ более 24 месяцев ($n=69$), минимальная медиана уровня поглощения РФЛП отмечена при расчете значений до и во время лечения « $\Delta SUV_{\text{перв/отв}}$ » — 6,5; максимальная медиана уровня поглощения РФЛП отмечена при расчете значений во время и после проведенного лечения « $\Delta SUV_{\text{перв/пром}}$ » — 10,8; в процентном соотношении это составило 77,1% и 42,3% соответственно. Минимальная медиана опухолевого объема выявлена при расчете значений по время проводимого лечения и после него « $\Delta MTV_{\text{пром/отв}}$ » — 75,9 см³; максимальная медиана опухолевого объема выявлена при расчете значений до лечения и после него « $\Delta MTV_{\text{перв/отв}}$ » — 204,6 см³. В процентном соотношении это составило 57,5% и 82,6% соответственно.

После получения результатов о средних значениях в исследуемой группе с периодом БРВ более 24 месяцев заключительным шагом было их сравнение с целью поиска статистически значимой разницы по процентному уменьшению измеренных величин. Сравнение проведено с помощью теста Краскала-Уоллиса. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Выявлено, что статистически значимые различие по уровню поглощения РФЛП и опухолевому объему были выявлены между переменными «% $\Delta SUV_{\text{перв/пром}}$ » и «% $\Delta SUV_{\text{перв/отв}}$ » с уровнем статистически значимой разницы $p = 0,016$; между переменными «% $SUV_{\text{перв/пром}}$ » и «% $\Delta SUV_{\text{пром/отв}}$ » с уровнем статистически значимой разницы $p = 0,045$; между переменными «% $\Delta MTV_{\text{перв/пром}}$ » и «% $\Delta MTV_{\text{перв/отв}}$ ».

На основании статистически значимых итогов далее проведен корреляционный анализ. Но поскольку коэффициент корреляции Пирсона (ККП) чувствителен к выбросам в выборке, также произведен расчет рангового коэффициента корреляции Спирмена (ККС).

В ходе анализа значимая связь обнаружена между переменными «% $\Delta MTV_{\text{пром/отв}}$ », «% $\Delta MTV_{\text{перв/отв}}$ », «% $\Delta SUV_{\text{пром/отв}}$ », «% $\Delta SUV_{\text{перв/отв}}$ », «% $\Delta SUV_{\text{перв/пром}}$ » и длительностью периода БРВ.

Для проведения многофакторного анализа и построения диагностических моделей использовался коэффициент логистической регрессии (КЛР). Анализировалась значимость коэффициентов регрессии, для значимых регрессоров оценивалось отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал для него. Для сравнения качества прогноза и выбора лучших моделей проводился ROC-анализ. Для каждой модели строилась ROC-кривая и выбирался пороговый уровень, соответствующий лучшему сочетанию чувствительности и специфичности. Далее модели сравнивались по уровню AUC, а также чувствительности и специфичности для выбранного порогового уровня. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Среди всех моделей, имеющих все статистически значимо отличные от нуля коэффициенты, была выбрана модель с наибольшим значением AUC. Она была выбрана в качестве основной модели для прогноза более длительного периода БРВ. Для оценки качества модели был проведен ROC-анализ. Полученная площадь под кривой (AUC) составляет 86.68%, что говорит о высокой прогностической силе модели.

Резюмируя все вышеизложенное в ходе выполненного первого этапа диссертационного исследования, заключительным шагом сформулирован и предложен метаболический прогностический индекс (МПИ) для прогнозирования периода двухлетней безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале. Представленный метаболический прогностический индекс (МПИ) основывается на вычислении и процентном изменении двух количественных показателей по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ до и после лечения — это показатель уменьшения уровня поглощения РФП (SUVmax) и опухолевый объем (MTV).

$$\text{МПИ} = \frac{(\% \Delta \text{MTV}_{\text{перв/отв.}} + \% \Delta \text{SUV}_{\text{перв/пром.}})}{2} \%.$$

Данная формула расшифровывается как «метаболический прогностический индекс (МПИ) равен сумме процентов, полученных при выполнении условия вычисления и сложения дельты (Δ) опухолевого объема между первичным исследованием и исследованием при оценке ответа и дельты уровня поглощения РФПЛ при первичном и промежуточном исследованиях, поделенной на два».

Результат «МПИ>75% означает, что при вычислении уравнения полученный результат в более чем 75% приведет к тому, что у таких пациентов выявлен положительной прогноз в оценке периода двухлетней безрецидивной выживаемости и соответственно, полученный результат в менее чем 75% приведет к тому, что у таких пациентов выявлен отрицательный прогноз в оценке периода двухлетней безрецидивной выживаемости.

Второй этап диссертационного исследования — проспективный. Данный этап посвящен оценке диагностической точности метода ДВ МРТ у пациентов с лимфомами до и после лечения, также на основании полученных данных, созданию диагностического алгоритма выполнения лучевых исследований — ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфомами.

Исследования ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ выполнены с целью оценки распространенности болезни. Всего проанализированы результаты 204 пациента, из них 81 с впервые выявленной лимфомой и 123 после проведенного лечения.

В выполненной работе были отмечены как схожие результаты, так и сильно отличающиеся от других авторов.[8; 6] Несмотря на то, что у нас схожие результаты в оценке диагностической точности метода с данными Moskowitz S. (2012), Albano B. (2017), отличием от данных работ является то, что мы сравнили ДВ МРТ и ПЭТ/КТ при ПЭТ-позитивных лимфомах [173; 90].

Протокол исследования ДВ МРТ включает в себя 4 последовательности: T1, T2, T2stir, ДВИ. Каждая из последовательностей

полностью захватывает всю область сканирования. Область сканирования — от теменных костей до верхней трети бедра.

ДВ МРТ проводилась перед началом лечения в период от 1 до 10 дней после проведения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. Большинство пациентов из выборки — больные с ЛХ, среди стадий — большинство человек со 2 стадией болезни. (n=54).

Для начала проведена оценка значений ИКД у разных групп пораженных лимфоузлов с разными типами лимфом, при этом в выборку включены только ПЭТ-позитивные, наиболее часто встречаемые лимфомы, такие как ЛХ (22,2%), ДВКЛ (32%), ФЛ (29,6%). Касательно детальной оценки измерения ИКД, наибольший интерес представляют собой внутригрудные лимфоузлы, которые по мнению некоторых авторов имеют наибольшее значение ИКД по сравнению с другими лимфоузлами [6,7]. В нашем исследовании при попарном сравнении между группами ЛГШ и ВГЛУ не выявлено значимого различия – эмпирическое значение критерия (U) = 347, p = 0,097; группами ВГЛУ и ПЛВД не выявлено значимого различия — U = 375, p = 0,933; группами ВГЛУ и ЛБП выявлено значимое различие — U = 1215, p < 0,001, в группе ВГЛУ среднее значение (X = 0.983) больше среднего значения группы ЛБП (X = 0.817); группами ВГЛУ и ЛМТ выявлено значимое различие — U = 896,5, p = 0,022, показатель в группе ВГЛУ выше, чем в группе ЛМТ (X1 = 0.983, X2 = 0.892), между группами ВГЛУ и ПЛНД не выявлено значимого различия — U = 379, p = 103.

Полученные результаты частично совпадают с найденными по этой теме работам, однако, несмотря на более высокие показатели ИКД у лимфоузлов группы ВГЛУ по сравнению с ЛБП и ЛМТ, при сравнении с другими группами не найдено статистически значимой разницы, хотя такие данные в литературе имеются [9,10]. После получения результатов по разным группам лимфоузлов при сравнительной оценке были проанализированы значения ИКД пораженных лимфоузлов по группам при разных стадиях и типах лимфом с целью поиска возможной статистически значимой разницы по значениям

ИКД, на основании которой вычисление ИКД может быть использовано для дифференциальной диагностики стадии болезни при оценке распространенности.

Сравнивая все группы исследуемых лимфоузлов по стадии заболевания, ни по одной из них не выявлено статистически значимых отличий, при этом минимальное значение p отмечено у пациентов с 4 стадией болезни — эмпирическое значение критерия (U) = 1007, $p = 0,11$. Параллельно с этим при сравнении значений ИКД у разных типов лимфом полученные результаты свидетельствуют о наличии статистически значимой разницы в значениях ИКД между группами пациентов с ФЛ и ЛМЗ ($U = 2,355$, $p = 0,022$) и отсутствии статистически значимой разницы между пациентами с другими типами представленных в выборке лимфопролиферативных заболеваний. На основании чего можно сделать вывод о нецелесообразности использования значений ИКД в дифференциальной диагностике стадии и типа лимфопролиферативных заболеваний.

После измерения средних значений уровня поглощения РФЛП и размеров пораженных лимфоузлов был проведен анализ силы связи с помощью коэффициентов корреляции между значением ИКД, размером и уровнем поглощения РФЛП.

При сравнении величин среднего значения ИКД и размера пораженных лимфоузлов в выборке были выявлены значимые очень слабые отрицательные взаимосвязи: $r = -0.162^*$, $p < 0,05$. С увеличением показателей по параметру ИКД уменьшаются показатели по размеру пораженных лимфоузлов. При аналогичном проведении корреляционного анализа по параметрам значения ИКД и уровня поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов выявлены значимые очень слабые отрицательные взаимосвязи: $r = -0.157^*$, $p < 0,05$.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния увеличения размера или повышенного уровня поглощения РФЛП на увеличение значения ИКД в пораженных лимфоузлах.

Заключительной частью данного раздела является сравнительная оценка распространенности заболевания и определение диагностической эффективности метода ДВ-МРТ.

Сравнивая результаты ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ отмечено, у пациентов с 1 стадией болезни полученные результаты оценки распространенности болезни совпадают на 100%, при этом в ходе анализа не было выявлено ложноположительных или ложноотрицательных результатов в отличие от пациентов с другими стадиями болезни.

У пациентов со 2 стадией болезни выявлено 3 несовпадения, два из которых являются ложноположительными результатами, один – ложноотрицательным. Ложноотрицательным результатом отсутствие визуализации вовлеченного в процесс лимфоузла области ворот печени, который четко прослеживался на ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и был метаболически активен. Одним из ложноположительных результатов является наличие четко прослеживаемого повышенного сигнала от вещества кости в позвоночнике, преимущественно в области грудного отдела позвоночника, который мог соответствовать выявленному поражению костного мозга. При сравнении с данными ДВ МРТ, по ПЭТ/КТ у данного пациента структурных или бесструктурных метаболически активных изменений в этой области не выявлено. При последующем проведении биопсии костного мозга у данного пациента не было подтверждено наличие вовлечения в процесс костного мозга. По другим областям исследования не было выявлено расхождений.

Среди пациентов с 3 стадией болезни по полученным результатам проведенных исследования зафиксированы также 3 случая разногласия – один ложноположительный и два ложноотрицательных. Ложноположительным результатом является наличие диффузного повышенного сигнала в визуально утолщенных стенках желудка, который мог соответствовать вовлечению в процесс, но, как и в случае у пациента со 2 стадией болезни с ДВКЛ, это не было подтверждено.

Сравнивая результаты ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ отмечено, у пациентов с 4 стадией болезни полученные результаты оценки распространенности болезни совпадают в большей степени по сравнению с пациентами со 2 и 3 стадиями за счет распространенности процесса и в меньшей мере по сравнению с 1 стадией, при этом в ходе анализа выявлен единственный ложноположительный отрицательный результату пациента с ЛМЗ в виде отсутствия явного визуализируемого вовлечения костного мозга, которое четко прослеживалось при использовании ДВ МРТ и не визуализировалось при ПЭТ/КТ и не было подтверждено при биопсии, что было расценено как инверсия костного мозга.

При последующей оценке чувствительность составляет 94,4%, специфичность — 85,1%, положительная прогностическая ценность — 92,6%, отрицательная прогностическая ценность — 88,5%, положительное отношение правдоподобия — 6,1, отрицательное отношение правдоподобия — 0,066. Площадь ROC-кривой составила 0,9445.

Полученные данные, несомненно, свидетельствуют о диагностической эффективности метода ДВ МРТ в первичной оценке распространенности заболевания у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, однако параллельно с этим получены данные, свидетельствующие о несостоятельности использования значений ИКД как самостоятельного критерия объективного поражения лимфоузлов, но при этом возможности использование его как дополнительного фактора при оценке распространенности заболевания; о несостоятельности использования значений ИКД при дифференциальной диагностике стадии заболевания при использовании ДВ МРТ; о нецелесообразности использования значений ИКД в дифференциальной диагностике типов лимфопролиферативных заболеваний.

Кроме того, выявлены случаи, подтверждающие, к сожалению, ограничение диагностических возможностей метода при оценке групп лимфоузлов, располагающихся рядом с областью сердца, или при оценке

объективного вовлечения костного мозга в патологический процесс, что в свою очередь может повлиять на первичное стадирование процесса и, следовательно, на выбор режима терапии, что напрямую влияет на исход заболевания.

В ходе анализа по аналогии с данными Mayerhoefer M. (2014), Albano D. с соавт. (2016), несмотря на то, что была доказана высокая диагностическая эффективность ДВ МРТ, были отмечены ошибки при оценке небольших очагов поражения в разных областях. Прежде всего это грудная клетка и брюшная полость. Также это очаги поражения, обнаруженные в тканях с физиологически ограниченной анизотропной диффузией в селезенке [76; 157]. Это связано с артефактами, которые могут быть вызваны сердцебиением и дыханием и могут влиять на формирование и расчет ИКД, во-вторых, связано с трудностями обнаружения очагов поражения в органах с низкими значениями ИКД в нормальных условиях [88].

Касательно вовлечения лимфоузлов в процесс для определения стадии заболевания, то в ходе работы руководствовались данными Kharuzhyk S. с соавт. (2020), Santos F. (2021), основанные на применении не только размерного критерий, который составляет 10 мм в коротком измерении, но также повышенный сигнал на ДВИ и визуальное отсутствие жирового компонента в лимфоузле [146; 187].

Общие значения чувствительности и специфичности в нашем исследовании совпали со средними значениями найденных публикаций: в исследовании Lin C. с соавт. (2010) чувствительность и специфичность в 90% и 94% соответственно [158]. В исследовании Mayerhoefer M. с соавт. (2014) чувствительность ДВ МРТ в зависимости от области пораженного лимфоузла составила 92–97% , а в отношении стадирования полностью совпала с ПЭТ/КТ у 94 из 100 пациентов [168].

Исходя из анализа можно сделать вывод, что метод ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является наилучшим для выявления опухолевого поражения у пациентов с лимфомами, в то же время метод ДВ МРТ может использоваться для оценки

распространенности заболевания при отсутствии возможности использования ПЭТ/КТ с ФДГ.

Отдельной важной областью интереса применения ДВ МРТ является неинвазивная оценка поражения костного мозга [196]. Но, к сожалению, в нашей выборке недостаточно данных объективной оценке пользы ДВ МРТ, что является несомненно стимулом для дальнейшего расширения нашего исследования.

Во вторую часть исследования вошли: часть пациентов из первой части после проведенной 1-й линии терапии (n=52), а также больные с уже ранее подтвержденной ремиссией или прогрессированием болезни (n=51).

Сперва хотелось отметить, что в исследование включены самые распространенные типы встречающихся лимфопролиферативных заболеваний аналогично проведенным исследованиям, это обосновано тем, что целью было оценка возможности использования ДВ МРТ у пациентов с разным результатом по ПЭТ-шкале, вне зависимости от типа лимфомы, поскольку ПЭТ-шкала является самостоятельной шкалой оценки. Кроме того, в ряде публикаций на относительно небольших группах пациентов проведено сравнение ИКД при различных морфологических вариантах лимфом, которые не выявили отличий между значениями ИКД при ЛХ и НХЛ [13,15]. Сравнивая результаты ДВ МРТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, отмечено, у пациентов с 1 баллом по ПЭТ-шкале (n=31) полученные результаты совпадают на 100%, при этом в ходе анализа не было выявлено ложноположительных или ложноотрицательных результатов. У пациентов с 2 баллами по ПЭТ-шкале (n=28) выявлен 1 случай несовпадения, у пациента с ТКЛ, который является ложноположительным, обусловленным диффузным повышенным сигналом от тазовых костей, вероятно за счет реактивных изменений в костном мозге, при этом гиперметаболизма РФЛП и/и или структурных изменений в костях не отмечено. Кроме того, хотелось отметить анизотропное (физиологическое) повышение сигнала на ДВИ в паховых, аксиллярных лимфоузлах, в селезенке

у 26 больных, которое не является проявлением болезни или другого патологического процесса.

Далее произведено вычисление значений ИКД, по резидуальным неизменным очагам, и их сравнение, в результате среднее значение в группе ИКД неизменных лимфоузлов составило $1.628 \pm 0.254 \times 10^{-3}$ мм²/с, среднее значение в группе ИКД резидуальных очагов составило 1.703 ± 0.297 , эмпирическое значение критерия (U) 1.324×10^{-3} мм²/с, уровень статистической значимости (p) 0.191. Между группами ИКД резидуальных очагов и ИКД неизменных лимфоузлов не выявлено значимых различий.

При последующей оценке чувствительность метода ДВ МРТ у пациентов составляет 100%, специфичность — 96,77%, положительная прогностическая ценность — 96,55%, отрицательная прогностическая ценность — 100%, положительное отношение правдоподобия — 31,02, отрицательное отношение правдоподобия — 0. Площадь ROC-кривой составила 0,989.

На основании чего можно сделать несколько вывод о том, что ИКД у пациентов с 1 и 2 баллами с резидуальными очагами не отличается от неизменных лимфоузлов, следовательно ДВ МРТ может быть применена как диагностический метод, используемый в качестве мониторинга у данной категории пациентов после подтверждения результата на ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

Аналогичный анализ и сравнение значений ИКД пораженных и непораженных лимфоузлов у пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале показал значимые результаты.

При измерении значений ИКД у пораженных и непораженных лимфоузлов получены результаты, схожие с другими исследованиями [12,13]. Среднее значение в группе непораженных и резидуальных лимфоузлов составляет 1.769 ± 0.179 , в группе пораженных лимфоузлов 0.962 ± 0.104 , в результате сравнения были выявлены значимые различия между группами (U = 22.663, p<0,001). Аналогичные результаты получены в работах Сударкиной А.В., где средние значения ИКД при злокачественной лимфаденопатии (1,02

$\pm 0,29 \times 10^{-3}$ мм²/с) оказалось ниже, чем при доброкачественной ($1,57 \pm 0,32 \times 10^{-3}$ мм²/с), при этом значение ИКДБ при лимфомах составили $1,01 \pm 0,3 \cdot 10^{-3}$ мм²/с, Хоружика С. А., в которой при измерении непораженных лимфоузлов наиболее высокое значение ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) получено в пораженных ЛУ корней легких ($1,429 \pm 0,396$), при этом ИКД пораженных лимфоузлов при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме ИКД составил $0,951 \pm 0,320$. Кроме того, следует отметить, в нашей работе при подготовке было предположение о наличие возможной разницы значений ИКД непораженных лимфоузлов у пациентов с разными баллами по ПЭТ-шкале, которое не подтвердилось — среднее значение в группе ИКД неизмененных лимфоузлов с пациентов с 1 и 2 баллами составило $1.628 \pm 0.254 \times 10^{-3}$ мм²/с, среднее значение в группе ИКД неизмененных лимфоузлов с пациентов с 3 баллами составило $1.769 \pm 0.179 \times 10^{-3}$ мм²/с, при сравнении эмпирическое значение критерия (U) составило 2.4, уровень статистической значимости (p) 0.61.

Переходя к визуальной оценке диагностической эффективности у пациентов с 2 баллами по ПЭТ-шкале (n=18) выявлен всего 1 случай несовпадения, у пациента с ТКЛ, который является ложноположительным, обусловленным диффузным повышенным сигналом от тазовых костей, вероятно за счет инверсии костном мозге, при этом гиперметаболизма РФЛП и/и или структурных изменений в костях не отмечено. Но у пациентов с 3 баллами по ПЭТ-шкале получен более низкий результат — чувствительность метода ДВ МРТ составляет 74,07%, специфичность — 78,57%. При этом обращают на себя внимание ложноотрицательные результаты у пациентов с поражением ВГЛУ и ЛБП, у которых значение ИКД составило $1,76 \times 10^{-3}$ мм²/с и $1,55 \times 10^{-3}$ мм²/с, при этом значения уровня поглощения РФЛП составили 2.1 и 2.9 соответственно, что, возможно, обусловлено низкой пролиферативной активностью опухоли. В исследовании M. Sun et al. отмечает наличие обратной корреляции значений ИКД и Ki67, что может объяснить полученные значения ИКД [14,15,16].

При оценке ответа на лечение у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале ($n=23$) проведено сравнение значений пораженных и непораженных лимфоузлов с целью выявления статистически значимой разницы. В результате выявлены значимые различия между группой не вовлеченных и пораженных лимфоузлов ($T=17.825$, $p<0,001$). Среднее значение в группе не вовлеченных лимфоузлов больше среднего значения группы пораженных лимфоузлов ($X_1 = 1.795$, $X_2 = 0.981$).

Учитывая наличие пораженных лимфоузлов больших размеров, далее проведен корреляционный анализ Спирмена. При сравнении величин значения ИКД и размера пораженных лимфоузлов в выборке не выявлены значимые взаимосвязи: $r=-0.441^*$, $p = 0,12$. Далее при аналогичном проведении корреляционного анализа по параметрам значения ИКД и уровня поглощения РФЛП пораженных лимфоузлов выявлены значимые очень слабые отрицательные взаимосвязи: $r=-0.157^*$, $p < 0,05$. При последующей оценке чувствительность метода ДВ МРТ у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале составляет 84,06%, специфичность — 90%, диагностическая точность — 91,7%, положительная прогностическая ценность — 91,7%, отрицательная прогностическая ценность — 81,8%, положительное отношение правдоподобия — 8,46, отрицательное отношение правдоподобия — 0,171. Площадь ROC-кривой составила 0,96.

На основании полученных данных о наличии статистически значимой разницы значений ИКД в пораженных и непораженных лимфоузлах в заключительной части раздела проведен ROC-анализ изменений значений ИКД с целью определения возможного порогового значения, которое может быть использовано как критерий вовлеченности лимфоузла в патологический процесс. Для анализа использованы результаты пациентов с 3, 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале в выборке ($n=54$). У каждого пациента измерены значения ИКД в пораженных и аналогичных непораженных лимфоузлах, всего проанализировано 69 групп пораженных лимфоузлов. Для расчета использовался 95%-й доверительный интервал.

При общем результате вычисления площадь ROC-кривой составила 0,685, стандартное отклонение 0,145, значение $p = 0,202$. Имея пороговое значение ИКД $0,730 \times 10^{-3}$ мм²/с чувствительность составила 98,5%, специфичность 25%, при этом выявлено 64 истинноположительных (ИП) результата, 3 ложноположительных (ЛП), 1 истинноотрицательный (ИО) и 1 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,0615, точность 94,2%. Имея пороговое значение ИКД 901×10^{-3} мм²/с чувствительность составила 76,9%, специфичность 50%, при этом выявлено 50 истинноположительных (ИП) результата, 2 ложноположительных (ЛП), 3 истинноотрицательный (ИО) и 15 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,461, точность 75,4%. Имея пороговое значение ИКД $0,919 \times 10^{-3}$ мм²/с чувствительность составила 66,2%, специфичность 75%, при этом выявлено 43 истинноположительных (ИП) результата, 1 ложноположительных (ЛП), 3 истинноотрицательный (ИО) и 2 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,451, точность 66,7%. Имея пороговое значение ИКД $1,105 \times 10^{-3}$ мм²/с чувствительность составила 30,5%, специфичность 100%, при этом выявлено 20 истинноположительных (ИП) результата, 0 ложноположительных (ЛП), 4 истинноотрицательный (ИО) и 45 ложноотрицательный (ЛО), различия для моделей нелинейной регрессии (NLR) 0,692, точность 34,8%.

Целью проведения ROC-анализа было сравнение данных с найденными публикациями. Основываясь на собственных результатах измерения ИКД и отсутствия единого порогового значения значений ИКД в разных группах пораженных лимфоузлов до начала лечения, после лечения пациенты с пораженными лимфоузлами были объединены, поскольку количество пациентов меньше, но несмотря на это, ожидаемый результат подтвердился. В результате значение ИКД $1,105 \times 10^{-3}$ мм²/с показала чувствительность всего 30,5%, в то же время в нашей выборке встречаются пациенты с подтвержденным вовлечением в патологический процесс

лимфоузлов, при этом имеющих значение ИКД выше. Наша работа по аналогии с опубликованными подтвердила данные о невозможности введения какого-то порогового значения как критерия вовлеченности лимфоузлов в патологический процесс.

В заключительной части представлены данные сформированной группы пациентов для внедрения и дальнейшего применения собственных результатов выполненной диссертационной работы.

Срок наблюдения за пациентами составил 24 месяца. Возраст пациентов — от 23 до 56 лет. Среди пациентов 22 больных мужского пола и 20 пациенток женского пола. Всем пациентам проведена терапия 1-й линии. Лучевая терапия проводилась у 8 пациентов.

Всем пациентам проведено ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для оценки распространенности заболевания, после 2 или 4 курсов ХТ и после лечения с целью определения ответа на терапию. Поскольку метод ПЭТ/КТ является методом выбора лучевой диагностики для включенных типов лимфом, в отобранной группе при первичной оценке метод ДВ МРТ не использовался.

Все результаты ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ после 2 или 4 курсов или по окончании проведенного лечения оценены по 5-балльной ПЭТ-шкале. По результатам сканирования после проведенного лечения выявлены 18 пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале, 2 больных с 3 баллами, 2 человека с 4 баллами, результатов с 5 баллами по ПЭТ-шкале не выявлено.

Среди всех пациентов в группе у двух, имеющих 3 балла по ПЭТ-шкале после проведенного лечения, измерены и учтены значения уровня накопления РФЛП и опухолевого объема для их использования в вычислении созданного МПИ с целью прогноза течения болезни. У первого пациента с ЛХ МПИ составляет 76,3%, у второго пациента с ФЛ МПИ составляет 81,9%, что свидетельствует, из результатов выполненной работы, о положительном прогнозе. В прошедший период наблюдения в течение 24 месяцев у обоих пациентов не выявлено прогрессирования болезни.

Поскольку в отобранной группе только два пациента с 3 баллами по ПЭТ-шкале после лечения и несмотря на положительный прогноз в обоих случаях, целесообразно продолжить и расширить дальнейшее исследование для более корректной оценки пользы созданного МПИ.

Всем пациентам с результатами с 1,2 или 3 баллами по ПЭТ-шкале после проведенного лечения дополнительно к ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выполнено ДВ МРТ с целью формирования «точки отсчета». По итогам исследований отмечено, что общие значения чувствительности составили 96,2%, специфичности 95,4%.

Всем пациентам было рекомендовано использование ДВ МРТ согласно созданному и предложенному диагностическому алгоритму.

Повторное исследование ДВ МРТ в течение 12 месяцев после окончания лечения проведено у 12 больных, в течение 24 месяцев у 9 больных. У 8 пациентов при проведении исследования в период от 12 до 24 месяцев не выявлено признаков прогрессирования. Один пациент по результатам ДВ МРТ показал отрицательный результат в виде увеличения ранее имевшихся и появления ранее отсутствующих увеличенных лимфоузлов, что послужило основанием для назначения ПЭТ/КТ с ФДГ. В результате с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ подтверждено прогрессирование болезни.

Резюмируя вышеизложенное, основываясь на данных диссертационного исследования, а также на данных отобранной группы, полученные результаты подтверждает идею и свидетельствуют о целесообразности внедрения и дальнейшего рутинного применения среди гематологов, рентгенологов и радиологов итогов выполненной диссертационной работы в виде созданных МПИ и диагностического алгоритма у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. [10]

В настоящее время созданные МПИ и диагностический алгоритм введены в лечебно-диагностический процесс и полноценно используются в условиях совместной работы центра лучевой диагностики, ПЭТ-центра и

гематологического центра ФГБУ ГВКГ им. Н. Н. Бурденко Минобороны
России.

ВЫВОДЫ

1. Метаболически вычисляемые величины, такие как объем опухолевой массы («% $\Delta MTV_{\text{перв/отв.}}$ » ККС 0,22, $p = 0,002$) и максимальный уровень поглощения РФЛП («% $\Delta SUV_{\text{перв/пром.}}$ » ККС 0,23, $p = 0,015$) могут быть дополнительными статистически подтвержденными предикторами, оказывающими влияние на увеличение длительности периодов БСВ и БРВ более 24 месяцев, у пациентов с лимфомами, имеющими после лечения показатель 3 балла по ПЭТ-шкале.

2. На основании полученных данных о статистически значимых различиях, результатах анализа взаимосвязей («% $\Delta SUV_{\text{перв/пром.}}$ » ККС 0,23, $p = 0,015$; «% $\Delta MTV_{\text{перв/отв.}}$ » ККС 0,22, $p = 0,002$) и оценки прогностического влияния измеренных метаболических величин («% $\Delta MTV_{\text{перв/отв.}}$ » КЛР 0.14, $p = 0.00005$; «% $\Delta SUV_{\text{перв/пром.}}$ » КЛР 0.11, $p = 0.00020$) для прогнозирования длительности периода безрецидивной выживаемости в первые 2 года после лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале, создан метаболический прогностический индекс, представляющий собой интегральный показатель, основанный на изменении значений измеренных величин между исследованиями: «МПИ = $\frac{(\% \Delta MTV_{\text{перв/отв.}} + \% \Delta SUV_{\text{перв/пром.}})}{2} \%$ » и позволяющий поделить пациентов на две категории – с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения болезни.

3. Значение ИКД не может использоваться:

- как самостоятельный критерий поражения лимфоузлов у пациентов с ходжкинской и неходжкинской лимфомами: ЛГШ и ЛБП — $U = 180,5$, $p < 0,001$; ЛГШ и ЛМТ — $U = 659,5$, $p < 0,01$;;

- как возможный дополнительный критерий дифференциальной диагностики разных типов лимфопролиферативных заболеваний: значения ИКД между группами пациентов с ФЛ и ЛМЗ ($U = 2,355$, $p = 0,022$), между другими типами представленных в исследовании лимфом выявлено отсутствие статистически значимой разницы;

- как возможный дополнительный критерий при дифференциальной диагностике стадирования заболевания: значения ЛГШ ($U = 1007$, $p = 0,11$); ВГЛУ ($U = 967$).

4. Метод ДВ МРТ у пациентов с лимфомами имеет высокую диагностическую эффективность, в особенности после лечения у пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале. До лечения чувствительность составляет 94,4%, специфичность — 85,1%, положительная прогностическая ценность — 92,6%, отрицательная прогностическая ценность — 88,5%, положительное отношение правдоподобия — 6,1, отрицательное отношение правдоподобия — 0,066. Площадь ROC-кривой составила 0,9445. После проведенного лечения у пациентов с 1 и 2 баллами по ПЭТ-шкале чувствительность составила 90,9%, специфичность 92,3%, положительная прогностическая ценность 84,8%, отрицательная прогностическая ценность 95,6%, положительное отношение правдоподобия 12,2, отрицательное отношение правдоподобия 0,101. Для больных с 3 баллами по ПЭТ-шкале чувствительность метода ДВ МРТ у пациентов составляет 74,07%, специфичность — 78,57%, положительная прогностическая ценность — 3,46%, отрицательная прогностическая ценность — 0,33%. Площадь ROC-кривой составила 0,88. У пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале ДВ МРТ у пациентов с 4 и 5 баллами по ПЭТ-шкале составляет 84,06%, специфичность — 90%, диагностическая точность — 91,7%, положительная прогностическая ценность — 91,7%.

5. На основании полученных данных о диагностической точности метода ДВ МРТ создан диагностический алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, основанный

на внедрении созданного МПИ и ДВ МРТ в лечебно-диагностический процесс и на рациональном подходе к использованию ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ после проведенного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью улучшения качества прогноза течения болезни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале, рекомендуется измерять не только уровень поглощения РФЛП, но также величину метаболического опухолевого объема, как дельты описанных величин между исследованиями и их изменения в динамике.

2. Пациентам, имеющим после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале, с измеренными величинами метаболического опухолевого объема и уровня поглощения РФЛП, рекомендуется использовать разработанный метаболически прогностический индекс с целью определения прогноза болезни для выявления больных с потенциально более длительным периодом БРВ.

3. Пациентам с лимфомами после лечения и исследования ПЭТ/КТ с ФДГ, у которых по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ подтверждены 1,2 балла по ПЭТ-шкале рекомендуется использовать ДВ МРТ до момента выявления потенциального прогрессирования заболевания.

4. При последующих исследованиях ДВ МРТ, если у пациентов не подтверждается потенциальное прогрессирование, рекомендуется дальнейшее применение ДВ МРТ.

5. В случаях, когда у пациента при исследовании отмечено появление увеличенных лимфоузлов или других патологических очагов, которые могут соответствовать потенциальному прогрессированию заболевания, рекомендуется назначение контрольного исследования ДВ МРТ через 2–3 месяца с целью оценки изменений или назначение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для объективной оценки и подтверждения прогрессирования основного заболевания, что означает возврат к началу созданного диагностического алгоритма.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

^{18}F -ФДГ (ФДГ) — фтордезоксиглюкоза

ABVD — схема терапии с использованием доксорубицина, блеомицина, винбластина и дакарбазина

BEACOPP esc — схема терапии с использованием блеомицина, этопозиды, доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, прокарбазина, преднизолона

DA-R-EPOCH — схема терапии с использованием ритуксимаба, этопозиды, доксорубицина, винкристина, циклофосфамида, преднизолона.

GEMOX — схема терапии с использованием ритуксимаба, гемцитабина, оксалиплатина

R-BAC — схема терапии с использованием ритуксимаба, бендамустина и цитарабина

R-CHOP — схема терапии с использованием ритуксимаба, доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, этопозиды, преднизолона

R-CHOP — схема терапии с использованием ритуксимаба, доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, преднизолона

R-CHOP (RB) — схема терапии с использованием доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, преднизолона, ритуксимаба и бендамустина

R-DHAP — схема терапии с использованием ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина, цисплатина

R-ICE — схема терапии с использованием ритуксимаба, ифосфамида, карбоплатина, этопозиды

аутоТГСК — аутологичная трансплантация стволовых клеток

БСВ — бессобытийная выживаемость

БРВ — выживаемость без прогрессирования

ВГЛУ — внутригрудные лимфоузлы

ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения

ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома

ИКД — индекс коэффициента диффузии

- КМ — костный мозг
- КТ — компьютерная томография
- ЛГШ — лимфоузлы головы и шеи
- ЛМЗ — лимфома из клеток мантийной зоны
- ЛМТ — лимфоузлы малого таза
- ЛХ — лимфома Ходжкина
- МПИ — метаболический прогностический индекс
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- нХЛ — неходжкинские лимфомы
- ОВ — общая выживаемость
- ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность
- пКМ — поражение костного мозга
- ПЛВД — периферические лимфоузлы выше диафрагмы
- ПЛНД — периферические лимфоузлы ниже диафрагмы
- ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
- ППЦ — положительная прогностическая ценность
- ПР — полная ремиссия
- ПрБ — прогрессирование болезни
- пС — поражение селезенки
- ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
- ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат
- СтБ — стабилизация болезни
- ТКЛ — Т-клеточная лимфома
- ФЛ — фолликулярная лимфома
- ХТ — химиотерапия
- ЧР — частичная ремиссия
- ЭНПВД — экстранодальное поражение выше диафрагмы

ЭНПНД — экстранодальное поражение ниже диафрагмы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасбейли, Ф. М. Особенности состава костного мозга и возможности диагностики опухолевого поражения у пациентов с классической лимфомой Ходжкина // Онкогематология. 2023. Т. 18. № 3. – С. 84-91.
2. Азизова, Э. Р. Иммуносупрессия Как Фактор Риска Развития Неходжкинских Лимфом / Э.Р. Азизова. Общество с ограниченной ответственностью «ОМЕГА САЙНС», 2021. – С. 231-234.
3. Алексеев, С. А. Влияние изменения опухолевого объема и уровня поглощения фтордезоксиглюкозы на длительность периода выживаемости без прогрессирования у пациентов с лимфомами / С.А. Алексеев, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын – Текст : непосредственный. // Медицинская Визуализация. 2025. Т. 29. № 3. – С. 107-116.
4. Алексеев, С. А. Влияние метаболических величин на длительность безрецидивной выживаемости у пациентов с лимфомами, имеющими после лечения 3 балла по ПЭТ-шкале: ретроспективное исследование / С.А. Алексеев, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын – Текст : непосредственный. // Лучевая Диагностика И Терапия. 2025. № 2 (16). – С. 84-94.
5. Алексеев, С. А. Магнитно-Резонансная Томография У Пациентов С Лимфомами После Проведенного Лечения / С.А. Алексеев, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын. Общество с ограниченной ответственностью «Институт новых информационных технологий», 2025. – С. 193-197.
6. Алексеев, С. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография как альтернатива позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой у пациентов с лимфомами. Обзор литературы и клинические наблюдения // Онкогематология. 2025. Т. 20. № 1. – С. 65-72.

7. Алексеев, С. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография при неходжкинских лимфомах. Обзор литературы и собственный клинический опыт // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2023. Т. 9. № 4. – С. 457-465.
8. Алексеев, С. А. Измеряемый коэффициент диффузии разных групп поражённых лимфоузлов у пациентов с лимфомами как возможный самостоятельный критерий вовлечения в патологический процесс // Медицинский Вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2025. № 3 (21). – С. 22-27.
9. Алексеев, С. А. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ // Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции NT + ME`25 (Гурзуф, с 1 июня по 8 июня 2025 г.). 2025.. – С. 193-197. – ISBN 978-5-6044060-5-2 / С.А. Алексеев – Текст : непосредственный.
10. Алексеев, С. А. Патент на промышленный образец № 147025 Российская Федерация. Схема «алгоритм выполнения лучевых исследований – ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ДВ-МРТ до и после проведенного лечения у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями»: заявл. 20.10.2024: опубл. 14.04.2025 - EDN WRPNUW / С.А. Алексеев.
11. Алексеев, С. А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624603 Российская Федерация. Применение методов ДВ-МРТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями : № 2024624420 : заявл. 14.10.2024 : опубл. 21.10.2024 / С. А. Алексеев. – EDN LNQKBQ. / С.А. Алексеев.
12. Алексеев, С. А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624724 Российская Федерация. База данных пациентов с метаболическими величинами ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ : № 2024624523 : заявл. 18.10.2024 : опубл. 30.10.2024 / С. А. Алексеев. – EDN WRHDCB. / С.А. Алексеев.

13. Атабаева, А. К. Эпидемиология Новообразований Системы Крови. Обзор Литературы / А.К. Атабаева, З.А. Хисметова, Ж.Б. Нурахметова – Текст : непосредственный. // Наука И Здравоохранение. 2021. Т. 23. № 6. – С. 188-197.
14. Ахадов, Т. А. Диффузионная магнитно-резонансная визуализация для оценки состояния спинного мозга: физические и технические основы, клинический опыт: учебное пособие. / Т.А. Ахадов, М.В. Ублинский, Д.С. Каньшина; ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ. МГУ им. М.В. Ломоносова. – Москва, 2024. – 86 с. ил. – ISBN 978-5-6044538-5-8. 2024.
15. Ахмедова, Х. Ю. Состояние Противовирусного Иммуитета У Больных Неходжкинскими Лимфомами / Х.Ю. Ахмедова – Текст : непосредственный. // Экономика И Социум. 2022. № 1-1 (92). – С. 327-331.
16. Баембаев, Ф. А. Недостатки ПЭТ/КТ исследования при диагностике лимфопролиферативных заболеваний: Обзор литературы // Онкология И Радиология Казахстана. 2023. Недостатки ПЭТ/КТ исследования при диагностике лимфопролиферативных заболеваний. № 1 (67). – С. 62-67.
17. Баранова, Е. В. Оценка COMPLAINTности Пациентов С Лимфомой Ходжкина / Е.В. Баранова, Ю.С. Китаева. Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, 2024. – С. 60-67.
18. Бессмельцев, С. С. Злокачественные Лимфомы: История, Распространенность, Этиология И Патогенез (лекция) / С.С. Бессмельцев – Текст : непосредственный. // Вестник Гематологии. 2023. Т. 19. Злокачественные Лимфомы. № 1. – С. 64-80.
19. Васильев, Ю. А. Контроль количественных показателей при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии: метрологические проблемы // Измерительная Техника. 2024. Контроль количественных показателей при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. № 5. – С. 64-76.

20. Виноградова, Ю. Н. Лучевая Терапия Лимфом (лекция) Часть 2 / Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин – Текст : непосредственный. // Вестник Гематологии. 2022. Т. 18. № 3. – С. 60-72.
21. Галченко, Л. И. Физические основы применения позитронной эмиссионной томографии и современные радиофармпрепараты / Л.И. Галченко, А.Н. Калягин – Текст : непосредственный. // Медицина И Высокие Технологии. 2021. № 4. – С. 39-46.
22. Галченко, Л. И. Позитронно-Эмиссионная Томография В Диагностике И Оценке Эффективности Лечения Лимфомы Ходжкина // Медицина И Высокие Технологии. 2022. № 3. – С. 51-57.
23. Голых, Л. С. Лимфома Ходжкина / Л.С. Голых – Текст : непосредственный. // Российский Педиатрический Журнал. 2022. Т. 25. № 6. – С. 396-397.
24. Гутник, Ю. Д. Рефрактерное течение классической лимфомы Ходжкина, ассоциированной с вирусом Эпштейна - Барр / Ю.Д. Гутник, А.Ф. Марковец, И.В. Тарасевич – Текст : непосредственный. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2024. Т. 10. № 3. – С. 395-403.
25. Дворецкий, Л. И. Поражение легких при лимфоме Ходжкина / Л.И. Дворецкий, Н.В. Дубровская – Текст : непосредственный. // Клинический Разбор В Общей Медицине. 2022. № 3. – С. 64-68.
26. Демина, Е. А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина; издание второе, дополненное. – М. изд-во ООО «Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021. – 96 с. ил. ISBN 978-5-6044975-0-0 / Е.А. Демина – Текст : непосредственный.
27. Дунайкин, Е.Д. Киреева, Кайлаш Чаурасия, Ю.Н. Ликарь. ПЭТ/КТ в детской онкологии / Дунайкин, Е.Д. Киреева, Кайлаш Чаурасия, Ю.Н. Ликарь. – Текст : непосредственный. // Журнал Педиатрия имени Г.Н.Сперанского. 2023. Т. 102. № 3. – С. 115-123.
28. Еременко (Казяк), Ю. Е. Случай лимфомы Беркитта у ребенка 10 лет // Медицинские Новости. 2022. № 12 (339). – С. 28-31.

29. Ефремова, А. В. Активация бурой жировой ткани в организме человека // Якутский Медицинский Журнал. 2021. № 1 (73). – С. 87-91.
30. Ефремова, Д. С. Ядерная Медицина И Её Перспективы / Д.С. Ефремова – Текст : непосредственный. // Вестник Науки. 2023. Т. 5. № 4 (61). – С. 437-445.
31. Железнова, С. А. Цитологическое Исследование Костного Мозга В Процессе Диагностики Лимфомы Ходжкина. Блок-Принт, 2024. – С. 92-93.
32. Каленик, О. А. Прогностическое Значение Полноты Метаболического Ответа У Пациентов С Диффузной В-Крупноклеточной Лимфомой // Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. Серыя Медыцынскіх Навук. 2023. Т. 20. № 1. – С. 7-16.
33. Камолова, Ф. Ш. Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи // Онкогематология. 2021. Т. 16. № 3. – С. 105-117.
34. Кацуба, К. Е. Диагностический потенциал CD30(+)-нановезикул плазмы при лимфоме Ходжкина // Онкогематология. 2023. Т. 18. № 4. – С. 145-155.
35. Климова, Н. В. Неходжкинские лимфомы у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Радиология - Практика. 2024. № 3 (105). – С. 22-36.
36. Кондратьев, Ф. В. Клинический случай поражения сердца при крупноклеточной В-клеточной лимфоме высокой степени злокачественности // Кардиология В Беларуси. 2023. Т. 15. № 6. – С. 839-849.
37. Королева, Д. А. Неходжкинские лимфомы. 2024. – С. 157-166.
38. Косумова, Х. С. Частота Поражения Костного Мозга При Неходжкинских Экстранодальных Лимфомах / Х.С. Косумова, И.Б. Капланская – Текст : непосредственный. // Новости Клинической Цитологии России. 2022. Т. 26. № 4. – С. 5-9.
39. Крылов, А. С. Актуальные проблемы ядерной медицины в педиатрии (обзор) / А.С. Крылов, Б.Я. Наркевич, А.Д. Рыжков – Текст : непосредственный. // Радиация И Риск (бюллетень Национального Радиационно-Эпидемиологического Регистра). 2021. Т. 30. № 4. – С. 69-84.

40. Кузьмина (Тихонова), Е. Г. Нарушения иммунорегуляции при неходжкинских лимфомах по данным периферической крови / Е.Г. Кузьмина (Тихонова), Т.Ю. Мушкарина – Текст : непосредственный. // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные Исследования И Клиническая Практика. 2024. Т. 17. № S2. – С. 12-13.
41. Левандовский, Е. В. Потенциал Интеграции Последовательности Дви В Комплексные Мрт Исследования. Литературный Обзор / Е.В. Левандовский, Е.А. Улезко, М.В. Гольцев – Текст : непосредственный. // Трансляционная Медицина. 2024. Т. 11. № 3. – С. 253-263.
42. Лепков, С. В. Первичная Диффузная В-Крупноклеточная Лимфома Костного Мозга (плкм Двкл) // Гематология И Трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. – С. 165-166.
43. Литвин, А. А. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (обзор) // Современные Технологии В Медицине. 2021. Т. 13. № 2. – С. 97-106.
44. Макоева, Л. Д. От лихорадки неясного генеза до диагноза - лимфома Ходжкина (клинический случай) // Трудный Пациент. 2020. Т. 18. № 5. – С. 44-50.
45. Мангасарова (Волкова), Я. К. Промежуточная Позитронно-Эмиссионная Томография У Пациентов Первичной Медиастинальной В-Клеточной Крупноклеточной Лимфомой // Гематология И Трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. – С. 175.
46. Мантурова (Кисель), Н. Е. Крупноклеточная имплант-ассоциированная лимфома - современное состояние проблемы // Пластическая Хирургия И Эстетическая Медицина. 2020. № 1. – С. 69-78.
47. Мельникова, А. А. Иммунологические особенности костномозгового микроокружения и оценка поражения костного мозга у пациентов при классической лимфоме Ходжкина // Онкогематология. 2024. Т. 19. № 3. – С. 92-98.

48. Минаев, М. С. Оценка Cd15+ Нейтрофилов При Нодулярном Склерозе Лимфомы Ходжкина / М.С. Минаев, Е.А. Перфилова (Мозгалина), Д.А. Дьяконов – Текст : непосредственный. // Вестник Гематологии. 2021. Т. 17. № 4. – С. 56.
49. Мушкарина, Т. Ю. Иммуногематологические показатели периферической крови при лимфоме Ходжкина // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные Исследования И Клиническая Практика. 2024. Т. 17. № S2. – С. 13-14.
50. Нестерова, Е. С. Информативность Диффузионно-Взвешенной Магнитно-Резонансной Томографии Всего Тела (мрт Всего Тела С Дви) В Определении Объема Опухоли, Распространенности Опухолевого Процесса И Детекции Поражения Костного Мозга (к.м.) У Больных Фолликулярной Лимфомой (фл) / Е.С. Нестерова – Текст : непосредственный. // Гематология И Трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. – С. 188.
51. Нечукин, Г. Р. Распространенные заболевания, индуцируемые вирусом Эпштейна-Барр / Г.Р. Нечукин, А.Д. Хрипченко, О.В. Лидохова – Текст : непосредственный. // Тенденции Развития Науки И Образования. 2022. № 89-4. – С. 82-86.
52. Никульшина (Баулина), Я. О. Радиомика И Радиогеномика В Диагностике, Клиническом Прогнозе И Оценке Ответа На Лечение При Онкологических Заболеваниях (обзор Литературы) / Я.О. Никульшина (Баулина), А.Н. Редькин – Текст : непосредственный. // Диагностическая И Интервенционная Радиология. 2022. Т. 16. № 3. – С. 70-78.
53. Онгерубов, Н. А. Клеточная лимфома при эндопротезировании молочной железы - современное состояние проблемы / Н.А. Онгерубов, Х.А. Сафаиа – Текст : непосредственный. // E-Scio. 2022. № 1 (64). – С. 288-296.
54. Пивник, А. В. Лимфома Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные Исследования И Клиническая Практика. 2021. Т. 14. № 1. – С. 63-68.

55. Писаревская, О. Н. Трудности дифференциальной диагностики первичной лимфомы головного мозга с использованием лучевых методов исследования. Клинический случай // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2024. Т. 10. № 4. – С. 564-571.
56. Попова, М. О. Плазмобластная лимфома у пациентов с ВИЧ-инфекцией: обзор литературы и результаты российского многоцентрового ретроспективного исследования // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные Исследования И Клиническая Практика. 2022. Т. 15. Плазмобластная лимфома у пациентов с ВИЧ-инфекцией. № 1. – С. 28-41.
57. Романенко, Н. А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные Исследования И Клиническая Практика. 2023. Т. 16. № 1. – С. 101-108.
58. Рукавицын, О. А. Гематология / О. А. Рукавицын, С. А. Алексеев, В. Ю. Удальева [и др.] Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2024. – 916 с.– ISBN 978-5-9704-8188-2. – Текст : непосредственный.
59. Сагиндыков, Г. А. Неходжкинские Лимфомы: Распространенность, Этиология, Симптомы, Лечение / Г.А. Сагиндыков, Л.А. Текебаева, Д.Н. Алыбаева – Текст : непосредственный. // Интернаука. 2022. Неходжкинские Лимфомы. № 17-2 (240). – С. 14-18.
60. Самцов, А. В. Лимфопролиферативные поражения кожи как междисциплинарная проблема / А.В. Самцов – Текст : непосредственный. // Opinion Leader. 2020. № 10 (39). – С. 22-33.
61. Сидибе Нелли. Общая выживаемость больных нодальными неходжкинскими лимфомами брюшной полости и таза после химиолучевого лечения, и химиотерапии / Сидибе Нелли, В.А. Солодкий, В.М. Сотников – Текст : непосредственный. // Вопросы Онкологии. 2022. Т. 68. № 4. – С. 498-506.

62. Соколов, В. Онкогематология: Новая Реальность. Лимфомы В Условиях Пандемии Covid-19 / В. Соколов, Г. Рожковская – Текст : непосредственный. // Deutsche Internationale Zeitschrift Für Zeitgenössische Wissenschaft. 2021. Онкогематология. № 12-1. – С. 39-42.
63. Субботин, А. С. ПЭТ-КТ при гематологических злокачественных опухолях: что достигнуто и к чему стремиться // Клиническая онкогематология. 2024. Т. 17. ПЭТ-КТ при гематологических злокачественных опухолях. № 2. – С. 109-128.
64. Сударкина, А. В. Возможности Диффузионно-Взвешенных Изображений В Дифференциальной Диагностики Внутригрудной Лимфаденопатии При Лимфоме И Саркоидозе / А.В. Сударкина, А.П. Дергилев, Н.А. Горбунов. Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 59-60.
65. Сударкина, А. В. Возможности диффузионно-взвешенных изображений в дифференциальной диагностике злокачественной и доброкачественной медиастиальной лимфаденопатии // Сибирский Онкологический Журнал. 2020. Т. 19. № 4. – С. 33-40.
66. Сударкина, А. В. Дифференциальная Диагностика Медиастинальной Лимфаденопатии При Лимфоме И Саркоидозе С Помощью Диффузионно-Взвешенной Магнитно-Резонансной Томографии // Лучевая Диагностика И Терапия. 2020. № 3 (11). – С. 56-62.
67. Сударкина, А. В. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике внутригрудной лимфаденопатии / А.В. Сударкина – Текст : непосредственный. 2021. – С. 127.
68. Тилляшайхов, М. Н. Особенности Функционирования Адаптивного Иммуитета У Больных С Неходжкинскими Лимфомами С Целью Диагностики, Лечения И Прогнозирования / М.Н. Тилляшайхов, С.Р. Абдиганиева – Текст : непосредственный. // Журнал Теоретической И Клинической Медицины. 2023. № 4. – С. 49-53.

69. Толмачев, В. М. Таргетная ядерная медицина. Найти и уничтожить / В.М. Толмачев, В.И. Чернов, С.М. Деев – Текст : непосредственный. // Успехи Химии. 2022. Т. 91. № 3. – С. RCR5034.
70. Троян, В. Н. Лучевая диагностика при заболеваниях системы крови / В. Н. Троян, С. А. Алексеев, О. А. Рукавицын [и др.] Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2021. – 224 с.– ISBN 978-5-9704-6333-8. – Текст : непосредственный.
71. Улумбекова, Г. Э. Онкогематологические заболевания в Российской Федерации и в развитых странах: смертность, заболеваемость, ресурсы и организация медицинской помощи с учетом пандемии COVID-19 / Г.Э. Улумбекова, И.В. Петрачков – Текст : непосредственный. // Оргздрав: Новости, Мнения, Обучения. Вестник Вшоуз. 2022. Т. 8. Онкогематологические заболевания в Российской Федерации и в развитых странах. № 2 (28). – С. 22-47.
72. Фёдорова, А. С. Неходжкинские лимфомы у детей младшего возраста: заболеваемость, клиническая характеристика, лечение и исход / А.С. Фёдорова – Текст : непосредственный. // Онкологический Журнал. 2018. Т. 12. Неходжкинские лимфомы у детей младшего возраста. № 4 (48). – С. 60-68.
73. ФОМС. Приказы ФОМС <https://www.ffoms.gov.ru/documents/the-orders-oms/prikaz-foms-ot-19-12-2024-234/> (Текст электронный) / ФОМС.
74. Радиоизотопная визуализация медиастинальных форм В-клеточной лимфомы и дифференциальная диагностика патологически измененных участков прилежащей легочной паренхимы методами ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ и ОФЭКТ/КТ с 99mTc-MIBI М. М. Хафизов, Д. Э. Байков, Л. Р. Ахмадеева. – URL: https://umedp.ru/articles/radioizotopnaya_vizualizatsiya_mediastinalnykh_form_b_kletochnoy_limfomy_i_differentsialnaya_diagnost.html (дата обращения: 20.12.2024) – Текст: электронный.
75. Хоружик, С. А. Корреляция магнитно-резонансно-томографического измеряемого коэффициента диффузии с показателем клеточности в

гистологическом материале при различных морфологических вариантах лимфом / С.А. Хоружик, О.Р. Анискевич, Э.А. Жаврид – Текст : непосредственный. // Проблемы Здоровья И Экологии. 2021. Т. 18. № 2. – С. 102-112.

76. Хоружик, С. А. Проспективное исследование прогностической эффективности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при лимфоме Ходжкина / С.А. Хоружик, Э.А. Жаврид – Текст : непосредственный. // Онкологический Журнал. 2020. Т. 14. № 2-3 (54-55). – С. 52-67.

77. Хоружик, С. А. Проспективное исследование прогностической эффективности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при неходжкинских лимфомах / С.А. Хоружик, Э.А. Жаврид – Текст : непосредственный. // Евразийский Онкологический Журнал. 2020. Т. 8. № 3. – С. 220-238.

78. Хоружик, С. А. Магнитно-Резонансно-Томографический Измеряемый Коэффициент Диффузии При Лимфомах И Его Зависимость От Ряда Технических И Клинических Факторов / С.А. Хоружик, А.В. Карман, Э.А. Жаврид – Текст : непосредственный. // Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. Серыя Медыцынскіх Навук. 2022. Т. 19. № 1. – С. 70-83.

79. Черниченко (Галюк), Н. В. Сложности дифференциальной диагностики первичной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы легкого // Пульмонология. 2021. Т. 31. № 3. – С. 384-390.

80. Шахтарина, С. В. Семейная агрегация лимфомы Ходжкина / С.В. Шахтарина, А.А. Даниленко, Н.А. Фалалеева – Текст : непосредственный. // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные Исследования И Клиническая Практика. 2021. Т. 14. № 2. – С. 193-197.

81. Шуплецова, И. А. Клинико-Патоморфологическая Характеристика Нодулярной Лимфомы Ходжкина С Лимфоидным Преобладанием В Зависимости От Времени От Появления Лимфаденопатии До Выполнения Биопсии // Гематология И Трансфузиология. 2020. Т. 65. № S1. – С. 246.

82. Яцык (Антонова), Г. А. Диагностические Возможности Магнитно-Резонансной Томографии С Применением Модифицированного Протокола Сканирования Грудной Полости, Средостения И Миокарда С Контрастным Усилением У Больной С Т-Лимфобластной Лимфомой/Лейкозом // Гематология И Трансфузиология. 2022. Т. 67. № S2. – С. 332-333.
83. Adams, H. J. A. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET // European Radiology. 2013. Vol. 23. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma. № 8. – P. 2271-2278.
84. Aide, N. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2019. Vol. 46. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy. № 1. – P. 238-250.
85. Akhtari, M. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation // Blood. 2018. Т. 131. № 1. – С. 84-94.
86. Alaggio, R. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms // Leukemia. 2022. Vol. 36. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours. № 7. – P. 1720-1748.
87. Albano, D. Osteonecrosis detected by whole body magnetic resonance in patients with Hodgkin Lymphoma treated by BEACOPP // European Radiology. 2017. Т. 27. № 5. – С. 2129-2136.
88. Albano, D. Pitfalls in whole body MRI with diffusion weighted imaging performed on patients with lymphoma: What radiologists should know // Magnetic Resonance Imaging. 2016. Т. 34. Pitfalls in whole body MRI with diffusion weighted imaging performed on patients with lymphoma. № 7. – С. 922-931.
89. Albano, D. Whole-body diffusion-weighted MR and FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma: Predictive role before treatment and early assessment after two courses

- of ABVD // *European Journal of Radiology*. 2018. T. 103. Whole-body diffusion-weighted MR and FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma. – C. 90-98.
90. Albano, D. Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging: Assessment of patient experience. 2017. Whole-body magnetic resonance imaging and FDG-PET/CT for lymphoma staging.
91. Albano, D. Whole-body MRI, FDG-PET/CT, and bone marrow biopsy, for the assessment of bone marrow involvement in patients with newly diagnosed lymphoma // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2017. T. 45. № 4. – C. 1082-1089.
92. Azzedine, B. Whole-body diffusion-weighted MRI for staging lymphoma at 3.0T: comparative study with MR imaging at 1.5T // *Clinical Imaging*. 2015. T. 39. Whole-body diffusion-weighted MRI for staging lymphoma at 3.0T. № 1. – C. 104-109.
93. Barrington, S. F. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas / S.F. Barrington, R. Kluge – Text : direct // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017. Vol. 44. № S1. – P. 97-110.
94. Barrington, S. F. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study // *Blood*. 2016. Vol. 127. PET-CT for staging and early response. № 12. – P. 1531-1538.
95. Barrington, S. F. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma. № 27. – P. 3048-3058.
96. Blackledge, M. D. Inter- and Intra-Observer Repeatability of Quantitative Whole-Body, Diffusion-Weighted Imaging (WBDWI) in Metastatic Bone Disease // *PloS One*. 2016. T. 11. № 4. – C. e0153840.
97. Blanc-Durand, P. Fully automatic segmentation of diffuse large B cell lymphoma lesions on 3D FDG-PET/CT for total metabolic tumour volume prediction using a

- convolutional neural network. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2021. Vol. 48. № 5. – P. 1362-1370.
98. Boellaard, R. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2015. Vol. 42. FDG PET/CT. № 2. – P. 328-354.
99. Brancato, V. Automatic Prediction and Assessment of Treatment Response in Patients with Hodgkin's Lymphoma Using a Whole-Body DW-MRI Based Approach // Diagnostics. 2020. Vol. 10. № 9. – P. 702.
100. Brenner, D. J. Estimated Risks of Radiation-Induced Fatal Cancer from Pediatric CT // American Journal of Roentgenology. 2001. Vol. 176. № 2. – P. 289-296.
101. Brenner, H. Survival Expectations of Patients Diagnosed with Hodgkin's Lymphoma in 2006–2010 / H. Brenner, A. Gondos, D. Pulte – Text : direct // The Oncologist. 2009. Vol. 14. № 8. – P. 806-813.
102. Buck, A. K. Chemokine receptor – Directed imaging and therapy // Methods. 2017. Vol. 130. – P. 63-71.
103. Capobianco, N. Deep-Learning¹⁸ F-FDG Uptake Classification Enables Total Metabolic Tumor Volume Estimation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma // Journal of Nuclear Medicine. 2021. Vol. 62. № 1. – P. 30-36.
104. Casulo, C. ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma // Leukemia & Lymphoma. 2013. Vol. 54. № 10. – P. 2163-2167.
105. Chang, C.-C. Prognostic significance of retention index of bone marrow on dual-phase ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma // Medicine. 2018. Vol. 97. № 2. – P. e9513.
106. Chaturvedi, A. Pediatric skeletal diffusion-weighted magnetic resonance imaging: part 1 - technical considerations and optimization strategies / A. Chaturvedi – Текст : непосредственный. // Pediatric Radiology. 2021. Т. 51. Pediatric skeletal diffusion-weighted magnetic resonance imaging. № 9. – С. 1562-1574.

107. Chen, C. Contrast-Enhanced MRI Texture Parameters as Potential Prognostic Factors for Primary Central Nervous System Lymphoma Patients Receiving High-Dose Methotrexate-Based Chemotherapy // *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2019. T. 2019. – C. 5481491.
108. Chen, S.-H. RGD-K5 PET/CT in patients with advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: Results from a pilot study // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016. Vol. 43. RGD-K5 PET/CT in patients with advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. № 9. – P. 1621-1629.
109. Chen, Y.-K. F-18 FDG PET for Evaluation of Bone Marrow Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-analysis // *Clinical Nuclear Medicine*. 2011. Vol. 36. F-18 FDG PET for Evaluation of Bone Marrow Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma. № 7. – P. 553-559.
110. Cheson, B. D. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. № 27. – P. 3059-3067.
111. Cheson, B. D. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy // *Blood*. 2016. Vol. 128. № 21. – P. 2489-2496.
112. Colombo, A. Semi-Automated Segmentation of Bone Metastases from Whole-Body MRI: Reproducibility of Apparent Diffusion Coefficient Measurements // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021. T. 11. Semi-Automated Segmentation of Bone Metastases from Whole-Body MRI. № 3. – C. 499.
113. Colucci, P. G. A Novel Hands-on Approach Towards Teaching Diagnostic Radiology Residents MRI Scanning and Physics // *Academic Radiology*. 2023. T. 30. № 5. – C. 998-1004.

114. Cottreau, A. S. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) // *Annals of Oncology*. 2016. Vol. 27. № 4. – P. 719-724.
115. Cottreau, A.-S. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial // *Blood*. 2018. Vol. 131. № 13. – P. 1456-1463.
116. Demirel, O. B. Signal-Intensity Informed Multi-Coil MRI Encoding Operator for Improved Physics-Guided Deep Learning Reconstruction of Dynamic Contrast-Enhanced MRI // *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference*. 2022. T. 2022. – C. 1472-1476.
117. Doniselli, F. M. Gadolinium accumulation after contrast-enhanced magnetic resonance imaging: what rheumatologists should know // *Clinical Rheumatology*. 2017. T. 36. Gadolinium accumulation after contrast-enhanced magnetic resonance imaging. № 5. – C. 977-980.
118. Donners, R. Whole-body diffusion-weighted MRI in lymphoma-comparison of global apparent diffusion coefficient histogram parameters for differentiation of diseased nodes of lymphoma patients from normal lymph nodes of healthy individuals // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2021. T. 11. № 8. – C. 3549-3561.
119. Eichenauer, D. A. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. 2014. Vol. 25. Hodgkin's lymphoma. – P. iii70-iii75.
120. El-Galaly, T. C. PET/CT for Staging; Past, Present, and Future / T.C. El-Galaly, L.C. Gormsen, M. Hutchings – Text : direct // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 48. № 1. – P. 4-16.
121. Elstrom, R. L. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma // *Annals of Oncology*. 2008. Vol. 19. № 10. – P. 1770-1773.

122. Fallanca, F. Diagnostic accuracy of FDG PET/CT for clinical evaluation at the end of treatment of HL and NHL: a comparison of the Deauville Criteria (DC) and the International Harmonization Project Criteria (IHPC) // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016. Vol. 43. Diagnostic accuracy of FDG PET/CT for clinical evaluation at the end of treatment of HL and NHL. № 10. – P. 1837-1848.
123. Flügge, T. Dental MRI-only a future vision or standard of care? A literature review on current indications and applications of MRI in dentistry // *Dento Maxillo Facial Radiology*. 2023. T. 52. Dental MRI-only a future vision or standard of care? № 4. – C. 20220333.
124. Fuertes, S. Interim FDG PET/CT as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013. Vol. 40. № 4. – P. 496-504.
125. Galia, M. Whole body magnetic resonance in indolent lymphomas under watchful waiting: The time is now // *European Radiology*. 2018. Vol. 28. Whole body magnetic resonance in indolent lymphomas under watchful waiting. № 3. – P. 1187-1193.
126. Galia, M. Whole-body MRI in patients with lymphoma: collateral findings // *La radiologia medica*. 2016. Vol. 121. Whole-body MRI in patients with lymphoma. № 10. – P. 793-800.
127. Georgi, T. W. Optimized Whole-Body PET MRI Sequence Workflow in Pediatric Hodgkin Lymphoma Patients // *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 2023. T. 64. № 1. – C. 96-101.
128. Giraud, C. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance in Lymphoma: Comparison With 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography and With the Addition of Magnetic Resonance Diffusion-Weighted Imaging // *Investigative Radiology*. 2016. T. 51. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance in Lymphoma. № 3. – C. 163-169.

129. Gu, Y. The challenges and opportunities of $\alpha\beta3$ -based therapeutics in cancer: From bench to clinical trials // *Pharmacological Research*. 2023. T. 189. The challenges and opportunities of $\alpha\beta3$ -based therapeutics in cancer. – C. 106694.
130. Haddy, T. B. Bone marrow involvement in young patients with non-Hodgkin's lymphoma: The importance of multiple bone marrow samples for accurate staging / T.B. Haddy, R.I. Parker, I.T. Magrath – Text : direct // *Medical and Pediatric Oncology*. 1989. Vol. 17. Bone marrow involvement in young patients with non-Hodgkin's lymphoma. № 5-6. – P. 418-423.
131. Hagberg, G. E. Towards quantitative MRI for the clinic / G.E. Hagberg, X. Golay, M. Tosetti – Текст : непосредственный. // *Physica medica: PM: an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology: official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*. 2024. T. 124. – C. 103418.
132. Han, X. Novel MRI technique for the quantification of biochemical deterioration in steroid-induced osteonecrosis of femoral head: a prospective diagnostic trial // *Journal of Hip Preservation Surgery*. 2021. T. 8. Novel MRI technique for the quantification of biochemical deterioration in steroid-induced osteonecrosis of femoral head. № 1. – C. 40-50.
133. Herrmann, K. Diagnostic performance of FDG-PET/MRI and WB-DW-MRI in the evaluation of lymphoma: a prospective comparison to standard FDG-PET/CT // *BMC cancer*. 2015. T. 15. Diagnostic performance of FDG-PET/MRI and WB-DW-MRI in the evaluation of lymphoma. – C. 1002.
134. Herrmann, K. Week one FLT-PET response predicts complete remission to R-CHOP and survival in DLBCL // *Oncotarget*. 2014. T. 5. № 12. – C. 4050-4059.
135. Herten, R. L. M. van. Physics-informed neural networks for myocardial perfusion MRI quantification // *Medical Image Analysis*. 2022. T. 78. – C. 102399.
136. Hodgkin. On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen / Hodgkin – Text : direct // *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1832. Vol. MCT-17. № 1. – P. 68-114.

137. Horger, M. Very early indicators of response to systemic therapy in lymphoma patients based on alterations in water diffusivity—A preliminary experience in 20 patients undergoing whole-body diffusion-weighted imaging // *European Journal of Radiology*. 2014. Vol. 83. № 9. – P. 1655-1664.
138. Jacobs, L. Generalizable synthetic MRI with physics-informed convolutional networks // *Medical Physics*. 2024. T. 51. № 5. – C. 3348-3359.
139. Jannusch, K. [18F]FDG PET/MRI in children suffering from lymphoma: does MRI contrast media make a difference? // *European Radiology*. 2023. T. 33. [18F]FDG PET/MRI in children suffering from lymphoma. № 11. – C. 8366-8375.
140. Jin, X. Detecting Fibroblast Activation Proteins in Lymphoma Using 68Ga-FAPI PET/CT // *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 2022. T. 63. № 2. – C. 212-217.
141. Johnson, P. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma // *New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 374. № 25. – P. 2419-2429.
142. Justiz Vaillant, A. A. *Lymphoproliferative Disorders* / A.A. Justiz Vaillant, C.M. Stang // *StatPearls*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
143. Juweid, M. E. *Positron-Emission Tomography and Assessment of Cancer Therapy* / M.E. Juweid, B.D. Cheson – Text : direct // *New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 354. № 5. – P. 496-507.
144. Kaste, S. C. Comparison of 11C-Methionine and 18F-FDG PET/CT for Staging and Follow-up of Pediatric Lymphoma // *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017. T. 58. № 3. – C. 419-424.
145. Khan, A. B. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement // *Blood*. 2013. Vol. 122. № 1. – P. 61-67.
146. Kharuzhyk, S. Comparison of whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and PET/CT in lymphoma staging // *European Radiology*. 2020. T. 30. № 7. – C. 3915-3923.

147. Kim, D. Enhancing the differentiation of pulmonary lymphoma and fungal pneumonia in hematological patients using texture analysis in 3-T MRI // *European Radiology*. 2021. T. 31. № 2. – С. 695-705.
148. Kircher, M. CXCR4-directed theranostics in oncology and inflammation // *Annals of Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 32. № 8. – P. 503-511.
149. Kobe, C. PET/CT for Lymphoma Post-therapy Response Assessment in Hodgkin Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma / C. Kobe, M. Dietlein, D. Hellwig – Text : direct // *Seminars in Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 48. № 1. – P. 28-36.
150. Koh, D.-M. Diffusion-weighted MRI: a new functional clinical technique for tumour imaging / D.-M. Koh, A.R. Padhani – Текст : непосредственный. // *The British Journal of Radiology*. 2006. T. 79. Diffusion-weighted MRI. № 944. – С. 633-635.
151. Kwee, T. C. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review / T.C. Kwee, R.M. Kwee, R.A.J. Nievelstein – Текст : непосредственный. // *Blood*. 2008. T. 111. Imaging in staging of malignant lymphoma. № 2. – С. 504-516.
152. Kwee, T. C. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma: Comparison with CT in a prospective multicenter study // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014. Vol. 40. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma. № 1. – P. 26-36.
153. Lambin, P. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017. Vol. 14. Radiomics. № 12. – P. 749-762.
154. Latifoltojar, A. Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma: a comparison with multi-modality reference standard including 18F-FDG-PET-CT // *European Radiology*. 2019. T. 29. Whole-body MRI for staging and interim response monitoring in paediatric and adolescent Hodgkin's lymphoma. № 1. – С. 202-212.

155. Le Dortz, L. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010. Vol. 37. № 12. – P. 2307-2314.
156. Li, T. Multi-parametric MRI for radiotherapy simulation // *Medical Physics*. 2023. T. 50. № 8. – C. 5273-5293.
157. Li, X. Research on the midterm efficacy and prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma by different evaluation methods in interim PET/CT // *European Journal of Radiology*. 2020. Vol. 133. – P. 109301.
158. Lin, C. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient mapping for staging patients with diffuse large B-cell lymphoma // *European Radiology*. 2010. T. 20. № 8. – C. 2027-2038.
159. Lin, T.-T. Utility of magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging for detecting changes in the femoral head in divers with hip pain at risk for dysbaric osteonecrosis // *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2022. T. 12. № 1. – C. 43-52.
160. Liu, J. MRI-based radiomics signatures for preoperative prediction of Ki-67 index in primary central nervous system lymphoma // *European Journal of Radiology*. 2024. T. 178. – C. 111603.
161. Liu, J. Prognostic Assessment in Patients With Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Central Nervous System Using MRI-Based Radiomics // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2024.
162. Lu, L. Complete Absence of FAPI Uptake in a Patient With Aggressive Diffuse Large B-Cell Lymphoma Involving Multiple Nodal and Extranodal Sites / L. Lu, J. Bin – Текст : непосредственный. // *Clinical Nuclear Medicine*. 2023. T. 48. № 12. – C. e591-e592.
163. Luminari, S. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi // *Annals of Oncology*. 2013. Vol. 24. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma. № 8. – P. 2108-2112.

164. Mathews, J. D. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians // *BMJ*. 2013. Vol. 346. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence. № may21 1. – P. f2360-f2360.
165. Mayerhoefer, M. E. 68Ga-Pentixafor PET/MRI for Treatment Response Assessment in Mantle Cell Lymphoma: Comparison Between Changes in Lesion CXCR4 Expression on PET and Lesion Size and Diffusivity on MRI // *Clinical Nuclear Medicine*. 2023. T. 48. 68Ga-Pentixafor PET/MRI for Treatment Response Assessment in Mantle Cell Lymphoma. № 7. – C. 557-562.
166. Mayerhoefer, M. E. CXCR4 PET/MRI for follow-up of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after first-line *Helicobacter pylori* eradication // *Blood*. 2022. T. 139. № 2. – C. 240-244.
167. Mayerhoefer, M. E. Evaluation of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Follow-up and Treatment Response Assessment of Lymphoma: Results of an 18F-FDG-PET/CT-Controlled Prospective Study in 64 Patients // *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2015. T. 21. Evaluation of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Follow-up and Treatment Response Assessment of Lymphoma. № 11. – C. 2506-2513.
168. Mayerhoefer, M. E. Evaluation of diffusion-weighted MRI for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: results of a prospective study in 140 patients // *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2014. T. 20. Evaluation of diffusion-weighted MRI for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma. № 11. – C. 2984-2993.
169. Mayerhoefer, M. E. MRI and PET/MRI in hematologic malignancies // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2020. T. 51. № 5. – C. 1325-1335.
170. Metser, U. FDG PET/CT Response Assessment Criteria for Patients with Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma at End of Therapy: A Multiparametric Approach // *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016. Vol. 50. FDG PET/CT

Response Assessment Criteria for Patients with Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma at End of Therapy. № 1. – P. 46-53.

171. Minamimoto, R. Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Prospective Multicenter Comparison of Early Interim FLT PET/CT versus FDG PET/CT with IHP, EORTC, Deauville, and PERCIST Criteria for Early Therapeutic Monitoring // Radiology. 2016. Vol. 280. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. № 1. – P. 220-229.

172. Morone, M. Whole-Body MRI: Current Applications in Oncology // American Journal of Roentgenology. 2017. Vol. 209. Whole-Body MRI. № 6. – P. W336-W349.

173. Moskowitz, C. H. Interim PET-CT in the management of diffuse large B-cell lymphoma / C.H. Moskowitz – Текст : непосредственный. // Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2012. Т. 2012. – С. 397-401.

174. Moskowitz, C. H. Risk-Adapted Dose-Dense Immunochemotherapy Determined by Interim FDG-PET in Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma // Journal of Clinical Oncology. 2010. Vol. 28. № 11. – P. 1896-1903.

175. Musanhu, E. Chronic lymphocytic leukaemia and Richter's transformation: multimodal review and new imaging paradigms // Clinical Radiology. 2021. Vol. 76. Chronic lymphocytic leukaemia and Richter's transformation. № 11. – P. 789-800.

176. Ng, D. Z. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma patients with Deauville score of 3 or 4 at end-of-treatment PET evaluation: a comparison of the Deauville 5-point scale and the Δ SUVmax method // Leukemia & Lymphoma. 2022. Т. 63. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma patients with Deauville score of 3 or 4 at end-of-treatment PET evaluation. № 1. – С. 256-259.

177. N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the Russian Federation. Moscow, Russia. PET/CT IN THE DIAGNOSIS OF LYMPHOMAS // Russian Electronic Journal of Radiology. 2025. Т. 15. № 2. – С. 120-131.

178. Padhani, A. R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations // Neoplasia (New York, N.Y.). 2009.

- T. 11. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker. № 2. – C. 102-125.
179. Pan, Q. Preliminary evidence of imaging of chemokine receptor-4-targeted PET/CT with [68Ga]pentixafor in non-Hodgkin lymphoma: comparison to [18F]FDG // *EJNMMI Research*. 2020. Vol. 10. Preliminary evidence of imaging of chemokine receptor-4-targeted PET/CT with [68Ga]pentixafor in non-Hodgkin lymphoma. № 1. – P. 89.
180. Perez-Lopez, R. Volume of Bone Metastasis Assessed with Whole-Body Diffusion-weighted Imaging Is Associated with Overall Survival in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer // *Radiology*. 2016. T. 280. № 1. – C. 151-160.
181. Plathow, C. [Cost considerations for whole-body MRI and PET/CT as part of oncologic staging] // *Der Radiologe*. 2008. T. 48. № 4. – C. 384-396.
182. Pogarell, T. Modern low-field MRI // *Skeletal Radiology*. 2024. T. 53. № 9. – C. 1751-1760.
183. Pozzi, G. Solid bone tumors of the spine: Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient measured using diffusion-weighted MRI using histology as a reference standard // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 2018. T. 47. Solid bone tumors of the spine. № 4. – C. 1034-1042.
184. Punwani, S. Diffusion-weighted MRI of lymphoma: prognostic utility and implications for PET/MRI? // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013. T. 40. Diffusion-weighted MRI of lymphoma. № 3. – C. 373-385.
185. Rademaker, J. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in lymphoma surveillance // *Hematological Oncology*. 2017. Vol. 35. Whole-body diffusion-weighted № S2. – P. 304-305.
186. Safar, V. Interim [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Scan in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Anthracycline-Based Chemotherapy Plus Rituximab // *Journal of Clinical Oncology*. 2012. Vol. 30. № 2. – P. 184-190.
187. Santos, F. de S. MRI-based differentiation between lymphoma and sarcoidosis in mediastinal lymph nodes // *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial*

Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia. 2021. T. 47. № 2. – C. e20200055.

188. Savarino, E. Gadolinium accumulation after contrast-enhanced magnetic resonance imaging: Which implications in patients with Crohn's disease? // Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2017. T. 49. Gadolinium accumulation after contrast-enhanced magnetic resonance imaging. № 7. – C. 728-730.

189. Schöder, H. Prospective Study of 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine PET for Early Interim Response Assessment in Advanced-Stage B-Cell Lymphoma // Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine. 2016. T. 57. № 5. – C. 728-734.

190. Seam, P. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma / P. Seam, M.E. Juweid, B.D. Cheson – Text : direct // Blood. 2007. Vol. 110. № 10. – P. 3507-3516.

191. Semary, S. PET/CT Response Assessment in Pediatric Hodgkin Lymphoma: Does Deauville Score 3 Reflect Negativity? // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2024. Vol. 46. PET/CT Response Assessment in Pediatric Hodgkin Lymphoma. № 7. – P. e493.

192. Sha, Z. The value of texture analysis in peritumoral edema of differentiating diagnosis between glioblastoma and primary brain lymphoma // British Journal of Neurosurgery. 2023. T. 37. № 5. – C. 1074-1077.

193. Spijkers, S. Fused high b-value diffusion weighted and T2-weighted MR images in staging of pediatric Hodgkin's lymphoma: A pilot study // European Journal of Radiology. 2019. T. 121. Fused high b-value diffusion weighted and T2-weighted MR images in staging of pediatric Hodgkin's lymphoma. – C. 108737.

194. Spijkers, S. Whole-body MRI versus an [18F]FDG-PET/CT-based reference standard for early response assessment and restaging of paediatric Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentre study // European Radiology. 2021. Vol. 31. Whole-body MRI versus an [18F]FDG-PET/CT-based reference standard for early

response assessment and restaging of paediatric Hodgkin's lymphoma. № 12. – P. 8925-8936.

195. Starzer, A. M. Assessment of Central Nervous System Lymphoma Based on CXCR4 Expression In Vivo Using ^{68}Ga -Pentixafor PET/MRI // *Clinical Nuclear Medicine*. 2021. Vol. 46. № 1. – P. 16-20.

196. Stecco, A. Current concepts in tumor imaging with whole-body MRI with diffusion imaging (WB-MRI-DWI) in multiple myeloma and lymphoma // *Leukemia & Lymphoma*. 2018. T. 59. № 11. – C. 2546-2556.

197. Theruvath, A. J. Therapy Response Assessment of Pediatric Tumors with Whole-Body Diffusion-weighted MRI and FDG PET/MRI // *Radiology*. 2020. Vol. 296. № 1. – P. 143-151.

198. Tonnelet, D. Angiogenesis imaging study using interim [^{18}F] RGD-K5 PET/CT in patients with lymphoma undergoing chemotherapy: preliminary evidence // *EJNMMI Research*. 2021. Vol. 11. Angiogenesis imaging study using interim [^{18}F] RGD-K5 PET/CT in patients with lymphoma undergoing chemotherapy. № 1. – P. 37.

199. Van Hamersvelt, H. P. Can Full-Dose Contrast-Enhanced CT Be Omitted From an FDG-PET/CT Staging Examination in Newly Diagnosed FDG-Avid Lymphoma?: // *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2014. Vol. 38. Can Full-Dose Contrast-Enhanced CT Be Omitted From an FDG-PET/CT Staging Examination in Newly Diagnosed FDG-Avid Lymphoma? № 4. – P. 620-625.

200. Wang, D. Whole-body MRI versus ^{18}F -FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: a meta-analysis // *OncoTargets and Therapy*. 2018. Vol. Volume 11. Whole-body MRI versus ^{18}F -FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma. – P. 3597-3608.

201. Weiler-Sagie, M. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014. Vol. 41. № 6. – P. 1133-1140.

202. Winfield, J. M. DCE-MRI, DW-MRI, and MRS in Cancer: Challenges and Advantages of Implementing Qualitative and Quantitative Multi-parametric

- Imaging in the Clinic // Topics in Magnetic Resonance Imaging. 2016. Vol. 25. DCE-MRI, DW-MRI, and MRS in Cancer. № 5. – P. 245-254.
203. Xia, W. Multiparametric-MRI-Based Radiomics Model for Differentiating Primary Central Nervous System Lymphoma From Glioblastoma: Development and Cross-Vendor Validation // Journal of magnetic resonance imaging: JMRI. 2021. T. 53. Multiparametric-MRI-Based Radiomics Model for Differentiating Primary Central Nervous System Lymphoma From Glioblastoma. № 1. – C. 242-250.
204. Yhim, H.-Y. A risk stratification model for nodal peripheral T-cell lymphomas based on the NCCN-IPI and posttreatment Deauville score // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2018. Vol. 45. № 13. – P. 2274-2284.
205. Zadehmir, M. Carotid space Burkitt lymphoma presenting with headache: A case report // Radiology Case Reports. 2024. T. 19. Carotid space Burkitt lymphoma presenting with headache. № 12. – C. 6516-6519.
206. Zhang, Y. Differentiation of Sinonasal NKT From Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Machine Learning and MRI-Based Radiomics // Journal of Computer Assisted Tomography. 2023. T. 47. № 6. – C. 973-981.
207. Zhang, Z. Value of radiomics and deep learning feature fusion models based on dce-mri in distinguishing sinonasal squamous cell carcinoma from lymphoma // Frontiers in Oncology. 2024. T. 14. – C. 1489973.
208. Zhao, Y.-T. Risk stratification and prognostic value of multi-modal MRI-based radiomics for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma // BMC cancer. 2023. T. 23. № 1. – C. 88.
209. Zhu, J.-J. Quantitative texture analysis based on dynamic contrast enhanced MRI for differential diagnosis between primary thymic lymphoma from thymic carcinoma // Scientific Reports. 2022. T. 12. № 1. – C. 12629.
210. Zinzani, P. L. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2012. Vol. 39. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma. № 1. – P. 4-12.
211. Zinzani, P. L. Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part

of the HD0801 Study // Journal of Clinical Oncology. 2016. Vol. 34. Interim Positron Emission Tomography Response–Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. № 12. – P. 1376-1385.

212. Guidelines Detail. – URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480> (дата обращения: 23.12.2024) .

213. De Paepe, K. N. Quantitative Whole-Body Diffusion-weighted MRI after One Treatment Cycle for Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Is an Independent Prognostic Factor of Outcome // Radiology: Imaging Cancer. 2021. Т. 3. № 2. – С. e200061.

214. Kostakoglu, L. End-of-treatment PET/CT predicts PFS and OS in DLBCL after first-line treatment: results from GOYA // Blood Advances. 2021. Т. 5. End-of-treatment PET/CT predicts PFS and OS in DLBCL after first-line treatment. № 5. – С. 1283-1290.