

РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ЛІМФОМ

Я. В. Кметюк, О. І. Москалець, О. С. Бондарук

Клінічна лікарня «Феофанія», Всеукраїнський центр радіохірургії, Київ

Реферат. Наведені результати обстеження 520 хворих на різні типи злоякісних лімфом (230 хворих на лімфому Ходжкіна та 290 — на неходжкінські лімфоми) з використанням позитронної емісійної томографії у поєднанні з комп'ютерною томографією. Визначена семіотика різних типів лімфом на різних стадіях захворювання. Також обговорюються різні системи оцінки відповіді на лікування.

Ключові слова: позитронна емісійна томографія, комп'ютерна томографія, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, злоякісні лімфоми, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, критерії відповіді на терапію.

ПОЗИТРОННО-ЭМИСИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Я. В. Кметюк, А. И. Москалец, О. С. Бондарук

Реферат. исследования у 520 больных с различными типами злокачественными лимфомами (230 больных с лимфомой Ходжкина и 290 — с неходжкинскими лимфомами) с использованием позитронной эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией. Определена семиотика разных типов лимфом на разных стадиях заболевания. Так же обсуждаются различные системы оценки ответа на терапию.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, компьютерная томография, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, злокачественные лимфомы, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, критерии ответа на терапию.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF MALIGNANT LYMPHOMAS

Y. V. Kmetiuk, A. I. Moskalets, O. S. Bondaruk

Summary. In 520 patients with different types of malignant lymphomas (230 patients with Hodgkin's lymphoma and 290 — with non-Hodgkin's lymphomas) using positron emission tomography (PET) in conjunction with computer tomography (CT). Semiotics is defined of different types of lymphoma at different stages of the disease. Also discussed the various systems assess response to therapy.

Keywords: positron emission tomography, computer tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, malignant lymphoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, the criteria for response to therapy.

Адреса для листування:

Бондарук Ольга Сергіївна

21, вул. Академіка Заболотного, Київ, 03680

Клінічна лікарня «Феофанія»

ВСТУП

Стандартизоване стадіювання злоякісних лімфом та критерії оцінки відповіді на лікування є критичними моментами для успішного проведення клінічних досліджень. При збільшенні кількості ефективних лікарських засобів стандартизовані критерії стають вкрай необхідними для достовірної оцінки та можливості порівняння результатів досліджень. Клінічне стадіювання як Ходжкінських (ХЛ), так й не-Ходжкінських (НХЛ) лімфом має вирішальне значення для визначення тактики лікування та оцінки прогнозу для пацієнтів [1, 6]. Стадіювання як ХЛ, так й НХЛ базується на системі Ann Arbor із застосуванням визначення поняття «bulky disease», відоме як модифікація Cotswold [17].

Стадіювання злоякісних лімфом традиційно виконувалось за результатами комп'ютерної томографії (КТ). Однак відсутність функціональної інформації за даними КТ може запобігати виявленню патологічних вогнищ при незмінених розмірах нормальної тканини [9]. В першу чергу це стосується оцінки лімфовузлів, оскільки не обов'язково збільшений лімфовузол є ураженим, а незбільшені лімфовузли, в свою чергу, можуть бути залучені в злоякісний процес. Чутливість виявлення

вогнищевих утворень в легенях збільшилась завдяки застосуванню мультидетекторних КТ-сканерів, однак залишається недостатньою специфічність таких досліджень [25]. Для оцінки ураження шлунка та тонкого/товстого кишківника також потрібні спеціальні додаткові методики та великий досвід роботи на КТ-обладнанні [12].

На теперішній час одним з найефективніших методів діагностики та стадіювання злоякісних лімфом вважається позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) у поєднанні з КТ (ПЕТ/КТ), яка дозволяє не тільки більш точно визначати поширеність захворювання, але й дозволяє зменшити кількість інвазивних процедур [8, 10, 21]. Крім того, рівень метаболічної активності пухлин за показником SUV (стандартизований показник накопичення) може застосовуватися в якості прогностичного параметра [19]. Велике значення при проведенні та оцінці результатів ПЕТ має гістологічний тип пухлини, тобто відповідно її агресивність/проліферативна активність, які корелюють з інтенсивністю аеробного гліколізу. За даними різних авторів чутливість ПЕТ/КТ при дифузній В-клітинній лімфомі, ХЛ та фолікулярній лімфомі може досягати 98 %, при лімфомі мантийної зони — 50—67 %, при периферичній

T-клітинній лімфомі — 40–50 %. Специфічність дослідження становить 91 % [24, 26].

До 1999 р. критерії відповіді на терапію при лікуванні пацієнтів із злоякісними лімфомами різнилися між науковими центрами та дослідницькими групами. Тому Міжнародна робоча група (International Working Group — IWG) у складі експертів з дослідження НХЛ розробила настанови із стандартизованими критеріями оцінки відповіді на терапію НХЛ [4]. Незважаючи на деякі суперечливі моменти та відсутність урахування результатів ПЕТ, ці критерії отримали широке поширення серед клініцистів та дослідників. Однак із збільшенням частоти використання ПЕТ виникла необхідність в перегляді та оновленні критеріїв IWG. Була розпочата міжнародна гармонізаційна ініціатива (International Harmonization Initiative) спрямована на включення нових даних ПЕТ/КТ для оцінки результатів клінічних досліджень в стандартні протоколи [5, 13].

Одним з основних недоліків настанов 1999 р. вважалась проблема в інтерпретації поняття не підтверджена повна регресія (unconfirmed complete response — CRu). Основною перевагою ПЕТ порівняно з іншими радіологічними методами є можливість диференціювати життєздатну пухлинну тканину та некроз або фіброз в резидуальних масах [5, 28]. Дійсно, в ретроспективному дослідженні М. Е. Juweid та співавтори [14] в 2005 р. показали, що застосування даних ПЕТ з критеріями IWG збільшує частоту підтвердження повної регресії (confirmed complete responses — CRs) і недоцільно використовувати категорії CRu. Таким чином, нові критерії встановлюють, що для таких лімфом, як дифузна В-крупноклітинна лімфома та ХЛ, повною регресією вважається відсутність метаболічної активності за даними ПЕТ незалежно від наявності резидуальної тканини за даними КТ. Порівняння старих та нових критеріїв відповіді на лікування наведені в таблиці.

Неходжкінські лімфоми розподіляють на 2 прогностичні групи — індолентні лімфоми та агресивні. Пацієнти з індолентними лімфомами мають відносно добрий прогноз, середню тривалість життя близько

10 років, але й вони не завжди курабельні за наявності поширених стадій. Найбільш поширений тип агресивних лімфом — це дифузна В-крупноклітинна лімфома (diffuse large B-cell lymphoma — DLBCL), яка складає 30 % випадків НХЛ. Іншими відносно поширеними агресивними формами лімфом є лімфоми мантіїної зони (mantle cell lymphoma — MCL) та Т-клітинна лейкемія/лімфома дорослих, які складають відповідно 6 та 8 % випадків НХЛ, відповідно [18]. Найпоширеніший тип індолентної лімфоми — фолікулярна лімфома (follicular lymphoma — FL) складає 22 % випадків НХЛ, лімфома маргінальної зони (marginal zone lymphoma — MZL) та дрібноклітинна лімфоцитарна лімфома (small-cell lymphocytic lymphoma — SLL) складають 6 та 8 % випадків НХЛ відповідно [18].

Хоча й існує перехрест показника SUV між агресивними та індолентними лімфомами, при перших — SUV зазвичай значно вищий [23]. Наприклад, ХЛ та агресивні типи НХЛ, такі як DLBCL та FL III ступеня злоякісності, демонструють рівні SUV від 3,2 до 35,0 у первинних пацієнтів та від 6,1 до 43,0 — у хворих з рецидивами; при індолентних лімфомах — відповідно 2,3–13,0 та 3,1–10,6. Таким чином, не доцільно орієнтуватися лише на абсолютні значення SUV, оскільки вони різняться навіть у одного хворого.

Незважаючи на потенційно нижчу чутливість ПЕТ для індолентних лімфом, в двох дослідженнях продемонстровано адекватність проведення ПЕТ для виявлення 98 % [7] та 91 % [26] фолікулярних лімфом, якщо на момент дослідження був відомий гістологічний варіант пухлини. В цих же двох дослідженнях чутливість становила 67 та 82 % при наявності MZL, 40 % — при периферійній Т-клітинній лімфомі та 50 % — при SLL. SLL, хронічна лімфоцитарна лейкемія (chronic lymphocytic leukemia — CLL) та екстранодальна MZL є лімфомами низького ступеня злоякісності з низьким рівнем захвату ФДГ, якщо вони не трансформуються в більш агресивний підтип (Richter transformation) [3]. При порівнянні

Таблиця — Рекомендації Cheson з урахуванням даних ПЕТ/КТ

Відповідь на лікування	IWG, Cheson et al. (1999) [4]	Нові критерії Cheson (2007) [5], ПЕТ вважається позитивним, якщо SUV > медіастинального пулу (для вогнищ >2 см) або > фонових значень (для вогнищ < 2 см)
CR (повна регресія)	Зникнення всіх вогнищ, що визначалися раніше; Лімфовузли > 1,5 см повинні зменшитися до ≤ 1,5 см	CR, CRu, PR або SD згідно критеріям IWG та відсутність метаболічної активності за даними ПЕТ; негативні результати біопсії кісткового мозку
CRu (непідтверджена повна регресія)	Лімфовузли > 1,5 см; сума розмірів найбільших діаметрів (sum of the products of the greatest diameter — SPD) зменшилась більш, ніж на 75 %; невизначений стан кісткового мозку	Більше не застосовується
PR (часткова регресія)	Регресія SPD > 50 %	CR, CRu, PR або SD згідно критеріям IWG та наявність метаболічної активності (PET+) мінімум в одному з раніше визначених вогнищ
SD (стабілізація процесу)	Регресія SPD ≤ 50 %, але відсутні ознаки прогресування хвороби	SD згідно критеріям IWG та PET+ мінімум в одному з раніше визначених вогнищ
PD (прогресування хвороби)/рецидив	Поява нових вогнищ; збільшення SPD > 50 % будь-якого лімфовузла від базового значенні	PD згідно критеріям IWG та PET+ у новому або збільшеному у вогнищі, що збільшилось, якщо його розмір > 1,5 см

традиційних методів дослідження з ПЕТ чутливість ПЕТ становила 58 % для виявлення вогнищ при SLL/CLL. У хворих з трансформацією Ріхтера в DLBCL чутливість збільшувалась до 91 % [3, 15]. Крім того, в останніх дослідженнях засвідчено, що дані ПЕТ можуть бути основою для вибору місця проведення біопсії, особливо у випадках трансформації.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежили 520 хворих на різні типи лімфом, з них 230 хворих на ХЛ та 290 — на НХЛ. В усіх пацієнтів первинний діагноз був верифікований за даними гістологічних та імуногістохімічних досліджень до проведення ПЕТ/КТ. За гістотипами хворі на ХЛ розподілились наступним чином — нодулярний склероз (у 152 хворих), змішаноклітинний варіант (у 133), лімфоцитарне виснаження (у 5). Серед хворих на НХЛ переважали пацієнти з В-клітинними лімфоми — дифузна В-крупноклітинна лімфома та фолікулярна лімфома (у 127 пацієнтів), лімфоми з клітин мантійної зони (у 57), лімфома Беркіта (у 2). Також було обстежено 4 хворих з Т-клітинною лімфою.

Обстеження виконували на томографі «Biograph 64 True Point» (Siemens). До початку дослідження пацієнти утримувались від прийому їжі не менше 6 год. Хворим на цукровий діабет спеціалісти-ендокринологи корегували режим введення гіпоглікемічних засобів, таким чином, щоб рівень глюкози перед дослідженням не перевищував 10 ммоль/л. Радіофармпрепарат (РФП) — 18-фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) — вводився із розрахунку 5 МБк/кг маси (в середньому — 350—370 МБк). Протягом години після ін'єкції ^{18}F -ФДГ пацієнти знаходились в окремій палаті в лежачому положенні, що дозволяло уникнути м'язової та емоційної активності та запобігти виникненню хибнопозитивних результатів. Обов'язковою була гідратація: до 1 л води (до і після введення РФП), після дослідження пацієнтам вводили сечогінний засіб (40 мг фуросеміду) для зменшення дозового навантаження. Дослідження проводили з випорожненим сечовим міхуром у положенні лежачи на спині та з піднятими догори руками. У більшості випадків у якості перорального контрасту використовували воду, для внутрішньовенного підсилення — неіонні рентгенконтрастні речовини, які вводили за допомогою автоматичного інжектора. КТ-сканування проводили в венозну фазу від основи черепа до верхньої третини стегон. Після КТ-дослідження автоматично завантажувалась протокол ПЕТ-дослідження в тому ж об'ємі. У сумнівних випадках, у разі необхідності диференціальної діагностики між лімфопроліферативними та реактивними процесами, проводили додаткове відтерміноване сканування через 2—3 год після ін'єкції РФП. Спочатку оцінку ПЕТ проводили візуально із використанням шкали сірого (Gray Scale, Invert Gray Scale), що дозволяло визначити локалізацію та розміри вогнищ підвищеної метаболічної активності. Напівкількісний аналіз проводили з визначенням стандартизованого показника накопичення РФП (SUV), який характеризує захоплення РФП пухли-

ною, нормалізований по дозі введеної активності та масі пацієнта.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При візуальній оцінці зображень враховували особливості фізіологічного розподілу РФП. Зважаючи на патогенетичні особливості лімфом, в процесі дослідження проводили оцінку всіх груп лімфовузлів — визначали розміри, форму, денситометричні параметри за шкалою Хаунсфілда (HU) та метаболічну активність. Ураження лімфовузлів (що визначалось практично в усіх пацієнтів) характеризувалось збільшенням їх розмірів (більше 10 або 15 мм залежно від анатомічної зони), утворенням їх конгломератів, змінами оптичної щільності та підвищенням SUV_{max} від 3,1 до 28,5.

При ПЕТ/КТ-дослідженні також проводили оцінку та диференційну діагностику екстранодальних вогнищ, зокрема утворень в легенях, селезінці та кістковому мозку. В нашій серії спостережень екстранодальні вогнища зустрічались у 17 % первинних хворих. Майже у третини хворих після ПЕТ була змінена стадія захворювання за рахунок виявлення метаболічно активних незбільшених лімфовузлів в інших анатомічних зонах та більш точної оцінки характеру екстранодальних вогнищ. За даними літератури чутливість та специфічність ПЕТ в діагностиці уражень селезінки майже вдвічі перевищують такі показники при проведенні рентгенівської КТ [10]. Також у трьох пацієнтів було виявлено ураження кишківника. Чутливість та специфічність ПЕТ/КТ для діагностики ураження кісткового мозку (за даними E. Pelosi та співавторів) у хворих на ХЛ та агресивні НХЛ становлять 65,3 та 98,6 % відповідно; для порівняння чутливість та специфічність біопсії кісткового мозку — 55,1 та 100 % відповідно [13]. Дифузна активація кісткового мозку внаслідок проведеного системного лікування потребує диференціювання з його пухлинною інвазією. Остання характеризується локальним інтенсивним підвищенням метаболізму.

Частині пацієнтів ПЕТ-обстеження виконували після завершення хімотерапевтичного лікування. Якщо за результатами нашого обстеження визначалася резидуальна метаболічно активна непластична тканина, то таким хворим проводили планування дистанційної променевої терапії. При цьому, до запланованого об'єму опромінення включали лише метаболічно активну пухлинну тканину, візуалізовану при ПЕТ-обстеженні, що дозволяло значно зменшити об'єм опромінення та знизити вірогідність розвинення в подальшому променевої реакції та ускладнень.

ВИСНОВКИ

ПЕТ/КТ поступово замінює КТ в state-of-the-art діагностичних зображеннях при лімфомах. Це пов'язано з високою інформативністю та чутливістю дослідження, кращою точністю оцінки поширеності процесу (стадіювання) та зміною стадії або тактики лікування. Це означає, що хворі, які б в минулому отримували комбіноване лікування, наразі отримують тільки хімотерапевтичне лікування або поліхі-

міотерапію в комбінації з променевою терапією, яка проводиться лише на резидуальну пухлинну тканину. Результати ПЕТ/КТ після закінчення хіміотерапії відтепер включені до переглянутих критеріїв відповіді на лікування. Однак, залишається не до кінця зрозумілим чи впливає ПЕТ-статус на прогноз хворих, які отримували консолідувальний курс променевої терапії. На теперішній час розпочаті чисельні дослідження, в яких вивчають значення раннього проміжного (interim) ПЕТ для відбору пацієнтів з гарним прогнозом (при ранніх стадіях), яких можливо лікувати із застосуванням скороченого курсу хіміотерапії та без променевої терапії.

Хворі на ЛХ, яким застосовували великі поля при проведенні променевої терапії, як правило, характеризуються високим рівнем виживаності та високим ризиком виникнення пов'язаних з лікуванням ускладнень. Існує думка що застосування великих полів опромінення не є доцільним у хворих з ранніми стадіями захворювання. Збільшення точності стадіювання та більш прицільне оконтурювання уражених лімфатичних вузлів при застосуванні ПЕТ/КТ дозволить досягти зменшення токсичності лікування. Однак на теперішній час не має даних, які б продемонстрували вплив на віддаленні результати застосування ПЕТ/КТ як при відборі хворих для проведення променевої терапії, так й при застосуванні його для планування об'єму опромінення.

Незважаючи на поширення застосування ПЕТ при лімфомах, залишається ще багато питань. З одного боку, завдяки інтеграції ПЕТ з КТ відпала необхідність в понятті непідтверджена повна регресія, з іншого ПЕТ не відмінняє необхідність біопсії. Залишається багато питань щодо ролі ПЕТ при стадіюванні та лікуванні індолентних лімфом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Armitage J. O. Staging non-Hodgkin lymphoma // *C. A. Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55. – P. 368–376.
2. Blodgett T. M., Meltzer C. C., Townsend D. W. PET/CT: Form and function. // *Radiology.* – 2007. – Vol. 242. – P. 360–385.
3. Bruzzi J. F., Macapinlac H., Tsimberidou A. M. et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. // *J. Nucl. Med.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1267–1273.
4. Cheson B. D., Horning S. J., Coiffier B. et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1244.
5. Cheson B. D., Pfistner B., Juweid M. E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 579–586.
6. Connors J. M. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6400–6408.
7. Elstrom R., Guan L., Baker G. et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 3875–3876.
8. Freudenberg L. S., Antoch G., Schutt P. et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2004. – Vol. 31, № 3. – P. 325–329.
9. Fueger B. J., Yeom K., Czernin J. et al. Comparison of CT, PET, and PET/CT for staging of patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. // *Mol. Imaging Biol.* – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 269–274.
10. Hillner B. E., Siegel B. A., Liu D. et al. Impact of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography (PET) alone on Expected Management of Patients with Cancer: Initial Results from the National Oncologic PET Registry. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 13. – P. 2155–2161.
11. Hillner B. E., Siegel B. A., Shields A. F. et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: Findings of the National Oncologic PET Registry. // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1928–1935.
12. Horton K. M., Fishman E. K. Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms: current concept in diagnosis. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2004. – Vol. 28, № 1. – P. 106–116.
13. Juweid M. E., Stroobants S., Hoekstra O. S., et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 571–578.
14. Juweid M. E., Wiseman G. A., Vose J. M. et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4652–4661.
15. Karam M., Novak L., Cyriac J. et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. // *Cancer.* – 2006. – Vol. 107. – P. 175–183.
16. Kwee T. C., Kwee R. M., Nivelestein R. A. Imaging in staging of malignant lymphoma: A systematic review. // *Blood.* – 2008. – Vol. 11. – P. 504–516.
17. Lister T. A., Crowther D., Sutcliffe S. B. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 1630–1636.
18. Lu P. Staging and classification of lymphoma. // *Semin. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 35. – P. 160–164.
19. Papajik T., Myslivecek M., Sedova Z. et al. Standardised uptake value of 18F-FDG on staging PET/CT in newly diagnosed patients with different subtypes of non-Hodgkin's lymphoma. // *Eur. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 86, № 1. – P. 32–37.
20. Pelosi E., Penna D., Deandrei D. et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 9–16.
21. Pelosi E., Pregno P., Penna D. et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. // *Radiol. Med.* – 2008. – Vol. 113, № 4. – P. 578–590.
22. Rohren E. M., Turkington T. G., Coleman R. E. Clinical applications of PET in oncology. // *Radiology.* – 2004. – Vol. 231. – P. 305–332.
23. Schoder H., Noy A., Gonen M. et al. Intensity of 18-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 21. – P. 4643–4651.
24. Schoder H., Noy A., Gonen M. et al. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4643–4651.
25. Truong M. T., Sabloff B. S., Ko J. P. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. // *Thorac. Surg. Clin.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 9–23.
26. Tsukamoto N., Kojima M., Hasegawa M. et al. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18)F-FDG-PET) and a comparison of (18) F-FDG-PET with 67gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110, № 3. – P. 652–659.
27. von Schulthess G. K., Steinert H. C., Hany T. F. Integrated PET/CT: Current applications and future directions. // *Radiology.* – 2006. – Vol. 238. – P. 405–422.
28. Zinzani P. L., Fanti S., Battista G. et al. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 91. – P. 850–854.