

УДК 616-006.441:615.28;616-073.756.8(476)
<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-78-92>

© Хоруужик С.А., Жаврид Э.А., Дзюбан А.В., Суколинская Е.В., Каленик О.А., 2020 г.

СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫМ ИССЛЕДОВАНИЕМ ВСЕГО ТЕЛА И ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ/КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ РЕГРЕССИИ ЛИМФОМЫ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ: МИНСКАЯ ШКАЛА И ШКАЛА ДОВИЛЬ

С. А. Хоруужик*, Э. А. Жаврид, А. В. Дзюбан, Е. В. Суколинская, О. А. Каленик

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Введение. Для оценки степени регрессии лимфомы после химиотерапии рекомендуется использовать позитронную эмиссионную томографию/компьютерную томографию (ПЭТ/КТ). Возможности метода магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) всего тела при оценке степени регрессии лимфомы изучены недостаточно. Цель: сравнить диагностическую эффективность МРТ-ДВИ всего тела и ПЭТ/КТ при определении степени регрессии лимфомы после завершения химиотерапии. **Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 105 взрослых пациентов с лимфомой, которым после завершения химиотерапии выполнили МРТ-ДВИ всего тела и ПЭТ/КТ и которые находились под наблюдением не менее 6 месяцев. Для интерпретации МРТ-ДВИ использовали предложенную нами 5-уровневую шкалу (Минская шкала). Для интерпретации ПЭТ/КТ использовали 5-уровневую шкалу Довиль. Категории оценки 1–3 считали признаком полной регрессии опухолей, категории 4–5 — признаком неполной регрессии. **Результаты.** Согласно стандарту диагностики полная регрессия опухолей установлена у 77% пациентов, неполная регрессия — у 23%. Оценка степени регрессии при МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ совпала у 89% пациентов. Согласно МРТ-ДВИ ($\kappa=0,76$, $p=0,000$) и ПЭТ/КТ ($\kappa=0,78$, $p=0,000$) со стандартом диагностики хорошее. Чувствительность, специфичность, точность, положительное и отрицательное прогностическое значение МРТ-ДВИ составили 66,7; 100,0; 92,4; 100,0 и 91,0%, ПЭТ/КТ — 83,3; 95,1; 92,4; 83,3 и 95,1% соответственно. Диагностическая эффективность методов достоверно не различается ($p=0,32$). Наиболее частой причиной неверного установления степени регрессии при МРТ-ДВИ были неувеличенные лимфоузлы, при ПЭТ/КТ — метаболически активные неопухолевые заболевания. 3-летняя выживаемость без прогрессирования при отрицательном и положительном результатах МРТ-ДВИ составила 93 и 25% ($p=0,000$), 3-летняя общая выживаемость — 97 и 70% ($p=0,011$) соответственно. **Выводы.** МРТ-ДВИ всего тела и Минская шкала рекомендуются к использованию у пациентов с лимфомой для определения степени регрессии опухолей после завершения химиотерапии как нерадиационная и эффективная альтернатива ПЭТ/КТ.

Ключевые слова: лимфома, диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография, оценка регрессии опухолей

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хоруужик С.А., Жаврид Э.А., Дзюбан А.В., Суколинская Е.В., Каленик О.А. Сравнение диагностической эффективности магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенным исследованием всего тела и позитронной эмиссионной томографии/компьютерной томографии при определении степени регрессии лимфомы после завершения химиотерапии: Минская шкала и шкала Довиль // *Лучевая диагностика и терапия*. 2020. Т. 11, № 1. С. 78–92, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-78-92>.

Контакт: Хоруужик Сергей Анатольевич, skharuzhyk@nld.by

© Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Dziuban A.V., Sukolinskaja E.V., Kalenik O.A., 2020

COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC EFFECTIVENESS OF WHOLE BODY MAGNETIC RESONANCE IMAGING WITH DIFFUSION WEIGHTED IMAGING AND POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY IN DETERMINING TUMOR RESPONSE IN LYMPHOMA AFTER THE END OF CHEMOTHERAPY: MINSK SCALE AND DEAUVILLE SCALE

Siarhei A. Kharuzhyk*, Edward A. Zhavrid, Andrei V. Dziuban, Elena V. Sukolinskaja, Olga A. Kalenik

Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named for N. N. Alexandrov, Minsk, Belarus

Introduction. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is a recommended technique for tumor response evaluation in lymphoma after treatment. The possibilities of the whole body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging (MRI-DWI) for tumor response evaluation in lymphoma are not well studied. Objective: to compare the diagnostic effectiveness of whole body MRI with a diffusion-weighted imaging (MRI-DWI) and PET/CT in determining tumor response in lymphoma after the end of chemotherapy. Materials and methods. A prospective study included 105 adult patients with lymphoma who underwent whole body MRI-DWI and PET/CT after the end of chemotherapy and who were followed-up for at least 6 months. To interpret the MRI-DWI, the 5-level scale (Minsk scale) proposed by us was used. Categories 1–3 were considered a sign of complete tumor response, categories 4–5 were a sign of non-complete response. Results. According to the reference standard, complete tumor response was established in 77% of patients, non-complete response in 23%. The assessment of the tumor response in MRI-DWI and PET/CT matched in 89% of patients. The agreement of MRI-DWI ($\kappa=0,76$, $p=0,000$) and PET/CT ($\kappa=0,78$, $p=0,000$) with the reference standard is good. The sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative prognostic value of MRI-DWI were 66,7%, 100,0%, 92,4%, 100,0%, 91,0%, PET/CT — 83,3%, 95,1%, 92,4%, 83,3%, 95,1%, respectively. The diagnostic effectiveness of the methods is not significantly different ($p=0,32$). The most common reason for the incorrect determination of the tumor response in MRI-DWI was non-enlarged lymph nodes, and in PET/CT — metabolically active non-tumor diseases. 3-year progression-free survival with negative and positive MRI-DWI results was 93% and 25% ($p=0,000$), 3-year overall survival — 97% and 70% ($p=0,011$), respectively. Conclusion. Whole body MRI-DWI and Minsk scale are recommended for use in patients with lymphoma to determine tumor response after the end of chemotherapy as a non-irradiative and effective alternative to PET/CT.

Key words: lymphoma, diffusion-weighted magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography, tumor response evaluation

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Dziuban A.V., Sukolinskaja E.V., Kalenik O.A. Comparison of the diagnostic effectiveness of whole body magnetic resonance imaging with diffusion weighted imaging and positron emission tomography/computed tomography in determining tumor response in lymphoma after the end of chemotherapy: Minsk scale and Deauville scale // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020. Vol. 11, No. 1. P. 78–92, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-78-92>.

Contact: Kharuzhyk Siarhei Anatolevich, skharuzhyk@nld.by

Введение. Лимфомы — группа злокачественных опухолей лимфатической системы, при которых поражаются лимфатические узлы (ЛУ) и экстралимфатические органы. Ввиду системного характера заболевания, до начала лечения проводят обследование всего тела — стадирование лимфомы. Для этого обычно используют рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) или позитронную эмиссионную томографию с фтордезоксиглюкозой, комбинированную с КТ (ФДГ-ПЭТ/КТ). При некоторых морфологических вариантах лимфомы до начала лечения показано выполнение биопсии костного мозга (КМ) [1]. Основным способом лечения лимфом является химиотерапия (ХТ), которую проводят курсами в количестве от 2 до 8 в зависимости от стадии заболевания и факторов прогноза. После завершения ХТ необходимо провести оценку степени регрессии опухолей — рестадирирование лимфомы. На этапе рестадирирования обычно выполняют те же обследования, что и до начала лечения. При недостаточной регрессии может быть назначено дополнительное лечение — ХТ второй линии, лучевая терапия (ЛТ) или высокодозная ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток (ВДХ-АТСК). Следовательно, правильность оценки степени регрессии лимфомы после индукционной ХТ имеет решающее значение для выработки дальнейшей тактики ведения пациента.

Согласно международным рекомендациям (критерии Лугано), ведущим методом рестадирирования лимфом является ПЭТ/КТ. Проведение ПЭТ/КТ рекомендуется при накапливающих ФДГ (ФДГ-авидных) лимфомах. Порядка 10–15% лимфом могут не

накапливать или слабо накапливать ФДГ (вариантно ФДГ-авидные). В этих случаях для стадирования и рестадирирования лимфомы рекомендуется использовать КТ [1]. Потенциальной альтернативой обоим радиационным методам диагностики является магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) всего тела. Преимуществами МРТ-ДВИ является отсутствие рентгеновского и радиоизотопного облучения, необходимости внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов. По сравнению с КТ метод МРТ-ДВИ обладает лучшей контрастной разрешающей способностью [2]. Преимуществами по отношению к ПЭТ/КТ являются отсутствие необходимости подготовки пациента к исследованию (не нужно соблюдать диету и ограничивать физическую активность, нет требований к уровню глюкозы в крови), меньшая стоимость и большая доступность, поскольку МР-сканеры установлены в большинстве профильных больниц. Высокая диагностическая эффективность МРТ-ДВИ, в том числе по сравнению с ПЭТ/КТ, показана во многих исследованиях. При ряде патологий, например метастазах рака в костях [3, 4], миеломной болезни [5], МРТ-ДВИ всего тела признана стандартным методом обследования пациентов.

Более широкое использование МРТ-ДВИ всего тела до недавнего времени ограничивалось техническими причинами и отсутствием стандартизации протоколов сканирования. В настоящее время МР-сканеры всех основных производителей медицинского оборудования позволяют получать высококачественные МРТ-ДВИ изображения всего тела. Вопрос

стандартизации протокола сканирования также находит свое успешное решение [6–8]. В ряде работ провели сравнение МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ при стадировании [2, 9] и рестадировании лимфом [10–13]. Было показано, что методы имеют близкую диагностическую эффективность, в некоторых случаях предпочтительнее использовать ПЭТ/КТ, в других — МРТ-ДВИ. Например, информативность МРТ-ДВИ не зависит от морфологического варианта лимфомы, в то время как ПЭТ эффективна только при ФДГ-avidных лимфомах. Тем не менее МРТ-ДВИ пока не стала рутинным методом обследования пациентов при рестадировании лимфом. Одной из основных причин этого является отсутствие простых и эффективных критериев интерпретации МРТ-ДВИ исследований после лечения, аналогичных 5-уровневой шкале интерпретации исследований ПЭТ/КТ — шкале Довиль [1, 14–16].

Согласно шкале Довиль выделяют 5 уровней регрессии опухолевых поражений при лимфоме — от Д 1 (отсутствие накопления ФДГ) до Д 5 (накопление ФДГ значительно выше, чем в печени, и/или новые поражения) (табл. 1). После завершения лечения категории Д 1–3 соответствуют полной регрессии (ПР) лимфомы, категории Д 4–5 —

ния предложенной нами пятиуровневой шкалы интерпретации исследований МРТ-ДВИ (Минской шкалы) и известной шкалы Довиль для интерпретации исследований ПЭТ/КТ.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 105 пациентов с морфологически верифицированной лимфомой Ходжкина (ЛХ) или неходжкинской лимфомой (НХЛ), которые проходили обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2014–2019 гг. Лечение лимфомы проводили в соответствии с национальными стандартами, всегда начиная с ХТ [18]. После завершения ХТ всем пациентам выполнили МРТ-ДВИ и ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела с целью оценки степени регрессии лимфомы (рестадирования). По показаниям назначали дополнительное лечение — ХТ второй линии, ЛТ или ВДХ-АТСК. После лечения пациенты находились под наблюдением онколога, им проводили клинические и радиологические обследования в соответствии с национальными стандартами [18]. Наблюдение после завершения ХТ должно составлять не менее 6 месяцев.

МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ сканирование. Подготовка пациента к МРТ-ДВИ не требовалась. Сканирование проводили на томографе Optima 450w (Дженерал

Таблица 1

Категории оценки МРТ-ДВИ всего тела и ПЭТ/КТ у пациентов с лимфомой после лечения

Table 1

Assessment categories for whole body MRI-DWI and PET/CT in patients with lymphoma after treatment

Оценка МРТ-ДВИ исследований (Минская шкала)		Оценка ПЭТ/КТ исследований (шкала Довиль)	
М 1	Все ЛУ уменьшились до ≤ 1 см по короткой оси, нет экстралимфатических поражений	Д 1	Нет накопления ФДГ
М 2	ЛУ > 1 см по короткой оси и поражения в органах по интенсивности сигнала выше мышц на картах ИКД, нет признаков поражения КМ	Д 2	Накопление ФДГ \leq , чем в пуле крови средостения
М 3	ЛУ > 1 см по короткой оси и поражения в органах по интенсивности сигнала равны мышцам на картах ИКД, нет признаков поражения КМ	Д 3	Накопление ФДГ выше, чем в пуле крови средостения, но \leq , чем в печени
М 4	ЛУ > 1 см по короткой оси и/или поражения в органах по интенсивности сигнала ниже мышц на картах ИКД и/или имеются признаки поражения КМ	Д 4	Накопление ФДГ умеренно выше, чем в печени
М 5	Увеличение поражений и/или появление новых	Д 5	Накопление ФДГ значительно (в 2–3 раза) выше, чем в печени, и/или новые поражения

неполной регрессии (НПР). Референтными тканями, по отношению к которым при ПЭТ/КТ сравнивают накопление ФДГ, являются пул крови средостения и печень. При МРТ-ДВИ в качестве таких тканей разные авторы использовали окружающие ткани [10], спинной мозг [17], мышцы [2, 13]. Однако многоуровневой шкалы оценки МРТ-ДВИ исследований, подобной шкале Довиль, до настоящего времени предложено не было.

Цель настоящего исследования — сравнить диагностическую эффективность МРТ-ДВИ всего тела и ПЭТ/КТ при определении степени регрессии лимфомы после завершения ХТ на основе использова-

Электрик, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием встроенной катушки для тела. Уровень сканирования — от основания черепа до средней трети бедер. Положение пациента — лежа на спине, руки вдоль туловища. Получали T1-взвешенные изображения (ВИ) и STIR (Short Inversion Time Inversion Recovery) в коронарной плоскости, ДВИ (факторы диффузии b_0 и 800 с/мм²) и FIESTA (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition) в трансверсальной плоскости. Положение, количество, толщина срезов, расстояние между ними, поле обзора серий T1-ВИ и STIR соответствовали друг другу, как и серий ДВИ и FIESTA. Время сканирова-

ния в зависимости от роста пациента составляло 34–40 минут, из них ДВИ — 18–23 минуты. Для улучшения диагностики поражения легких проводили сканирование грудной полости с использованием Т2-ВИ с респираторным триггером, что увеличивало общее время сканирования на 3–5 минут. С помощью программного обеспечения рабочей станции Advantage Workstation 4.5 (Дженерал Электрик, США) серии коронарных и трансверсальных изображений на нескольких уровнях объединяли в серии изображений всего тела. Для быстрой визуальной оценки серию изображений ДВИ b800 всего тела представляли в формате трехмерной проекции максимальной интенсивности в оригинальной и инвертированной шкале серого цвета. В последнем случае изображения становятся ПЭТ-подобными (рис. 1). Подробно технические параметры сканирования и методика постобработки изображений изложены в нашей предыдущей публикации [19].

Уровень глюкозы в крови перед началом сканирования не должен превышать 8 ммоль/л. Непосредственно перед началом сканирования пациент отдыхал в неподвижном положении на протяжении одного часа. Для проведения ПЭТ/КТ использовали сканеры Discovery 710 и Discovery IQ (Дженерал Электрик, США). Сканер Discovery 710 включает 64-рядный КТ-сканер, Discovery IQ — 16-рядный. Зона сканирования — от орбитометальной линии до средней трети бедер на 7–9 последовательных уровнях, количество которых зависело от роста пациента. Время сканирования одного уровня составляло 2–3 минуты, общее время сканирования — 15–30 минут, из которых ПЭТ — 14–27 минут. КТ-изображения реконструировали с толщиной среза 2,5 мм, грудной полости — дополнительно с толщиной 1,25 мм.

Интерпретация и анализ МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ исследований. Исследования МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ

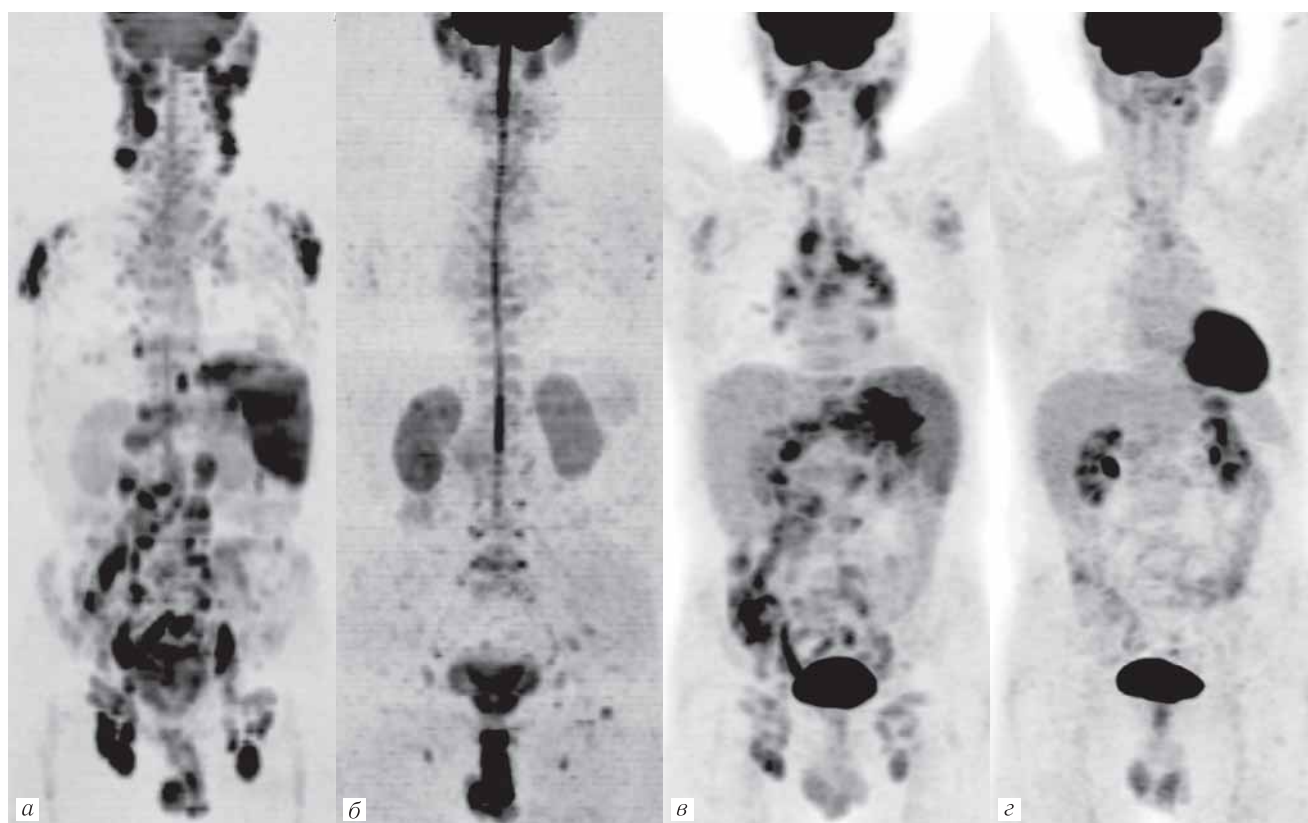


Рис. 1. Изображения ДВИ b800 всего тела в инвертированной шкале серого цвета (а, б) (ПЭТ-подобные) и ПЭТ (в, г) пациента 57 лет с НХЛ из клеток мантийной зоны, IV стадия. До начала химиотерапии (а, в) определяется поражение ЛУ выше и ниже диафрагмы, желудка. После 8 курсов химиотерапии (б, г) оба метода установили полную регрессию опухолей — категории оценки М 1 (б) и Д 1 (г)

Fig. 1. Whole body DWI b800 images in an inverted gray scale (а, б) (PET-like) and PET images (в, г) of a 57 years old patient with mantle cell NHL, stage IV. Before the onset of chemotherapy (а, в), involvement of the lymph nodes above and below the diaphragm and of stomach is determined. After 8 courses of chemotherapy (б, г), both methods established a complete tumors response, assessment categories M 1 (б) and D 1 (г)

Подготовку пациента к ПЭТ/КТ-исследованию проводили в соответствии с принятой в нашем учреждении методикой, включая ограничение приема пищи на протяжении не менее 4 часов и физической активности на протяжении суток перед исследова-

нием. Уровень глюкозы в крови перед началом сканирования не должен превышать 8 ммоль/л. Непосредственно перед началом сканирования пациент отдыхал в неподвижном положении на протяжении одного часа. Для проведения ПЭТ/КТ использовали сканеры Discovery 710 и Discovery IQ (Дженерал Электрик, США). Сканер Discovery 710 включает 64-рядный КТ-сканер, Discovery IQ — 16-рядный. Зона сканирования — от орбитометальной линии до средней трети бедер на 7–9 последовательных уровнях, количество которых зависело от роста пациента. Время сканирования одного уровня составляло 2–3 минуты, общее время сканирования — 15–30 минут, из которых ПЭТ — 14–27 минут. КТ-изображения реконструировали с толщиной среза 2,5 мм, грудной полости — дополнительно с толщиной 1,25 мм.

в котором проводилось исследование (РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова), находится в пригороде г. Минска. Согласно Минской шкале устанавливали категорию оценки М 1, если все ЛУ уменьшились до нормальных размеров (≤ 1 см по короткой оси) и нет экстралимфатических поражений (рис. 1, 2). Категорию М 2 устанавливали, если увеличенные ЛУ (>1 см по короткой оси)

сивности сигнала не жидкостной и не сосудистой природы в печени, селезенке, других органах и мягких тканях, очагов или инфильтратов в легких, не характерных для воспалительных и других неопухолевых заболеваний. Для диагностики поражения КМ оценивали как стандартные T1-ВИ и STIR серии изображений, так и ДВИ, и использовали известные [20, 21] и предложенные нами ранее критерии диагностики. В частно-

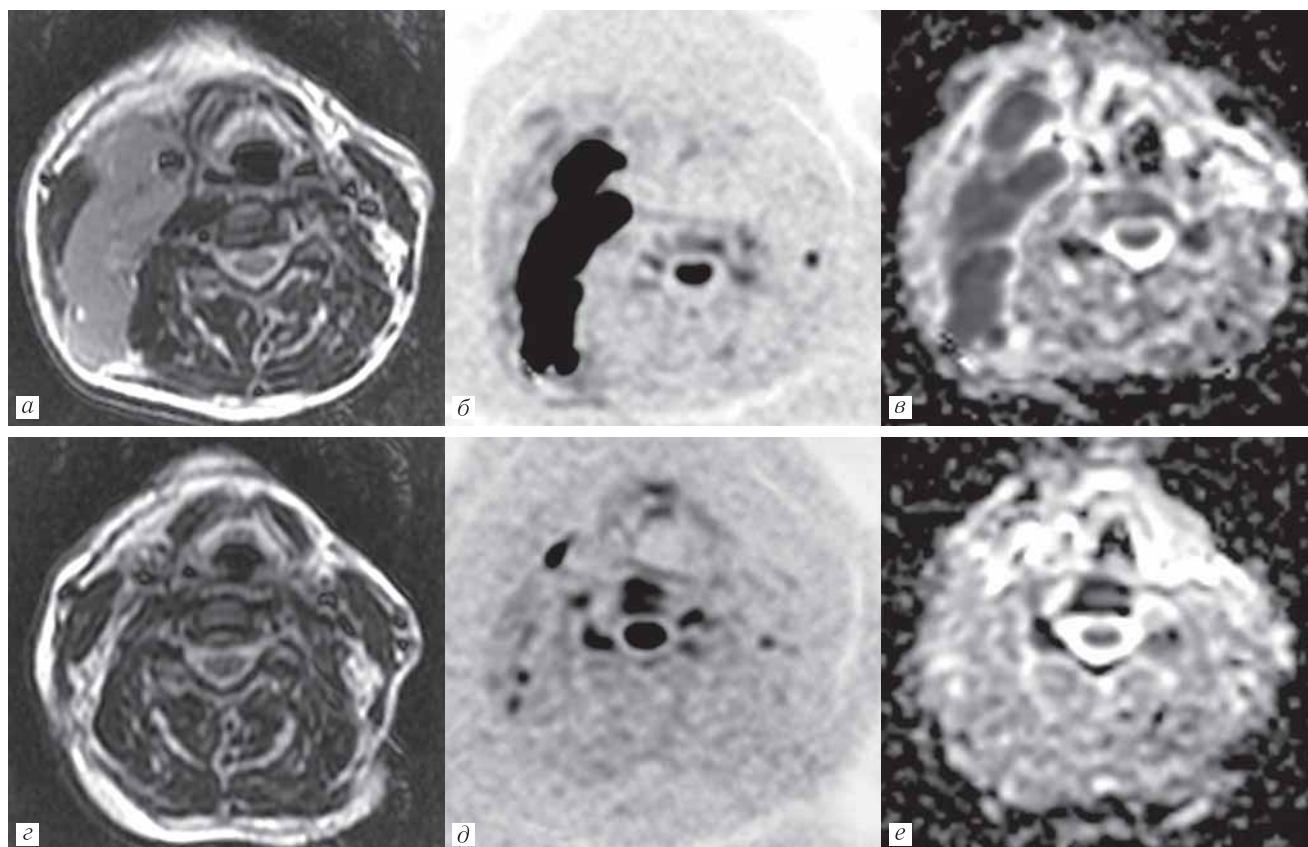


Рис. 2. T2-ВИ (а, г), ДВИ b800 (б, д) и карта ИКД (в, е) пациента 63 лет с НХЛ из клеток маргинальной зоны, II стадия. До начала химиотерапии (а–в) определяется поражение ЛУ шеи справа. На ДВИ b800 (б) сигнал ЛУ высокий, на карте ИКД (в) ниже мышц, что означает ограничением МР-диффузии. После 6 курсов химиотерапии (г–е) ЛУ уменьшились до нормальных размеров — категория оценки М 1 (полная регрессия)

Fig. 2. T2w (a, г), DWI b800 (б, д) and ADC map (в, е) of a 63 years old patient with marginal zone NHL, stage II. Before the onset of chemotherapy (а–в), right neck lymph nodes involvement is determined. On DWI b800 (б) lymph nodes signal is high, on the ADC map (в) is below the muscles, which means MR diffusion restriction. After 6 courses of chemotherapy (г–е), lymph nodes size decreased to normal corresponding to assessment category М 1 (complete response)

и поражения в органах по интенсивности сигнала (ИС) выше мышц на картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), нет признаков поражения КМ (рис. 3). Для визуального сравнения ИС поражений на картах ИКД использовали параспинальные мышцы на том же срезе. Категорию М 3 устанавливали, если увеличенные ЛУ и поражения в органах по ИС равны мышцам на картах ИКД, нет признаков поражения КМ (рис. 4). Категорию М 4 устанавливали, если увеличенные ЛУ и/или поражения в органах по ИС ниже мышц на картах ИКД и/или имеются признаки поражения КМ (рис. 5). Категорию М 5 устанавливали, если имеется увеличение поражений и/или появление новых (рис. 6). Признаком поражения органов считали наличие очагов или участков патологической интен-

сти, признаком диффузного поражения КМ у пациентов с НХЛ считали интенсивность сигнала позвоночника на ДВИ b800 выше паренхимы почек [19]. Для интерпретации ПЭТ/КТ исследований использовали шкалу Довиль [1, 14, 15].

Категории М1–3 при МРТ-ДВИ и Д 1–3 при ПЭТ/КТ считали признаком ПР лимфомы, категории М 4–5 и Д 4–5 — признаком НПР. Рассчитывали чувствительность, специфичность, точность, положительное прогностическое значение (ППЗ) и отрицательное прогностическое значение (ОПЗ) обоих методов при диагностике НПР, используя в качестве стандарта диагностики биопсию, ПЭТ/КТ и наблюдение в течение 6 месяцев после ХТ. В частности, если при ПЭТ/КТ установлена ПР,

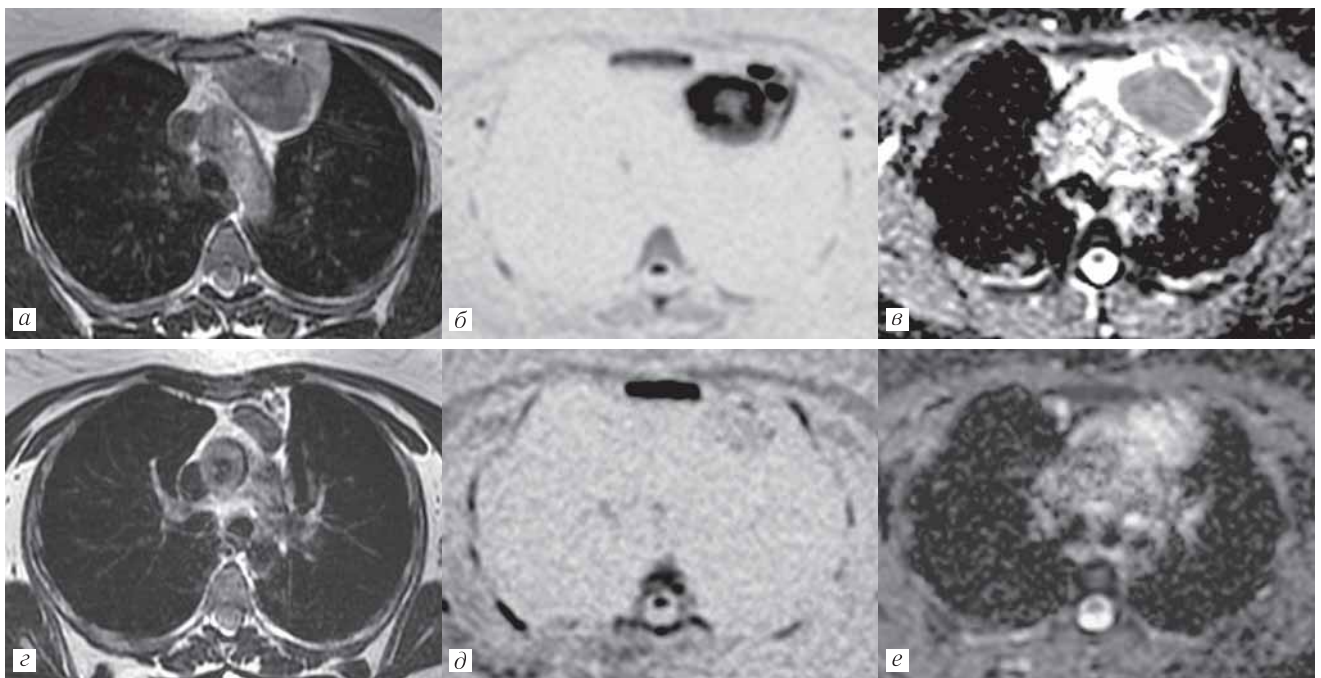


Рис. 3. Т2-ВИ (а, г), ДВИ b800 (б, д) и карта ИКД (в, е) пациентки 34 лет с ЛХ, II стадия. До начала химиотерапии (а–в) определяется поражение ЛУ переднего средостения. После 4 курсов химиотерапии (г–е) на Т2-ВИ (г) сохраняются увеличенные ЛУ, которые на ДВИ b800 (д) имеют слабо повышенный сигнал, на карте ИКД (е) сигнал выше мышц — категория оценки М 2 (полная регрессия)

Fig. 3. T2w (a, g), DWI b800 (б, д) and ADC map (в, е) of a 34 years old patient with Hodgkin lymphoma, stage II. Before the onset of chemotherapy (а–в), anterior mediastinum lymph nodes involvement is determined. After 4 courses of chemotherapy (г–е), an enlarged lymph nodes are retained as seen on T2w (г), having a slightly increased signal on DWI b800 (д). On ADC map (е) the signal is above muscles corresponding to assessment category M 2 (complete response)

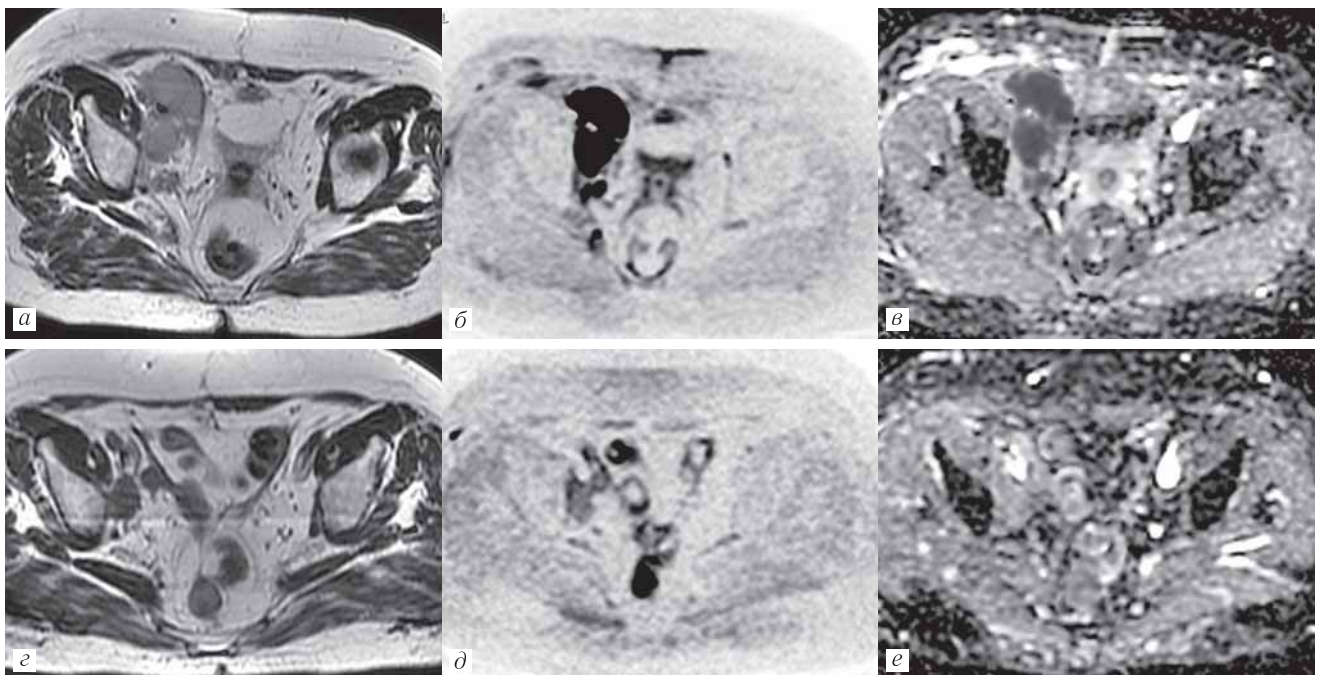


Рис. 4. Т2-ВИ (а, г), ДВИ b800 (б, д) и карта ИКД (в, е) пациентки 63 лет с ДВКЛ, II стадия. До начала химиотерапии (а–в) определяется поражение подвздошных ЛУ справа. После 8 курсов химиотерапии (г–е) на Т2-ВИ (г) сохраняется увеличенный ЛУ, который на ДВИ b800 (д) имеет умеренно повышенный сигнал, на карте ИКД (е) изоинтенсивен мышцам — категория оценки М 3 (полная регрессия)

Fig. 4. T2w (a, g), DWI b800 (б, д) and ADC map (в, е) of a 63 years old patient with DLBCL, stage II. Before the onset of chemotherapy (а–в), involvement of the right iliac lymph nodes is determined. After 8 courses of chemotherapy (г–е), an increased lymph nodes are retained as seen on T2w (г), having a moderately increased signal on the DWI b800 (д). On ADC map (е) the signal is isointense to muscles corresponding to assessment category M 3 (complete response)

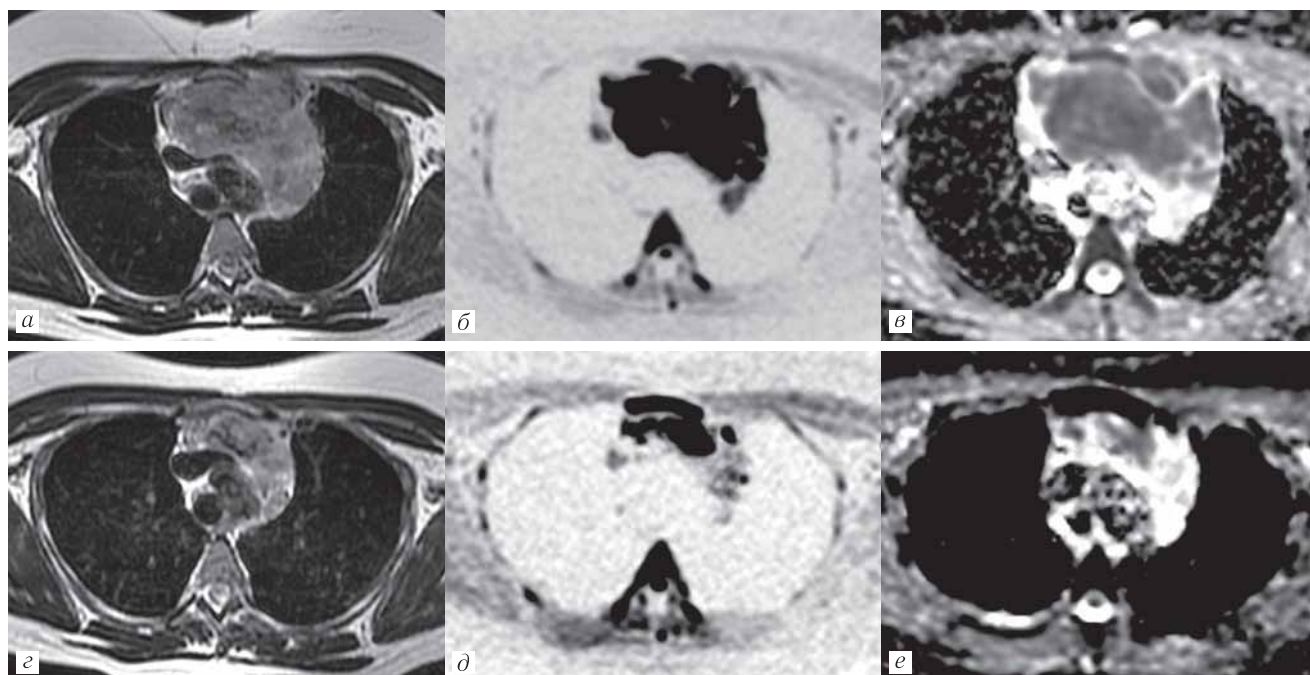


Рис. 5. T2-ВИ (а, з), ДВИ b800 (б, д) и карта ИКД (в, е) пациентки 31 года с медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, II стадия. До начала химиотерапии (а–в) определяется конгломерат ЛУ в переднем средостении. После 8 курсов химиотерапии (з–е) на T2-ВИ (г) сохраняются увеличенные ЛУ, некоторые из них (за грудиной) имеют высокий сигнал на ДВИ b800 (д), на карте ИКД (е) сигнал ниже мышц — категория оценки М 4 (неполная регрессия)

Fig. 5. T2w (a, z), DWI b800 (b, d) and ADC map (v, e) of a 31 years old patient with mediastinal B-large cell lymphoma, stage II. Before the onset of chemotherapy (a–v), a conglomerate of lymph nodes in the anterior mediastinum is determined. After 8 courses of chemotherapy (z–e), enlarged lymph nodes are preserved as seen on T2w (z), some of them (behind the sternum) have a high signal on DWI b800 (d). On ADC map (e) the signal is lower than that of muscles corresponding to assessment category M 4 (incomplete response)

но в течение 6 месяцев развился рецидив, результат считали ложноотрицательным (ЛО), при отсутствии рецидива — истинно отрицательным (ИО). Если при ПЭТ/КТ установлена НПР, но опухоли регрессировали без дополнительного лечения, результат считали ложноположительным (ЛП), если опухоли регрессировали на фоне дополнительного лечения или имело место дальнейшее прогрессирование — истинно положительным (ИП). При ФДГ-невидных лимфомах для оценки степени регрессии использовали критерии размеров поражений при КТ [1].

В группах пациентов с ПР и НПР по данным МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ рассчитывали показатели выживаемости: выживаемость без прогрессирования (ВБП) — период времени от начала лечения до рецидива, прогрессирования, смерти или даты последнего визита при отсутствии указанных событий; общую выживаемость (ОВ) — период времени от начала лечения до смерти от любой причины или даты последнего визита.

Статистические методы. Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Excel 2007, SPSS 20.0, MedCalc 12.5. Для сравнения показателей диагностической эффективности использовали тест МакНемара с поправкой Эдвардса, для интегральной оценки диагностической эффективности — анализ характеристических кривых (ROC) со сравнением показателя площади

под кривой (AUC). Значение AUC 0,5–0,6 соответствует недостаточной диагностической эффективности, 0,6–0,7 — слабой, 0,7–0,8 — средней, 0,8–0,9 — хорошей, 0,9–1,0 — высокой [22]. Для оценки согласия методов МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ при установлении степени регрессии лимфомы и согласия каждого из методов со стандартом диагностики рассчитывали показатель каппа Коэна (κ). Значение κ 0,00–0,20 означает слабое согласие, 0,21–0,40 — среднее, 0,41–0,60 — умеренное, 0,61–0,80 — хорошее, 0,81–1,00 — отличное [23]. Выживаемость исследовали по методу Каплана–Мейера. Достоверность отличия выживаемости оценивали с помощью log-rank теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика пациентов. В исследование включены 105 взрослых пациентов с морфологически верифицированной лимфомой (средний возраст 43 ± 15 лет, интервал 19–77 лет, мужчин 56). ЛХ имела место у 57 пациентов, НХЛ — у 48, в том числе диффузная В-крупноклеточная (ДВКЛ) — у 28, из клеток мантийной зоны — у 12, из клеток маргинальной зоны — у 4, фолликулярная — у 2, мелко-клеточная лимфоцитарная и Т-клеточная ALK-негативная — по 1. Стадии лимфомы распределились следующим образом: I стадия — 3 пациента, II — 37, III — 19, IV — 46. Количество курсов ХТ варьировало

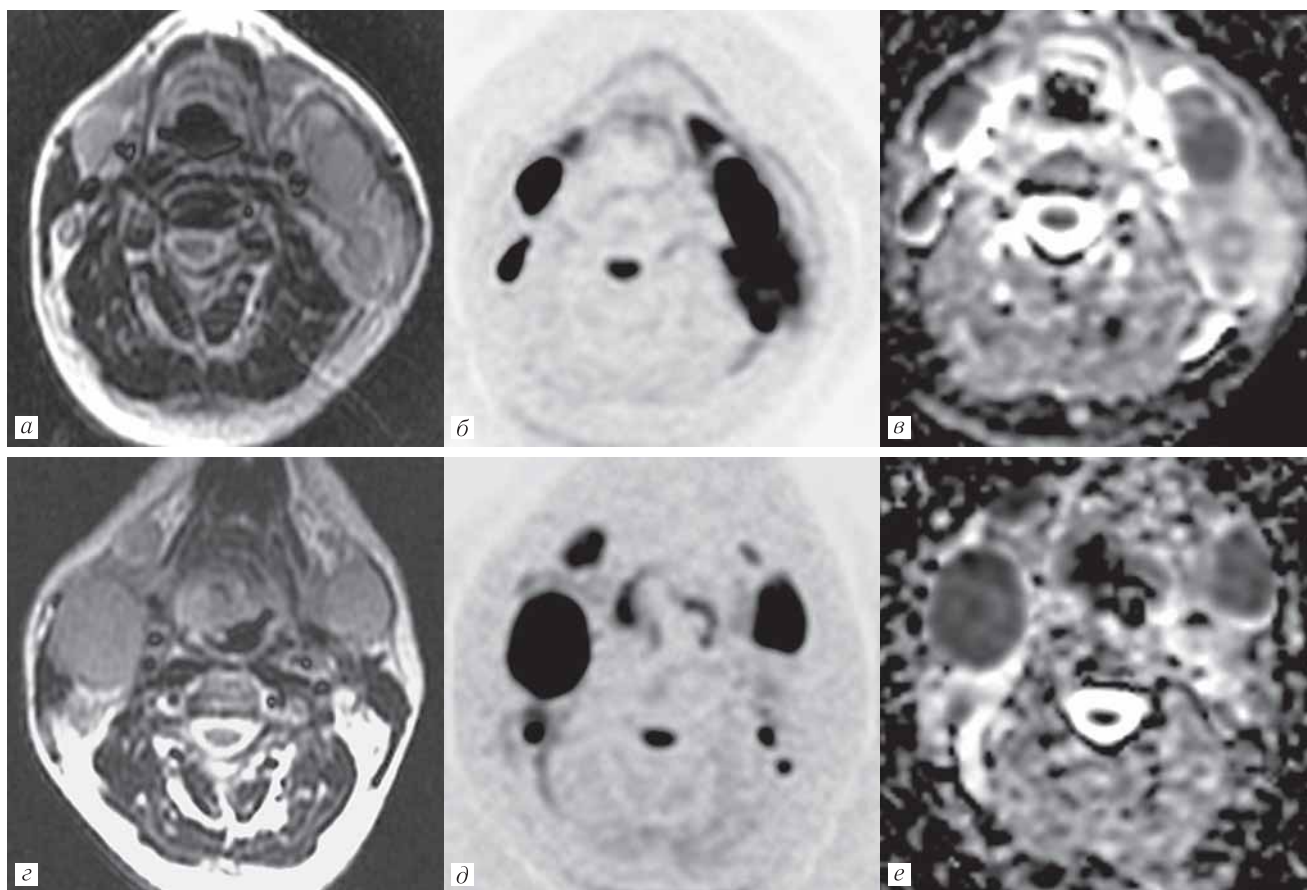


Рис. 6. T2-ВИ (а, з), ДВИ b800 (б, д) и карта ИКД (в, е) пациента 36 лет с ДВКЛ, III стадия. До начала ХТ (а–в) определяются увеличенные ЛУ на шее с двух сторон. После 6 курсов ХТ (з–е) на шее справа появился новый увеличенный ЛУ — категория оценки М 5 (прогрессирование)

Fig. 6. T2w (a, z), DWI b800 (b, d) and ADC map (v, e) of a 36 years old patient with DLBCL, stage III. Prior to the onset of CT (a–v), enlarged both sides neck lymph nodes are determined. After 6 courses of chemotherapy (z–e), a new enlarged lymph node appeared on the right neck corresponding to assessment category M 5 (progression)

от 3 до 8 (медиана 6). Всем пациентам после завершения ХТ выполнили МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ всего тела. Медиана времени от завершения ХТ до МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ составила 31 и 26 дней соответственно. Медиана времени между МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ составила 7 дней. Дополнительное лечение после завершения ХТ получил 71 (68%) пациент, в том числе по поводу неизлеченности, прогрессирования или рецидива — 25 (24%): ХТ — 17 пациентов, ЛТ — 39, ХТ и ЛТ — 9, ВДХ-АТС — 3, ХТ и ВДХ-АТСК — 2, ЛТ и ВДХ-АТСК — 1.

Диагностическая эффективность МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ при определении степени регрессии лимфомы после завершения ХТ. Согласно стандарту диагностики ПР лимфомы установлена у 81 (77%) пациента, НПР — у 24 (23%). При МРТ-ДВИ установлены следующие категории оценки: М1 — у 42 пациентов, М2 — 23, М3 — 24, М4 — 12, М5 — 4 (рис. 1–6). Следовательно, по данным МРТ-ДВИ имела место ПР опухолей у 89 (85%) пациентов, НПР — у 16 (15%). При ПЭТ/КТ установлены следующие категории оценки: Д1 — у 35 пациентов, Д2 — 36, Д3 — 10, Д4 — 9, Д5 — 15. По данным ПЭТ/КТ имела место ПР опухолей у 81 (77%) паци-

ента, НПР — у 24 (23%). Полное совпадение категорий оценки МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ имело место у 43 (41%) пациентов, совпадение степени регрессии лимфомы (ПР или НПР) — у 93 (89%). Согласие методов МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ при установлении степени регрессии лимфомы после завершения ХТ хорошее ($\kappa=0,63$, $p=0,000$), как и согласие каждого из методов со стандартом диагностики — $\kappa=0,76$, $p=0,000$ для МРТ-ДВИ и $\kappa=0,78$, $p=0,000$ для ПЭТ/КТ. Чувствительность, специфичность, точность, ППЗ и ОПЗ МРТ-ДВИ при установлении степени регрессии лимфомы после завершения ХТ составили 66,7; 100,0; 92,4; 100,0 и 91,0%, ПЭТ/КТ — 83,3; 95,1; 92,4; 83,3 и 95,1% соответственно (табл. 2). Чувствительность и специфичность МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ достоверно не отличались ($p=0,157$, $p=0,180$ соответственно). В ROC-анализе оба метода показали хорошую эффективность: показатель AUC для МРТ-ДВИ составил 0,833, $p<0,0001$, для ПЭТ/КТ — 0,892, $p<0,0001$ (рис. 7). Эффективность методов достоверно не различалась ($p=0,32$).

При МРТ-ДВИ степень регрессии лимфомы была оценена неверно у 8 (8%) пациентов, во всех случаях имела место гиподиагностика НПР (табл. 3).

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ при оценке степени регрессии лимфомы после завершения ХТ у 105 пациентов

Table 2

Comparison of the effectiveness of MRI-DWI and PET/CT in determining lymphoma tumor response after completion of chemotherapy in 105 patients

Метод диагностики	Количество пациентов					Показатели диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	AUC
МРТ-ДВИ	16	0	81	8	105	66,7	100,0	92,4	100,0	91,0	0,833
ПЭТ/КТ	20	4	77	4	105	83,3	95,1	92,4	83,3	95,1	0,892

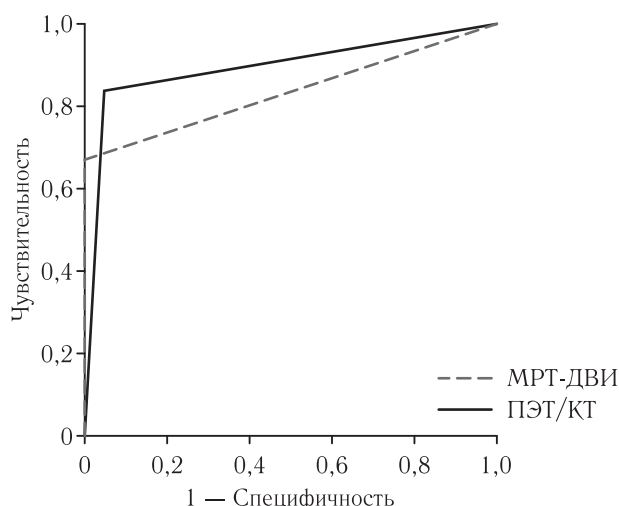


Рис. 7. ROC-кривые для МРТ-ДВИ (AUC 0,833) и ПЭТ/КТ (AUC 0,892) при диагностике степени регрессии лимфомы после завершения химиотерапии. Диагностическая эффективность методов достоверно не различается ($p=0,32$)

Fig. 7. ROC curves for MRI-DWI (AUC 0,833) and PET/CT (AUC 0,892) for diagnosing lymphoma tumor response grade after completion of chemotherapy. The diagnostic effectiveness of the methods is not significantly different ($p=0,32$)

У одного пациента не выявлено поражение яичек; у 5 пациентов не выявлено поражение ЛУ неувеличенного или пограничного (до 1,1 см) размера, у 2 из них также не выявлено поражение ЛУ средостения; у одного пациента не выявлено поражение стенки желудка (размер до 1,1 см); у одного пациента развился ранний рецидив в мягких тканях плеча.

При ПЭТ/КТ степень регрессии лимфомы была оценена неверно у 8 (8%) пациентов, у половины из них имела место гипердиагностика НПР, у второй половины — гиподиагностика (табл. 4). Два ложноположительных случая обусловлены саркоидозом. Результат МРТ-ДВИ у обоих пациентов был истинно отрицательным (рис. 8). У третьего пациента ложноположительный результат обусловлен очаговым воспалением в легком, у четвертого — сохраняющейся метаболической активностью в опухоли средостения, которая в дальнейшем регрессировала без лечения. Ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ у 4 пациентов обусловлены: невыявленным поражением яичек; не выявленным поражен-

ием КМ; отсутствием метаболической активности в увеличенных ЛУ, в которых в дальнейшем развилось прогрессирующее (индолентная лимфома); ранним рецидивом в мягких тканях плеча. Во всех 4 случаях при ПЭТ/КТ до лечения имела место ФДГ-avidная лимфома.

Выживаемость пациентов в зависимости от степени регрессии лимфомы по данным МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ после завершения ХТ.

Длительность периода наблюдения пациентов варьировала от 9 до 50 месяцев (медиана 20 месяцев). В период наблюдения прогрессирующее/рецидив лимфомы развились у 23 (22%) человек. Информация о выживаемости пациентов в зависимости от степени регрессии лимфомы по данным МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ после завершения ХТ представлена в табл. 5, графики выживаемости представлены на рис. 9. 3-летняя ВБП у пациентов с ПР (категории М 1–3) и НПР (категории М 4–5) при МРТ-ДВИ составила 93 и 25% ($p=0,000$), ОВ — 97 и 70% ($p=0,011$) соответственно. 3-летняя ВБП у пациентов с ПР (категории Д 1–3) и НПР (категории Д 4–5) при ПЭТ/КТ составила 90 и 42% ($p=0,000$), ОВ — 99 и 76% ($p=0,012$) соответственно. Как видно из представленных значений, различие показателей выживаемости между группами ПР и НПР при МРТ-ДВИ было несколько лучше, чем при ПЭТ/КТ. Следовательно, подтверждаются прогностические свойства предложенной нами Минской шкалы для интерпретации исследований МРТ-ДВИ всего тела после завершения ХТ.

Проведено проспективное сравнительное исследование диагностической эффективности двух высокотехнологичных методов — МРТ-ДВИ всего тела и ФДГ-ПЭТ/КТ — при установлении степени регрессии лимфомы после завершения индукционной ХТ. Проанализированная группа из 105 пациентов является наибольшей в опубликованной по данной теме литературе. В других публикациях количество пациентов не превышало 48 [12]. Впервые предложена 5-уровневая шкала оценки МРТ-ДВИ исследований после ХТ — Минская шкала, подобная шкале Довиль при ПЭТ/КТ. Показана высокая эффективность Минской шкалы: степень регрессии лимфомы совпала с данными ПЭТ/КТ у 89% пациентов, согласие МРТ-ДВИ со стандартом диагностики ($\kappa=0,76$, $p=0,000$) и диагностическая эффективность метода

Таблица 3

Случаи неверного определения степени регрессии лимфомы после завершения ХТ при МРТ-ДВИ

Table 3

Cases of incorrect determination of lymphoma tumor response with MRI-DWI after completion of chemotherapy

Код пациента	Вид лимфомы	Морфологический вариант	Оценка регрессии лимфомы				Способ установления стандарта диагностики
			МРТ-ДВИ	ПЭТ-КТ	Стандарт диагностики	МРТ-ДВИ по отношению к стандарту	
77	НХЛ	ДВКЛ	М 1, ПР	Д 1, ПР	НПР	ЛО	Подтвержденное биопсией поражение яичек через 2 месяца после ХТ
92	ЛХ	Лимфоидное преобладание	М 3, ПР	Д 5, НПР	НПР	ЛО	НПР при ПЭТ/КТ (ЛУ средостения, надключичные) с дальнейшим увеличением размеров поражений
112	НХЛ	ДВКЛ	М 3, ПР	Д 4, НПР	НПР	ЛО	НПР при ПЭТ/КТ (ЛУ шеи), биопсия
130	ЛХ	Смешанно-клеточная	М 3, ПР	Д 5, НПР	НПР	ЛО	НПР при ПЭТ/КТ (ЛУ средостения, корня легкого, надключичные), биопсия
138	НХЛ	Т-клеточная ALK-негативная	М 1, ПР	Д 5, НПР	НПР	ЛО	НПР при ПЭТ/КТ (ЛУ шеи), новые метаболически активные поражения ЛУ в дальнейшем
155	НХЛ	ДВКЛ	М 3, ПР	Д 5, НПР	НПР	ЛО	НПР при ПЭТ/КТ (желудок), снижение метаболической активности после ЛТ
166	ЛХ	Лимфоидное преобладание	М 1, ПР	Д 4, НПР	НПР	ЛО	НПР при ПЭТ/КТ (ЛУ шеи) с увеличением метаболической активности по отношению к предыдущему исследованию
a92	ЛХ	Лимфоидное преобладание	М 3, ПР	Д 1, ПР	НПР	ЛО	Новая опухоль в мягких тканях плеча через 5 месяцев после ХТ

Таблица 4

Случаи неверного определения степени регрессии лимфомы после завершения ХТ при ПЭТ/КТ

Table 4

Cases of incorrect determination of lymphoma tumor response with PET/CT after completion of chemotherapy

Код пациента	Вид лимфомы	Морфологический вариант	Оценка степени регрессии лимфомы				Способ установления стандарта диагностики
			МРТ-ДВИ	ПЭТ-КТ	Стандарт диагностики	ПЭТ/КТ по отношению к стандарту	
77	НХЛ	ДВКЛ	М 1, ПР	Д 1, ПР	НПР	ЛО	Подтвержденное биопсией поражение яичек через 2 месяца после ХТ
93	НХЛ	Мантимальной зоны	М 4, НПР	Д 1, ПР	НПР	ЛО	Поражение КМ при МРТ-ДВИ, подтвержденное биопсией
94	НХЛ	ДВКЛ	М 2, ПР	Д 4, НПР	ПР	ЛП	Метаболическая активность в опухоли средостения регрессировала через 5 месяцев без лечения
103	ЛХ	Нодулярный склероз	М 2, ПР	Д 5, НПР	ПР	ЛП	Подтвержденный биопсией саркоидоз ЛУ средостения
159	НХЛ	Мелкоклеточная лимфоцитарная	М 4, НПР	Д 2, ПР	НПР	ЛО	У пациентки с индолентной лимфомой увеличены ЛУ выше и ниже диафрагмы без динамики в течение 9 месяцев, с дальнейшим прогрессированием
173	НХЛ	Мантимальной зоны	М 3, ПР	Д 5, НПР	ПР	ЛП	Метаболически активный очаг в легком регрессировал через 1 месяц без лечения
a89	ЛХ	Нодулярный тип лимфоидного преобладания	М 3, ПР	Д 5, НПР	ПР	ЛП	Подтвержденный биопсией саркоидоз ЛУ средостения
a92	ЛХ	Лимфоидное преобладание	М 3, ПР	Д 1, ПР	НПР	ЛО	Новая опухоль в мягких тканях плеча через 5 месяцев после ХТ

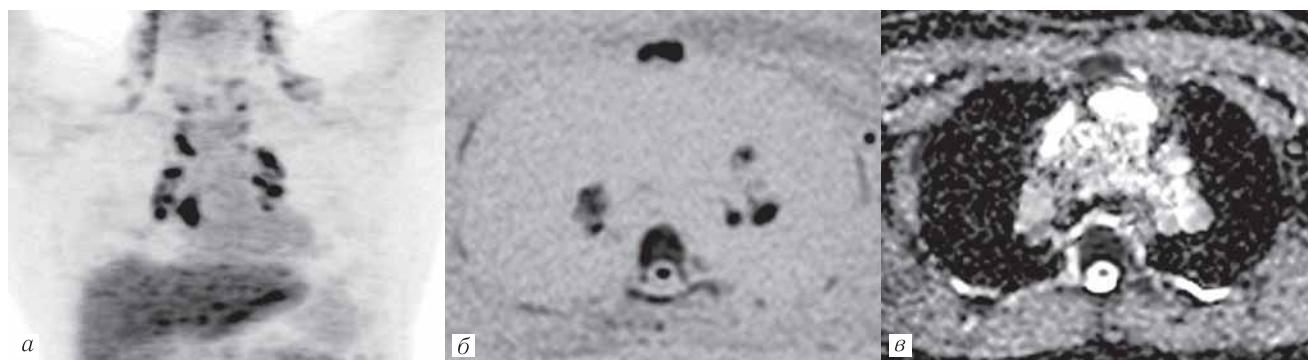


Рис. 8. Изображения ПЭТ (а), ДВИ b800 (б) и карта ИКД (в) пациента 30 лет с ЛХ, IV стадия, после 6 курсов химиотерапии. При ПЭТ (а) в средостении и корнях легких определяются метаболически активные ЛУ (категория оценки Д 5). На изображении ДВИ b800 (б) ЛУ имеют высокий сигнал, на карте ИКД (в) сигнал равен мышцам (категория оценки М 3). При видеоторакокопии с биопсией ЛУ установлен саркоидоз. Метаболическая активность в ЛУ регрессировала через 6 месяцев без лечения

Fig. 8. PET (a), DWI b800 (b) and ADC map (c) of a 30 years old patient with Hodgkin lymphoma, stage IV, after 6 chemotherapy courses. PET (a) shows metabolically active mediastinal and lung hilar lymph nodes (assessment category D 5). On DWI b800 (b) lymph nodes have a high signal, on the ADC map (c) the signal is equal to the muscles (assessment category M 3). During videothoracoscopy with lymph nodes biopsy sarcoidosis was established. Lymph nodes metabolic activity regressed after 6 months without treatment

Таблица 5

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от степени регрессии лимфомы по данным МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ после завершения химиотерапии

Table 5

Patient survival depending on lymphoma tumor response according to MRI-DWI and PET/CT after completion of chemotherapy

Показатели выживаемости	Степень регрессии лимфомы			
	МРТ-ДВИ		ПЭТ/КТ	
	ПР (n=89)	НПР (n=16)	ПР (n=81)	НПР (n=24)
	ВБП			
3-летняя, %	93	25	90	42
Медиана, месяцев	Не достигнута	9	Не достигнута	9
p log-rank	0,000		0,000	
	ОВ			
3-летняя, %	97	70	99	76
Медиана, месяцев	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута	Не достигнута
p log-rank	0,011		0,012	

(AUC 0,833, $p < 0,0001$) хорошие. Аналогичные показатели получены для ПЭТ/КТ: согласие со стандартом диагностики ($\kappa = 0,78$, $p = 0,000$) и диагностическая эффективность (AUC 0,892, $p < 0,0001$) хорошие. Статистически значимых различий между показателями эффективности МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ не получено.

Обращает внимание, что согласие МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ при установлении степени регрессии лимфомы со стандартом диагностики лучше, чем двух методов между собой ($\kappa = 0,63$, $p = 0,000$). Это говорит о том, что каждый из методов имеет свои слабые стороны, отличные от таковых другого метода. Так, ошибки МРТ-ДВИ чаще всего (в 5 из 8 случаев) были связаны с неверной оценкой состояния неувеличенных ЛУ. Диагностика поражения неувеличенных ЛУ при МРТ-ДВИ может быть непростой, поскольку ЛУ в норме имеют физиологически ограниченную МР-

диффузию. Для повышения эффективности метода целесообразно исследовать полезность интенсивности сигнала ЛУ по отношению к референтной ткани с высоким сигналом на изображениях ДВИ, например, к спинному мозгу [17], а также полезности количественной оценки ИКД [13]. У двух пациентов при МРТ-ДВИ имела место гиподиагностика поражения ЛУ средостения, у одного — стенки желудка. Предположительно, это может быть следствием двигательных артефактов, обусловленных сердечной пульсацией и перистальтикой кишечника соответственно [24]. Случаев ложноположительной диагностики при МРТ-ДВИ не было — специфичность и ППЗ составили 100%. Следовательно, метод МРТ-ДВИ является высокоэффективным для подтверждения НПР лимфомы. В отличие от этого, при ПЭТ было 4 ложноположительных случая: три из них

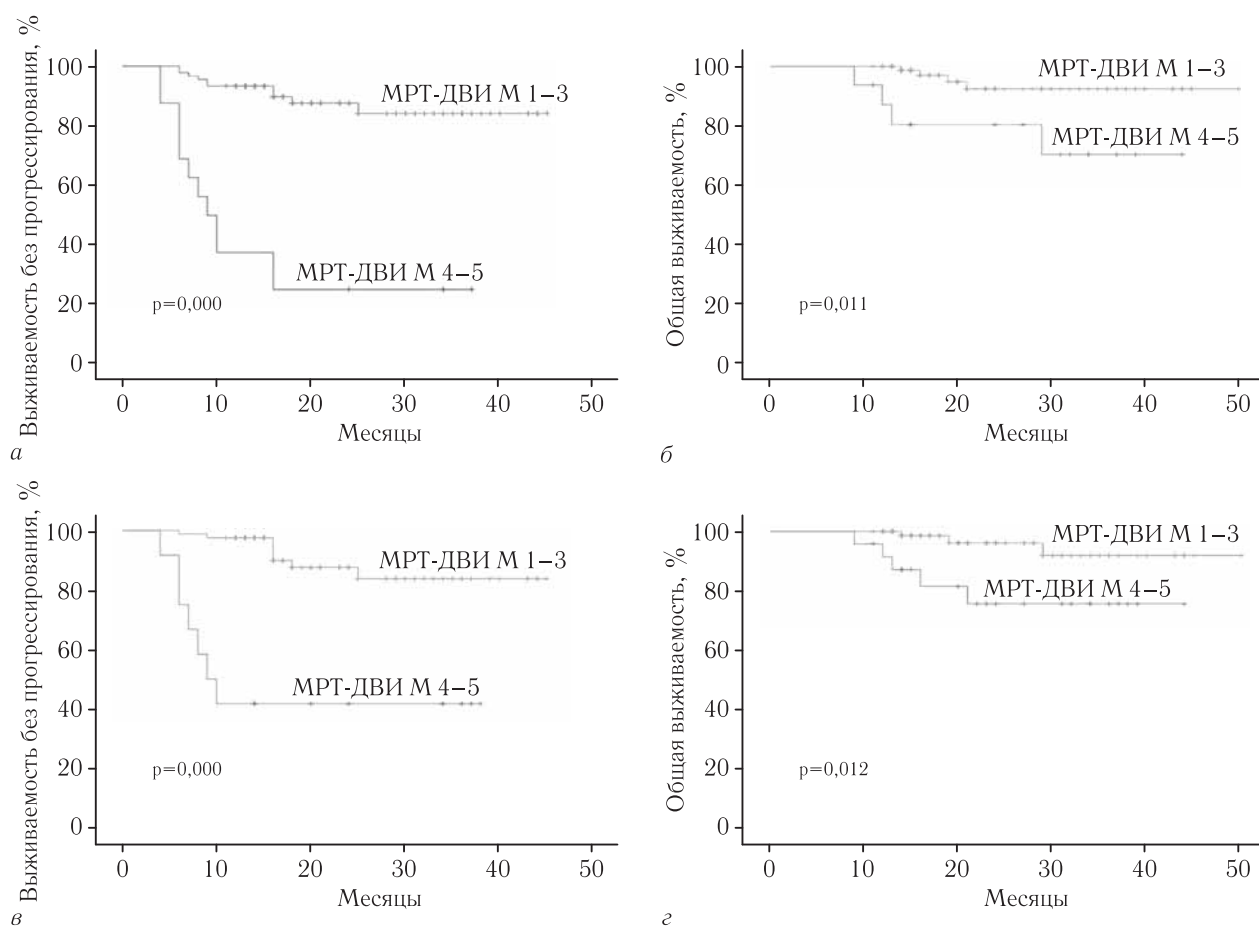


Рис. 9. Кривые выживаемости Каплана–Мейера пациентов с лимфомой при полной (категории 1–3) и неполной (категории 4–5) регрессии опухолей по данным МРТ-ДВИ (а, б) и ПЭТ/КТ (в, г) после завершения химиотерапии

Fig. 9. Kaplan–Meyer survival curves for patients with lymphoma with complete (category 1–3) and incomplete (category 4–5) tumor response according to MRI-DWI (а, б) and PET/CT (в, г) after the end of chemotherapy

обусловлены саркоидозом или воспалением в легких, один — метаболической активностью в остаточном образовании в средостении, которая в дальнейшем регрессировала без лечения. В последнем случае пациент с ДВКЛ получал в составе ХТ препарат ритуксимаб — моноклональное антитело, вызывающее воспалительный ответ в опухоли. Указанные причины ложноположительности ПЭТ хорошо известны, более подробная дискуссия по этому вопросу представлена в нашей предыдущей публикации [25]. По данным систематического обзора, включившего 12 публикаций и 263 пациента, частота ложноположительных заключений при ПЭТ после завершения лечения лимфомы составляет 43%, в том числе при ЛХ — 35%, при НХЛ — 49% [26]. С другой стороны, при ПЭТ/КТ было 4 ложноотрицательных случая, в том числе гиподиагностика поражения КМ у одного пациента, ранний рецидив лимфомы у двух. По полученным нами ранее данным МРТ-ДВИ эффективнее, чем ПЭТ/КТ, при диагностике поражения КМ (статья подана в печать). По данным систематического обзора, включившего 7 публикаций и 737 пациентов, частота рецидива лимфомы при отрицательном результате ПЭТ/КТ после лечения (полной регрессии) составляет 7–20% [27].

При создании Минской шкалы мы опирались на результаты наших предыдущих исследований. В одном из них было показано, что в процессе эффективной ХТ лимфомы значения ИКД опухолевых поражений повышаются, при недостаточной эффективности ИКД не меняется или даже снижается [28]. В другом исследовании мы установили, что при определении степени регрессии лимфомы визуальная оценка карт ИКД эффективнее, чем ДВИ-изображений и что после ХТ значение ИКД мышц не меняется [2]. Использование мышц в качестве референтной ткани при лимфоме рекомендуют также другие авторы [29]. Именно поэтому в качестве референтной ткани в Минской шкале мы решили использовать мышцы, а интенсивность сигнала остаточных образований оценивать на картах ИКД. Нами не ставилась задача полного соответствия категорий Минской шкалы и шкалы Довиль. Например, категория М 4 может соответствовать категориям Д 4 и Д 5. Важнее соответствие при установлении степени регрессии лимфомы (ПР или НПР), которая при МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ совпала у 89% пациентов. Частота ошибок обоих методов по отношению к стандарту диагностики была одинаковой. Необходимо обратить внимание на еще одно

отличие двух шкал: в Минской шкале кроме ИС поражений на картах ИКД (оценка степени целлюлярности) учитывается их размер, в то время как в Шкале Довиль во внимание принимается только метаболическая активность. Шкала Довиль была предложена 10 лет назад [14], включена в критерии Лугано в 2014 г. [1], а в 2017 г. предложены новые рекомендации по оценке регрессии лимфомы после лечения — критерии RECIL, в которых при ПЭТ/КТ учитывают размеры поражений [30].

В опубликованной литературе эффективность МРТ-ДВИ по отношению к ПЭТ/КТ после завершения лечения лимфомы оценили только в четырех работах [10–13]. В двух из них изучена эффективность визуальной оценки ДВИ изображений [10, 12]. N. Maggialetti и соавт. обследовали 18 пациентов (ЛХ 11, ДВКЛ 5, из клеток мантийной зоны 2). Критерием НПР поражения ЛУ считали размер >1 см по короткой оси и высокий сигнал при ДВИ по отношению к окружающим тканям. Согласие МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ по зонам поражения ЛУ (у каждого пациента выделяли 6 зон) составило 94% ($\kappa=0,82$), при оценке степени регрессии поражений органов (КМ, селезенка, другие) согласие было хуже ($\kappa=0,65$). По отношению к принятому в качестве стандарта диагностики наблюдению в течение 12 месяцев чувствительность, специфичность, точность, ППЗ и ОПЗ МРТ-ДВИ составили 43; 91; 72; 75 и 71%, ПЭТ/КТ — 43; 100; 78; 100 и 73% соответственно [10]. Низкая чувствительность обоих методов подчеркивает их ограниченные возможности при прогнозировании рецидива лимфома при длительном наблюдении.

М. Е. Mayerhoefer и соавт. сравнили возможности МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ при оценке эффективности ХТ у 48 пациентов с ЛХ и ФДГ-авидными НХЛ. МРТ-ДВИ выполняли на сканере 3 Тл. Признаком НПР считали высокий сигнал на ДВИ b1000 или низкий сигнал на карте ИКД по отношению к окружающим тканям. Согласие методов по зонам лимфатических поражений (у каждого пациента выделяли 14 зон) имело место в 99,6% случаев, по экстралимфатическим зонам (12 зон) — 100%. В зависимости от морфологического варианта лимфомы согласие методов составило при ЛХ 98,5%, при агрессивных НХЛ — 100%, индолентных НХЛ — 99,9% [12].

В двух публикациях исследована эффективность визуальной и количественной (измерение ИКД) оценки ДВИ [11, 13]. А. S. Littooij и соавт. обследовали 26 пациентов (ЛХ 6, НХЛ 20). Критерием НПР при МРТ без ДВИ являлся размер ЛУ >1 см по короткой оси, при МРТ-ДВИ — размер >1 см по короткой оси и сигнал выше мышц на ДВИ b1000. Чувствительность диагностики НПР при МРТ и МРТ-ДВИ составила 100 и 100%, специфичность — 52,3 и 61,9%, ППЗ — 33 и 38%, ОПЗ — 100 и 100%. Пороговое значение ИКД $1,21 \times 10^{-3}$ мм²/с разделило случаи ПР и НПР с чувствительностью 100% и специфичностью 92%. Значения ИКД и СПН

в остаточных образованиях имели слабую обратную корреляцию ($r=-0,24$, $p=0,33$) [13].

К. Негтманн и соавт. оценили эффективность МРТ-ДВИ по отношению к ПЭТ/КТ у 19 пациентов с различными морфологическими вариантами лимфомы (ЛХ, НХЛ, в том числе вариably ФДГ-авидные). В качестве критерия НПР при МРТ-ДВИ использовали значение ИКД $<1,2 \times 10^{-3}$ мм²/с. При этом чувствительность метода составила только 50% [11]. Таким образом, две группы авторов при использовании одинакового порогового значения ИКД $1,2 \times 10^{-3}$ мм²/с получили значительно отличающийся показатель чувствительности МРТ-ДВИ — 100% и 50%, что с большой долей вероятности указывает на методологические отличия проведенных исследований [11, 13].

В другой работе обследовали 39 пациентов с ФДГ-авидными лимфомами (ЛХ 13, НХЛ 26) после завершения лечения на комбинированном ПЭТ/МРТ сканере и установили, что пороговое значение ИКД $0,969 \times 10^{-3}$ мм²/с разделяет ПЭТ-положительные и ПЭТ-отрицательные остаточные образования с чувствительностью 81% и специфичностью 100%. Между значениями ИКД и СПН получена достоверная обратная умеренная корреляция ($r=-0,61$, $p<0,0001$) [31].

Анализ трех приведенных исследований полезности количественной оценки ИКД для определения степени регрессии лимфомы после лечения показывает, что сложно установить единое воспроизводимое пороговое значение ИКД [11, 13, 31]. Значения ИКД и СПН остаточных образований имеют обратную корреляцию, сила которой в различных исследованиях значительно варьирует. В работе Н. Bernstine и соавт. [31] получено более высокое значение коэффициента корреляции ($r=-0,61$), чем в исследовании А. S. Littooij и соавт. ($r=-0,24$) [13], что может быть объяснено использованием в первом исследовании комбинированного ПЭТ/МРТ сканера, позволяющего одновременно исследовать метаболизм в остаточных образованиях с помощью ПЭТ и целлюлярность с помощью ДВИ. По этой причине значение корреляции 0,61, вероятно, является наиболее соответствующим биологии лимфомы.

В большинстве проанализированных работ эффективность МРТ-ДВИ при рестадировании лимфомы определяли, используя в качестве стандарта диагностики ПЭТ/КТ, в некоторых случаях — с учетом данных биопсии и наблюдения в динамике. Необходимо подчеркнуть, что метод ПЭТ/КТ не является оптимальным стандартом, учитывая частые ложноположительные и ложноотрицательные заключения [27, 28]. Именно поэтому в нашем исследовании, кроме данных ПЭТ/КТ, учитывали результат биопсии и наблюдения в динамике.

Нами определены показатели выживаемости пациентов при отрицательном (категории 1–3) и положительном (категории 4–5) результатах МРТ-

ДВИ и ПЭТ/КТ после ХТ. Получено достоверное отличие ВБП и ОВ для обоих методов, причем разделение групп ПР и НПР при МРТ-ДВИ было лучше, чем при ПЭТ/КТ (табл. 5, рис. 9). Других публикаций, анализирующих выживаемость пациентов в зависимости от результата МРТ-ДВИ после окончания ХТ лимфомы, нами не найдено. Имеется одна работа, в которой определена выживаемость в зависимости от результата МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ после 2 курсов ХТ [17]. Используя количественную оценку ИС остаточных образований на ДВИ b1000 по отношению к спинному мозгу, авторы показали, что ВБП достоверно отличалась у пациентов с отрицательным и положительным результатом МРТ-ДВИ (1113 и 618 дней соответственно, $p=0,0013$). При ПЭТ/КТ аналогичные показатели составили 1069 и 738 дней ($p=0,037$). Недостатком предложенного метода является его трудоемкость, поскольку необходимо измерить ИС остаточных образований и спинного мозга. Кроме этого, в процессе лечения ИС опухолей продолжает снижаться и использование спинного мозга в качестве референтной ткани после окончания лечения требует отдельного изучения.

В нашем исследовании часть пациентов получили дополнительное лечение после завершения ХТ, поэтому целесообразно изучить прогностические свойства Минской шкалы после завершения всего лечения. Интерес представляет исследование полезности Минской шкалы для промежуточной — после нескольких курсов ХТ — оценки эффективности лечения лимфомы. Также целесообразно определить полезность совместного использования функциональных характеристик ДВИ и степени уменьшения размеров остаточных образований, как это предложено критериями RECIST для ПЭТ/КТ [30].

Заключение.

1. Впервые предложена 5-уровневая шкала интерпретации исследований МРТ-ДВИ у пациентов с лимфомой после лечения (Минская шкала), подобная шкале Довиль при ПЭТ/КТ. В обеих шкалах категории оценки 1–3 соответствуют полной регрессии опухолей, категории 4–5 — неполной регрессии.

2. По эффективности оценки степени регрессии лимфомы после завершения ХТ Минская шкала не уступает шкале Довиль: степень регрессии лимфомы совпала у 89% пациентов, согласие со стандартом диагностики при МРТ-ДВИ ($\kappa=0,76$, $p=0,000$) и ПЭТ/КТ ($\kappa=0,78$, $p=0,000$) хорошее, диагностическая эффективность методов достоверно не различается ($p=0,32$).

3. Частота неверной оценки степени регрессии лимфомы при МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ была одинаковой (8%), однако причины ошибок отличались: при МРТ-ДВИ это неверная оценка состояния неувеличенных ЛУ и зон, подверженным двигательным артефактам, при ПЭТ/КТ — метаболически активные неопухолевые заболевания и КМ.

4. Впервые определена выживаемость пациентов с лимфомой в зависимости от результата МРТ-ДВИ после завершения ХТ: 3-летняя ВБП при категориях оценки М 1–3 составила 93%, М 4–5 — 25% ($p=0,000$), 3-летняя ОВ — 97% и 70% ($p=0,011$) соответственно, что подтверждает прогностические свойства Минской шкалы.

5. МРТ-ДВИ всего тела и Минская шкала рекомендуются к практическому использованию у пациентов с лимфомой для определения степени регрессии опухолей после завершения ХТ как нерадиационная и эффективная альтернатива ПЭТ/КТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., Lister T.A. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 3059–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
- Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Сравнение диагностической эффективности рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения // *Онкогематология*. 2016. № 3. С. 40–48. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-3-40-48>. [Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. Comparison of diagnostic effectiveness of X-ray computed tomography, magnetic resonance imaging and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of residual tumors and post-therapeutic masses in patients with lymphoma after treatment. *Oncohematology*, 2016, No. 3, pp. 40–48. (In Russ.)].
- Padhani A.R., Lecouvet F.E., Tunariu N., Koh D.M., De Keyser F., Collins D.J., Sala E., Schlemmer H.P., Petralia G., Vargas H.A., Fanti S., Tombal H.B., de Bono J. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer // *Eur. Urol.* 2017. Vol. 71. P. 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.033>.
- Lecouvet F.E., Talbot J.N., Messiou C., Bourguet P., Liu Y., de Souza N.M. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group // *Eur. J. Cancer.* 2014. Vol. 50. P. 2519–2531. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.002>.
- Dimopoulos M.A., Hillengass J., Usmani S., Zamagni E., Lentzsch S., Davies F.E., Raje N., Sezer O., Zweegman S., Shah J., Badros A., Shimizu K., Moreau P., Chim C.S., Lahuerta J.J., Hou J., Jurczyszyn A., Goldschmidt H., Sonneveld P., Palumbo A., Ludwig H., Cavo M., Barlogie B., Anderson K., Roodman G.D., Rajkumar S.V., Durie B.G., Terpos E. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 657–664. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9961>.
- Barnes A., Alonzi R., Blackledge M., Charles-Edwards G., Collins D.J., Cook G., Coutts G., Goh V., Graves M., Kelly C., Koh D.M., McCallum H., Miquel M.E., O'Connor J., Padhani A., Pearson R., Priest A., Rockall A., Stirling J., Taylor S., Tunariu N. van der Meulen J., Walls D., Winfield J., Punwani S. UK quantitative WB-DWI technical workgroup: consensus meeting recommendations on optimisation, quality control, processing and analysis of quantitative whole-body diffusion-weighted imaging for cancer // *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91. P. 20170577. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170577>.
- De Souza N.M., Winfield J.M., Waterton J.C., Weller A., Papoutsaki M.V., Doran S.J., Collins D.J., Fournier L., Sullivan D., Chenevert T., Jackson A., Boss M., Trattnig S., Liu Y. Implementing diffusion-weighted MRI for body imaging in prospective multicenter trials: current considerations and future perspectives // *Eur. Radiol.* 2018. Vol. 28. P. 1118–1131. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4972-z>.
- Taouli B., Beer A.J., Chenevert T., Collins D., Lehman C., Matos C., Padhani A.R., Rosenkrantz A.B., Shukla-Dave A., Sigmund E.,

- Tanenbaum L., Thoeny H., Thomassin-Naggara I., Barbieri S., Corcuera-Solano I., Orton M., Partridge S.C., Koh D.M. Diffusion-weighted imaging outside the brain: Consensus statement from an ISMRM-sponsored workshop // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2016. Vol. 44. P. 521–540. <https://doi.org/10.1002/jmri.25196>.
9. Albano D., Patti C., La Grutta L., Agnello F., Grassettoni E., Mulè A., et al. Comparison between whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and PET/CT in staging newly diagnosed FDG-avid lymphomas // *Eur. J. Radiol.* 2016. Vol. 85. P. 313–318. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015>.
 10. Maggioletti N., Ferrari C., Minoia C., Asabella A.N., Ficco M., Loseto G., De Tullio G., de Fazio V., Calabrese A., Guarini A., Rubini G., Brunese L. Role of WB-MR/DWIBS compared to ¹⁸F-FDG PET/CT in the therapy response assessment of lymphoma // *Radiol. Med.* 2016. Vol. 121. P. 132–143. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0581-6>.
 11. Herrmann K., Queiroz M., Huellner M.W., de Galiza Barbosa F., Buck A., Schaefer N., Stolzman P., Veit-Haibach P. 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. Vol. 15. P. 1002. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-2009-z>.
 12. Mayerhoefer M.E., Karanikas G., Kletter K., Prosch H., Kiesewetter B., Skrabs C., Porpacz E., Weber M., Knogler T., Sillaber C., Jaeger U., Simonitsch-Klupp I., Ubl P., Müllauer L., Dolak W., Lukas J., Raderer M. 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 // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 21. P. 2506–2513. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2454>.
 13. Littooi A.S., Kwee T.C., de Keizer B., Bruin M.C., Coma A., Beek F.J., Fijnheer R., Nievelstein R.A. Whole-body MRI-DWI for assessment of residual disease after completion of therapy in lymphoma: A prospective multicenter study // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2015. Vol. 42. P. 1646–1655. <https://doi.org/10.1002/jmri.24938>.
 14. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma // *Leuk. Lymphoma*. 2009. Vol. 50. P. 1257–1260. <https://doi.org/10.1080/10428190903040048>.
 15. Meignan M., Itti E., Gallamini A., Younes A. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2015. Vol. 42. P. 623–633. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2973-6>.
 16. Barrington S.F., Mikhael N.G., Kostakoglu L., Meignan M., Hutchings M., Müller S.P., Schwartz L.H., Zucca E., Fisher R.I., Trotman J., Hoekstra O.S., Hicks R.J., O'Doherty M.J., Hustinx R., Biggi A., Cheson B.D. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 3048–3058.
 17. Tsuji K., Kishi S., Tsuchida T., Yamauchi T., Ikegaya S., Urasaki Y., Fujiwara Y., Ueda T., Okazawa H., Kimura H. Evaluation of staging and early response to chemotherapy with whole-body diffusion-weighted MRI in malignant lymphoma patients: A comparison with FDG-PET/CT // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2015. Vol. 41. P. 1601–1607. <https://doi.org/10.1002/jmri.24714>.
 18. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Минск: Профессиональные издания, 2019. 616 с. [*Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol / Ministry of Health of the Republic of Belarus. Minsk: Professional Publications, 2019. 616 p. (In Russ.)*].
 19. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Диагностическая эффективность диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела при очаговом и диффузном поражении костного мозга у пациентов с лимфомой // *Медицинская визуализация*. 2017. № 5. С. 66–81. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-66-81>. [Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. Diagnostic effectiveness of whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in focal and diffuse bone marrow involvement in patients with lymphoma. *Med. Visualiz.*, 2017, No. 5, pp. 66–81 (In Russ.)].
 20. Hoane B.R., Shields A.F., Porter B.A., Shulman H.M. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging // *Blood*. 1991. Vol. 78. P. 728–738.
 21. Adams H.J., Kwee T.C., Vermoolen M.A., de Keizer B., de Klerk J.M., Adam J.A., Fijnheer R., Kersten M.J., Stoker J., Nievelstein R.A. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET // *Eur. Radiol.* 2013. Vol. 23. P. 2271–2278. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2835-9>.
 22. El Khoulil R.H., Macura K.J., Barker P.B., Habba M.R., Jacobs M.A., Bluemke D.A. Relationship of temporal resolution to diagnostic performance for dynamic contrast enhanced MRI of the breast // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009. Vol. 30. P. 999–1004. <https://doi.org/10.1002/jmri.21947>.
 23. Crewson P.E. Reader agreement studies // *Am. J. Roentgenol.* 2005. Vol. 184. P. 1391–1397.
 24. Padhani A.R., Koh D.M., Collins D.J. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions // *Radiology*. 2011. Vol. 261. P. 700–718. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110474>.
 25. Сакович Р.А., Хоружик С.А., Дзюбан А.В., Барановский О.А., Поддубный К.В., Готто С.И., Жаврид Э.А. Интерпретация исследований ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела у пациентов с лимфомой после химиотерапии с использованием шкалы Довиль и полуколичественного анализа // *Онкологический журнал*. 2017. Т. 11, № 3. С. 5–16. [Sakovich R.A., Kharuzhyk S.A., Dziuban A.V., Baranovskiy O.A., Paddubnyy K.V., Gotto S.I., Zhavrid E.A. Interpretation of the whole body FDG-PET/CT examinations in patients with lymphoma after chemotherapy using Deauville scale and semi-quantitative analysis. *Oncol. J.*, 2017, Vol. 11, No. 3, pp. 5–16 (In Russ.)].
 26. Adams H.J.A., Kwee T.C. Proportion of false-positive follow-up FDG-PET scans in lymphoma: Systematic review and meta-analysis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019. Vol. 141. P. 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.010>.
 27. Adams H.J., Nievelstein R.A., Kwee T.C. Prognostic value of complete remission status at end-of-treatment FDG-PET in R-CHOP-treated diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis // *Br. J. Haematol.* 2015. Vol. 170. P. 185–191. <https://doi.org/10.1111/bjh.13420>.
 28. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография с расчетом измеряемого коэффициента диффузии при мониторинге и раннем прогнозировании регрессии опухолевых очагов в процессе химиотерапии лимфом // *Медицинская визуализация*. 2015. № 5. С. 83–99. [Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient measurement for monitoring and early tumor response prediction during lymphoma chemotherapy. *Med. Visualiz.*, 2015, No 5, pp. 83–99 (In Russ.)].
 29. Toledano-Massiah S., Luciani A., Itti E., Zerbib P., Vignaud A., Belhadj K., Baranes L., Haioun C., Lin C., Rahmouni A. Whole-body diffusion-weighted imaging in Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma // *Radiographics*. 2015. Vol. 35. P. 747–764. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140145>.
 30. Younes A., Hilden P., Coiffier B., Hagenbeck A., Salles G., Wilson W. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017) // *Ann. Oncol.* 2017. Vol. 28. P. 1436–1447. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx097>.
 31. Bernstine H., Domachevsky L., Nidam M., Goldberg N., Abadi-Korek I., Shpilberg O., Groshar D. ¹⁸F-FDG PET/MR imaging of lymphoma nodal target lesions: Comparison of PET standardized uptake value (SUV) with MR apparent diffusion coefficient (ADC) // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. e0490. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010490>.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 12.11.2019 г.

Сведения об авторах:

Хоружик Сергей Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент, врач МРТ рентгеновского отделения, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова; 223040, Беларусь, Минский район, агр. Лесной; e-mail: skharuzhyk@nld.by; <https://orcid.org/0000-0002-0010-8324>; SPIN-код: 8797–1020;

Жаврид Эдвард Антонович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова; 223040, Беларусь, Минский район, агр. Лесной; e-mail: e.zhavrid@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2194-4820>; SPIN-код: 9658–0969;

Дзюбан Андрей Валентинович — врач-рентгенолог отделения ПЭТ, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова; 223040, Беларусь, Минский район, агр. Лесной; e-mail: Adzuban@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3209-0114>;

Сколинская Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова; 223040, Беларусь, Минский район, агр. Лесной; email: e.suvelena@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8772-8912>;

Каленик Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова; 223040, Беларусь, Минский район, агр. Лесной; e-mail: olga.a.kalenik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>.