

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-006.441:616-073.756.8(476)

DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-179-198

Поступила в редакцию 15.02.2018

Received 15.02.2018

С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко

*Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь*

НОВЫЙ АЛГОРИТМ СТАДИРОВАНИЯ ЛИМФОМЫ НА ОСНОВЕ ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ВСЕГО ТЕЛА

Аннотация. Проведено проспективное сравнительное исследование диагностической эффективности рентгеновской компьютерной томографии (КТ), ультразвукового исследования (УЗИ), биопсии костного мозга и остеосцинтиграфии с новым безопасным методом диагностики – магнитно-резонансной томографией с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) всего тела при стадировании лимфом. Обследовано 158 взрослых пациентов, включая 68 человек с лимфомой Ходжкина и 90 с неходжкинской лимфомой. МРТ-ДВИ показала самую высокую эффективность при диагностике лимфатических поражений и поражения костного мозга. Впервые установлены показания для биопсии костного мозга у пациентов с лимфомой, которым выполнена МРТ-ДВИ всего тела. Разработан новый высокоэффективный и безопасный алгоритм стадирования лимфомы, включающий МРТ-ДВИ всего тела, УЗИ селезенки, биопсию костного мозга (по показаниям).

Разработанный алгоритм повышает точность стадирования лимфомы по отношению к КТ: без внутривенного контрастирования – на 23 %, с внутривенным контрастированием – на 17 %. Точность установления стадии составляет 98 %. При этом не используется рентгеновское и радиоизотопное излучение, не требуется внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, количество биопсий костного мозга сокращается на 72 %, стоимость обследования пациента снижается.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, стадирование, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенное исследование, рентгеновская компьютерная томография, ультразвуковое исследование, биопсия костного мозга, остеосцинтиграфия, алгоритм диагностики

Для цитирования: Хоружик, С. А. Новый алгоритм стадирования лимфомы на основе диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 179–198. DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-179-198

S. A. Kharuzhyk, E. A. Zhavrid, N. V. Sachivko

N. N. Alexandrov National Cancer Center, agr. Lesnoy, Minsk district, Republic of Belarus

NEW ALGORITHM FOR LYMPHOMA STAGING BASED ON WHOLE BODY DIFFUSION-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Abstract. A prospective comparative study of the diagnostic efficiency of X-ray computed tomography (CT), ultrasound (US), bone marrow biopsy, osteoscintigraphy and a new safe diagnostic method – whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI-DWI) in staging lymphoma was conducted. We examined 158 adults including 68 with Hodgkin lymphoma and 90 with non-Hodgkin lymphoma. MRI-DWI demonstrated the highest diagnostic efficiency of lymphoid and bone marrow lesions. For the first time, indications for bone marrow biopsy in patients with lymphoma who underwent whole body MRI-DWI were determined. A new highly effective and safe lymphoma staging algorithm has been developed, including whole body MRI-DWI, US of the spleen, bone marrow biopsy (by indications). The developed algorithm increases a lymphoma staging accuracy with respect to CT without intravenous contrast by 23 %, with respect to CT with intravenous contrast by 17 %. The staging accuracy was 98 %. At the same time, X-ray and radioisotope radiation is not used, intravenous administration of contrast agents and radioactive isotopes is not required, the number of bone marrow biopsies is reduced by 72 %, and a cost of patient examination is reduced.

Keywords: Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, staging, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, X-ray computed tomography, ultrasound, bone marrow biopsy, osteoscintigraphy, diagnostic algorithm

For citation: Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Sachivko N. V. New algorithm for lymphoma staging based on whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Vesti Natsyianal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 179–198 (in Russian). DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-179-198

Введение. Лимфомы – группа злокачественных опухолей лимфатической системы, включающая лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), которая характеризуется поражением лимфатических узлов (ЛУ) и экстралимфатических органов. Согласно классификации ВОЗ выделяют более 40 морфологических вариантов НХЛ и 5 вариантов ЛХ [1]. В Беларуси в 2016 г. зарегистрировано 792 новых случаев НХЛ и 259 случаев ЛХ. За период с 2007 по 2016 г. заболеваемость НХЛ увеличилась на 43,1 %. Один из пиков заболеваемости ЛХ у взрослых приходится на молодой возраст. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями детей лимфомы находятся на третьем месте после лейкозов и опухолей центральной нервной системы [2]. В период беременности лимфомы и лейкоз, наряду с меланомой, раком молочной железы и раком шейки матки, встречаются наиболее часто [3].

Диагноз лимфомы в большинстве случаев устанавливают на основании эксцизионной биопсии периферического ЛУ. Сразу после этого наступает этап оценки распространенности опухолевого процесса (стадирования), для чего требуется обследование всего тела, поскольку поражения при лимфоме локализуются по одну или обе стороны от диафрагмы [4]. Стадия лимфомы оказывает прямое влияние на назначаемое лечение и прогноз. Согласно действующим национальным стандартам для стадирования лимфомы проводят комплексное обследование пациента, включающее рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) шеи, грудной, брюшной полости и таза, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, подвздошных и периферических ЛУ, биопсию костного мозга (КМ), по показаниям – остеосцинтиграфию (ОСГ) (далее – действующий алгоритм стадирования лимфом) [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет в онкологии существенные преимущества. Как и при УЗИ, при МРТ не используется ионизирующее излучение, но метод МРТ является менее операторозависимым, поскольку сканирование осуществляется в стандартных плоскостях [6, 7]. МРТ обладает лучшей контрастной разрешающей способностью, чем КТ [7, 8], и значительно более высокой эффективностью при диагностике поражения КМ [9, 10]. Недавнее внедрение в клиническую практику методики диффузионно-взвешенной МРТ (диффузионно-взвешенного исследования, ДВИ) позволяет надеяться на дальнейшее повышение диагностической эффективности МРТ. Методика ДВИ основана на оценке плотности расположения клеток в органах и тканях. Мембраны клеток являются основным препятствием для свободной диффузии молекул воды. При увеличении плотности расположения клеток сужаются межклеточные пространства, что приводит к ограничению диффузии молекул воды и проявляется на ДВИ-изображениях повышением сигнала [11]. Поскольку лимфомы относятся к гиперцеллюлярным опухолям, очаги поражения имеют высокий сигнал на темном фоне окружающих нормальных тканей и хорошо визуализируются. Важным преимуществом методики ДВИ является количественная оценка степени диффузии с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [12]. При проведении МРТ-ДВИ всего тела не требуется специальной подготовки пациента и внутривенного введения контрастного вещества. Ранее нами показана более высокая эффективность МРТ-ДВИ при стадировании лимфом по сравнению с КТ [13], а также повышение эффективности диагностики поражения КМ при использовании ДВИ [14].

Цель настоящего исследования – сравнить диагностическую эффективность МРТ-ДВИ и действующего алгоритма стадирования лимфомы, включающего проведение компьютерной томографии, ультразвукового исследования, биопсии костного мозга, остеосцинтиграфии (по показаниям), и на основе этого предложить новый нерадиационный алгоритм.

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование были включены пациенты с морфологически верифицированной ЛХ или НХЛ, которые в 2012–2017 гг. проходили обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. До начала лечения проводили предусмотренный национальными стандартами комплекс обследований: КТ шеи, грудной, брюшной полости и таза, УЗИ брюшной полости, подвздошных и периферических ЛУ, биопсию КМ (одностороннюю трепанобиопсию задней верхней ости крыла подвздошной кости с цитологическим (мазки-отпечатки) и гистологическим исследованием, при НХЛ – с исследованием миелиограммы), при болях в костях – ОСГ [5]. Дополнительно к этому выполняли МРТ-ДВИ шеи, грудной, брюшной полости и таза.

Для проведения КТ использовали сканеры SOMATOM Definition AS («Сименс», Германия), Discovery CT750 HD, Optima CT660 («Дженерал Электрик», США). Толщина реконструированных срезов составляла 5 мм. УЗИ выполняли на сканерах Pro Focus (BK Medical, Дания), HI VISION Preirus (Hitachi, Япония). Использовали стандартный В-режим, цветовое доплеровское картирование и режим энергетического доплера. ОСГ проводили на однофотонных эмиссионных компьютерных томографах e.cam Signature («Сименс», Германия), Discovery NM/CT 670 («Дженерал Электрик», США). МРТ-ДВИ проводили на сканере Optima 450w («Дженерал Электрик», США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, используя встроенную катушку для тела. Положение пациента при сканировании – лежа на спине, руки вдоль туловища. Уровень сканирования – от основания черепа до средней трети бедер. Используемые импульсные последовательности и их основные технические параметры представлены в табл. 1. T1-взвешенные изображения (ВИ) и STIR (Short Inversion Time Inversion Recovery) получали в коронарной плоскости, ДВИ 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 в сериях ДВИ и FIESTA. Время сканирования в зависимости от роста пациента составляло 34–40 мин, из них ДВИ – 18–23 мин. У 37 пациентов проведено дополнительное сканирование легких с помощью серии T2-ВИ с респираторным триггером, что увеличивало общее время сканирования на 3–5 мин. С помощью программного обеспечения рабочей станции Advantage Workstation 4.5 («Дженерал Электрик», США) выполняли постобработку изображений:

серии T1-ВИ и STIR, полученные в коронарной плоскости на двух уровнях, объединяли в серии коронарных изображений всего тела с помощью программы Pasting;

серии ДВИ, полученные в трансверсальной плоскости на 5–6 уровнях, объединяли с помощью программы MR AutoBind, в результате чего получали две серии трансверсальных изображений всего тела – с факторами диффузии b 0 с/мм² (ДВИ b_0) и b 800 с/мм² (ДВИ b_{800});

из серий ДВИ b_0 и ДВИ b_{800} с помощью программы FuncTool строили серию карт ИКД всего тела;

серии FIESTA объединяли в серию трансверсальных изображений всего тела с помощью программы MR AutoBind.

Изображения ДВИ просматривали синхронно с изображениями FIESTA, которые выполняли функцию анатомической корреляции, подобно тому, как изображения позитронной эмиссионной

Т а б л и ц а 1. Импульсные последовательности и технические параметры сканирования при МРТ-ДВИ всего тела

Table 1. Pulse sequences and technical parameters of scanning with MRI-DWI of the whole body

Параметр	Импульсная последовательность			
	T1-ВИ	STIR	ДВИ	FIESTA
Плоскость	Коронарная		Трансверсальная	
TR/TE/TI, мс	534/8,5/–	3400/33/145	4000/67/180	4,4/2/200
Фактор диффузии b , с/мм ²	–	–	0 и 800	–
Полоса пропускания, кГц	41,7	62,5	250	62,5
Подавление жира	Нет	Да	Да	Да
Толщина/расстояние между срезами, мм	7/2	7/2	5/1	5/1
Количество срезов в уровне сканирования	26	26	28–42	28–42
Количество уровней сканирования	2	2	5–6	5–6
Поле обзора, мм ²	500×500	500×500	480×432	480×432
Матрица	384×192	320×224	80×128	224×320
Число повторений	3	2	6	1
Длительность сканирования уровня, мин:с	2:38	3:24	3:20–5:00	0:41–0:61
Общая длительность сканирования, мин:с	5:16	6:48	18:20–23:20	3:45–4:46

П р и м е ч а н и е. TR – время повторения, TE – время эха, TI – время инверсии.

томографии (ПЭТ) просматривают синхронно с изображениями КТ. Для быстрой визуальной оценки серию ДВИ b800 всего тела представляли в формате трехмерной проекции максимальной интенсивности в оригинальной и инвертированной шкале серого цвета [15]. В последнем случае изображения становятся ПЭТ-подобными (рис. 1). Создавали серию ротационных проекций максимальной интенсивности ДВИ b800 в коронарной плоскости.

Исследования МРТ-ДВИ, КТ и УЗИ интерпретировали разные врачи независимо друг от друга, без знания результатов других методов лучевой диагностики. При КТ и МРТ-ДВИ оценивали 17 групп лимфатических поражений (Вальдейерово кольцо (небные, трубные, глоточная и язычная миндалины), шейные ЛУ справа (шейные, надключичные, затылочные, предушные), шейные слева, подключичные справа, подключичные слева, подмышечные и грудные справа, подмышечные и грудные слева, средостения, корня правого легкого, корня левого легкого, грудной стенки (внутренние маммарные (парастернальные), задние межреберные, паравертебральные, диафрагмальные – передние (преперикардимальные), средние, задние (ретрокуральные)), брыжеечные (чревные, ворот печени, ворот селезенки, верхние брыжеечные, нижние брыжеечные), парааортальные (верхние и нижние забрюшинные), тазовые справа (общие, наружные, внутренние подвздошные, obturatorные, перивисцеральные), тазовые слева, пахово-бедренные справа, пахово-бедренные слева) и 4 групп органов (селезенка, КМ, легкие, другие органы). При УЗИ оценивали 12 доступных визуализации групп ЛУ (Вальдейерово кольцо, ЛУ средостения, корней легких, грудной стенки не доступны визуализации), селезенку и другие доступные визуализации органы.

Использовали следующие критерии диагностики поражений. При КТ и МРТ-ДВИ ЛУ размером более 1 см по короткой оси считали увеличенными и пораженными, кроме ЛУ с выраженной зоной жировых ворот и тонкой паренхимой [13, 16, 17]. На изображениях ДВИ b800 ЛУ имеют высокий сигнал на фоне низкого сигнала окружающих нормальных тканей и хорошо визуализируются. В некоторых анатомических зонах качество ДВИ-изображений может быть снижено вследствие артефактов. В этом случае оценивали другие серии изображений, например надподключичные ЛУ – на T1-ВИ и STIR в коронарной плоскости. Для пораженных ЛУ характерно ограничение МР-диффузии, т. е. повышенный сигнал на ДВИ b800 и сниженный (ниже окружающих мышц) на картах ИКД. Сигнал пораженных ЛУ средостения и корней легких на картах ИКД может быть недостаточно снижен вследствие передаточной пульсации крупных сосудов.

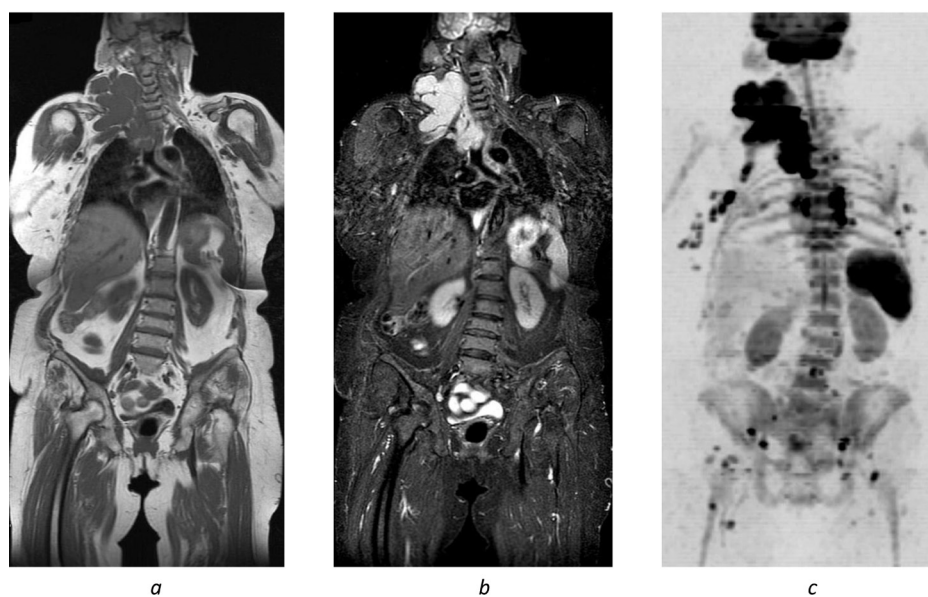


Рис. 1. МРТ-ДВИ всего тела пациентки с ЛХ с поражением лимфоузлов шеи, подмышечных, средостения, подвздошных и паховых: а – T1-ВИ, б – STIR, в – ДВИ b800 в инвертированной шкале серого цвета

Fig. 1. Whole body MRI-DWI of a patient with Hodgkin's lymphoma with involvement of neck, axillary, mediastinal, iliac and inguinal lymph nodes: a – T1-WI, b – STIR, c – DWI b800 in inverted gray scale

При УЗИ наряду с увеличением размера в пользу поражения ЛУ указывали следующие симптомы: изменение формы с овальной на округлую; утолщение и гипоехогенность периферических отделов; отсутствие, сужение или смещение гиперэхогенной зоны ворот; периферический или смешанный тип кровотока при цветной и энергетической доплерографии.

Отдельно проведен анализ неувеличенных (≤ 1 см по короткой оси) ЛУ. Для суждения об их поражении использовали следующие критерии: округлость формы, отсутствие зоны ворот, локальная сгруппированность, локализация в нетипичных местах, ограничение МР-диффузии, периферический или смешанный тип кровотока при цветной и энергетической доплерографии. Такие ЛУ считали пораженными в случае их уменьшения после лечения. Определяли, оказывает ли влияние поражение неувеличенных ЛУ на стадию лимфомы.

Критерием поражения органов считали наличие очагов или участков патологической плотности/интенсивности/эхогенности не жидкостной и не сосудистой природы в печени, селезенке, других органах и мягких тканях; очагов и инфильтратов в легких, не характерных для воспалительных и других неопухолевых заболеваний. Органные поражения при лимфоме обычно имеют повышенный сигнал на изображениях ДВИ b800 и STIR, сниженный – на T1-ВИ и картах ИКД. Некоторые органы (головной и спинной мозг, периферические нервы, слюнные железы, небные миндалины, селезенка, желчный пузырь, надпочечники, предстательная железа, яички, половой член, эндометрий, яичники) в норме характеризуются ограничением МР-диффузии. Очаговое изменение сигнала в этих органах на ДВИ b800 считали признаком поражения.

Для диагностики поражения костей/КМ при КТ обращали внимание на симптомы деструкции кости, патологического остеосклероза, наличие мягкотканного компонента. При ОСГ очаговое накопление изотопа считали характерным для поражения, если оно не могло быть объяснено дегенеративными или посттравматическими изменениями. При МРТ признаком поражения считали очагово или диффузно сниженную интенсивность сигнала на T1-ВИ, более низкую или равную интенсивности сигнала окружающих мышц с одновременным повышением сигнала на STIR выше окружающих мышц [9, 18]. В дополнение к указанным известным критериям применяли предложенный нами «симптом очагового поражения проксимальных эпифизов», подтверждающий поражение КМ в трудных случаях, в частности, если интенсивность сигнала КМ на T1-ВИ диффузно или очагово снижена, но остается выше окружающих мышц: наличие на T1-ВИ и STIR в головках плечевых и бедренных костей четко отграниченных, асимметрично расположенных очагов с интенсивностью сигнала, близкой к окружающим мышцам [10]. При диагностике очагового поражения КМ использовали известный ДВИ-симптом: очаги на ДВИ b800 с интенсивностью сигнала выше окружающего КМ [19]. На основании собственного опыта нами предложен новый ДВИ-симптом диффузного поражения КМ: диффузное повышение интенсивности сигнала позвоночника на ДВИ b800 выше паренхимы почек [14]. Сравнение интенсивности сигнала позвоночника с почками проводили на реконструкциях ДВИ b800 в коронарной плоскости.

Стандарт диагностики поражений вырабатывали на основе данных биопсии, комплексного анализа всех методов обследования и не менее чем 6-месячного наблюдения от начала лечения. Для подтверждения диффузного поражения КМ требовался положительный результат биопсии крыла подвздошной кости.

После выявления лимфатических и органных поражений определяли стадию лимфомы [4] (по данным КТ, МРТ-ДВИ, действующего алгоритма стадирования и разработанного нами нового алгоритма) и влияние устанавливаемой при каждом из диагностических подходов стадии лимфомы на тактику лечения пациента. При этом исходили из того, что лечение пациентов с ранними (I, II) стадиями лимфомы не отличается, как и лечение пациентов с распространенными (III, IV) стадиями [5, 20].

Проведен расчет стоимости обследования пациента с лимфомой при использовании действующего и нового алгоритмов стадирования. Стоимость исследований взята из прейскуранта РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова по состоянию на 07.02.2018 г. Официальный курс Нацбанка Беларуси на эту дату составил 1,9894 белорусских рублей за 1 доллар США.

Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Excel 2007, SPSS 20.0, MedCalc 12.5. Рассчитывали показатели эффективности используемых методов при диагностике лимфатических и очаговых поражений: чувствительность, специфичность, точность, положительное прогностическое значение (ППЗ), отрицательное прогностическое значение (ОПЗ). Для сравнения диагностической чувствительности использовали тест МакНемара с поправкой Эдвардса, для интегральной оценки диагностической эффективности методов – анализ характеристических кривых (ROC) со сравнением показателя площади под кривой (*AUC*). Для оценки степени согласия устанавливаемых разными методами стадий лимфомы 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 [21]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Исследуемую группу составили 158 пациентов с лимфомой – 78 мужчин и 80 женщин (средний возраст $44,9 \pm 17,3$ года). ЛХ имела место у 68 человек, НХЛ – у 90, в том числе диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – у 57 % (51/90), индолентные НХЛ – у 19 % (17/90). Стадии заболевания распределились следующим образом: I стадия – 6 пациентов, II – 56, III – 31, IV – 65. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2. МРТ-ДВИ и КТ до начала лечения выполнены всем пациентам, в том числе КТ с болюсным внутривенным (в/в) контрастным усилением – 54 (34 %). УЗИ выполнено 156 пациентам. Интервал между МРТ-ДВИ и КТ составил 7 ± 10 дней, между МРТ-ДВИ и УЗИ – 8 ± 10 дней. У 64 % пациентов все три исследования выполнены в течение недели, у 78 % – в течение 2 недель. Биопсия крыла подвздошной кости проведена 128 (81 %) пациентам, пораженного ребра – одному. Интервал между МРТ-ДВИ и биопсией составил 7 ± 10 дней. ОСГ выполнена в 15 (9 %) случаях.

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике лимфатических поражений. Анализ проведен у 158 пациентов по 17 группам лимфатических поражений. Исключены 20 лимфатических групп: сканирование 19 групп не выполнено или изображения невозможно оценить из-за артефактов, состояние одной лимфатической группы (Вальдейерова кольцо) признано неясным. Следовательно, в анализ включено 2666 лимфатических групп у 158 пациентов. Согласно стандарту диагностики установлено поражение 955 лимфатических групп у 158 пациентов. Ре-

Таблица 2. Клиническая характеристика 158 пациентов с лимфомой

Table 2. Clinical characteristics of 158 patients with lymphoma

Параметр	Вид лимфомы	
	ЛХ ($n = 68$)	НХЛ ($n = 90$)
Пол (м/ж), n	33/35	45/45
Средний возраст (интервал), лет	$32,4 \pm 11,4$ (18–71)	$54,4 \pm 14,7$ (22–79)
Морфологический вариант, n	Нодулярный склероз – 46, смешанно-клеточная – 12, нодулярный тип лимфоидного преобладания – 4, лимфоидное преобладание – 2, лимфоидное истощение – 1, не установлен – 3	Агрессивные НХЛ: ДВКЛ – 51, из клеток мантийной зоны – 15, фолликулярная G3 – 1, периферическая Т-клеточная неспецифическая – 2, Т-клеточная анапластическая ALK-позитивная – 1, Т-лимфобластная – 1, Т-клеточная ангиоиммунобластная – 1. Индолентные НХЛ: фолликулярная G 1-2 – 6, мелкоклеточная лимфоцитарная – 6, из клеток маргинальной зоны – 3, MALT-лимфома – 1, лимфоплазмочитарная – 1. В-клеточная (вариант не уточнен) – 1.
Стадия, n	I – 2, II – 30, III – 17, IV – 19	I – 4, II – 26, III – 14, IV – 46

Т а б л и ц а 3. Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике лимфатических поражений у 158 пациентов

Table 3. Comparison of the efficiency of MRI-DWI and CT in the diagnosis of lymphatic lesions in 158 patients

Метод диагностики	К-во лимфатических групп					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	AUC
Все пациенты ($n = 158$)											
МРТ-ДВИ	921	3	1708	34	2666	96,4 ¹	99,8	98,6	99,7	98,0	0,981 ⁴
КТ	851	3	1708	104	2666	89,1 ¹	99,8	96,0	99,6	94,3	0,945 ⁴
Пациенты, которым КТ выполнена с в/в контрастированием ($n = 54$)											
МРТ-ДВИ	295	0	604	12	911	96,1 ²	100,0	98,7	100,0	98,1	0,980 ⁵
КТ	282	0	604	25	911	91,9 ²	100,0	97,3	100,0	96,0	0,959 ⁵
Пациенты, которым КТ выполнена без в/в контрастирования ($n = 104$)											
МРТ-ДВИ	626	3	1104	22	1755	96,6 ³	99,7	98,6	99,5	98,0	0,982 ⁶
КТ	569	3	1104	79	1755	87,8 ³	99,7	95,4	99,5	93,3	0,938 ⁶

Примечание. ИП – истинно положительный, ЛП – ложноположительный, ИО – истинно отрицательный, ЛО – ложноотрицательный. Достоверность различий: ¹ – $p = 0,0000$, ² – $p < 0,025$, ³ – $p = 0,0000$, ⁴ – $p < 0,0001$, ⁵ – $p < 0,025$, ⁶ – $p < 0,0001$.

результаты сравнения диагностической эффективности МРТ-ДВИ и КТ у всех пациентов и отдельно у тех, кому КТ выполнена с или без в/в контрастирования, представлены в табл. 3. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ в группе 54 пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием, составили 96,1; 100,0 и 98,7 % соответственно, КТ с в/в контрастированием – 91,9; 100,0 и 97,3 %. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ в группе 104 пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования, составили 96,6; 99,7 и 98,6 % соответственно, КТ без в/в контрастирования – 87,8; 99,7 % и 95,4 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности КТ с в/в контрастированием ($p < 0,025$) и КТ без в/в контрастирования ($p = 0,0000$) (рис. 2). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ превосходит по

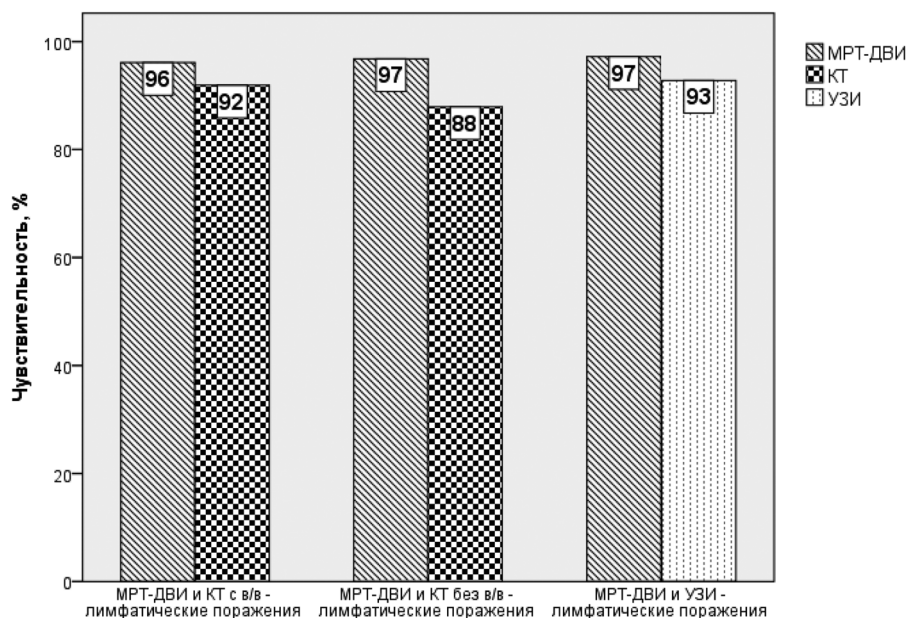


Рис. 2. Сравнение чувствительности МРТ-ДВИ, КТ с в/в контрастированием, КТ без в/в контрастирования и УЗИ при диагностике лимфатических поражений. Сравнение МРТ и КТ проведено по 17 группам поражений, МРТ и УЗИ – по 12 группам, доступным визуализации при УЗИ

Fig. 2. Comparison of the sensitivity of MRI-DWI, CT with intravenous contrast, CT without intravenous contrast and ultrasound in the diagnosis of lymphatic lesions. Comparison of MRI and CT was performed for 17 groups of lesions, of MRI and ultrasound for 12 groups possible to visualize with ultrasound

эффективности КТ при диагностике лимфатических поражений в общей группе пациентов (AUC 0,981 и 0,945 соответственно, $p < 0,0001$), а также у пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (AUC 0,980 и 0,959, $p < 0,025$) и без в/в контрастирования (AUC 0,982 и 0,938, $p < 0,0001$).

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ при диагностике лимфатических поражений.

Анализ проведен у 156 пациентов по 12 группам ЛУ, доступных для визуализации при УЗИ. Исключены 28 групп ЛУ, не вошедших в зону сканирования при МРТ-ДВИ или УЗИ. Следовательно, в анализ включено 1844 группы ЛУ у 156 пациентов. Согласно стандарту диагностики установлено поражение 670 групп ЛУ у 156 пациентов. Информация о диагностической эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ представлена в табл. 4. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 97,2; 100,0 и 99,0 % соответственно, УЗИ – 92,8; 99,7 и 97,2 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности УЗИ ($p < 0,0003$ (см. рис. 2). По данным ROC-анализа МРТ-ДВИ превосходит УЗИ по эффективности при диагностике лимфатических поражений (AUC 0,986 и 0,962 соответственно, $p = 0,0001$).

Т а б л и ц а 4. Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ при диагностике лимфатических поражений у 156 пациентов

Table 4. Comparison of the efficiency of MRI-DWI and ultrasound in the diagnosis of lymphatic lesions in 156 patients

Метод диагностики	К-во лимфатических групп					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	AUC
МРТ-ДВИ	651	0	1174	19	1844	97,2 ¹	100,0	99,0	100,0	98,4	0,986 ²
УЗИ	622	4	1170	48	1844	92,8 ¹	99,7	97,2	99,4	96,1	0,962 ²

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: ¹ – $p < 0,0003$, ² – $p = 0,0001$.

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражений органов. Анализ проведен у 158 пациентов по 4 группам органов. У 5 пациентов селезенка удалена. У 7 человек состояние КМ признано неясным. Следовательно, в анализ включено 620 групп органов у 158 пациентов. Согласно стандарту диагностики установлено поражение 128 групп органов у 78 пациентов: селезенки – у 35 пациентов, легких – у 25, КМ – у 43, других органов – у 25. Результаты сравнения МРТ-ДВИ и КТ у всех пациентов и отдельно у тех, кому КТ выполнена с или без в/в контрастирования, представлены в табл. 5. В группе из 54 пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием, МРТ-ДВИ не выявила поражение 9 органов у 6 человек (селезенки –

Т а б л и ц а 5. Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражений органов у 158 пациентов

Table 5. Comparison of the effectiveness of MRI-DWI and CT in the diagnosis of organ lesions in 158 patients

Метод диагностики	К-во групп органов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	AUC
Все пациенты ($n = 158$)											
МРТ-ДВИ	103	7	485	25	620	80,5 ¹	98,6	94,8	93,6	95,1	0,895 ⁴
КТ	70	8	484	58	620	54,7 ¹	98,4	89,4	89,7	89,3	0,765 ⁴
Пациенты, которым КТ выполнена с в/в контрастированием ($n = 54$)											
МРТ-ДВИ	32	1	168	9	210	78,0 ²	99,4	95,2	97,0	94,9	0,887 ⁵
КТ	30	3	166	11	210	73,2 ²	98,2	93,3	90,9	93,8	0,857 ⁵
Пациенты, которым КТ выполнена без в/в контрастирования ($n = 104$)											
МРТ-ДВИ	71	6	317	16	410	81,6 ³	98,1	94,6	92,2	95,2	0,899 ⁶
КТ	40	5	318	47	410	46,0 ³	98,5	87,3	88,9	87,1	0,722 ⁶

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: ¹ – $p = 0,0000$, ² – $p = 0,82$, ³ – $p < 0,0001$, ⁴ – $p < 0,0001$, ⁵ – $p = 0,58$, ⁶ – $p < 0,0001$.

у 5, легких – у 2, желудка – у 2), КТ с в/в контрастированием не выявила поражения 11 органов у 11 человек (КМ – у 10, селезенки – у 1). Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 78,0; 99,4 и 95,2 % соответственно, КТ с в/в контрастированием – 73,2; 98,2 и 93,3 %. Чувствительность МРТ-ДВИ и КТ с в/в контрастированием достоверно не отличались ($p = 0,82$). В группе из 104 пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования, МРТ-ДВИ не выявила поражения 16 органов у 16 человек (селезенки – у 8, легких – у 7, КМ – у 1), КТ без в/в контрастирования не выявила поражения 47 органов у 40 человек (КМ – у 25, селезенки – у 15, других органов (поджелудочной железы, желудка, молочной железы, почек, мягких тканей) – у 7). Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 81,64; 98,1 и 94,6 % соответственно, КТ без в/в контрастирования – 46,0; 98,5 и 87,3 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности КТ без в/в контрастирования ($p < 0,0001$). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ превосходит КТ по эффективности при диагностике поражений органов в общей группе пациентов (AUC 0,895 и 0,765 соответственно, $p < 0,0001$), недостоверно выше в группе пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (AUC 0,887 и 0,857, $p = 0,58$), и превосходит в группе пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования (AUC 0,899 и 0,722, $p < 0,0001$).

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражения легких. Согласно стандарту диагностики поражение легких установлено у 25 (16 %) из 158 пациентов. МРТ-ДВИ не выявила поражения легких у 9 из 25 человек, КТ выявила у всех (табл. 6). Размер выявленных при МРТ-ДВИ поражений варьировался от 0,7 до 12,0 см (в среднем $3,6 \pm 3,1$ см), невыявленных – от 0,7 до 1,3 см (в среднем $1,2 \pm 0,5$ см) ($p < 0,02$, t -тест). Результат МРТ-ДВИ ложноположителен в одном случае, КТ – в трех. У одного пациента с ложноположительным результатом КТ и МРТ-ДВИ верифицирован сопутствующий лимфоме периферический рак легкого. У двух других пациентов с ложноположительным результатом КТ очаги в легких в процессе лечения не уменьшились (остальные поражения регрессировали), что указывает на их доброкачественную природу. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 64,0; 99,2 и 93,7 % соответственно, КТ – 100,0; 97,7 и 98,1 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно ниже чувствительности КТ ($p < 0,003$) (см. рис. 3). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ уступает КТ по эффективности при диагностике поражения легких (AUC 0,816 и 0,989 соответственно, $p = 0,0005$).

Таблица 6. Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражения легких у 158 пациентов

Table 6. Comparison of the efficiency of MRI-DWI and CT in diagnosing lung lesions in 158 patients

Метод диагностики	К-во пациентов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	AUC
МРТ-ДВИ	16	1	132	9	158	64,0 ¹	99,2	93,7	94,1	93,6	0,816 ²
КТ	25	3	130	0	158	100,0 ¹	97,7	98,1	89,3	100,0	0,989 ²

Примечание. Достоверность различий: ¹ – $p < 0,003$, ² – $p = 0,0005$.

В группе из 37 пациентов, которым проведено дополнительное сканирование легких с помощью серии Т2-ВИ с респираторным триггером, поражение легких, согласно стандарту диагностики, имелось у 9 человек. МРТ-ДВИ выявила поражение у 7 из них (чувствительность 78 %). Размер поражений, не выявленных при МРТ-ДВИ, составил 8–9 мм. Таким образом, использование дополнительной к базовому протоколу сканирования всего тела (см. табл. 1) серии Т2-ВИ с респираторным триггером может улучшить диагностику поражения легких.

Поскольку чувствительность КТ с в/в контрастированием и без него при диагностике поражения легких составила 100 %, раздельное сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ с и без в/в контрастирования не проводили.

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражения селезенки. Селезенка удалена у 5 из 158 пациентов. Согласно стандарту диагностики поражение селезенки установлено у 35 (23 %) из 153 пациентов (табл. 7). В группе из 52 пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием, МРТ-ДВИ выявила поражение селезенки в 6 из 11 случаев, КТ с в/в контрастированием – в 10 случаях. Случаев ложноположительной диагностики не было.

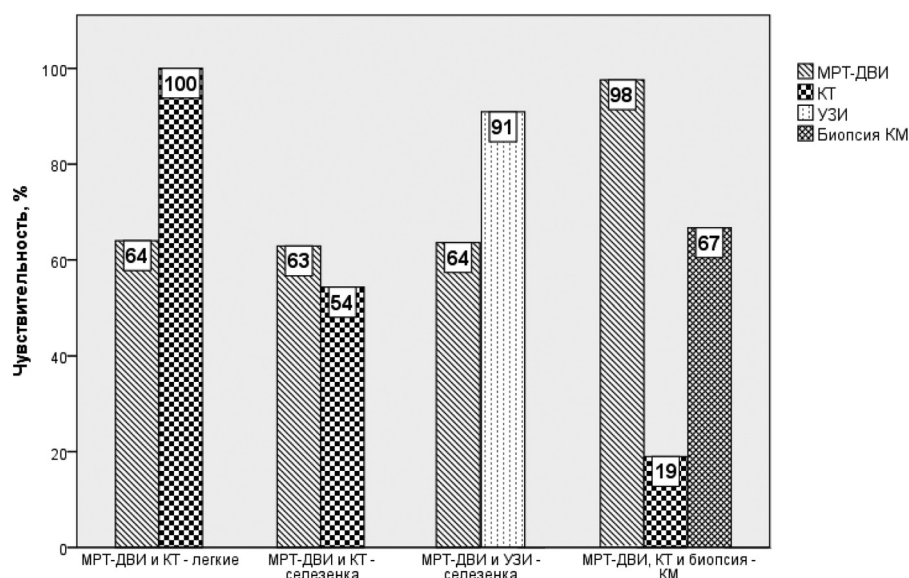


Рис. 3. Сравнение чувствительности МРТ-ДВИ, КТ, УЗИ и биопсии костного мозга при диагностике поражения легких, селезенки и костного мозга

Fig. 3. Comparison of the sensitivity of MRI-DWI, CT, ultrasound and bone marrow biopsy in the diagnosis of lung, spleen and bone marrow lesions

Т а б л и ц а 7. Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражения селезенки у 153 пациентов

Table 7. Comparison of the efficiency of MRI-DWI and CT in the diagnosis of spleen lesions in 153 patients

Метод диагностики	К-во пациентов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	AUC
Все пациенты ($n = 153$)											
МРТ-ДВИ	22	0	118	13	153	62,9 ¹	100,0	91,5	100,0	90,1	0,814 ⁴
КТ	19	0	118	16	153	54,3 ¹	100,0	89,5	100,0	88,1	0,771 ⁴
Пациенты, которым КТ выполнена с в/в контрастированием ($n = 52$)											
МРТ-ДВИ	6	0	41	5	52	54,5 ²	100,0	90,4	100,0	89,1	0,773 ⁵
КТ	10	0	41	1	52	90,9 ²	100,0	98,1	100,0	97,6	0,955 ⁵
Пациенты, которым КТ выполнена без в/в контрастирования ($n = 101$)											
МРТ-ДВИ	16	0	77	8	101	66,7 ³	100,0	92,1	100,0	90,6	0,833 ⁶
КТ	9	0	77	15	101	37,5 ³	100,0	85,1	100,0	83,7	0,687 ⁶

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: ¹ – $p = 0,41$, ² – $p = 0,10$, ³ – $p < 0,01$, ⁴ – $p = 0,41$, ⁵ – $p < 0,08$, ⁶ – $p < 0,003$.

Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 54,5; 100,0 и 90,4 % соответственно, КТ с в/в контрастированием – 90,9; 100,0 и 98,1 % (см. рис. 3). Чувствительность МРТ-ДВИ недостоверно ниже чувствительности КТ с в/в контрастированием ($p = 0,10$). В группе из 101 пациента, которым КТ выполнена без в/в контрастирования, МРТ-ДВИ выявила поражение селезенки в 16 из 24 случаев, КТ без в/в контрастирования – в 9. Случаев ложноположительной диагностики не было. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 66,7; 100,0 и 92,1 % соответственно, КТ без в/в контрастирования – 37,5; 100,0 и 85,1 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности КТ без в/в контрастирования ($p < 0,01$). По данным ROC-анализа, эффективность МРТ-ДВИ при диагностике поражения селезенки недостоверно выше эффективности КТ в общей группе пациентов (AUC 0,814 и 0,771 соответственно, $p = 0,41$), недостоверно ниже у пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (AUC 0,773 и 0,955, $p < 0,08$) и превосходит КТ в группе пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования (AUC 0,833, и 0,687, $p < 0,003$).

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ при диагностике поражения селезенки. При УЗИ доступны визуализации только селезенка и некоторые другие органы, легкие и КМ для визуализации недоступны. Помимо 5 пациентов, у которых селезенка удалена, еще у 3 информация о состоянии селезенки при УЗИ отсутствовала. Данные пациенты исключены из анализа. Следовательно, в анализ включено 150 пациентов. Согласно стандарту диагностики поражение селезенки установлено у 33 (22 %) из них (табл. 8). МРТ-ДВИ выявила поражение селезенки в 21 из 33 случаев, УЗИ – в 30. случаев ложноположительной диагностики не было. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 63,6; 100,0 и 92,0 % соответственно, УЗИ – 90,9; 100,0 и 98,0 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно ниже чувствительности УЗИ ($p < 0,004$) (см. рис. 3). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ уступает УЗИ по эффективности при диагностике поражения селезенки (AUC 0,818 и 0,955 соответственно, $p < 0,007$).

Т а б л и ц а 8. Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ при диагностике поражения селезенки у 150 пациентов

Table 8. Comparison of the efficiency of MRI-DWI and ultrasound in the diagnosis of spleen lesions in 150 patients

Метод диагностики	К-во пациентов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	AUC
МРТ-ДВИ	21	0	117	12	150	63,6 ¹	100,0	92,0	100,0	90,7	0,818 ²
УЗИ	30	0	117	3	150	90,9 ¹	100,0	98,0	100,0	97,5	0,955 ²

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: ¹ – $p < 0,004$, ² – $p < 0,007$.

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ, КТ и биопсии при диагностике поражения КМ. Анализ проведен у 129 пациентов, которым выполнена биопсия КМ. Согласно стандарту диагностики поражение КМ установлено у 42 (33 %) пациентов, в том числе у 9 (16 %) из 56 с ЛХ и у 33 (45 %) из 73 с НХЛ. МРТ-ДВИ верно установила поражение КМ у 41 пациента, КТ – у 8, биопсия – у 28 (табл. 9). При МРТ-ДВИ имело место 5 случаев ложноположительной диагностики, при КТ – 1. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 97,6; 94,3 и 95,3 %, КТ – 19,0; 98,9 и 72,9, биопсии – 66,7; 100,0 и 89,1 % соответственно. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности КТ ($p = 0,0000$) и биопсии ($p < 0,001$) (см. рис. 3). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ при диагностике поражения КМ превосходит по эффективности КТ (AUC 0,959 и 0,601 соответственно, $p < 0,0001$) и биопсию (AUC 0,959 и 0,833, $p < 0,003$).

Т а б л и ц а 9. Сравнение эффективности МРТ-ДВИ, КТ и биопсии при диагностике поражения костного мозга у 129 пациентов

Table 9. Comparison of the efficiency of MRI-DWI, CT, and biopsy in the diagnosis of bone marrow lesions in 129 patients

Метод диагностики	К-во пациентов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	AUC
МРТ-ДВИ	41	5	82	1	129	97,6 ^{1,2}	94,3	95,3	89,1	98,8	0,959 ^{3,4}
КТ	8	1	86	34	129	19,0 ¹	98,9	72,9	88,9	71,7	0,601 ³
Биопсия	28	0	87	14	129	66,7 ²	100,0	89,1	100,0	86,1	0,833 ⁴

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: ¹ – $p = 0,0000$, ² – $p < 0,001$, ³ – $p < 0,0001$, ⁴ – $p < 0,003$.

Проведен сравнительный анализ эффективности МРТ-ДВИ и биопсии КМ в подгруппах пациентов. При ЛХ имело место только очаговое поражение КМ, при НХЛ – очаговое в 13 (39 %) случаев и диффузное в 20 (61 %) из 33 случаев. У пациентов с ЛХ биопсия КМ не смогла выявить ни одного случая поражения (чувствительность 0 %), МРТ-ДВИ выявила все случаи поражения (чувствительность 100,0 %). случаев ложноположительной диагностики при ЛХ не было (специфичность обоих методов 100,0 %). У пациентов с НХЛ чувствительность МРТ-ДВИ и биопсии

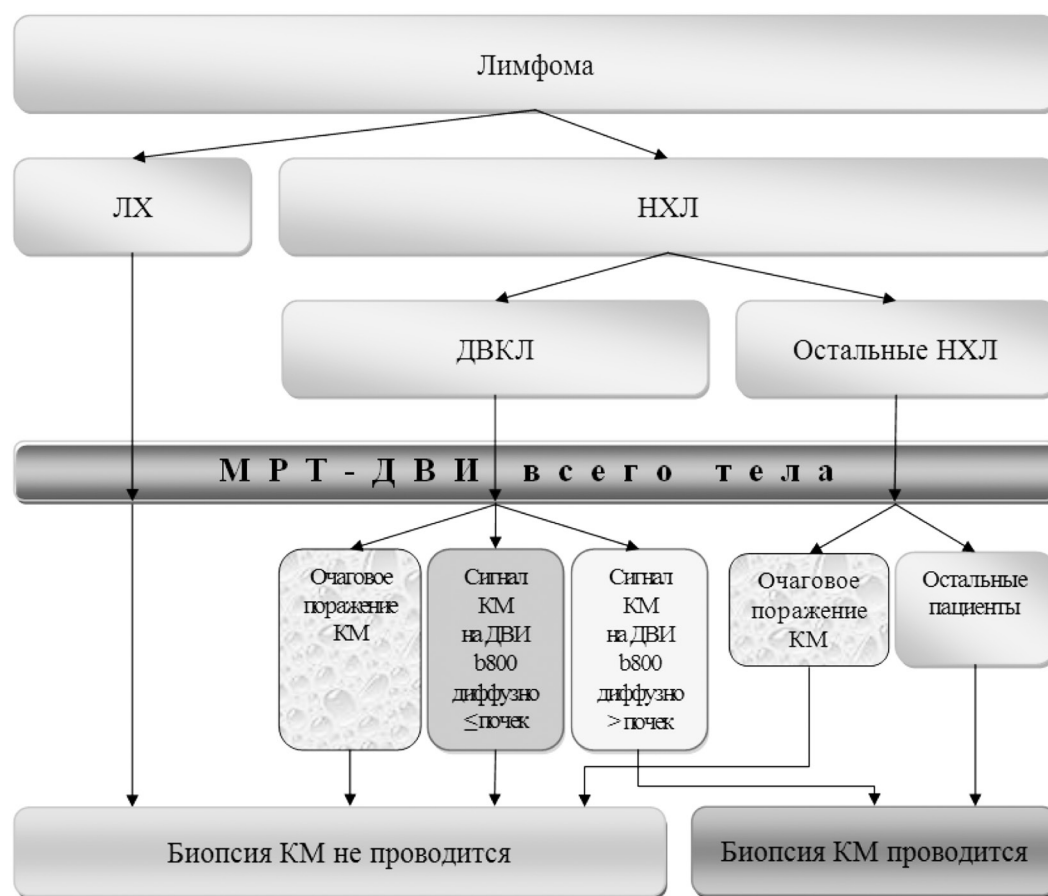


Рис. 4. Схема определения показаний к проведению биопсии костного мозга при лимфоме

Fig. 4. Scheme for the determination of indications for bone marrow biopsy in lymphoma

КМ составила 97,0 % (32/33) и 84,8 % (28/33) соответственно, специфичность – 87,5 % (35/40) и 100,0 % (40/40). Определены группы пациентов, у которых ввиду низкой эффективности биопсии крыла подвздошной кости и высокой эффективности МРТ-ДВИ от биопсии можно отказаться: ЛХ, очаговое поражение КМ независимо от морфологического варианта лимфомы, ДВКЛ с отрицательным результатом ДВИ (рис. 4) [14]. Результат ДВИ следует считать отрицательным при однородной интенсивности сигнала КМ на ДВИ-изображениях с высоким фактором b, более низкой или равной интенсивности сигнала паренхимы почек. Биопсия КМ должна проводиться пациентам с ДВКЛ при положительном результате МРТ-ДВИ (интенсивность сигнала КМ на ДВИ-изображениях с высоким фактором b диффузно выше паренхимы почек) и при других морфологических вариантах НХЛ, кроме случаев очагового поражения КМ. Проведение биопсии по указанным показаниям позволяет сократить количество биопсий КМ в исследуемой группе с 158 до 44 (на 72 %).

Новый алгоритм стадирования лимфомы. На основании проведенного исследования установлено, что МРТ-ДВИ является наиболее чувствительным и эффективным методом диагностики лимфатических поражений по сравнению с КТ без в/в контрастирования, КТ с в/в контрастированием и УЗИ (см. рис. 2). Также установлено, что КТ с в/в контрастированием и УЗИ умеют одинаковую высокую чувствительность и эффективность при диагностике поражения селезенки, превосходящие КТ без в/в контрастирования и МРТ-ДВИ. МРТ-ДВИ уступает КТ при диагностике поражения легких. При этом МРТ-ДВИ является наиболее чувствительным и эффективным методом диагностики поражения КМ по сравнению с КТ и биопсией крыла подвздошной кости (см. рис. 3). Определены показания для проведения биопсии КМ после выполнения МРТ-ДВИ всего тела (рис. 4). Исходя из этих научно обоснованных данных и с целью снижения доз

облучения пациентов, нами предложен новый нерадиационный алгоритм стадирования лимфомы, включающий проведение МРТ-ДВИ всего тела, УЗИ селезенки и биопсии КМ по установленным показаниям.

Сравнение стадий лимфомы, установленных по данным КТ, МРТ-ДВИ, действующего и нового алгоритмов, и их влияние на лечение. Сравнение стадий лимфомы проведено у 158 пациентов. У двух из них УЗИ не проводилось, однако пациенты не исключены из анализа, поскольку стадии, установленные по данным КТ и МРТ-ДВИ, не отличались. У 28 пациентов биопсия КМ не проводилась, однако они не исключены из анализа, поскольку при КТ и МРТ-ДВИ данных о поражении КМ не получено. Характеристика стадий лимфомы, установленных по данным КТ, МРТ-ДВИ, действующего и нового алгоритмов, представлена в табл. 10. КТ как самостоятельный метод диагностики верно установила стадию лимфомы у 120 (76 %) из 158 пациентов, МРТ-ДВИ – у 145 (92 %).

Т а б л и ц а 10. Характеристика стадий лимфомы, установленных по данным КТ, МРТ-ДВИ, действующего, нового алгоритмов, и их влияние на лечение у 158 пациентов

Table 10. Characteristics of lymphoma stages set by CT, MRI-DWI of an acting and new algorithms and their influence on the treatment of 158 patients

Метод диагностики, алгоритм	Стадия				Установленная стадия по сравнению со стандартом диагностики				Влияние неверной стадии на лечение
	I	II	III	IV	Верно установлена	Завышена	Занижена	Коэффициент согласия к	
Все пациенты (n = 158)									
Стандарт диагностики	6	56	31	65	–	–	–	–	–
КТ	12	52	46	48	120 (76)	6 (4)	32 (20)	0,656	12 (8)
МРТ-ДВИ	4	62	24	68	145 (92)	5 (3)	8 (5)	0,874	10 (6)
Действующий алгоритм	6	56	33	63	149 (94)	2 (1)	7 (5)	0,915	2 (1)
Новый алгоритм	6	57	31	64	155 (98)	1 (1)	2 (1)	0,971	1 (1)
Пациенты, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (n = 54)									
Стандарт диагностики	1	23	11	19	–	–	–	–	–
КТ	3	20	14	17	44 (82)	3 (5)	7 (13)	0,727	3 (5)
МРТ-ДВИ	1	25	8	20	50 (93)	1 (2)	3 (5)	0,885	3 (5)
Действующий алгоритм	1	23	11	19	52 (96)	1 (2)	1 (2)	0,943	0
Новый алгоритм	1	23	11	19	54 (100)	0	0	1,0	0
Пациенты, которым КТ выполнена без в/в контрастирования (n = 104)									
Стандарт диагностики	5	33	20	46	–	–	–	–	–
КТ	9	32	32	31	76 (73)	3 (3)	25 (24)	0,619	9 (6)
МРТ-ДВИ	3	37	16	48	95 (90)	4 (5)	5 (5)	0,867	7 (5)
Действующий алгоритм	5	31	22	44	97 (93)	1 (1)	6 (6)	0,900	2 (1)
Новый алгоритм	5	34	20	45	101 (97)	1 (1)	2 (2)	0,957	1 (1)

Примечание. Вне скобок – количество пациентов, в скобках – процент от их общего количества.

МРТ-ДВИ верно установила более высокую стадию по отношению к КТ у 27 (17 %) пациентов, более низкую – у 6 (4 %). Следовательно, стадия была изменена у 33 (21 %) из 158 пациентов. Причиной занижения стадии при КТ в большинстве случаев (21 пациент) явилась гиподиагностика поражения КМ. В группе пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием, МРТ-ДВИ верно изменила стадию у 9 (17 %) из 54 пациентов; в группе пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования, – у 24 (23 %) из 104.

КТ верно установила более высокую стадию по отношению к МРТ-ДВИ у 4 (3 %) пациентов, более низкую – у 4 (3 %). По отношению к стандарту диагностики МРТ-ДВИ завысила стадию у 5 (3 %) пациентов, занизила – у 8 (5 %). Причинами завышения стадии при МРТ-ДВИ была гипердиагностика диффузного поражения КМ у 4 пациентов с ДВКЛ (поражение не подтвердилось при биопсии КМ), гипердиагностика очагового поражения КМ у одного (не подтвердилось при КТ и наблюдении в динамике). Причинами занижения стадии при МРТ-ДВИ была гиподиагно-

стика поражения селезенки у 6 пациентов (во всех случаях поражение установлено при УЗИ), легких – у 2 (установлено при КТ).

Биопсия установила поражение КМ у 28 пациентов, МРТ-ДВИ – у 27 из них. У одного пациента с лимфомой из клеток маргинальной зоны МРТ-ДВИ не смогла выявить поражение КМ, но установила поражение почек. Следовательно, положительный результат биопсии КМ не оказывал влияния на стадию лимфомы и лечение ни у одного из пациентов исследуемой группы. В то же время ложноотрицательный результат биопсии КМ у 14 пациентов мог привести к занижению стадии у 7 человек и оказать влияние на лечение у одного из них (назначение меньшего количества курсов химиотерапии, чем требовалось).

При использовании действующего алгоритма верная стадия лимфомы установлена у 149 (94 %) пациентов, нового алгоритма на основе МРТ-ДВИ – у 155 (98 %).

Степень согласия стадий, установленных по данным КТ, со стандартом диагностики хорошая (κ 0,656), причем более высокая у пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (κ 0,727), чем без него (κ 0,619). Степень согласия стадий, установленных по данным МРТ-ДВИ, действующего и нового алгоритмов со стандартом диагностики, отличная – κ 0,874, 0,915 и 0,971 соответственно. Следовательно, согласие нового алгоритма со стандартом диагностики оказалось наибольшим.

Из 33 пациентов, которым МРТ-ДВИ верно изменила стадию по отношению к КТ, тактика лечения изменена у 8, что составило 5 % от общего количества пациентов. Из 9 пациентов, которым неверная стадия установлена при использовании действующего алгоритма, неверное лечение могло быть назначено двум пациентам (недостаточное или избыточное количество курсов химиотерапии). Из трех пациентов, которым неверная стадия установлена при использовании нового алгоритма, неверное лечение могло быть назначено одному (недостаточное количество курсов химиотерапии).

Влияние критерия размера ЛУ на устанавливаемую стадию и лечение. При МРТ-ДВИ установлено поражение 62 групп неувеличенных (≤ 1 см по короткой оси) ЛУ, при КТ – 22, при УЗИ – 54 групп. Учет неувеличенных пораженных ЛУ меняет стадию лимфомы у 3 (2 %) из 158 пациентов (повышает с I до II – у двух, со II до III – у одного), что могло оказать влияние на лечение у одного (<1 %) пациента (назначение большего количества курсов химиотерапии).

Расчет стоимости обследования пациента при использовании действующего и нового алгоритмов стадирования лимфомы. Стоимость обследования пациента с ЛХ при использовании действующего алгоритма составила 204,6 белорусского рубля (БР), что эквивалентно 102,8 доллара США (\$), при использовании нового алгоритма – 125,7 БР (63,2 \$). Стоимость обследования пациента с НХЛ при использовании действующего и нового алгоритмов составила 212,1 БР (106,6 \$) и 141,8 БР (71,3 \$) соответственно.

Обсуждение. Благодаря более эффективной диагностике и новым схемам лечения выживаемость пациентов с лимфомами в последние десятилетия значительно улучшилась. В настоящее время 5-летняя выживаемость при ЛХ составляет более 80 %, при НХЛ – более 60 % [2, 22, 23]. В этой связи повышенное внимание уделяется снижению риска побочных эффектов, таких как химио- и радиотоксичность, бесплодие, преждевременная менопауза, заболевания сердца и вторичные злокачественные опухоли. В процессе обследования, лечения и дальнейшего наблюдения пациенты с лимфомой проходят повторные КТ, ПЭТ/КТ исследования, в результате чего получают значительную дозу рентгеновского и радиоизотопного облучения. По данным РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, средняя эффективная доза облучения пациента с лимфомой в результате проведения КТ-исследований составила 86,7 мЗв, максимальная – 209,2 мЗв. Риск радиационно-индуцированного рака составил 0,35 % [6]. Риск смерти от радиационно-индуцированного рака, связанного с проведением неоднократных КТ и ПЭТ/КТ у ребенка с ЛХ, составляет 0,4–1,1 %, у взрослого с НХЛ – 0,07–0,37 % [24]. МРТ является нерадиационной альтернативой рентгеновским и радиоизотопным методам диагностики, что и стало одной из причин проведения настоящего исследования.

Нами обследовано 158 пациентов с лимфомой, которым до начала лечения выполняли КТ, УЗИ, биопсию КМ, ОСГ (по показаниям), что предусмотрено действующими национальными

стандартами [5], а также метод сравнения – МРТ-ДВИ всего тела. Данное исследование является самым крупным из опубликованных по числу обследованных пациентов с лимфомой при сравнении диагностической эффективности МРТ-ДВИ и КТ. Получены убедительные данные в пользу преимущества метода МРТ-ДВИ перед КТ, УЗИ и биопсией КМ при диагностике лимфатических и органических поражений. МРТ-ДВИ является наиболее эффективным методом диагностики лимфатических поражений (чувствительность 96,4 %) по сравнению с КТ с в/в контрастированием, КТ без в/в контрастирования и УЗИ ($p < 0,025$). Чувствительность МРТ-ДВИ при диагностике поражения КМ составила 97,6 %, в то время как биопсии – 66,7 % ($p < 0,001$), КТ – 19,0 % ($p = 0,0000$). Важно отметить, что положительный результат биопсии КМ ни в одном случае не повлиял на стадию лимфомы и тактику лечения пациента. Вместе с тем при поражении селезенки чувствительность УЗИ оказалась выше, чем МРТ-ДВИ, составив 90,9 и 63,6 % соответственно ($p < 0,004$). При поражении легких чувствительность КТ и МРТ-ДВИ составили 100,0 и 64,0 % соответственно ($p < 0,003$). Перспективным для повышения эффективности диагностики поражения легких является использование Т2-ВИ с респираторным триггером.

А. Balbo-Mussetto с соавт. [25], обследовав 41 пациента с лимфомой, показали, что при КТ с в/в контрастированием неверная стадия установлена в 29 % случаев, в то время как при МРТ-ДВИ правильная стадия установлена у всех пациентов. В 9 (75 %) из 12 случаев неверная стадия при КТ была связана с гиподиагностикой поражения КМ, что соответствует нашим данным – стадия при КТ по отношению к МРТ-ДВИ занижена в результате гиподиагностики поражения КМ в 21 (78 %) из 27 случаев занижения стадии. На основании полученных данных А. Balbo-Mussetto с соавт. заключают, что МРТ-ДВИ может быть использована вместо КТ с в/в контрастированием при стадировании лимфом.

Т. С. Квее с соавт. [16], обследовав 108 пациентов с лимфомой, подтверждают, что поражение КМ является наиболее частой причиной правильно установленной при МРТ-ДВИ более высокой стадии по отношению к КТ с в/в контрастированием – в 12 (67 %) из 18 случаев. Частота верного повышения стадии при МРТ-ДВИ составила 17 % (18/108), что изменило лечение у 4 % (4/108) пациентов. Случаев верного понижения стадии при МРТ-ДВИ не было. Вместе с тем МРТ-ДВИ ошибочно завысила стадию по отношению к КТ у 6 % пациентов, ошибочно занизила – также у 6 %. В нашем исследовании МРТ-ДВИ всего тела верно изменила стадию лимфомы по отношению к КТ с в/в контрастированием у 17 % пациентов, КТ без в/в контрастирования – у 23 %, при этом у 5 % пациентов это повлияло на лечение.

Важно отметить, что влияние стадии лимфомы на лечение определяют исходя из современного уровня знаний, согласно которому лечение при ранних (I, II) стадиях не отличается, как и лечение при распространенных (III, IV) стадиях. **Вместе с тем актуален вопрос о долгосрочных эффектах химиотерапии и лучевой терапии, а следовательно, и о преимуществе использования первого или второго метода лечения при ранних стадиях лимфомы.** Ожидается появление органотропных лекарственных средства, ввиду чего поражение того или иного органа может оказать существенное влияние на лечение пациентов с IV стадией. Поэтому точная диагностика всех лимфатических и органических поражений и правильное установление стадии лимфомы важны в настоящее время и сохраняют свою важность в будущем. В этой связи существенным является полученное нами изменение стадии лимфомы при МРТ-ДВИ всего тела по отношению к КТ у каждого пятого (21 %) пациента и установление правильной стадии при использовании нового алгоритма на основе МРТ-ДВИ у 98 % пациентов. Новый алгоритм стадирования лимфомы не включает КТ, что полностью устраняет риски, связанные с рентгеновским облучением и в/в введением контрастных веществ. По отношению к действующему алгоритму объем УЗИ сокращается до исследования селезенки. Необходимо отметить, что, согласно международным рекомендациям, УЗИ периферических лимфоузлов не входит в программу обследования пациента с лимфомой [26, 27]. Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний УЗИ лимфоузлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением [28]. Новый алгоритм предусматривает проведение биопсии крыла подвздошной кости по установленным показаниям. Количество биопсий КМ сокращается на 72 %, что снижает риски, связанные с этой интервенционной процедурой.

Н. J. Adams с соавт. [29] провели исследование восприятия пациентами с лимфомой обследования с помощью МРТ-ДВИ всего тела по сравнению с КТ. Пациенты достоверно меньше беспокоились перед МРТ-ДВИ, чем перед КТ сканированием. Подготовка к КТ (установка венозного катетера, питье контрастного вещества для контрастирования кишечника) доставляла неудобства, в то время как подготовки к МРТ-ДВИ не требовалось. Также пациенты считали МРТ-ДВИ достоверно менее неприятным исследованием и лучше себя чувствовали сразу после сканирования [29]. Наш опыт обследования 331 пациента с лимфомой, которым выполнено 459 МРТ-ДВИ исследований всего тела, свидетельствует о том, что сканирование переносится хорошо. Только один пациент не смог длительно лежать на спине из-за синдрома верхней полой вены.

Для проведения МРТ-ДВИ всего тела нами использован сканер с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, оборудованный встроенной катушкой для всего тела. Недостатком сканирования с помощью встроенной катушки является меньшее соотношение сигнал/шум, что снижает качество изображений. В этой связи предпочтительнее использовать набор поверхностных катушек, а именно катушку для головы и шеи, катушку для туловища (как правило, их требуется две) и встроенную в стол позвоночную катушку. Также необходимо, чтобы была возможность одновременного подключения к сканеру нескольких поверхностных катушек. На практике такие технические условия имеются не всегда. Например, в комплекте может быть только одна поверхностная катушка для туловища, и в этом случае после сканирования грудной и брюшной полости ее необходимо переместить на область таза. Альтернативой является использование встроенной в обшивку сканера катушки для всего тела. Ее преимущество по отношению к набору поверхностных катушек – более высокая однородность магнитного поля на протяжении всей зоны сканирования. Нами использована именно такая катушка и показана высокая эффективность стадирования лимфомы, которая не уступает эффективности стадирования при использовании поверхностных катушек [16, 25, 30].

Представленные в статье результаты получены в рамках выполнения завершеного научного исследования «Разработать и внедрить метод определения распространенности опухолевого процесса, прогнозирования и контроля эффективности лечения злокачественных лимфом на основе использования диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии» (задание 02.03 ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Онкологические заболевания», 2013–2017 гг.). В настоящее время нами выполняется задание 02.09 «Разработать и внедрить комплексный метод стадирования, раннего прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфом на основе дифференцированного использования позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией, и магнитно-резонансной томографией с диффузионно-взвешенным исследованием всего тела». По полученным предварительным данным, МРТ-ДВИ всего тела верно установила стадию лимфомы у 20 из 22 пациентов, ПЭТ/КТ – у 21 пациента [31]. Исследование будет продолжено.

Выводы

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы об эффективности и роли МРТ-ДВИ всего тела при стадировании лимфомы:

1. МРТ-ДВИ всего тела эффективнее КТ с в/в контрастированием и КТ без в/в контрастирования при диагностике лимфатических поражений, уступает КТ при диагностике субсантиметровых поражений легких, превосходит КТ без в/в контрастирования и достоверно не отличается от КТ с в/в контрастированием при диагностике поражения селезенки.
2. МРТ-ДВИ всего тела эффективнее УЗИ при диагностике лимфатических поражений и уступает при диагностике поражения селезенки. УЗИ не имеет самостоятельного значения при стадировании лимфомы, поскольку позволяет оценить только 12 из 17 групп лимфатических поражений, селезенку, некоторые другие органы, не позволяет оценить легкие и КМ.
3. МРТ-ДВИ всего тела превосходит КТ и биопсию крыла подвздошной кости при диагностике поражения КМ. У пациентов, которым проведена МРТ-ДВИ всего тела, положительный результат биопсии КМ не влияет на стадию лимфомы и лечение.

4. Впервые установлены показания для биопсии КМ у пациентов с лимфомой, которым выполнена МРТ-ДВИ всего тела: диффузная В-крупноклеточная НХЛ при интенсивности сигнала КМ на ДВИ-изображениях с высоким фактором диффузии выше паренхимы почек; другие морфологические варианты НХЛ, кроме случаев очагового поражения КМ. Проведение биопсии по приведенным выше показаниям позволяет сократить количество биопсий КМ на 72 % без снижения диагностической эффективности.

5. МРТ-ДВИ всего тела верно изменила стадию лимфомы по отношению к КТ у 21 % пациентов, в том числе по отношению к КТ без в/в контрастирования – у 23 %, КТ с в/в контрастированием – у 17 %. Стадия повысилась у 17% пациентов, понизилась у 4%, что у 5% пациентов повлияло на лечение.

6. Впервые предложен новый эффективный и безопасный алгоритм стадирования лимфомы, включающий МРТ-ДВИ всего тела, УЗИ селезенки, биопсию КМ (по установленным показаниям). Преимуществами нового алгоритма перед действующим являются отсутствие рентгеновского облучения, необходимости в/в введения контрастных веществ, сокращение объема проведения УЗИ (только селезенка), значительное снижение потребности в биопсии КМ. Точность установления стадии лимфомы при этом повышается от 94 до 98 %. Новый алгоритм стадирования лимфомы не несет дополнительных финансовых затрат, поскольку стоимость обследования пациента ниже, чем при использовании действующего алгоритма.

Таким образом, разработанный новый алгоритм стадирования лимфомы на основе МРТ-ДВИ всего тела повышает точность установления стадии по сравнению с КТ без внутривенного контрастирования на 23 %, по сравнению с КТ с внутривенным контрастированием – на 17 %, по сравнению с действующим алгоритмом – на 4 %, сокращая при этом количество биопсий костного мозга на 72 %. Не используется рентгеновское и радиоизотопное излучение, не требуется внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, стоимость обследования пациента снижается. Точное установление стадии лимфомы позволит назначить правильное лечение и повысить его эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, N 20. – P. 2375–2390.
2. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007–2016) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2017. – 286 с.
3. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study / H. Stensheim [et al.] // *J. of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27, N 1. – P. 45–51.
4. Хоружик, С. А. Система стадирования лимфом: исторические аспекты и современное состояние / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // *Онкол. журн.* – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 66–72.
5. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. / Ю. И. Аверкин [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Проф. издания, 2012. – Вып. 2. – 508 с.
6. Хоружик, С. А. Повторные компьютерно-томографические исследования: дозы облучения и радиационный риск при злокачественных лимфомах / С. А. Хоружик, Е. А. Леусик // *Радиационная биология. Радиоэкология*. – 2014. – Т. 54, № 5. – С. 466–473.
7. Хоружик, С. А. Магнитно-резонансная томография в медицинской практике / С. А. Хоружик // *Здравоохранение*. – 2016. – № 8. – С. 40–47.
8. Хоружик, С. А. Основы КТ-визуализации. Часть 1. Просмотр и количественная оценка изображений / С. А. Хоружик, А. Н. Михайлов // *Радиология-Практика*. – 2011. – № 3. – С. 62–75.
9. Хоружик, С. А. Может ли магнитно-резонансная томография всего тела заменить рентгеновскую компьютерную томографию, остеосцинтиграфию и биопсию при диагностике поражения костного мозга у пациентов с лимфомой? Сравнение диагностической и экономической эффективности / С. А. Хоружик // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та*. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 59–70.
10. Хоружик, С. А. Оптимизация магнитно-резонансно-томографических критериев поражения костного мозга при лимфомах / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид // *Укр. радіол. журн.* – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 5–12.
11. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations / A. R. Padhani [et al.] // *Neoplasia*. – 2009. – Vol. 11, N 2. – P. 102–125. DOI: 10.1593/neo.81328
12. Исследование внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости измеряемого коэффициента диффузии при лимфомах / С. А. Хоружик [и др.] // *Онкол. журн.* – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 77–85.

13. Сравнение возможностей диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и рентгеновской компьютерной томографии при стадировании лимфом / С. А. Хоружик [и др.] // Онкол. журн. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 43–48.
14. Хоружик, С. А. Диагностическая эффективность диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела при очаговом и диффузном поражении костного мозга у пациентов с лимфомой / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Мед. визуализация. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 66–81.
15. Хоружик, С. А. Основы КТ-визуализации. Часть 2. Постпроцессинговая обработка изображений / С. А. Хоружик, А. Н. Михайлов // Радиология-Практика. – 2011, № 4. – С. 52–65.
16. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma: comparison with CT in a prospective multicenter study / T. C. Kwee [et al.] // J. of Magnetic Resonance Imaging. – 2014. – Vol. 40, N 1. – P. 26–36. DOI: 10.1002/jmri.24356
17. Ionising radiation-free whole-body MRI versus (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT scans for children and young adults with cancer: a prospective, non-randomised, single-centre study / C. Klenk [et al.] // Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15, N 3. – P. 275–285. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70021-x
18. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging / B. R. Hoane [et al.] // Blood. – 1991. – Vol. 78, N 3. – P. 728–738.
19. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET / H. J. Adams [et al.] // Europ. Radiology. – 2013. – Vol. 23, N 8. – P. 2271–2278. DOI: 10.1007/s00330-013-2835-9
20. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification / B. D. Cheson [et al.] // J. of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, N 27. – P. 3059–3068. DOI: 10.1200/jco.2013.54.8800
21. Crewson, P. E. Reader agreement studies / P. E. Crewson // Amer. J. of Roentgenology. – 2005. – Vol. 184, N 5. – P. 1391–1397. DOI: 10.2214/ajr.184.5.01841391
22. Shanbhag, S. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress / S. Shanbhag, R. F. Ambinder // CA: A Cancer J. for Clinicians. – 2017. – Vol. 68, N 2. – P. 116–132. DOI: 10.3322/caac.21438
23. Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: non-hodgkin lymphoma // National Cancer Institute [Electronic resource]. – Mode of access : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>. – Date of access : 05.02.2018.
24. Radiation exposure and mortality risk from CT and PET imaging of patients with malignant lymphoma / R. A. Nievelstein [et al.] // Europ. Radiology. – 2012. – Vol. 22, N 9. – P. 1946–1954. DOI: 10.1007/s00330-012-2447-9
25. Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging: a valuable alternative to contrast-enhanced CT for initial staging of aggressive lymphoma / A. Balbo-Mussetto [et al.] // Clinical Radiology. – 2016. – Vol. 71, N 3. – P. 271–279. DOI: 10.1016/j.crad.2015.11.018
26. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma (Version 1.2018) [Electronic resource]. – Mode of access : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. – Date of access : 05.02.2018.
27. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Dreyling [et al.] // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27, suppl. 5. – P. v83–v90. DOI: 10.1093/annonc/mdx020
28. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Д. Т. Абдурахманов [и др.] ; под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – М. : Типография ООО «Буки Веди», 2016. – 324 с.
29. Whole-body MRI vs. CT for staging lymphoma: patient experience / H. J. Adams [et al.] // European J. of Radiology. – 2014. – Vol. 83, N 1. – P. 163–166. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.10.008
30. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for the initial staging of malignant lymphoma: comparison to computed tomography / T. C. Kwee [et al.] // Investigative Radiology. – 2009. – Vol. 44, N 10. – P. 683–690. DOI: 10.1097/rli.0b013e3181afbb36
31. Kharuzhyk, S. Comparison of whole-body diffusion-weighted MRI and PET/CT in staging lymphoma / S. Kharuzhyk, E. Zhavrid, R. Sakovich // The 73rd Korean Congress of Radiology: Abstract Book. – Seoul, Korea, 2017. – P. 441.

References

1. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A., Harris N. L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G. A., Zelenetz A. D., Jaffe E. S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, vol. 127, no. 20, pp. 2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569
2. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F., Evmenenko A. A. Statistics of cancer diseases in the republic of Belarus (2007–2016). Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2017. 286 p. (in Russian).
3. Stensheim H., Møller B., van Dijk T., Fosså S. D. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, no. 1, pp. 45–51. DOI: 10.1200/jco.2008.17.4110
4. Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Sachivko N. V. Lymphoma staging system: historical aspects and current state. *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological Journal], 2014, vol. 8, no. 3, pp. 66–72 (in Russian).
5. Averkin Yu. I., Antonenkova Nina N., Antonenkova Nat. N., Artemova N. A., Baranov E. V., Belotserkovskii I. V., Veyalkin I. V., Danilova L. I., Demidchik Yu. E., Ermakov N. B., Zhavrid E. A., Zharkov V. V., Zhukovets A. G., Zhuravlev V. A., Kosenko I. A., Kokhnyuk V. T., Krutilina N. I., Kurchin V. P., Mavrichev A. S., Mavrichev S. A., Mal'kevich V. T.,

Mashevskii A. A., Matylevich O. P., Minailo I. I., Minich A. A., Moiseev P. I., Naumenko L. V., Polyakov S. L., Prokhorova V. I., Putyrskii L. A., Radyuk D. V., Rebeko I. V., Rolevich A. I., Smeyanovich V. A., Sachivko N. V., Slobina E. L., Smolyakova R. M., Trich T. V., Khil'chenko E. I., Shan'ko Yu. G., Shapoval E. V., Shmak A. I. *Algorithms of diagnostics and treatment of malignant new growths. Iss. 2*. Minsk, Professional'nye izdaniya Publ., 2012. 508 p.

6. Kharuzhyk S. A., Leusik E. A. Repeated computed tomography examinations: radiation dose and radiation risk in malignant lymphomas. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation biology. Radioecology], 2014, vol. 54, no. 5, pp. 466–473 (in Russian).

7. Kharuzhyk S. A. Magnetic resonance imaging in medical practice. *Zdravookhranenie* [Health Care], 2016, no. 8, pp. 40–47 (in Russian).

8. Kharuzhyk S. A., Mikhailov A. N. Fundamentals of CT visualization. Pt. 1. Images viewing and quantification. *Radiologiya-Praktika* [Radiology-Practice], 2011, no. 3, pp. 62–75 (in Russian).

9. Kharuzhyk S. A. Can whole body magnetic resonance imaging replace X-ray computed tomography, bone scan and biopsy in the diagnosis of bone marrow involvement in patients with lymphoma? Comparison of their diagnostic and economic effectiveness. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 59–70 (in Russian).

10. Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A. Optimization of magnetic resonance tomographic criteria of bone marrow involvement in lymphomas. *Ukrains'kii radiologichnii zhurnal* [Ukrainian Journal of Radiology], 2017, vol. 25, no. 1, pp. 5–12 (in Russian).

11. Padhani A. R., Liu G., Koh D. M., Chenevert T. L., Thoeny H. C., Takahara T., Dzik-Jurasz A., Ross B. D., Van Cauteren M., Collins D., Hammoud D. A., Rustin G. J., Taouli B., Choyke P. L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 102–125. DOI: 10.1593/neo.81328

12. Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Karman A. V., Shimanets S. V., Yatskov N. N. Investigation of intra- and inter-observer reproducibility of the apparent diffusion coefficient in lymphomas. *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological Journal], 2016, vol. 10, no. 3, pp. 77–85 (in Russian).

13. Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Sachivko N. V., Portasova N. P., Karman E. I., Karman A. V. Possibilities of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared to X-ray computed tomography in staging lymphoma. *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological Journal], 2015, vol. 9, no. 1, pp. 43–48 (in Russian).

14. 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. *Meditsinskaya vizualizatsiya* [Medical Visualization], 2017, vol. 21, no. 5, pp. 66–81 (in Russian).

15. Kharuzhyk S. A., Mikhailov A. N. Fundamentals of CT visualization. Pt. 2. Images postprocessing. *Radiologiya-Praktika* [Radiology-Practice], 2011, no. 4, pp. 52–65 (in Russian).

16. Kwee T. C., Vermoolen M. A., Akkerman E. A., Kersten M. J., Fijnheer R., Ludwig I., Beek F. J., van Leeuwen M. S., Bierings M. B., Bruin M. C., Zsiros J., Quarles van Ufford H. M., de Klerk J. M., Adam J., Stoker J., Uiterwaal C. S., Nievelstein R. A. 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, no. 1, pp. 26–36. DOI: 10.1002/jmri.24356

17. Klenk C., Gawande R., Uslu L., Khurana A., Qiu D., Quon A., Doing J., Rosenberg J., Luna-Fineman S., Moseley M., Daldrop-Link H. E. Ionising radiation-free whole-body MRI versus (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT scans for children and young adults with cancer: a prospective, non-randomised, single-centre study. *Lancet Oncology*, 2014, vol. 15, no. 3, pp. 275–285. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70021-x

18. 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, no. 3, pp. 728–738.

19. 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. *European Radiology*, 2013, vol. 23, no. 8, pp. 2271–2278. DOI: 10.1007/s00330-013-2835-9

20. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, vol. 32, no. 27, pp. 3059–3068. DOI: 10.1200/jco.2013.54.8800

21. Crewson P. E. Reader agreement studies. *American Journal of Roentgenology*, 2005, vol. 184, no. 5, pp. 1391–1397. DOI: 10.2214/ajr.184.5.01841391

22. Shanbhag S., Ambinder R. F. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2017, vol. 68, no. 2, pp. 116–132. DOI: 10.3322/caac.21438

23. Surveillance, epidemiology, and end results program. cancer stat facts: Non-Hodgkin lymphoma. *National Cancer Institute*. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (accessed 5 February 2018).

24. Nievelstein R. A., Quarles van Ufford H. M., Kwee T. C., Bierings M. B., Ludwig I., Beek F. J., de Klerk J. M., Mali W. P., de Bruin P. W., Geleijns J. Radiation exposure and mortality risk from CT and PET imaging of patients with malignant lymphoma. *European Radiology*, 2012, vol. 22, no. 9, pp. 1946–1954. DOI: 10.1007/s00330-012-2447-9

25. Balbo-Mussetto A., Cirillo S., Bruna R., Gueli A., Saviolo C., Petracchini M., Fornari A., Lario C. V., Gottardi D., De Crescenzo A., Tarella C. Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging: a valuable alternative to contrast-enhanced CT for initial staging of aggressive lymphoma. *Clinical Radiology*, 2016, vol. 71, no. 3, pp. 271–279. DOI: 10.1016/j.crad.2015.11.018

26. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma (version 1.2018). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (accessed 5 February 2018).

27. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S., Salles G., Vitolo U., Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, suppl. 5, pp. v83–v90. DOI: 10.1093/annonc/mdx020

28. Abdurakhmanov D. T., Abuzarova G. R., Al'-Radi L. S., Babicheva L. G., Baikov V. V., Baryakh E. A., Belousova I. E., Byalik T. E., Vinogradova Yu. N., Vorob'ev V. I., Votyakova O. M., Gorenkova L. G., Demina E. A., Zheludkova O. G., Zaritskii A. Yu., Il'in N. V., Kaplanov K. D., Kovrigina A. M., Konstantinova T. S., Kravchenko S. K., Krivolapov Yu. A., Kuz'min A. A., Lopatkina T. N., Lugovskaya S. A., Matsionis A. E., Mendeleva L. P., Mikhailova N. B., Mukhortova O. V., Myakova N. V., Nikitin E. A., Osmanov E. A., Poddubnaya I. V., Popova M. O., Pospelova T. I., Ptushkin V. V., Roitman E. V., Samoilova O. S., Samochatova E. V., Snegovoi A. V., Sotnikov V. M., Stadnik E. A., Stefanov D. N., Trofimova O. P., Tumyan G. S., Shmakov R. G., Yurin O. G. *Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases*. Moscow, Tipografiya OOO "Buki Vedi" Publ., 2016. 324 p. (in Russian).

29. Adams H. J., Kwee T. C., Vermoolen M. A., Ludwig I., Bierings M. B., Nievelstein R. A. Whole-body MRI vs. CT for staging lymphoma: patient experience. *European Journal of Radiology*, 2014, vol. 83, no. 1, pp. 163–166. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.10.008

30. Kwee T. C., van Ufford H. M., Beek F. J., Takahara T., Uiterwaal C. S., Bierings M. B., Ludwig I., Fijnheer R., Nievelstein R. A. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for the initial staging of malignant lymphoma: comparison to computed tomography. *Investigative Radiology*, 2009, vol. 44, no. 10, pp. 683–690. DOI: 10.1097/rli.0b013e3181afbb36

31. Kharuzhyk S., Zhavrid E., Sakovich R. Comparison of whole-body diffusion-weighted MRI and PET/CT in staging lymphoma. *The 73rd Korean Congress of Radiology: Abstract Book*. Seoul (Korea), 2017, p. 441.

Информация об авторах

Хоружик Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, доцент, врач МРТ. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, Минский р-н, агр. Лесной, Республика Беларусь). E-mail: skharuzhyk@nld.by.

Жаврид Эдвард Антонович – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, профессор. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, Минский р-н, агр. Лесной, Республика Беларусь). E-mail: e.zhavrid@gmail.com.

Сачивко Нина Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, Минский р-н, агр. Лесной, Республика Беларусь). E-mail: nsachivko@tut.by.

Information about the authors

Sergei A. Kharuzhyk – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, doctor of MRI. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Minsk region, Lesnoy, Republic of Belarus). E-mail: skharuzhyk@nld.by.

Edvard A. Zhavrid – D. Sc. (Med.), Chief researcher, Professor. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Minsk region, Lesnoy, Republic of Belarus). E-mail: e.zhavrid@gmail.com.

Nina V. Sachivko – Ph. D. (Med.), Leading researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Minsk region, Lesnoy, Republic of Belarus). nsachivko@tut.by.