

Позитронно-эмиссионная томография в практике клинициста

ОБЗОР

Бойко Д.В.

*клинический ординатор кафедры госпитальной терапии №2
Челябинской Государственной Медицинской академии*

Определение

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – это трехмерный визуализирующий лучевой метод исследования, основанный на способности радиоактивного изотопа накапливаться в тканях, обладающих высокой метаболической активностью [1].

Физические основы метода

Наиболее часто используемым изотопом является 2-дезоксид-2-[фтор-18]-фторо-D-глюкоза (18-ФДГ), аналог глюкозы, в котором гидроксильная группа замещена фтором-18. Период полураспада фтора-18 равен 110 минутам, что значительно больше, нежели у других изотопов, используемых при ПЭТ. Так же могут использоваться изотопы: кислород-15 (период полураспада 2 минуты), азот-13 (период полураспада 10 минут) и углерод-11 (период полураспада 20 минут).

Изотопы для ПЭТ производятся в специальных ускорителях элементарных частиц – циклотронах. Получить изотоп для ПЭТ в простом ядерном реакторе невозможно, поскольку радиоактивная молекула инкорпорируется в биологическую молекулу (в глюкозу, например) для того, чтобы нормально участвовать в физиологических или патологических процессах организма, что невозможно воспроизвести в реакторе. Из-за избытка протонов в ядре, во время радиоактивного распада эти изотопы излучают позитроны (положительно заряженные электроны), являющиеся формой антиматерии. Позитроны быстро соединяются с электронами, и их масса переходит в энергию. При каждом таком событии (соединение позитрона и электрона) масса переходит в энергию в виде 2 мощных гамма-лучей или фотонов аннигиляции с энергией 511 кэВ, которые распространяются на 180° друг от друга. Современные ПЭТ-системы способны мгновенно распознавать такие пары фотонов аннигиляции, что и легло в основу концепции т.н. «электрического фазирования» [2].

История вопроса и механизм методики

ПЭТ как метод исследования стала доступна около 20 лет назад – и только сейчас она начинает занимать достойное место среди методов исследования в клинике. Первоначально ПЭТ применялась для диагностики патологии головного мозга и сердца, т.е. тех локализаций, где были доступны более дешевые методы исследования (рутинное радиоизотопное исследование или УЗИ), где была возможна постановка диагноза клинически (например, при заболеваниях головного мозга) без получения данных о метаболизме в пораженном органе.

В 1990-х годах многие клиницисты стали достойно оценивать ПЭТ как метод, позволяющий поставить диагноз, определить стадию и оценить рецидив при многих злокачественных опухолях из-за высокой тропности изотопа 18-ФДГ к злокачественным клеткам с высокой метаболической активностью. Захват 18-ФДГ происходит по тому же механизму, что и захват обычной глюкозы,

однако захват 18-ФДГ останавливается на этапе фосфорилирования аэробного гликолиза, изотоп соединяется с остатком фосфорной кислоты и остается в клетке. Это и обеспечивает получение снимков в течение 30-60 минут после инъекции, когда происходит фармакокинетическое распределение препарата по организму.

С конца 1990-х годов ПЭТ стала методикой, которая зарекомендовала себя, что стимулировало быстрый рост популярности и увеличение числа специалистов по ПЭТ среди радиологов, широкое одобрение методики, в особенности среди онкологов. Появлению рутинной ПЭТ способствовала доступность изотопа 18-ФДГ, чей период полураспада равен 110 минутам, таким образом, изотоп мог быть доставлен в любую клинику на расстояние 100 миль от любого крупного города США [3]. На Ежегодном Симпозиуме Радиологов в Скоттсдейле в 2002 году была обсуждена настоящая и будущая роль ПЭТ с точки зрения методологии, технического обеспечения и клинической эффективности при многих заболеваниях [4].

Подготовка пациента к исследованию

Необходим голод в течение 4 часов (или несколько больше). В этот период пациент может употреблять только воду или некалорийные напитки для обеспечения гидратации и увеличения диуреза. Необходимо исследовать уровень глюкозы крови – он не должен превышать 13 ммоль/л. Высокие уровни глюкозы крови могут снизить захват 18-ФДГ клетками опухоли и ухудшить качество исследования, поэтому следует подумать о повторном проведении исследования, если уровень глюкозы выше 20 ммоль/л [5]. Высокие уровни инсулина вследствие недавнего употребления углеводистой пищи, либо после его экзогенного введения, могут привести к значительному захвату изотопа мышечной тканью, что ухудшает качество исследования (рисунок 1).



Рисунок 1. Попытка нормализовать уровень глюкозы крови путем инъекции инсулина у пациента с инсулинопотребным сахарным диабетом привела к генерализованному захвату 18-ФДГ мышечной тканью.

Пациенту следует избегать повышенной физической нагрузки за день до исследования, а после инъекции ФДГ следует расслабиться, прекратить разговаривать, жевать, необходимо избегать гипервентиляции – для того, чтобы минимизировать физиологический захват 18-ФДГ мышечной тканью. В особенности это касается пациентов с опухолями головы и шеи (необходимо свести к минимуму захват изотопа гортанными и жевательными мышцами). Некоторые авторы рекомендуют использовать бензодиазепины для релаксации мышц [6]. Применение мочегонных и/или катетеризация мочевого пузыря для уменьшения кумуляции изотопа в моче зависит от клинической ситуации и решения врача.

В настоящее время в литературе не сообщается о серьезных побочных эффектах после внутривенного введения 18-ФДГ. После введения изотопа пациент обычно ждет 50-60 минут для более равномерного его распределения в организме, а затем (перед выполнением снимков) мочится для уменьшения кумуляции и повышенной активности изотопа в мочевом пузыре. И, хотя возможно сделать снимок всего тела за 1 сессию, правильным считается снимок от основания черепа до середины бедра. Рутинное исследование головного мозга не проводится в большинстве центров, поскольку 18-ФДГ относительно нечувствителен к церебральным метастазам, особенно при их небольших размерах [7]. Нижние конечности снимаются тех случаях, когда есть подозрение на их поражение специфическим процессом [8]. Общее время сканирования зависит от площади изучаемой поверхности, протокола исследования и используемого оборудования. В обычных случаях исследование занимает 1 час (при сканировании от основания черепа до середины бедра) стандартным ПЭТ-сканером. С недавним введением в практику мерцающего кристалла ускорения LSO и ПЭТ/КТ общее время сканирования снизилось до 30 минут и менее.

Важные анамнестические данные, которые следует выяснить до исследования

Таблица 1 демонстрирует важные данные анамнеза, о которых следует помнить врачу, либо которые необходимо узнать у больного для оптимального ведения пациента и интерпретации данных ПЭТ.

Подтвержденная или заподозренная беременность, лактация	Прекратить лактацию на 6 часов после введения 18-ФДГ, проанализировать соотношение риск-эффективность ПЭТ при беременности
Ранний послеоперационный период/ состояние после открытой биопсии	Ожидать повышенного захвата изотопа в месте проведения операции; желательно исследование проводить через 4 недели минимум после операции [9]
Недавняя химиотерапия	Возможен измененный захват 18-ФДГ опухолью, возможны реактивные изменения (костный мозг, тимус); желательно проводить ПЭТ через несколько недель после химиотерапии или сразу перед следующим курсом химиотерапии
Недавняя лучевая терапия	Возможны постлучевые воспалительные изменения, желательно обеспечить 3-месячный перерыв между лучевой терапией и ПЭТ [9]
Применение колониестимулирующих факторов (например, Г-КСФ)	Может быть повышена активность костного мозга; желательно сделать перерыв на несколько недель после последнего назначения Г-КСФ для оптимальной оценки костного мозга
Воспалительные процессы (инфекции, абсцессы, саркоидоз)	Хорошо известные случаи ложноположительных результатов ПЭТ; необходима осторожность при трактовке результатов в таких случаях
Другие значимые характеристики (клаустрофобия, трудности с положением лежа у пациента)	Возможно, потребуется вмешательство или изменение протокола сканирования

Визуализация, нормальное распределение изотопа и артефакты при сканировании

Ослабление излучения изотопа является большой проблемой ПЭТ, поскольку совокупность путей движения обоих фотонов с энергией 511 кэВ должна по определению «покрывать» всю ширину тела пациента. Однако эта проблема неплохо решается с помощью коррекционных алгоритмов – программ, которые встраиваются в протокол сканирования. С появлением систем ПЭТ/КТ, вероятно, появятся еще более отработанные коррекционные алгоритмы. Артефакты при ПЭТ возникают из-за того, что тело человека представляет собой не сферу, а эллипс, поэтому возможны погрешности. Артефакты могут быть обусловлены следующим:

1. Движением пациента во время исследования
2. Контаминацией из места инъекции
3. Предшествующим радионуклидным исследованием (незадолго до ПЭТ)
4. Ослаблением излучения и геометрическими искривлениями
5. Помехами и погрешностями (плохо отработанная статистическая методика исследования)
6. Мышечные артефакты распределения 18-ФДГ

У некоторых больных, которые находятся в состоянии стресса или нервничают во время исследования, возможен аномальный захват 18-ФДГ мышечной тканью. Обычной локализацией такого захвата являются группы мышц шеи, плечевого пояса и верхних конечностей. Артефакты, обусловленные движением пациента, контаминацией из места инъекции, предшествующими радионуклидными исследованиями, могут быть сведены к минимуму путем простых методик (например, обертывание пациента, обучение пациента перед исследованием, уход). Доктор Barry Siegel из Mallinckrodt Institute of Radiology, г. Сент-Луис, США заметил, что артефакты, обусловленные геометрическими искажениями, статистическими погрешностями и ослаблением излучения, могут быть несколько уменьшены путем множественных повторяющихся реконструкций изображения (в противоположность старым методам восстановления снимков по их проекциям), в результате чего данные могут быть лучше «подогнаны» к индивидуальным характеристикам пациента [4].

Нормальный захват 18-ФДГ в значительной степени происходит в головном мозге и мочевом пузыре и, в меньшей степени, в печени, костном мозге и почках. Захват изотопа миокардом может быть неоднородным, что зависит от телосложения пациента и сопутствующей коронарной патологии. Для снижения захвата изотопа миокардом пациенту необходимо не есть в течение ночи перед утренним исследованием, либо съесть только легкий завтрак, если исследование назначено на вторую половину дня. Доктор Mark W. Groch из Northwestern University USA доказал, что необходим мониторинг уровня глюкозы крови перед введением 18-ФДГ, целевой уровень – 15 ммоль/л [3]. Пациенты с уровнем глюкозы более 20 ммоль/л не исследуются, а те, которые имеют уровень глюкозы в пределах 15-20 ммоль/л, подвергаются исследованию только после консультации со специалистами.

Показания и противопоказания к ПЭТ

В основном ПЭТ применяется для диагностики и дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей. Главными показаниями для проведения ПЭТ в онкологии являются:

1. Диагностика впервые возникших опухолей, в том числе дифференциация доброкачественных опухолей от злокачественных.
2. Определение стадии заболевания, включая выявление отдаленных метастазов.
3. Оценка эффективности лечения.
4. Оценка рецидива заболевания.

Однако эти показания для проведения ПЭТ не подходят для всех видов опухолей. В типичных случаях ПЭТ способна выявить очаги поражения размером не менее 7 мм, в редких случаях – 3-4 мм (если ткань очага интенсивно поглощает изотоп). Стандартные уровни поглощения изотопа (SUVs – отношение захвата опухолью изотопа к введенной активности) помогают в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей, SUVs при злокачественных опухолях >2,5. Показано, что ПЭТ способна изменять курс лечения при онкологических заболеваниях и избегать ненужных хирургических вмешательств у значительного числа больных. И хотя применение ПЭТ для оценки состояния головного мозга развивается медленно, выглядит обещающей методика дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера от другой патологии головного мозга при помощи ПЭТ. Доктор David Silverman из UCLA Medical Center, Los Angeles, USA показал, что стандарты клинической диагностики болезни Альцгеймера базируются на устаревшем делении деменций на «излечимые» и «неизлечимые». Тем не менее, некоторые публикации сообщают, что ПЭТ способна поставить диагноз болезни Альцгеймера за 3 года до начала проявления клинических симптомов [4].

ПЭТ способна четко выявить очаги некроза в миокарде – как самостоятельно, так и в сочетании со сцинтиграфией миокарда. По снимкам можно отличить живой миокард, гибернированный миокард и некроз миокарда.

Показания к применению ПЭТ в онкологии можно представить следующим образом:

Онкологическое заболевание	Применение ПЭТ
Солидарные узлы в ткани легкого	Дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований
Немелкоклеточный рак легкого	Постановка диагноза, определение стадии, рестадирирование
Колоректальный рак	Постановка диагноза, определение стадии, рестадирирование
Лимфома	Постановка диагноза, определение стадии, рестадирирование
Рак пищевода	Постановка диагноза, определение стадии, рестадирирование
Меланома*	Постановка диагноза, определение стадии, рестадирирование
Опухоли головы и шеи**	Постановка диагноза, определение стадии, рестадирирование
Рак молочной железы***	Первичная постановка диагноза у больных с отдаленными метастазами Рестадирирование у больных с местными рецидивами или отдаленными метастазами Мониторинг ответа на лечение у больных с далеко зашедшей стадией болезни, с отдаленными метастазами, когда планируется смена терапии
Рак щитовидной железы	Рестадирирование рецидивирующего или остаточного рака щитовидной железы фолликулярного происхождения после тиреоэктомии и лечения радиоактивным йодом, повышенном уровне тиреоглобулина > 10 нг/мл и отрицательном результате сканирования с йодом-131

Примечание:

1. *Исследование регионарных лимфоузлов сюда не относится.
2. **Злокачественные опухоли ЦНС не включены.
3. ***Диагностика первичного очага опухоли и исследование подмышечных лимфоузлов сюда не включены.

Адаптировано из статьи Kostakoglu et al [10] и Департамента здоровья человека США [13-15].

Противопоказания к проведению ПЭТ:

1. Сахарный диабет (суб- и декомпенсированный)
2. Острые инфекционные заболевания и обострения хронических воспалительных процессов.

ПЭТ в диагностике неходжкинских лимфом и лимфогранулематоза

В США и странах Западной Европы лимфомы являются наиболее часто встречающимися злокачественными опухолями системы крови. В 2004 году в США ожидалось 62250 новых случаев лимфомы и 20730 случаев смерти от этого заболевания [11]. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) являются системными заболеваниями и хирургические методы лечения здесь играют небольшую роль. НХЛ представляют собой очень разнородную группу болезней, и частота встречаемости НХЛ значительно возросла за последние десятилетия. НХЛ встречаются в 5 раз чаще, чем лимфогранулематоз (ЛГР), а смертность от НХЛ в 10 раз выше, чем от ЛГР [11]. Программа лечения обязательно учитывает стадию и степень дифференцировки НХЛ. Главным видом лечения НХЛ является химиотерапия. Особый упор делается на лечение агрессивных форм НХЛ (промежуточной и высокой степени дифференцировки). 5-летняя выживаемость составляет 60% для быстро прогрессирующих НХЛ [12]. Низкодифференцированные НХЛ, за исключением редких локализаций этих лимфом, являются некурабельными заболеваниями, и целью лечения является купирование симптомов и продление ремиссии.

ЛГР обычно поражает смежные группы лимфоузлов. Экстранодальное поражение при ЛГР развивается реже, чем при НХЛ. Стратегии лечения всегда зависят от стадии. ЛГР ранних стадий (стадия I и II) в сочетании с благоприятными факторами прогноза может быть лечен только местной лучевой терапией. ЛГР ранних стадий + неблагоприятные факторы прогноза или ЛГР запущенных стадий (стадия III и IV) лечится с применением химиотерапии и/или консолидирующей лучевой терапии. Рецидивы заболевания могут быть лечены с использованием «терапии отчаяния» и/или трансплантацией стволовых клеток. В целом, прогноз благоприятен при ранних стадиях ЛГР (10-летняя выживаемость 80-85%) и значительно хуже при запущенных стадиях (10-летняя выживаемость при IV стадии – 40%) [12].

ПЭТ высокочувствительна для диагностики классического ЛГР, агрессивных НХЛ и низкодифференцированных фолликулярных НХЛ [16]. ПЭТ дает менее достоверные результаты при диагностике вялотекущих форм НХЛ: МАЛТ-лимфомы и лимфомы из малых лимфоцитов [16]. ПЭТ редко используется для верификации диагноза лимфомы, так как большинство подозрительных новообразований подвергается биопсии с последующим морфологическим исследованием, что является стандартом диагностики. В некоторых случаях ПЭТ может применяться для выбора наиболее информативного участка опухоли для биопсии. ПЭТ является перспективным исследованием в отношении дифференциальной диагностики первичных лимфом ЦНС (обычно высокодифференцированных НХЛ с повышенным захватом 18-ФДГ в сравнении с серым веществом головного мозга) и церебрального токсоплазмоза (обычно не захватывает 18-ФДГ) у больных СПИДом [17].

В литературе недостаточно данных в отношении роли ПЭТ в стадировании нелеченных лимфом. КТ остается стандартным визуализирующим исследованием в первичной диагностике лимфом. ПЭТ лишь дополняет КТ в этом случае и не конкурирует с ним. ПЭТ компенсирует некоторые недостатки КТ: в частности, обнаружение лимфомы в лимфоузлах нормальных размеров, а также оценка состояния костного мозга, печени и селезенки. При исследовании пораженных лимфоузлов диагностическая точность ПЭТ эквивалентна или превышает таковую у КТ [10]. Общая чувствительность ПЭТ превышает таковую у КТ на 15%, а специфичность их примерно одинакова [18]. ПЭТ является многообещающей методикой в оценке поражения костного мозга и превосходит в этом отношении КТ [19], сканирование с галлием [20] и сканирование костей [21]. Было показано, что ПЭТ эквивалентна по достоверности биопсии костного мозга [19] и в особенности подходит при

опухолях некоторых локализаций (которые далеко расположены от задневерхних гребней подвздошных костей – типичных мест отбора материала для гистологического исследования). ПЭТ превосходит КТ и сканирование с галлием в определении поражения селезенки лимфомой [10, 22]. После рестадирования по данным ПЭТ лечебная тактика меняется не всегда. В целом, после ПЭТ-рестадирования стадия изменяется у 10-40% больных, а изменения в лечении происходят только у половины из них [18]. Общее сканирование организма ПЭТ без дополнительной лучевой нагрузки с улучшенной диагностической точностью (в сравнении с другими методами) до начала лечения, обеспечивает врача базисными данными о метаболизме ПЭТ-позитивного новообразования, что в особенности полезно для дальнейшей тактики ведения больного.

ПЭТ дает важную информацию о жизнеспособности опухоли, помогая отличить рубцовую ткань/некроз опухоли от активной остаточной лимфомы после завершения курса лечения (Рисунок 2). Для остаточных образований после химиотерапии ПЭТ имеет высокую отрицательную прогностическую ценность с 1-летней беспрогрессивной выживаемостью 86-100%.

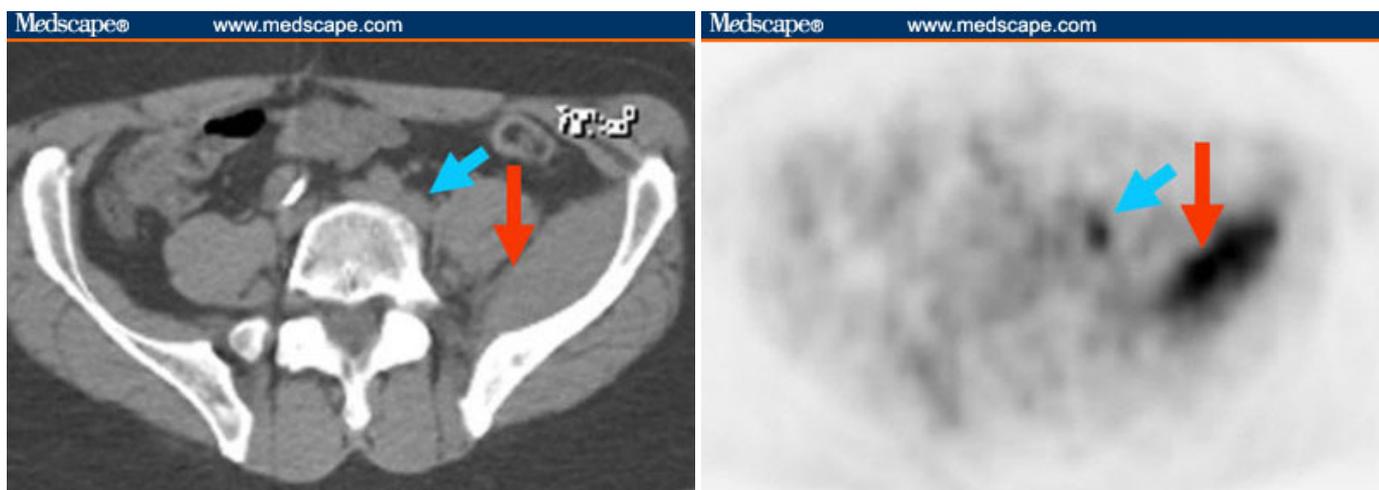


Рисунок 2. Рестадирование НХЛ. 61-летний мужчина с длительно текущей низкодифференцированной фолликулярной НХЛ. Диагноз был выставлен 7 лет назад. Он подвергся лучевой терапии на спинной мозг, а затем дважды проводилось лечение моноклональными антителами, меченными радиоактивным изотопом (по поводу трансформации). Последний курс лечения проводился 18 месяцев назад. Последнее КТ-исследование показало наличие мягкотканого образования в левой половине тазовой полости. (а) Осевое КТ-исследование показало мягкотканое образование в левой подвздошной мышце (красная стрелка) и умеренно увеличенный лимфоузел в левой общей подвздошной цепочке лимфоузлов (голубая стрелка). Имеется протяженный склероз в левой подвздошной области, который не меняется на последующих КТ-снимках. (b) Осевая ФДГ-ПЭТ, проведенная на том же уровне, показывает умеренно повышенный захват 18-ФДГ большой опухолью в левой половине таза (красная стрелка) и в умеренно увеличенном тазовом лимфоузле слева (голубая стрелка). Рецидив лимфомы был подтвержден гистологически, и пациенту провели лучевое лечение на левую половину тазовой полости.

Пациенты с остаточными опухолями по ПЭТ имеют гораздо более плохой прогноз – 1-летняя беспрогрессивная выживаемость 0-40% [23]. Поскольку захват изотопа при ПЭТ не является патогномоничным только для опухолей, разумно подтвердить лимфоматозный процесс биопсией с гистологическим исследованием, перед тем как назначить агрессивную полихимиотерапию. Использование КТ/ПЭТ совместно улучшает уверенность в определении локализации и характера опухоли. Это очень ценно в определении места для биопсии опухоли, особенно в тех случаях, когда подозревается трансформация из низкодифференцированной лимфомы (где захват 18-ФДГ колеблется от низкого до среднего) в высокодифференцированную лимфому (где более значительный захват 18-ФДГ ожидается в некоторых локализациях опухоли) [24].

Значительный интерес представляет использование ПЭТ для оценки ответа на терапию. Накапливаются сведения о том, что положительный результат промежуточной ПЭТ (после 1-4

курсов химиотерапии) имеет высокую прогностическую ценность в отношении последующего рецидива болезни [25, 26]. Аналогично в отношении пациентов, не ответивших на первоначальную химиотерапию, либо в отношении химиочувствительных больных, у которых развился рецидив. У них положительная ПЭТ после «терапии отчаяния» до начала высокодозной химиотерапии с пересадкой стволовых клеток имеет высокую прогностическую ценность в отношении рецидивирования заболевания [27]. Однако отрицательный результат ПЭТ в ранний период химиотерапии или после «терапии отчаяния», проведенной перед пересадкой стволовых клеток, коррелирует с кратковременной беспрогрессивной выживаемостью [25-27] (рисунок 3).

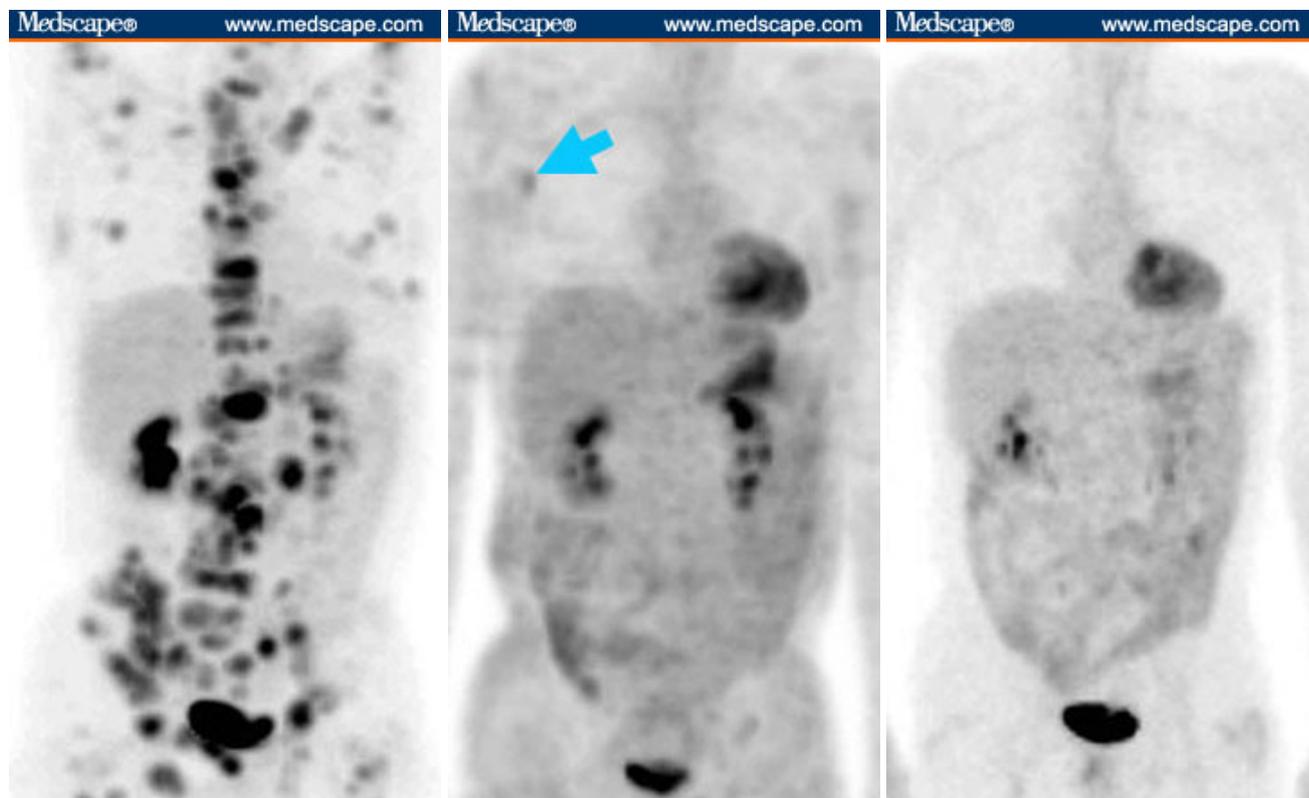


Рисунок 3. Рестадирирование и мониторинг ответа на лечение. 44-летний мужчина с леченной НХЛ промежуточной степени дифференцировки IV стадии. Он перенес ЛГР 6 лет назад. Сопутствующее заболевание – общая переменная иммунная недостаточность. Общие симптомы развивались постепенно, за несколько месяцев. Последующее КТ показало распространенную, но стабильную лимфоаденопатию по обе стороны диафрагмы. (а) Передняя проекция первичной ПЭТ: распространенный, преимущественно костный ПЭТ-положительный процесс. Биопсия костного мозга из правой подвздошной кости, основанная на данных ПЭТ, обнаружила рецидив ЛГР. (б) Передняя проекция последующей ПЭТ: через 3 недели после 2 курсов индукции (подготовка к аллогенной трансплантации костного мозга) показала почти полную ремиссию, за исключением участка с умеренным поглощением изотопа в правой подмышечной области (голубая стрелка). (с) ПЭТ через 3 месяца после аллогенной трансплантации костного мозга показала отсутствие активного заболевания. Пациент умер от болезни «трансплантат-против-хозяина», но у него не было остаточной лимфомы.

Сравнение ПЭТ и сцинтиграфии с галлием: в литературе имеется небольшое количество исследований, прямо сравнивающих ПЭТ и сцинтиграфию с галлием-67. Хотя 18-ФДГ и галлий-67 – маркеры жизнеспособности опухоли, все же ФДГ-ПЭТ имеет преимущества, но ее использование ограничивается высокой стоимостью и отсутствием аппаратуры. Где возможно, вместо сцинтиграфии с галлием используется ПЭТ в оценке лимфомы. ПЭТ избавлена от всех недостатков сцинтиграфии с галлием. В противоположность сцинтиграфии, ПЭТ – процедура однодневная (сцинтиграфия с галлием проходит за 2-7 дней), имеет более высокое разрешение [28] и меньшую лучевую нагрузку (10 мЗв против 44 мЗв при сцинтиграфии с галлием) [29]. ПЭТ обнаруживает значительно большее число нодальных и экстранодальных очагов поражения, чем сцинтиграфия [30]. Особенно полезна ПЭТ при длительном наблюдении за больными, у которых очаги лимфомы не накапливают галлий (рисунок 4) [30]. ПЭТ помогает исключить опухоли при повышенном

накоплении галлия в очагах после облучения средостения. 18-ФДГ и галлий-67 способны накапливаться в гиперплазированной ткани тимуса (после химиотерапии) и в активированном колониестимулирующими факторами (особенно Г-КСФ) костном мозге.

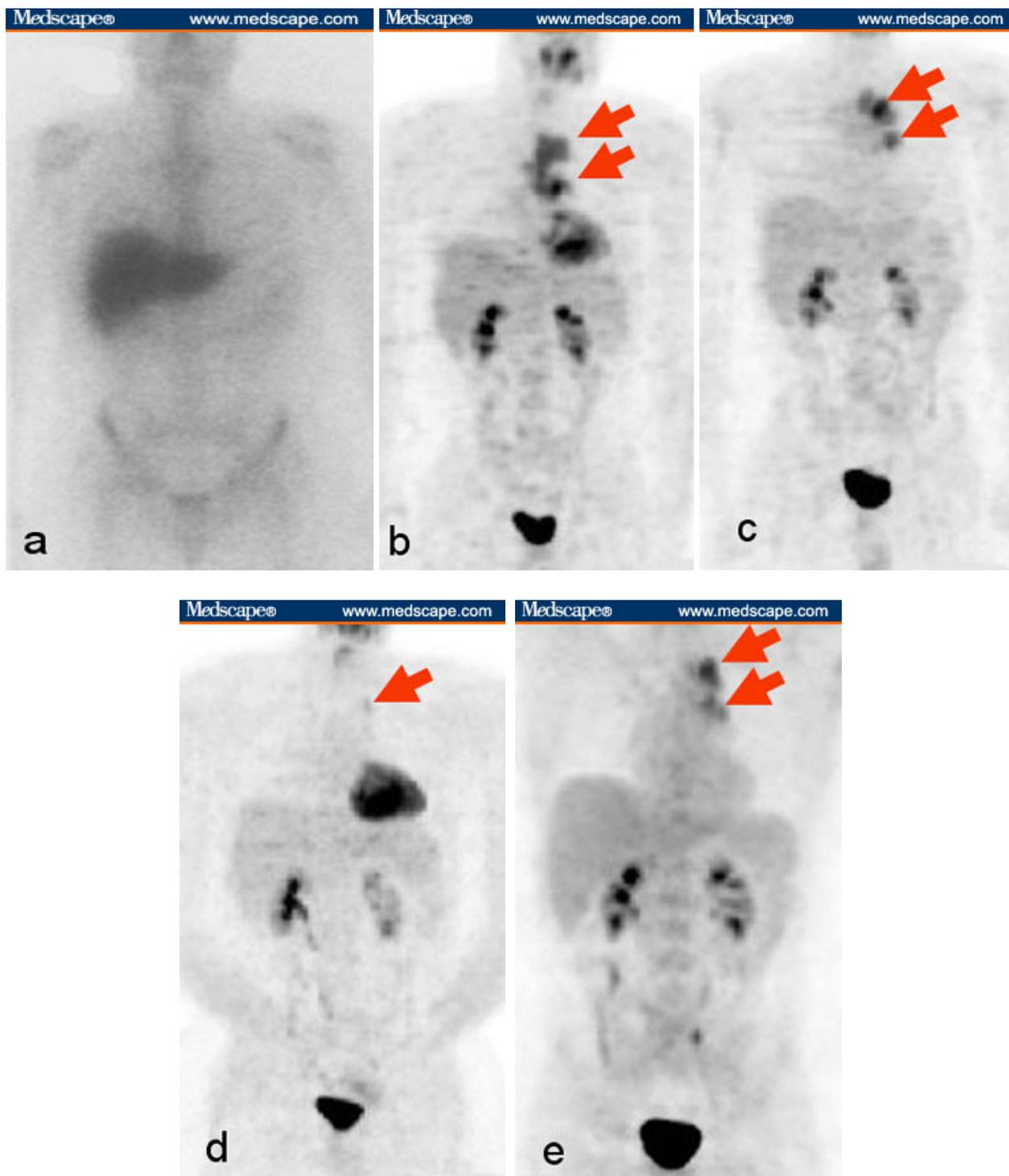


Рисунок 4. Использование ПЭТ для мониторинга ответа на лечение и последующего наблюдения за больным с лимфомой Ходжкина, не accumulating изотоп галлия-67. 26-летний мужчина с остаточными массами опухоли в средостении через 1 год после химиотерапии и лучевой терапии по поводу лимфогранулематоза (нодулярный склероз, II стадия). (а) Сцинтиграмма всего организма с галлием показала лишь незначительное накопление изотопа в средостении. (b) Томограмма ПЭТ в прямой проекции 6 недель спустя показывает мощный захват 18-ФДГ в средостении и в воротах левого легкого (красные стрелки), что свидетельствует о рецидиве ЛГР. (с) ПЭТ через 5 недель после индукционной химиотерапии, проводимой перед аутологичной пересадкой костного мозга, показала значительную массу опухоли (показано стрелками), что свидетельствует о высоком риске рецидива. (d) ПЭТ через 6 месяцев после аутологичной пересадки костного мозга показала небольшой очаг повышенного захвата 18-ФДГ в паратрахеальных лимфоузлах слева (красная стрелка), что наводит на мысль о возможном раннем рецидиве ЛГР. (е) Год спустя после аутологичной пересадки костного мозга ПЭТ показала явный рецидив ЛГР в левой половине средостения (красные стрелки).

ПЭТ и интенсификация химиотерапии лимфом и ЛГР

До сих пор неизвестно, необходимо ли интенсифицировать лечение, основываясь на результатах ПЭТ. Все современные рекомендации по лечению базируются на стандартных методах исследования. В некоторых случаях, особенно при ранней диагностике ЛГР, необходимо уменьшить долю долговременных побочных реакций, чем занимается проходящее сейчас исследование. Однако некоторые публикации сообщают, что, основываясь на данных ПЭТ, врачи назначают более агрессивное лечение. Они оправдывают рутинное использование ПЭТ ее значительным влиянием на терапию. Но является ли это убедительным подходом в доказательной медицине? Действительно ли нужно интенсифицировать режим химиотерапии, когда ПЭТ показывает более запущенную стадию болезни? Очаги опухоли, определенные по ПЭТ, но не выявленные стандартными методами, достаточно малы. В одной публикации доказывалось, что многие пациенты перелечены. В этой статье Hutchings и соавторы пишут о значительном улучшении первичной диагностики опухолей с использованием ПЭТ и ПЭТ/КТ [31]. Они подтвердили факт, выдвинутый в предыдущих исследованиях, что ПЭТ/КТ имеет преимущества перед ПЭТ [32, 33]. Более важно, что если предварительный клинический диагноз был неточным, и более запущенная стадия заболевания была определена только по ПЭТ, – это могло привести к ненужной интенсификации лечения. Из 10 больных, которым была выставлена более запущенная стадия заболевания по ПЭТ, и они подлежали интенсификации терапии, только один больной дал прогрессирование заболевания после наблюдения в среднем 24 месяца.

Данная проблема менее актуальна для определения зоны облучения, основанного на ПЭТ, если лучевая терапия пораженных зон входит в часть лечения. Теоретически существует риск перелеченности небольших зон поражения, однако это компенсируется тем, что удастся избежать облучения непораженных, но увеличенных лимфоузлов. Конечно, только проспективное рандомизированное исследование реально может ответить на вопрос, улучшает ли выживаемость лучевая терапия, основанная на данных ПЭТ, и меньше ли долговременных побочных эффектов, но видимо, такое исследование вряд ли будет проведено.

ПЭТ и контроль полноты ремиссии

ПЭТ является так же лучшей неинвазивной визуализирующей методикой для оценки раннего ответа на терапию [34]. При проведении ПЭТ после 2-3 курсов химиотерапии можно разделить больных на 2 категории: с и без остаточного захвата изотопа 18-фтордезоксиглюкозы. Однако ПЭТ не является лучшим индикатором ответа на лечение, т.к. некоторые ПЭТ-положительные больные имеют хорошие результаты терапии. Вероятность того, что ПЭТ останется положительной, зависит от чувствительности томографа (наименьшего очага опухоли, который может быть выявлен), биологии опухоли (более быстрый ответ на химиотерапию у агрессивных опухолей), массы опухоли на момент диагностики (уменьшение массы опухоли ниже определяемого уровня происходит позже у больших опухолей), используемых лекарственных препаратов (влияние моноклональных антител, таких, как ритуксимаб, на частоту метаболического ответа, неизвестно), интенсивности химиотерапии (более быстрая регрессия наблюдается при высоких дозах) и интервала между последним днем химиотерапии и ПЭТ (метаболическая активность опухоли транзиторно снижается в ранний период после химиотерапии) [34]. С тех пор, как в 2000 году было опубликовано пилотное исследование в журнале *Haematologica* [35], несколько исследований подтвердили данные в более крупных и гомогенных популяциях больных [36-38]. В самом крупном исследовании (90 больных), выполненном Haioun и соавторами (включая 41% больных, леченных ритуксимабом), вероятность полной ремиссии по окончании лечения составила 58%, если ПЭТ оставалась положительной после 2 курсов химиотерапии, и 83% при отрицательной ПЭТ [37]. Авторы выявили, что прогностическая ценность результатов ПЭТ не зависела от Международного Прогностического Индекса (МПИ), и сделали вывод, что ПЭТ следует использовать в химиотерапии первой линии, чтобы обеспечить менее рискованный подход.

Однако абсолютные различия у 25% больных явно не являются оптимальными. Среди 58% ПЭТ-положительных больных, достигших полной ремиссии, многие, возможно, будут перелечены. Есть несколько причин, почему не стоит менять тактику лечения, основываясь на остаточном захвате 18-ФДГ при промежуточном сканировании у химиочувствительных больных с НХЛ. Во-первых, когда рутинно используется новая комбинация препаратов, следует переопределить время проведения ПЭТ. Следовательно, прогностическая ценность ПЭТ после 2 курсов химиотерапии должна быть подтверждена на группе больных, получающих ритуксимаб. Во-вторых, необходимо подтверждение этих результатов в проспективных многоцентровых исследованиях, в которых несколько радиологов интерпретируют данные ПЭТ при различных технических методиках. Более того, до сих пор неизвестно, может ли прогноз у ПЭТ-положительных больных быть улучшен путем интенсификации лечения после 2 курсов химиотерапии.

Несколько исследований проводились у больных ЛГР [39, 40]. В выпуске журнала (*Haematologica* 2005; 91(4)) Gallamini и соавторы [41] представили самое большое проспективное многоцентровое исследование на сегодняшний день. Они показали, что ПЭТ способна спрогнозировать исход после 2 курсов химиотерапии у 103 из 108 больных (95%) с запущенными стадиями ЛГР. Из этих 108 больных 74 человека имели IIB-IVB стадию, 34 человека – IIA стадию + факторы риска. Рестадирование с применением ПЭТ проводилось после 2 курсов стандартной полихимиотерапии (по программе ABVD) и по окончании лечения: у 104 больных было проведено 6 курсов ABVD, у 4 больных – 6 курсов COPP/EBV/CAP. 57 из 104 больных дополнительно к химиотерапии проводили облучение средостения в дозе 30-36 Гр, поскольку первичная опухоль была более 5 см в диаметре. Средний возраст больных составлял 33 года, соотношение мужчин и женщин 51:57. В результате лечения 88 больных вышли в полную ремиссию, 20 больных дали прогрессирование заболевания в течение лечения или через 6 месяцев после достижения полной ремиссии, у 1 больного развился рецидив. Положительный результат ПЭТ после 2 курсов химиотерапии зарегистрирован у 20 больных: 17 из них дали прогрессирование в течение лечения, у 1 больного – рецидив, 2 больных остались в полной ремиссии. Отрицательный результат ПЭТ после 2 курсов химиотерапии зарегистрирован у 88 больных: 85 из них вышли в полную ремиссию, 3 больных – прогрессирование или ранний рецидив после окончания лечения.

Таким образом, положительная прогностическая ценность ПЭТ составила 90%, отрицательная – 97%, чувствительность метода – 86%, специфичность – 98%, общая точность – 95%. 2-летняя безрецидивная выживаемость при отрицательной ПЭТ после 2 курсов химиотерапии составила 96%, при положительной ПЭТ после 2 курсов химиотерапии – 6%. Если другие группы исследователей способны подтвердить эти отличные результаты, будет необходимой проспективная оценка ранней интенсификации лечения у больных с остаточным захватом 18-ФДГ после 2 курсов химиотерапии. Ранняя оценка ответа у больных с использованием ПЭТ так же может помочь отобрать пациентов с лучшим прогнозом, у которых будут применены менее агрессивные подходы со сниженной долговременной токсичностью. Очень интересное многоцентровое исследование (Chairman Prof JA Radford, Manchester) по изучению ПЭТ на ранних стадиях ЛГР проводится сейчас в Великобритании. Пациенты в полной ремиссии (по данным ПЭТ) после 3 курсов стандартной химиотерапии (ABVD) были рандомизированы перед проведением либо лучевой терапии на пораженные зоны, либо они оставались без дальнейшего лечения. Больные с остаточным захватом изотопа 18-ФДГ не были включены в рандомизацию и получали дальнейшее химио- и лучевое лечение.

Частота ложноотрицательных результатов ПЭТ по окончании химиотерапии представляет собой проблему, поскольку микроскопические очаги болезни не выявляются ПЭТ. Если лучевая терапия (после химиотерапии) на пораженные зоны необходима многим больным для элиминации минимальной остаточной болезни, то можно наблюдать значительное увеличение частоты рецидивов в ветви исследования, где не проводилась лучевая терапия после химиотерапии. Исследование так же покажет, сможет ли ПЭТ выявить группу больных высокого риска, которая может быть излечена путем дополнительных курсов химио- и лучевой терапии. В любом случае

данное исследование ПЭТ нуждается в более четком определении стратегии лечения на ранних стадиях ЛГР, с учетом долговременной токсичности. Оно так же оценит выполнимость начатых больших многоцентровых исследований, которые интегрируют ПЭТ в систему стратификации терапии.

ПЭТ является неинвазивным визуализирующим методом выбора для определения остаточной опухоли после лечения [34]. Zijlstra и соавторы провели метаанализ крупных исследований, проведенных в период до января 2004 года, на предмет заявленной чувствительности и специфичности [42]. В журнале *Haematologica* (2005; 91(4)) они в своей статье представили объединенную чувствительность и специфичность для определения минимальной остаточной болезни при ЛГР, которые составили 84% и 90% соответственно. Для НХЛ объединенная чувствительность и специфичность составили 72% и 100% соответственно. Исходя из клинической ситуации, ПЭТ-положительные больные требуют либо точной биопсии для подтверждения минимальной остаточной болезни, либо дальнейшей «терапии отчаяния» [34].

Однако необходимо помнить, что повышенный захват изотопа 18-ФДГ наблюдается не только в опухолевой ткани. Особенно следует обращать внимание на те случаи, когда патологический захват изотопа 18-ФДГ наблюдается вне первичных очагов поражения, при этом следует исключить инфекции и воспалительные процессы. В целом, во всех случаях показано сопоставление данных ПЭТ с клиническими признаками, другими визуализирующими исследованиями и/или биопсией до начала «терапии отчаяния» [43]. С другой стороны, отрицательный результат ПЭТ не может исключить минимальную остаточную болезнь, что позже может привести к рецидиву. Некоторые исследователи предпочитают комбинировать ПЭТ и обычные методы исследования для определения «статуса» болезни по окончании лечения [44]. Тем не менее, можно обнаружить высокую частоту рецидивов у ПЭТ-отрицательных больных с остаточной опухолью, найденной обычными методами исследования, в сравнении с ПЭТ-отрицательными больными без остаточной опухоли [45]. Однако у большинства больных рецидив происходит вне остаточной опухоли. На момент диагностики у них была обнаружена запущенная стадия заболевания, а первоначальный МПИ свидетельствовал о том, что их следует более тщательно наблюдать из-за высокого риска рецидива. Понятно, что для больших кооперативных групп больных очень сложно определить ответ на лечение, основанный только на данных ПЭТ, из-за ограниченной доступности этого метода в прошлом и недостаточной опытности персонала, работающего с ПЭТ. Таким образом, снижается уверенность в данных этого метода исследования. Тем не менее, клинические исследования будут использовать в основном или исключительно критерии ответа, основанные на данных ПЭТ. В ближайшем будущем такой подход должен быть регламентирован.

ПЭТ в диагностике и лечении рака пищевода

Рак пищевода не относится к самым распространенным опухолям, однако он является потенциально летальным заболеванием. В 2004 году в США ожидалось 14250 новых случаев рака пищевода и около 13330 смертей, обусловленных данным заболеванием [46]. Среди заболевших мужчин в 3 раза больше, чем женщин. Гистологически рак пищевода представлен плоскоклеточным раком и аденокарциномой. Прогноз заболевания зависит от стадии. Довольно часто диагноз рака пищевода выставляется уже на запущенной стадии. Часто встречаются местные и отдаленные рецидивы заболевания. В целом, общая 5-летняя выживаемость составляет только 12% [47]. Полная хирургическая резекция опухоли дает наилучший шанс для выживаемости. В настоящее время все большее распространение получает комбинированная терапия, т.н. неоадьювантное химиолучевое лечение, после которого проводится резекция. Тщательное предоперационное обследование крайне важно как для правильного определения стадии, так и для выбора терапевтического подхода. Лимфоузлы, расположенные рядом с пищеводом, подвергаются хирургической резекции, в то время как отдаленные метастазы

(в печени, легких, надключичных или чревных лимфоузлах, костях) препятствуют радикальному хирургическому лечению [24].

В настоящее время ПЭТ не играет важной роли в диагностике и стадировании рака пищевода. Дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных поражений пищевода сложна, поскольку многие заболевания, например, банальный эзофагит или пищевод Барретта [20], могут демонстрировать повышенный захват 18-ФДГ. Клиницисту следует помнить, что локальные очаги повышенного захвата изотопа в пищеводе, случайно обнаруженные при проведении ПЭТ (по поводу другой патологии), могут указывать на ранние стадии рака пищевода (рисунок 5).

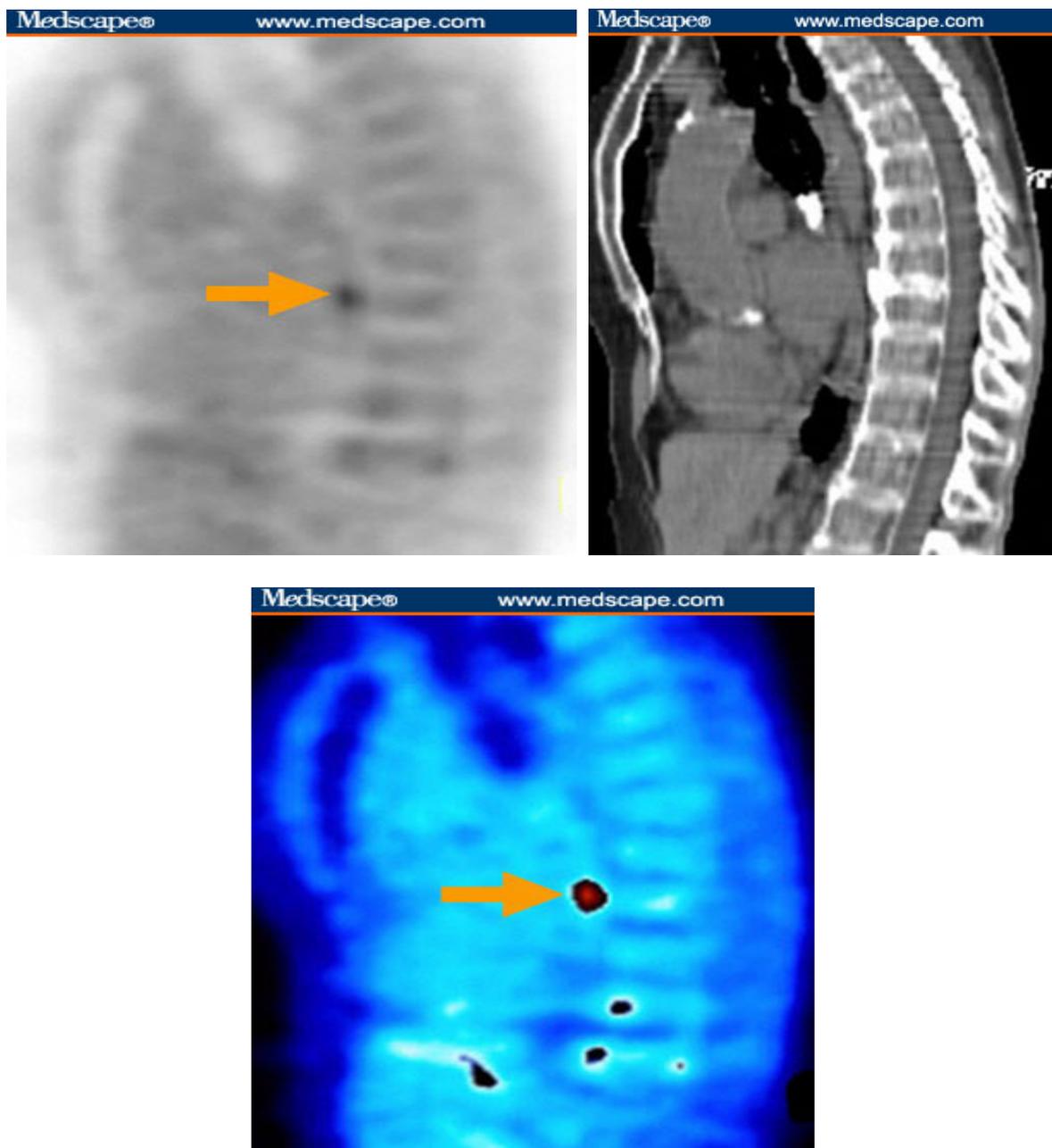


Рисунок 5. Случайное обнаружение рака пищевода на ранней стадии. (а) При исследовании маленького узла в нижней доле левого легкого с помощью ПЭТ/КТ у пациента с длительным стажем курения обнаружен умеренно повышенный захват изотопа в средней трети пищевода (оранжевая стрелка), где не обнаружено явных анатомических признаков поражения. (а) Сагиттальный снимок ПЭТ (b) Сагиттальный КТ-снимок (с) Комбинированный снимок (а) и (b). Легочный узел умеренно поглощал 18-ФДГ (не показано). Дальнейшее исследование с помощью эзофагоскопии с биопсией выявило плоскоклеточный рак пищевода. Клиновидная резекция ФДГ-положительного узла легкого так же обнаружила плоскоклеточный рак, что говорит о первично-множественном раке.

ПЭТ не дает четких анатомических данных о протяженности инвазии, что необходимо для грамотного стадирования первичной опухоли. Предоперационное эндоскопическое УЗИ – перспективный метод для подобной оценки, однако он не везде доступен и не всегда подходит. У многих больных данные о протяженности поражения выясняются только при операции [20].

ПЭТ так же не очень чувствительна для определения метастазов в регионарные лимфоузлы. Чувствительность колеблется, по разным данным, от 22% до 57%. Возможным объяснением этого является малый размер опухоли и близость параэзофагеальных лимфоузлов к первичной опухоли [20]. Комбинирование КТ и эндоскопического УЗИ может быть более чувствительным для оценки маленьких параэзофагеальных лимфоузлов [48]. Определение состояния лимфоузлов остается сложной мультиинструментальной проблемой, требующей применения визуализирующих методов, минимальной инвазивной хирургии и интраоперационного стадирования [49].

ПЭТ более качественно обнаруживает отдаленные метастазы, чем обычные визуализирующие исследования. Чувствительность составляет 70-100%, специфичность 95%. Однако в головном мозге и легких отдаленные метастазы определяются лучше по КТ, чем по ПЭТ [47]. У 9-28% больных ПЭТ может определить отдаленные метастазы, не видимые другими методами исследования (рисунок 6) [10]. ПЭТ способна исключить отдаленные метастазы в местах, в которых обнаружена патология обычными методами исследования. В целом, данные ПЭТ приводят к отказу от хирургического лечения у 22% больных [10].

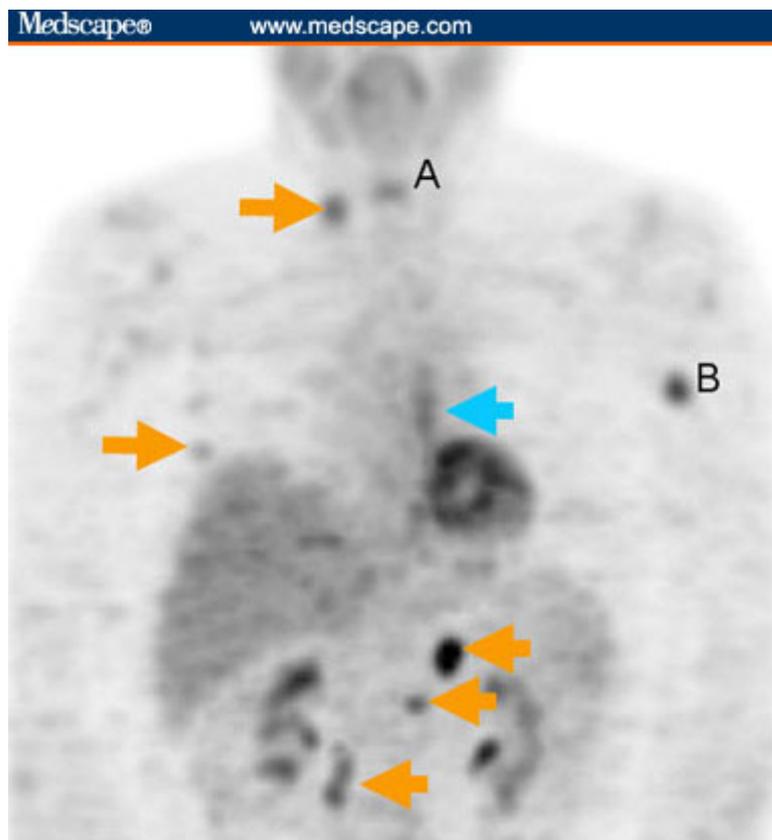


Рисунок 6. Обнаружение «неожиданных» отдаленных метастазов. 64-летний мужчина недавно завершил неоадъювантную химиолучевую терапию перед запланированной резекцией по поводу аденокарциномы нижней трети пищевода. КТ, проведенное позже, обнаружило образование диаметром 1 см, слабо поглощающее изотоп, в латеральном сегменте левой доли печени. Через неделю после КТ провели ПЭТ. (а) Снимок ПЭТ в прямой проекции показывает множественные фокусы повышенного захвата 18-ФДГ, что говорит о распространенности метастазов (оранжевые стрелки), включая левую долю печени (хорошо не показано на данном снимке). Повышенный захват 18-ФДГ на границе средней и нижней трети пищевода говорит об остаточной опухоли и ассоциированном эзофагите. «А» обозначает физиологический захват изотопа гортанными мышцами, «В» – попадание изотопа в подмышечные лимфоузлы после внутривенной инъекции в левую руку.

Рестадирование и мониторинг ответа на терапию

Рак пищевода часто рецидивирует и раннее определение рецидива крайне важно, так как агрессивное лечение может привести к длительной беспрогрессивной выживаемости [50]. Особенно полезной ПЭТ бывает для дифференцирования послеоперационного рубца от остаточной опухоли, что видно по метаболическим характеристикам, нежели по анатомическим данным [51]. ПЭТ используется для определения системных метастазов с точностью 87% (по обычным методам точность составляет 80%, различия статистически недостоверны). ПЭТ обеспечивает дополнительной информацией о диагнозе 27% больных [50]. ПЭТ не имеет особого значения при определении рецидива в области анастомоза, в то время как обычные методики (включая эндоскопическое УЗИ) дают хорошие результаты. 2-3 месяца перерыва после лучевой терапии и 4 недели перерыва после оперативного лечения обеспечивают отсутствие ложноположительных результатов вследствие постлучевого эзофагита и послеоперационного воспаления соответственно [10]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что значительное снижение захвата 18-ФДГ опухолью через 3 недели после неoadьювантной химиолучевой терапии до резекции опухоли, наблюдается у группы больных с благоприятным течением болезни и хорошим ответом на терапию [52]. Не ответившие на лечение больные, однако, имеют гораздо более плохой прогноз после резекции [52].

Итак, недавнее начало комбинированного использования ПЭТ и КТ, с функциональными преимуществами ПЭТ и структурными преимуществами КТ, дает гораздо больше необходимой информации, нежели отдельно ПЭТ и КТ. У 22% больных такое исследование изменяет дальнейшую тактику ведения [24].

Литература

1. Quebec Agency for Health Services and Technology Assessment, www.aetmis.gouv.qc.ca, October 2001.
2. Thompson CJ. Instrumentation. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. Principles and Practice of Positron Emission Tomography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:48-64.
3. Mark W. Groch. New Perspectives on PET. Proceedings of the Society of Nuclear Medicine 2002 Mid-Winter Educational Symposium; February 9-10, 2002; Scottsdale, Arizona.
4. Siegel MA, Turkington TG, Fletcher JW, et al. Positron emission tomography: instrumentation, clinical applications, and case presentations. Proceedings of the Society of Nuclear Medicine 2002 Mid-Winter Educational Symposium; February 9-10, 2002; Scottsdale, Arizona.
5. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, et al. Influence of blood glucose concentration on FDG uptake in cancer -- a PET study. J Nucl Med. 1993;34:1-6.
6. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:BP115-BP124.
7. Rohren EM, Provenzale JM, Baroriak DP, et al. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole body staging of non-central nervous system malignancy. Radiology. 2003;226:181-187.
8. Wahl RL. Principles of cancer imaging with fluorodeoxyglucose. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. Principles and Practice of Positron Emission Tomography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:100-110.
9. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:BP115-BP124.
10. Kostakoglu L, Agress H, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. Radiographics. 2003;23:315-340.
11. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54:8-29.
12. Reske SN, Buchmann. Lymphoma. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. Principles and Practice of Positron Emission Tomography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:177-183.

13. Health Care Financing Administration, Department of Health and Human Services. Medicare coverage issues manual, section 50-36; April 10, 2001. Available at: http://www.cms.hhs.gov/manuals/pm_trans/R136CIM.pdf Accessed January 5, 2005.
14. Centers for Medicare & Medicaid Services, Department of Health and Human Services. Coverage and related claims processing requirements for positron emission tomography (PET) scans -- for breast cancer and revised coverage conditions for myocardial viability; May 2, 2002. Available at: http://www.cms.hhs.gov/manuals/pm_trans/AB02065.pdf Accessed January 5, 2005.
15. Centers for Medicare and Medicaid Services, Department of Health & Human Services. Expanded coverage of positron emission tomography (PET) scans and related claims processing requirements - - for thyroid cancer and perfusion of the heart using ammonia N-13. Available at: http://www.cms.hhs.gov/manuals/pm_trans/AB03092.pdf Accessed January 5, 2005.
16. Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: Current status. *Oncologist*. 2003;8:438-447.
17. Heald AE, Hoffman JM, Bartlett JA, et al. Differentiation of central nervous system lesions in AIDS patients using positron emission tomography (PET). *Int J STD AIDS*. 1996;7:337-346.
18. Schiepers C, Filmont JE, Czernin J. PET for staging of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:S82-S88.
19. Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(Fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer*. 2001;91:889-899.
20. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical application of PET in oncology. *Radiology*. 2004;231:305-332.
21. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 1999;40:1407-1413.
22. Friedberg JW, Chengazi V. PET scans in the staging of lymphoma: Current status. *Oncologist*. 2003;8:438-447.
23. Reske SN. PET and restaging of malignant lymphoma including residual masses and relapse. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:S89-S96.
24. Schöder H, Larson SM, Yeung WD. PET/CT in oncology: integration into clinical management of lymphoma, melanoma and gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med*. 2004;45:72S-81S.
25. Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, et al. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med*. 2002;43:1018-1027.
26. Mikhael NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, et al. 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non Hodgkin's lymphoma -- comparison with CT. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:543-553.
27. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102:53-59.
28. Even-Sapir E, Israel O. Gallium-67 scintigraphy: a cornerstone in functional imaging of lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:S65-S81.
29. Spaepen K, Stroobants S, Verhoef G, et al. Positron emission tomography with [18F]FDG for therapy response monitoring in lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:S97-S105.
30. Bar-Shalom R, Yefremov N, Haim N, et al. Camera-based FDG PET and 67-Ga SPECT in evaluation of lymphoma: comparative study. *Radiology*. 2003;227:353-360.
31. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91:482-9.
32. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, et al. Comparison between 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-Glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004;6:411-6.
33. Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, Beyer T, Jentzen W, Muller SP, et al. FDG-PET/CT in re-staging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:325-9.
34. Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G. Evaluation of therapy for lymphoma. *Semin Nucl Med* 2005;35:186-96.

35. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000;85:613-8.
36. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Vandenberghe P, Thomas J, de Groot T, et al. Early restaging positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1356-63.
37. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376-81.
38. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:1514-23.
39. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16:1160-8.
40. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:52-9.
41. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91:475-81.
42. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006; 91:522-9.
43. Jerusalem G, Warland V, Beguin Y, et al. Accuracy of end of treatment 18F-FDG PET for predicting relapse in patients with Hodgkin's disease (Hd) and non-Hodgkin's lymphoma (Nhl). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:572a[abstract].
44. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005;23:4652-61.
45. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; 94:429-33.
46. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:8-29.
47. Wahl RL. Esophagus. In: Wahl RL, Buchanan JW, eds. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:210-216.
48. Lerut T, Flamen P, Ectors N, et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FD-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg.* 2000;232:743-752.
49. Whyte RI. Advances in the staging of intrathoracic malignancies. *World J Surg.* 2001;25:167-173.
50. Flamen P, Lerut A, van Cutsem E, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:1085-1092.
51. Skehan SJ, Brown AL, Thompson M, et al. Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG PET. *Radiographics.* 2000;20:713-723.
52. Brücher B, DLM, Weber W, Bauer M, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg.* 2001;233:300-309.