

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав.кафедрой д.м.н., профессор Зуков Р.А.

Реферат

**Тема: «Диагностика, оценка риска и эффективности
лечения Лимфомы Ходжкина»**

Проверил:

Руководитель ординатуры, к.м.н., доцент
ГАВРИЛЮК ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

Выполнила:

Клинический ординатор 2 года обучения
По специальности 31.08.57 Онкология
ШВАЙГЕРТ ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА

Красноярск, 2022г.

Содержание

1. Введение
2. План обследования больного ЛХ включает
3. Определение эффективности лечения
4. ПЭТ/КТ для оценки эффективности терапии
5. Неопределенный ответ при использовании иммунотерапии
6. Список литературы

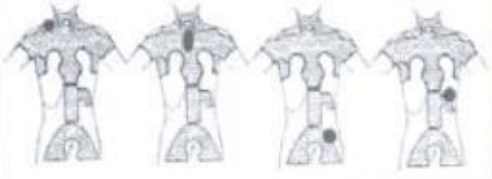
Введение

Как и при других лимфопролиферативных заболеваниях, диагноз пациента с ЛХ при первичном обследовании должен:

- состоять из сформулированного в соответствии с действующей классификацией ВОЗ диагноза опухоли;
- отражать распространенность процесса – стадию, установленную в соответствии с принятыми классификационными системами, наличие симптомов интоксикации; содержать характеристику общего состояния больного, оцененную по международным критериям.

Стадирование – определение распространенности процесса

Определение стадии у больных ЛХ осуществляется на основании классификации Ann Arbor в модификации Cotswold (табл. 1). При установлении стадии лимфомы по критериям классификации Ann Arbor и при формировании полей для проведения лучевой терапии (ЛТ) используется понятие «зона» (zone) (рис. 1).

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны (рис. 1) или структуры ¹	
Стадия II	- Поражение двух или более² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы* - Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы	
Стадия III	- Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы¹ - Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы	
Стадия IV	- Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов - Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов - Поражение печени и/или костного мозга	
ДЛЯ ВСЕХ СТАДИЙ		
A	Отсутствие признаков B-стадии	
B ^c	Один или более из следующих симптомов: - Лихорадка выше 38 °C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления - Ночные профузные поты - Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев	
E ^{**}	- Локализованное экстранодальное поражение (при I–II стадиях): - Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента без поражения лимфатических узлов - Стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани	
S	Поражение селезенки (при I–III стадиях)	
X ^{**}	Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см по максимальному диаметру или медиастинально-торакальный индекс ³	

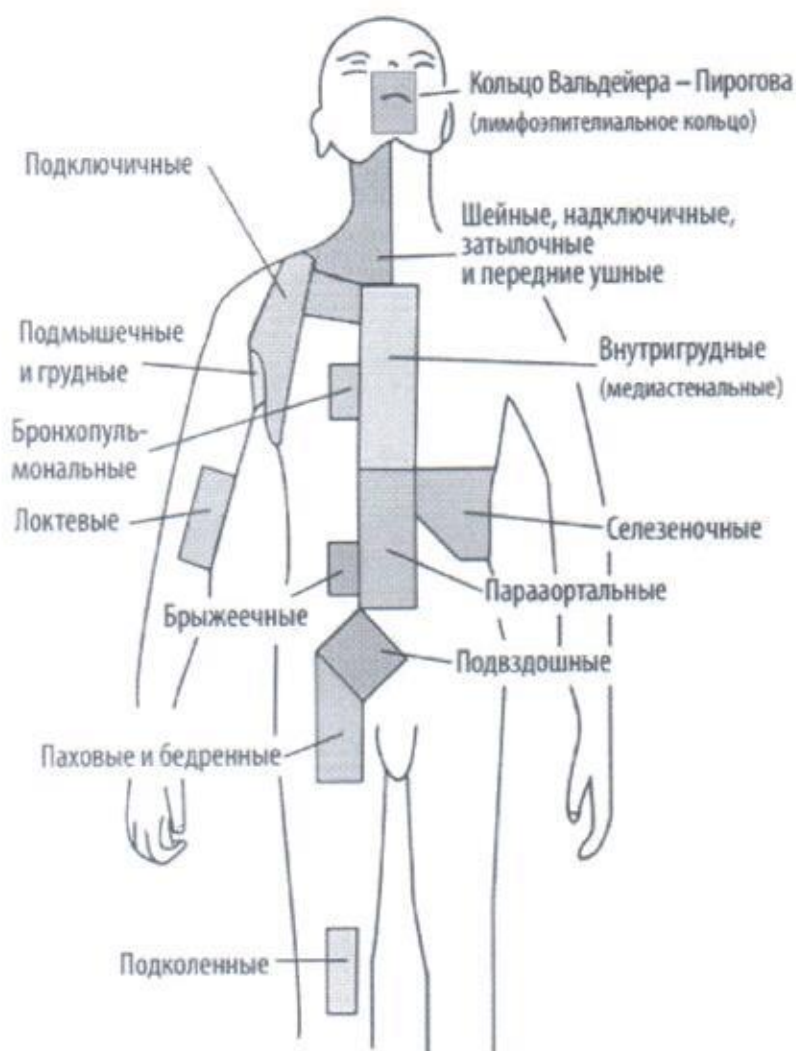
1. К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.
2. При лимфоме Ходжкина для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 1) (например, стадия II4).
3. Рекомендуется различать стадию III1 – с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные лимфатические узлы) и стадию III2 – с поражением забрюшинных лимфатических узлов.
4. Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.
5. Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

* Бронхопульмональные лимфатические узлы – отдельные лимфатические зоны (уточнение в модификации Cotswold).

** Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, т. к. определяет выбор более интенсивной терапии.

Перед началом лечения больной ЛХ должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом.

Рисунок 1. Лимфатические зоны



План обследования больного ЛХ включает:

- Клиническое обследование:
 - сбор анамнеза, включая наличие В-симптомов, слабости, зуда и боли, вызываемой алкоголем, сведений о семейном онкологическом анамнезе;
 - физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта;
 - определение наличия В-симптомов;
 - определение статуса по ECOG.
- Лабораторные методы исследования:
 - развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, количества ретикулоцитов и определением количества тромбоцитов и СОЭ;

- общий анализ мочи; биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза);
- коагулограмма; определение группы крови, резус-фактора; определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ;
- у женщин детородного возраста – тест на беременность.

Методы лучевой диагностики:

- компьютерная томография (КТ) шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием настоятельно рекомендуется;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (только при невозможности выполнения КТ или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ));
- УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и оценке эффективности лечения;
- ПЭТ/КТ всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) (при наличии возможности).

ПЭТ/КТ является факультативным методом диагностики, высокоинформативным, но не обязательным, т. к. возможность выполнения ПЭТ-исследования имеется не во всех регионах России. На этапе первичного обследования результаты ПЭТ, как положительные, так и отрицательные, имеют высокую (около 95%) точность. ПЭТ/КТ, выполненная до начала лечения, позволяет уточнить локализацию очагов поражения в 20–30% случаев, что имеет значение для уточнения стадии, может существенно повлиять на выбор программы лечения и повысить качество планирования последующей ЛТ с целью минимизации облучения здоровых тканей. При наличии возможности выполнения ПЭТ/КТ она может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа, в первую очередь у больных с минимальным объемом опухоли и возможной коррекцией лечения. При необходимости выполнения ПЭТ после инвазивных процедур следует выдержать интервал 10–14 дней для стихания постманипуляционных воспалительных процессов (в т. ч. в регионарных лимфатических узлах при биопсии очагов экстранодального поражения).

- Трепанобиопсия костного мозга – гистологическое исследование костного мозга¹.
- ЭКГ и Эхо-КГ – больным, которым планируется лечение с использованием противо-опухолевых антибиотиков доксорубицина и блеомицина (в схемах ABVD и BEACOPP), помимо стандартного

- обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, обязательно исследование фракции сердечного выброса и функции внешнего дыхания до лечения, а при сниженной фракции выброса – дополнительно 1–3 раза в процессе лечения и после его окончания.
- Эндоскопическое исследование желудка при планировании терапии с использованием стероидных гормонов.

План обследования при рецидиве или прогрессировании заболевания. Так как при рецидиве или прогрессировании заболевания рекомендуется устанавливать стадию рецидива, обследование больного проводится в том же объеме, что и при первичном обращении. Повторная биопсия настоятельно рекомендуется при рецидивах или появлении симптомов и проявлений болезни, не характерных для ЛХ.

При наличии показаний также могут применяться:

- Лабораторные методы исследования:
 - исследование β -2 микроглобулина;
 - прямая проба Кумбса.
- Методы лучевой диагностики:
 - рентгенография костей скелета, сцинтиграфия костей скелета;
 - КТ или МРТ головного мозга;
 - МРТ всего тела (при выявлении заболевания во время беременности).

Так как многие схемы химиотерапии (ХТ) и облучение области таза могут привести к необратимой стерильности пациента, со всеми больными детородного возраста обоих полов целесообразно обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ткани яичника перед началом терапии. С женщинами детородного возраста следует обсуждать вопрос о необходимости гормональной защиты от беременности, а также о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения.

Определение эффективности лечения

Оценку эффективности лечения следует проводить первый раз после 2–3-го цикла ХТ, затем по окончании индукционного курса лечения и после завершения всей программы лечения (ХТ или химиолучевой терапии)². Обследование пациента должно обязательно включать тщательный осмотр, клинические анализы, полное исследование методами лучевой диагностики, применявшимися до начала лечения.

Критерии оценки эффективности лечения без использования ПЭТ

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в т. ч. выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
2. Размеры лимфатических узлов:
 - $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были $>1,5$ см;
 - $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5–1,1 см.
3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.
4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

Для КЛХ ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 4 мес. после окончания всей программы лечения или при первом контрольном обследовании через 3–4 мес. констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная полная ремиссия (ПРн) констатируется только у больных КЛХ, которым не выполнялась ПЭТ/КТ для оценки эффекта:

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших ее диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 мес.
2. По другим показателям – соответствие критериям ПР.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения они обязательно должны учитываться при измерении.

2. Отсутствие новых очагов поражения, признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.
3. В случае исходного поражения костного мозга статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация (Ст)

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст):

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.
2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

ПЭТ/КТ для оценки эффективности терапии

Ранняя оценка эффективности терапии. У больных лимфомами ПЭТ является наиболее точным методом ранней оценки эффективности лечения и прогноза. ПЭТ-исследование регистрирует метаболические изменения, наступающие в опухоли под воздействием ХТ, существенно раньше, чем УЗИ, КТ или МРТ констатируют структурные изменения. Высокое прогностическое значение раннего подавления метаболической активности на фоне проводимой терапии было показано в работе A. Gallamini et al. В группе больных с полным метаболическим ответом после 2-х циклов ХТ (ПЭТ-отрицательный результат) 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 95%, а в группе больных с сохраняющейся метаболической активностью (ПЭТ-положительный результат) – 28% (рис. 1). Метод оказался значительно более чувствительным, чем использовавшийся ранее международный прогностический индекс (International Prognostic Score (IPS)) (рис. 2).

Широкое использование ПЭТ для оценки эффективности лечения вызвало необходимость в стандартизации критериев оценки данных ПЭТ. Для больных лимфомами наиболее достоверной оказалась визуальная оценка

результатов ПЭТ, в отличие от полуколичественной оценки с расчетом показателя SUVmax. Показатель SUVmax очень сильно зависит от различных факторов, связанных не только с эффективностью лечения, но и с техническими аспектами проведения исследования и индивидуальными особенностями метаболизма глюкозы у больного, что делает результаты ПЭТ, основанные на SUVmax, несопоставимыми.

Совмещение ПЭТ и КТ в одном исследовании существенно повысило диагностические возможности метода. При выполнении ПЭТ/КТ проводится изолированная оценка результатов КТ-части исследования по общепринятым критериям КТ-диагностики и ПЭТ-части с последующим сопоставлением выявленных структурных и метаболических изменений. Для стандартизации, воспроизводимости и возможности сравнения результатов ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, при оценке эффективности лечения у больных лимфомами используется визуальный анализ ПЭТ-данных по 5-балльной шкале (Deauville, 2009). При этом интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью накопления препарата в неизмененных отделах средостения или в правой доле печени.

- **1 балл** - отсутствие поглощения или отсутствие остаточного поглощения (при промежуточном исследовании)
 - **2 балла** - легкое поглощение, ниже уровня пула крови (средостения)
 - **3 балла** - поглощение ниже уровня пула крови, но ниже или равно поглощению печени
 - **4 балла** - поглощение слегка или умеренно выше, чем в печени
 - **5 баллов** - поглощение значительно выше, или новый очаг поглощения
-
- Шкала Deauville используется только для оценки эффективности лечения и не используется при первичном обследовании больного.
 - Правильный выбор времени выполнения ПЭТ существенно влияет на точность полученных результатов.
 - Для ранней оценки эффективности терапии после 2-х циклов ХТ ПЭТ (ПЭТ-2) проводится накануне 3-го цикла ХТ (в ближайшие 2 дня перед планируемым началом 3-го цикла), т. е. следует выдерживать максимальный временной интервал после последнего введения химиопрепаратов.
 - Ранняя оценка эффективности лечения по результатам ПЭТ/КТ возможна только при наличии данных исходного (стадирующего) ПЭТ/КТ исследования. При ЛХ критерии оценки раннего ответа на лечение по результатам ПЭТ-2 более жесткие. Только результаты ПЭТ, соответствующие 1 и 2 баллам, соответствуют полному метаболическому ответу и свидетельствуют о хорошем прогнозе. Такой порог обеспечивает высокий уровень (>95%) прогностического значения отрицательных результатов ПЭТ. Результаты ПЭТ,

соответствующие 3 баллам, характеризуют скорее частичный метаболический ответ. Результаты ПЭТ, соответствующие 4 и 5 баллам (без появления новых очагов), со снижением в процессе ХТ интенсивности накопления препарата в патологических очагах по сравнению с исходными данными характеризуют частичный метаболический ответ и свидетельствуют о чувствительности опухоли к проводимой ХТ. Продолжение лечения при таких результатах может привести к полному метаболическому ответу после завершения всей программы лечения. Однако результаты ПЭТ, оцененные в 4 и 5 баллов, как сохраняющие или повысившие метаболическую активность по сравнению с исходными данными, так же как и появление новых очагов, свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимой терапии.

- ПЭТ, выполненная после завершения всей терапевтической программы, позволяет подтвердить полноту ремиссии, что особенно важно для пациентов с наличием резидуальных масс после окончания лечения. В последнем случае ПЭТ позволяет идентифицировать остаточную опухоль в резидуальных массах по накоплению препарата (ПЭТ-положительные результаты) и фиброзные резидуальные массы, когда нет накопления препарата (ПЭТ-отрицательные результаты).
- Результаты ПЭТ после окончания ХТ позволяют принять решение о завершении противоопухолевого лечения или о применении дополнительных терапевтических опций: ЛТ или интенсификации ХТ с использованием схем второй линии.
- ПЭТ-исследование выполняется не ранее чем через 3 нед. после завершения химиотерапевтического этапа, если планируется ЛТ, но у больных, которым не планируется ЛТ, ПЭТ-исследование следует проводить через 6–8 нед. После проведения ЛТ ПЭТ выполняется через 3–4 мес., которые необходимы для снижения интенсивности ЛТ.
- Оценка эффективности терапии по данным ПЭТ после окончания программы лечения ПЭТ, выполненная после завершения всей терапевтической программы, позволяет подтвердить полноту ремиссии, что особенно важно для пациентов с наличием резидуальных масс после окончания лечения. В последнем случае ПЭТ по накоплению препарата (ПЭТ-положительные результаты) позволяет дифференцировать остаточную опухоль от фиброзных резидуальных масс, при которых нет накопления препарата (ПЭТ-отрицательные результаты).
- При выполнении ПЭТ после полного завершения первичного лечения (ХТ или химиолучевой терапии) для оценки его эффективности результаты, соответствующие 1–3 баллам, характеризуют полный метаболический ответ и констатируют полную ремиссию, независимо от наличия или отсутствия резидуальной массы. Следует отметить, что больные после завершения химиолучевой терапии с результатами ПЭТ, соответствующими 3 баллам, безусловно, требуют более пристального

наблюдения по сравнению с теми, у кого достигнут полный метаболический ответ, соответствующий 1 и 2 баллам. Результаты ПЭТ, соответствующие 4 и 5 баллам после завершения лечения (ХТ или химиолучевой терапии), свидетельствуют о сохраняющейся активности опухоли и недостаточной эффективности лечения. Однако если прогностическое значение ПЭТ-отрицательных результатов после завершения программного лечения высокое — от 95 до 100%, и они с высокой степенью достоверности свидетельствуют о хорошем прогнозе, то прогностическое значение ПЭТ-положительных результатов после завершения лечения существенно ниже — от 50 до 75–80%. Высокая частота ложноположительных результатов ПЭТ обусловлена большой долей воспалительных (асептических, бактериальных и грибковых) процессов, возникающих при проведении лечения, а также свойствами самой терапии. Последние исследования свидетельствуют о возможном накоплении препарата в фиброзных резидуальных массах у больных после иммунотерапии, которое обусловлено активацией пула иммунных клеток. Одиночный ПЭТ-положительный очаг, выявленный после завершения противоопухолевого лечения, требует осторожности, т. к. может быть обусловлен асептическим воспалением в зоне некроза, который нередко обнаруживается в крупных резидуальных массах. Одиночный очаг накопления препарата, выявленный при ПЭТ и влияющий на дальнейшую лечебную тактику, должен подвергаться либо биопсии (настоятельно рекомендуется), либо оценке в динамике при повторной ПЭТ через 1–1,5 мес. В любом случае интерпретация результатов ПЭТ по шкале Deauville проводится комплексно, с учетом клинических и исходных ПЭТ-данных, этапа лечения, а также других маркеров ответа на лечение.

Неопределенный ответ при использовании иммунотерапии

- В последние годы у больных лимфомами все шире применяются иммунотерапия моноклональными антителами, ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, адаптивная клеточная терапия.
- Использование этих препаратов подразумевает появление ответа на лечение в более поздние по сравнению с классической ХТ сроки. В процессе иммунотерапии могут возникать реакции — как местные, так и общие, связанные с активацией иммунной системы.
- Эти реакции не отражают настоящего ответа опухоли на лечение, но имитируют прогрессирование заболевания. Так называемый «эффект индуцированной иммунной вспышки» (или псевдопрогрессирование) характеризуется увеличением размеров опухолевых узлов, появлением новых очагов, а также общими симптомами (увеличение селезенки, лихорадка, сыпь, лейкоцитоз, боли в костях и т. д.). Для изучения эффекта псевдопрогрессирования введено понятие «неопределенный ответ на лечение».

- В настоящее время четких критериев феномена псевдопрогрессирования нет. Неопределенный ответ может наблюдаться как в первые 12 нед. лечения, так и в более поздние сроки, считается, что в большинстве случаев он не сопровождается ухудшением клинического состояния.
- На ПЭТ/КТ, помимо увеличения размеров, а также метаболической активности (от минимальной до значительной) известных опухолевых очагов и появления новых, неопределенный ответ может проявляться в виде увеличения размеров и метаболической активности гипофиза, лимфоидной ткани носоглотки и кишечника, щитовидной железы, тимуса, лимфатических узлов, селезенки, раздражения костного мозга. Считается, что выраженная генерализованная реакция со стороны лимфоидных органов наиболее характерна для псевдопрогрессирования, а ее интенсивность предполагает хороший ответ на лечение.
- Важно, что наличие неопределенного ответа подразумевает продолжение начатого лечения. Для подтверждения или исключения истинного прогрессирования рекомендуется либо выполнение биопсии наиболее подозрительных очагов, либо проведение повторного ПЭТ/КТ-исследования примерно через 12 нед. после выявления неопределенного ответа. Для оценки эффективности лечения лимфом с использованием КТ или ПЭТ/КТ в условиях применения иммунотерапии в 2016 г. введено понятие «неопределенный ответ», отражающее иммунную реакцию на проводимую иммунохимиотерапию, и предложены критерии оценки LYRIC (табл. 3).

Оценка эффективности лечения

- **полный ответ:** 1, 2 или 3 балла наряду с отсутствием активного поглощения фтордезоксиглюкозы в костном мозге интерпретируются как полный метаболический ответ, независимо от размеров опухоли по данным компьютерной томографии
- **частичный ответ:** 4 или 5 баллов при условии, что поглощение фтордезоксиглюкозы уменьшилось по сравнению с предыдущим исследованием, а так же отсутствует увеличение размеров опухоли по данным компьютерной томографии
- **стабилизация:** 4 или 5 баллов, метаболическая активность не изменена или изменена незначительно по отношению к базовому исследованию
- **прогрессирование:** 4 или 5 баллов, плюс повышение метаболической активности по сравнению с предыдущим или базовым исследованием и/или появление нового фокуса поглощения фтордезоксиглюкозы

1. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et-al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J. Clin. Oncol. 2014;32 (27): . doi:10.1200/JCO.2013.53.5229 - Pubmed citation
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et-al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J. Clin. Oncol. 2014;32 (27): . doi:10.1200/JCO.2013.54.8800 - Pubmed citation
3. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A et-al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. Haematologica. 2014;99 (6): 1107-13. doi:10.3324/haematol.2013.103218 - Free text at pubmed - Pubmed citation
4. Радионуклидная диагностика под ред. Акад. РАМН С.К.Тернового, С.П.Паша, С.К.Терновой
5. Практические рекомендации «Российское общество клинической онкологии» (RUSSCO), 2021г.