

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{11}C -метионином у больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных стволовых клеток

М.В. Соловьев¹, Л.П. Менделеева¹, М.В. Фирсова¹, И.П. Асланиди², О.В. Мухортова², В.Г. Савченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования: сопоставить результаты визуализации опухолевого поражения методом позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) и ^{11}C -метионином у больных множественной миеломой (ММ) после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 27 больных ММ, которым на 100-й день после ауто-ТГСК выполнялась ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином. Полученные изображения оценивали визуально и полуквантитативно. Выявляли очаги повышенного накопления каждого из препаратов (очаги гиперметаболизма), не связанные с его физиологическим распределением. В патологическом очаге по каждому из препаратов в автоматическом режиме рассчитывалось максимальное стандартизированное значение накопления радиофармпрепаратов (SUV_{max}). Проводили сопоставление результатов ПЭТ/КТ и противоопухолевого ответа, достигнутого после ауто-ТГСК согласно критериям международной рабочей группы по изучению ММ.

Результаты. После выполнения ауто-ТГСК у большинства больных (16/60%) достигнута полная ремиссия (ПР) заболевания. При использовании ^{18}F -ФДГ патологическое накопление отмечено в 37% ($n=10$) случаев, ПЭТ-негативные результаты получены у 63% ($n=17$) больных. Очаги гиперметаболизма после применения ^{11}C -метионина выявлены в 67% ($n=18$) случаев, отсутствие накопления определено у 33% ($n=9$) больных. При исследовании с ^{11}C -метионином у больных ММ в 1,8 раза чаще определялись очаги патологического накопления радиофармпрепарата ($p<0,02$). При использовании ^{18}F -ФДГ среднее значение SUV_{max} составило 1,02, в то время как среднее значение SUV_{max} для ^{11}C -метионина – 2,29. При использовании ^{11}C -метионина получены значения SUV_{max} достоверно превышающие аналогичный показатель после применения ^{18}F -ФДГ ($p=0,02$).

Заключение. Использование ^{11}C -метионина при ПЭТ/КТ позволяет преодолеть ограниченные возможности ^{18}F -ФДГ и увеличить частоту обнаружения опухолевого поражения костного мозга у больных ММ после ауто-ТГСК.

Ключевые слова: множественная миелома, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, трансплантация аутологичных стволовых клеток крови.

Для цитирования: Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Фирсова М.В. и др. ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и ^{11}C -метионином у больных множественной миеломой после трансплантации аутологичных стволовых клеток. Терапевтический архив. 2019; 91 (7): 75–82. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000328

PET/CT with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{11}C -methionine after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients

M.V. Solov'ev¹, L.P. Mendeleeva¹, M.V. Firsova¹, I.P. Aslanidi², O.V. Mukhortova², V.G. Savchenko¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Aim: to compare the results of tumor visualization when using ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine PET/CT after auto-HSCT in MM patients.

Materials and methods. A prospective study included 27 MM patients subjected to ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine PET/CT on day 100 after auto-HSCT. Obtained images were visually and semi-quantitatively analyzed. Focal areas of increased uptake for every radiopharmaceutical agent (hypermetabolic foci) not associated with its physiological distribution were registered. Maximum Standardized Uptake Values (SUV_{max}) in pathological foci were automatically calculated for every radiopharmaceutical agent separately. PET/CT findings were compared to antitumor response achieved after auto-HSCT according to International MM Working Group criteria.

Results. After auto-HSCT, the majority of patients (16/60%) achieved a complete response. Abnormal ^{18}F -FDG uptake was registered in 37% ($n=10$) of patients, negative PET findings were obtained in 63% ($n=17$) of patients. ^{11}C -methionine PET/CT revealed hypermetabolic foci in 67% ($n=18$) of patients, and there was no ^{11}C -methionine uptake in 33% ($n=9$). Pathological foci of radiopharmaceutical agent uptake were 1.8 times more frequently revealed using PET/CT with ^{11}C -methionine ($p<0.02$). The mean SUV_{max} for ^{18}F -FDG was 1.02, whereas the mean SUV_{max} for ^{11}C -methionine was 2.29. The SUV_{max} value for ^{11}C -methionine significantly exceeded that for ^{18}F -FDG ($p=0.02$).

Conclusion. ^{11}C -methionine PET/CT was superior to ^{18}F -FDG overcoming its limitations and increasing the tumor detection rate in bone marrow in MM patients after auto-HSCT.

Keywords: multiple myeloma, positron emission tomography/computed tomography, autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT).

For citation: Solov'ev M.V., Mendeleeva L.P., Firsova M.V., et al. PET/CT with ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{11}C -methionine after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients. Therapeutic Archive. 2019; 91 (7): 75–82. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000328

ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

ВБП – выживаемость без прогрессии

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

КТ – компьютерная томография

ММ – множественная миелома

ОВ – общая выживаемость

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия

ПР – полная ремиссия
 ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ
 ЦФ – циклофосфамид
 ЧР – частичная ремиссия
 ^{18}F -ФДГ – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

^{18}F -ФЭТ – ^{18}F -фторэтил-L-тирозин
 IMWG – международная рабочая группа по изучению множественной миеломы
 SUV_{max} – максимальное стандартизированное значение накопления радиофармпрепаратов (standard uptake volume)

Множественная миелома (ММ) относится к злокачественным лимфопротеративным заболеваниям, которые неизлечимы до настоящего времени. Однако внедрение в клиническую практику высокодозных трансплантационных методик и инновационных препаратов, обладающих биологическим механизмом противоопухолевого действия, оказали значительное влияние на показатели выживаемости больных ММ [1–11]. Популяционные исследования на основе регистров злокачественных опухолей также подтверждают взаимосвязь улучшения общей выживаемости (ОВ) больных ММ и внедрения в клиническую практику передовых терапевтических методик. В Германии 5-летняя ОВ больных ММ с 2002 по 2010 г. увеличилась на 8% и составила 39% [12]. Аналогичные данные представляет Национальный институт рака США – 5-летняя ОВ возросла с 25,5% в 1975 г. до 46,6% в 2012 г. [13]. Результаты эпидемиологического исследования, проводимого Российским национальным гематологическим обществом, также демонстрируют достижения современной стратегии лечения ММ: при сравнении показателей ОВ больных, диагноз которым установлен в 2009 и 2015 г., выявлено достоверное улучшение 2-летней ОВ с 60 до 72% соответственно ($p=0,02$) [14].

Углубленное изучение биологии заболевания связано с внедрением новых диагностических методик в повседневную терапевтическую практику, одним из которых является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) – метод исследования, основанный на визуализации распределения в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами.

В настоящее время ПЭТ/КТ широко применяется в клинической онкогематологии, где в наибольшей степени используется для оценки распространенности опухолевого поражения и контроля эффективности лечения злокачественных лимфом [15–18]. В последние годы активно изучается возможность применения ПЭТ/КТ при ММ, поскольку этот метод обладает высокой чувствительностью (90%) и специфичностью (75%) определения плазмноклеточного поражения [19–21]. Кроме того, выполнение ПЭТ/КТ в режиме обследования всего тела позволяет выявлять костные и экстрамедуллярные плазмцитомы у больных ММ.

В 2014 г. международная рабочая группа по изучению ММ (IMWG) обновила критерии диагностики парапротеинемических гемобластозов, уточнив, что обнаружение одного и более очагов в костях скелета размером ≥ 5 мм с патологическим накоплением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -ФДГ) при ПЭТ/КТ может расцениваться как специфическое поражение. При этом отмечено, что наличие одиночного очага патологического накопления ^{18}F -ФДГ в скелете без наличия соответствующего ему участка деструкции на КТ не является критерием симптоматической ММ. Вместе с тем разъяснялось, что для подтверждения поражения костей при ММ возможно использование любого из доступных методов диагностической визуализации, включая низкодозную КТ, магнитно-резонансную томографию или ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [22].

Основанием для включения ПЭТ/КТ в критерии IMWG послужили результаты ряда клинических исследований, определившие значение метода для выявления поражений костей при ММ [23–25]. Так, итальянская группа авторов провела оценку показателей выживаемости больных ММ в зависимости от ряда прогностических факторов, в том числе и результатов ПЭТ/КТ. В анализ включено 192 больных симптоматической ММ, протокол лечения которых включал индукционную терапию по схеме талидомид+дексаметазон, тандемную трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и поддерживающую терапию дексаметазоном (160 мг в месяц) до прогрессии заболевания. Дизайн исследования предусматривал выполнение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в дебюте заболевания и после ауто-ТГСК. В рамках исследования проводили подсчет числа остеодеструктивных изменений с патологическим накоплением ^{18}F -ФДГ и определяли максимальное стандартизированное значение накопления (standard uptake volume – SUV_{max}) радиофармпрепарата.

В дебюте заболевания у 24% больных не выявлено патологического накопления ^{18}F -ФДГ, в 76% случаев на ПЭТ-сканах регистрировалась фиксация радиофармпрепарата, при этом от 1 до 3 очагов выявлено у 32% больных, более 3 – у 27%, диффузное накопление констатировано у 17% больных. Высокие значения SUV_{max} ($>4,2$) ^{18}F -ФДГ выявлены в 46% случаев, низкие уровни SUV_{max} ($\leq 4,2$) – у 54% больных. Повторное ПЭТ/КТ-исследование, выполненное через 3 мес после ауто-ТГСК, показало, что у 65% больных на ПЭТ-сканах не фиксировалось патологического накопления ^{18}F -ФДГ. Это коррелировало с результатами иммунохимического исследования – 95% больных с негативными данными ПЭТ/КТ достигли как минимум очень хорошей частичной ремиссии заболевания (ОХЧР; $p=0,003$). Также авторами проведен анализ выживаемости без прогрессии (ВБП) и ОВ, результаты которого показали, что ВБП коррелировала с количеством патологических очагов,

Сведения об авторах:

Менделеева Лариса Павловна – д.м.н., проф., зам. генерального директора по научной работе и инновациям ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4966-8146

Фирсова Майя Валерьевна – н.с. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-4142-171X

Мухортова Ольга Валентиновна – д.м.н., с.н.с. отд. ядерной диагностики с ПЭТ-центром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-7716-5896

Асланиди Ираклий Павлович – д.м.н., зав. отд. ядерной диагностики с ПЭТ-центром ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6386-2378

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8188-5557

Контактная информация:

Соловьев Максим Валерьевич – врач-гематолог, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, тел.: +7(495)612-31-92, +7(495)614-90-42; e-mail: maxsolovej@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7944-6202

выявленных при ПЭТ/КТ: 4-летняя ВБП составила 68% при обнаружении ≤ 3 очагов против 50% при выявлении > 3 очагов поражения ($p=0,02$).

Сравнение ВБП в зависимости от уровня SUV_{max} радиофармпрепарата показало, что в группе больных с низкими значениями SUV_{max} 4-летняя ВБП составила 66% против 42% в группе больных с высокими значениями SUV_{max} ($p=0,003$). Аналогичные результаты получены при анализе 4-летней ОВ, которая составила 92% у больных с низкими значениями SUV_{max} против 76% в группе больных с высокими значениями SUV_{max} ($p=0,02$). Многофакторный анализ, проведенный исследователями, определил, что высокие значения SUV_{max} наряду с наличием экстрамедуллярных поражений явились неблагоприятными прогностическими факторами, ухудшающими показатели ВБП и ОВ.

Кроме того, авторы отметили, что у 23% больных, достигших полной ремиссии (ПР) заболевания после аутоТГСК, определялось патологическое накопление ^{18}F -ФДГ на ПЭТ/КТ-сканах. Данный факт оказал отрицательное влияние на 4-летнюю ВБП, которая составила 61% при ПЭТ/КТ-негативных результатах против 30% в группе больных с наличием патологического накопления радиофармпрепарата ($p=0,02$). В заключение исследователи подчеркнули, что результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ являются важным прогностическим фактором, влияющим на показатели ВБП и ОВ больных ММ [26].

Совершенствование ПЭТ/КТ-технологий открывает новые перспективы применения метода – появляются сведения о том, что новые радиофармпрепараты способны повысить точность обнаружения ассоциированных с миеломой поражений, что достигается посредством их избирательного связывания с рецепторами, экспрессируемыми клональными плазматическими клетками [27].

В исследовании С. Лара проведен сравнительный анализ эффективности выявления плазмноклеточного поражения на ПЭТ/КТ двумя радиофармпрепаратами [28]. Дизайн исследования предполагал выполнение ПЭТ/КТ с последовательным введением ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионина 78 больным парпротеинемическими гемобластозами, среди которых у 69 установлен диагноз симптоматической ММ, в 5 случаях – тлеющей миеломы и у 4 больных – солитарной плазмцитомы. Исследования выполнялись на различных этапах лечения: 17 больным ПЭТ/КТ осуществлено в дебюте заболевания, 38 – для подтверждения рецидива, 23 – с целью определения остаточной метаболически активной опухолевой ткани.

Очаги накопления ^{11}C -метионина выявлены у 59 (75,6%) больных, а патологическая фиксация ^{18}F -ФДГ на ПЭТ/КТ-сканах определялась в 47 (60,3%) случаях ($p<0,01$). Исследователи отметили, что у 12 больных признаки активности опухоли могли быть расценены как ложноотрицательные в случае использования только ^{18}F -ФДГ, в то время как результаты ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином позволили скорректировать лечение, при этом в 2 случаях выполнено морфологическое подтверждение злокачественной природы очагов накопления ^{11}C -метионина, выявленных на ПЭТ/КТ.

Преимущество использования ^{11}C -метионина для определения плазмноклеточного поражения показано и при сравнении числа очагов гиперметаболической активности, выявленных на ПЭТ/КТ: более 20 очагов определялось у 88% больных при применении ^{11}C -метионина против 55% при использовании ^{18}F -ФДГ. Среди 15 больных с негативными результатами ПЭТ/КТ при применении ^{11}C -метионина у 13 документирована ПР, у 2 – ОХЧР заболевания. В заключение авторы отмечают, что ^{11}C -метионин целесообразно рассматривать в качестве альтернативного ^{18}F -ФДГ

препарата для визуализации опухолевого поражения у больных ММ.

Рассмотрев дизайн исследования, обращено внимание на то, что в анализ включены больные с различными формами заболевания (симптоматическая и тлеющая ММ, солитарная плазмцитомы), а ПЭТ/КТ выполнялось на разных этапах лечения, что могло повлиять на результаты, полученные авторами. В связи с этим нам представляется высокоактуальным выполнение сравнительного исследования эффективности обнаружения очагов опухолевого поражения методом ПЭТ/КТ с использованием различных радиофармпрепаратов у больных ММ с четко установленным уровнем противоопухолевого ответа и в конкретные временные сроки.

Цель нашего исследования заключалась в сопоставлении результатов визуализации опухолевого поражения методом ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином у больных ММ после ауто-ТГСК.

Материалы и методы

С декабря 2016 по март 2018 г. 27 больных ММ (8 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 32 до 64 (медиана 57) лет включены в проспективное исследование.

Диагноз ММ устанавливали в соответствии с критериями, разработанными IMWG (2014 г). Стадия заболевания по системе ISS в момент диагностики расценена как I – у 10 больных, II – у 7, III – в 10 случаях. Миеломная нефропатия в дебюте заболевания констатирована у 4 (18%) больных, внутрикостные плазмцитомы выявлялись у 18 (67%), поражение головного мозга определено в 1 случае. В дебюте заболевания множественные остеодеструкции по данным низкодозовой КТ или рентгенографии костей скелета определены у 22 (85%) больных, отсутствие остеодеструктивного компонента выявлено в 3 (11%) случаях, у 2 больных определялось незначительное количество остеодеструкций – от 1 до 5.

Всем больным проводилась индукционная терапия с включением бортезомиба, иммуномодулирующие препараты применялись в 6 случаях. Мобилизацию $\text{CD}34^+$ -клеток крови осуществляли по схеме циклофосфамид (ЦФ) 4 г/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). В условиях высокодозного мелфалана (200 мг/м²) выполняли однократную ($n=21$) или тандемную ($n=6$) ауто-ТГСК. С целью углубления противоопухолевого ответа 4 больным после ауто-ТГСК проводили консолидирующую терапию 2 курсами RVd (леналидомид+бортезомиб+дексаметазон). Противоопухолевый ответ на различных этапах терапии оценивали в соответствии с критериями, разработанными международной рабочей группой по изучению ММ [29]. Через 3–4 мес после ауто-ТГСК выполняли ПЭТ/КТ с двумя радиофармпрепаратами – ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионином.

Согласие на выполнение ПЭТ/КТ с введением двух радиофармпрепаратов получено от всех больных в соответствии с принятыми нормами.

Протокол ПЭТ/КТ. Исследования выполнялись на гибридной системе ПЭТ/КТ «Biograph-64» True Point фирмы Siemens (Германия). ПЭТ/КТ проводили натощак, не ранее чем через 6–8 ч после последнего приема пищи.

Первоначально выполняли ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином: сканирование начиналось через 30 мин после внутривенного введения ^{11}C -метионина (400–420 МБк). Через 2 ч после первого сканирования начинали исследование с ^{18}F -ФДГ: в течение 1 ч на фоне мышечной релаксации проводился пероральный прием рентгеноконтрастного вещества (1000 мл 3% тразографа) или водная нагрузка (1000 мл воды), затем

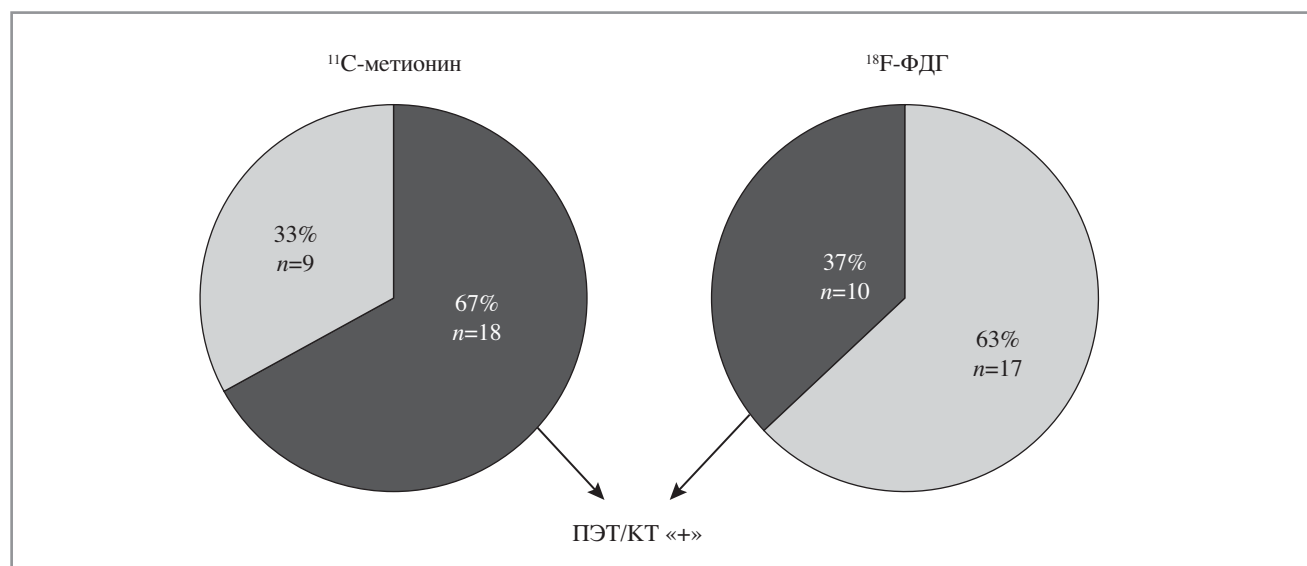


Рис. 1. Частота накопления радиофармпрепаратов при ПЭТ/КТ у больных ММ после ауто-ТГСК.

внутривенно вводили ^{18}F -ФДГ (180–200 МБк). Перед введением ^{18}F -ФДГ у всех больных определяли концентрацию глюкозы в крови – в анализируемой группе максимальное значение глюкозы крови не превышало 6,8 ммоль/л. Второе ПЭТ/КТ сканирование начинали через 90 мин после введения ^{18}F -ФДГ.

ПЭТ/КТ с каждым препаратом проводилось по стандартному протоколу в режиме обследования «всего тела» (от макушки до верхней трети бедра). После выполнения топограммы осуществляли КТ-сканирование (170 мА, 120 кВ, FOV 700 мм, с толщиной среза 5,0 мм). Следующим этапом в этом же положении пациента начиналось ПЭТ-сканирование. Сканирование проводилось в статическом 3D-режиме, состояло из записанных в стандартной последовательности 3-минутных сканов для каждого положения диагностического стола. Коррекция аттенуации ПЭТ-данных (коррекция эмиссионных данных на поглощение и рассеивание излучения окружающими тканями) осуществлялась по данным КТ. В автоматическом стандартном режиме проводилось совмещение (фузионирование) реконструированных ПЭТ и КТ данных.

Средняя лучевая нагрузка на пациента при выполнении двух ПЭТ/КТ сканирований составила $18,7 \pm 2,8$ мЗв.

Анализ ПЭТ/КТ-сканов. Полученные изображения оценивали визуально и полуколичественно. Визуальный анализ проводили по виртуальному 3-мерному ПЭТ-изображению, а также в 3 проекциях по всем трем типам изображений (КТ, ПЭТ и фузионированному). По КТ-составляющей изображения определяли расположение, количество и размеры очагов деструкции в скелете. По ПЭТ-составляющей выявляли очаги повышенного накопления препарата (очаги гиперметаболизма), не связанные с его физиологическим распределением – подобные очаги расценивались как патологические. В патологическом очаге по каждому из препаратов в автоматическом режиме рассчитывалось SUV_{max} .

Затем проводилось сопоставление КТ и ПЭТ данных по каждому из препаратов (^{11}C -метионину и ^{18}F -ФДГ). Выявлены следующие типы очагов: 1) КТ-негативные и ПЭТ-негативные; 2) КТ-позитивные и ПЭТ-негативные; 3) КТ-позитивные и ПЭТ-позитивные; 4) КТ-негативные и ПЭТ-позитивные. Первый и второй тип очагов расценивался как полный метаболический ответ на лечение, третий и четвертый типы – как наличие остаточной опухолевой ак-

тивности. Во внимание принималось и диффузное накопление радиофармпрепаратов.

Внутрикостная плазмочитома определялась в случае выявления гиперметаболических областей поражения, которые по данным КТ-исследования были связаны с костной структурой.

Оценка ПЭТ/КТ-сканов осуществлялась двумя специалистами – врачом-рентгенологом и врачом-радиологом – без доступа к информации о достигнутом в результате лечения противоопухолевом ответе.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica (версия 10). Количественные значения выражены как среднее \pm стандартное отклонение или медиана. Сравнение соответствующих метрических измерений проводилось с использованием критерия Стьюдента. Для сравнения частотных данных между независимыми группами использовался точный критерий Фишера или χ^2 .

Результаты

После выполнения ауто-ТГСК у большинства больных (16/60%) согласно критериям IMWG достигнута ПР заболевания, ОХЧР документирована в 9 (33%) и частичная ремиссия (ЧР) – в 2 (7%) случаях. Для оценки результатов использования ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионина проведен анализ 54 ПЭТ/КТ-изображений 27 больных ММ.

При анализе КТ-изображений множественные остеодеструкции выявлены у большинства больных (22/82%), от 1 до 5 очагов деструкций определено в 2 (7%) случаях, отсутствие деструкций костной ткани – в 3 (11%) случаях.

При использовании ^{18}F -ФДГ патологическое накопление радиофармпрепарата отмечено в 37% ($n=10$) случаев, ПЭТ-негативные результаты получены у 63% ($n=17$) больных. Очаги гиперметаболизма после применения ^{11}C -метионина выявлены в 67% ($n=18$) случаев, отсутствие накопления определено у 33% ($n=9$) больных (рис. 1). Таким образом, при исследовании с ^{11}C -метионином у больных ММ в 1,8 раза чаще определялись очаги патологического накопления радиофармпрепарата ($p < 0,02$). Отсутствие патологического накопления обоих радиофармпрепаратов определено у 8 (30%) больных, у 6 из которых документирована полная иммунохимическая ремиссия, а в 2 случаях – ОХЧР.

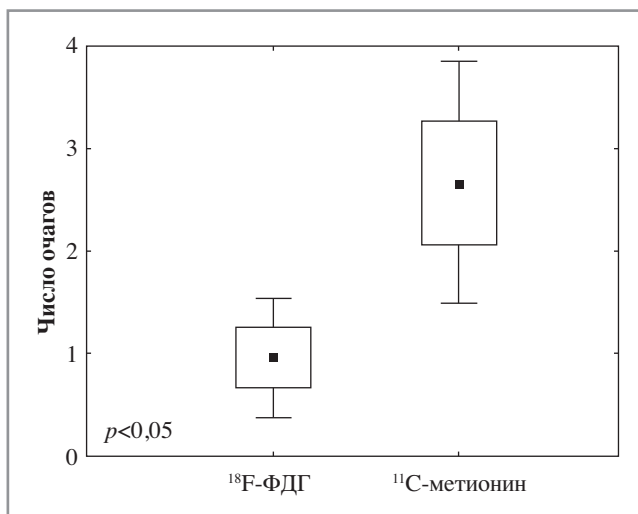


Рис. 2. Количество очагов накопления радиофармпрепарата при ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином и ^{18}F -ФДГ.

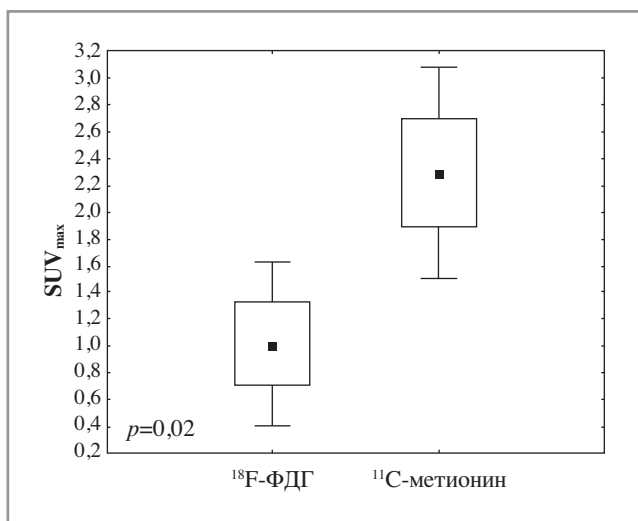


Рис. 3. Сравнение SUV_{max} при ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином и ^{18}F -ФДГ.

При этом у 4 больных по данным КТ выявлялись множественные остеодеструкции, в 2 случаях определялось менее 5 очагов и у 2 больных отсутствовали деструктивные изменения костной ткани.

Подсчет числа выявленных очагов гиперметаболической активности при ПЭТ/КТ с двумя радиофармпрепаратами показал, что при использовании ^{11}C -метионина в среднем определялось в 2,5 раза больше очагов патологического накопления по сравнению с ^{18}F -ФДГ ($p < 0,05$). Так, после введения ^{18}F -ФДГ на ПЭТ/КТ у больных ММ обнаруживалось от 1 до 6 очагов патологической фиксации, а использование ^{11}C -метионина позволило выявить от 1 до 12 очагов поражения (рис. 2).

Сравнение SUV_{max} двух радиофармпрепаратов при проведении ПЭТ/КТ представлено на рис. 3. При использовании ^{18}F -ФДГ среднее значение SUV_{max} составило 1,02, в то время как среднее значение SUV_{max} для ^{11}C -метионина – 2,29. Таким образом, при использовании ^{11}C -метионина получены значения SUV_{max} , достоверно превышающие аналогичный показатель после применения ^{18}F -ФДГ ($p = 0,02$).

Для подтверждения гипотезы о преимуществе использования ^{11}C -метионина с целью визуализации очагов опухоле-

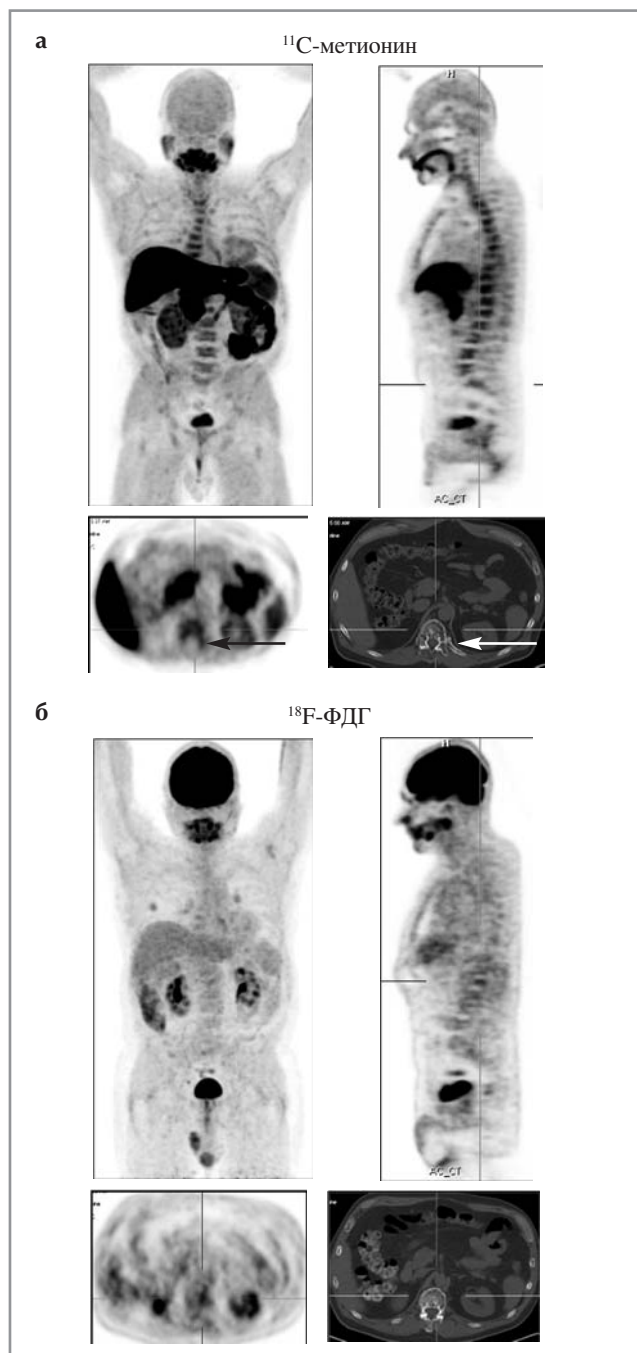


Рис. 4. ПЭТ/КТ-сканы больного ММ после ауто-ТГСК при введении двух радиофармпрепаратов: диффузное поражение костного мозга, выявленное после введения ^{11}C -метионина (а) и отсутствие очагов гиперметаболической активности при использовании ^{18}F -ФДГ (б).

Пациент К., 53 года. Диагноз: ММ, протекающая с парапротеинемией Аλ, IIIA стадия Durie–Salmon, III стадия по ISS, диффузно-очаговая форма с распространенным остеодеструктивным процессом. Состояние после ауто-ТГСК, ПР заболевания. На ПЭТ/КТ сохраняются множественные участки остеолизиса в различных отделах скелета размерами 2–4–8–22 мм диаметром. При исследовании с ^{18}F -ФДГ признаков патологического гиперметаболизма в скелете не выявлено. При исследовании с ^{11}C -метионином в участках остеолизиса также без убедительных патологических очагов гиперметаболизма, однако определяется диффузное повышенное накопление препарата в костном мозге на изученном уровне, не позволяющее исключить наличие остаточной опухолевой ткани.

вого поражения у всех больных после ауто-ТГСК нами проведено сопоставление данных ПЭТ/КТ с результатами иммунохимического исследования крови и мочи. У 11 больных после завершения программной терапии сохранялась секреция парапротеина в диапазоне от следового значения (выявлялся только в иммунофиксации) до 8,7 г/л, у 16 больных секреция моноклонального белка отсутствовала. В подгруппе больных с сохраняющейся секрецией парапротеина накопление ^{11}C -метионина определено у 9 (82%) из 11 больных, в то время как патологическая фиксация ^{18}F -ФДГ определялась только в 5 (45%) случаях. Таким образом, у 6 (55%) больных иммунохимические критерии свидетельствовали о наличии злокачественных плазматических клеток в организме, а по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ не выявлено очагов гиперметаболической активности. В свою очередь при использовании ^{11}C -метионина ложнонегативные результаты получены только в 2 (18%) случаях, что свидетельствует о преимуществе использования ^{11}C -метионина для дополнительной оценки противоопухолевого ответа у больных ММ.

Среди 16 больных, достигших полной иммунохимической ремиссии, очаги гиперметаболизма на ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином также определялись практически в 2 раза чаще, чем при использовании ^{18}F -ФДГ: 9 (56%) против 5 (31%) соответственно. Число очагов поражения, определенных у этих больных, было выше при использовании ^{11}C -метионина и составило от 1 до 12, в то время как после применения ^{18}F -ФДГ выявлялось от 1 до 3 очагов гиперметаболической активности.

Таким образом, выполнение ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином с целью определения минимальной остаточной болезни у больных ММ после ауто-ТГСК также является наиболее перспективным направлением, поскольку позволит снизить частоту ложнонегативных результатов.

Представляется важным отметить, что в двух случаях у больных с ПР заболевания и отсутствием патологического накопления ^{18}F -ФДГ на ПЭТ/КТ-сканах определялось диффузное накопление ^{11}C -метионина в позвоночнике и костях таза (рис. 4). Другие авторы также указывают на преимущество использования ^{11}C -метионина по сравнению с ^{18}F -ФДГ для диагностики диффузного поражения костного мозга [30, 31].

За время наблюдения у 3 больных документирован ранний иммунохимический рецидив заболевания в сроки от 7 до 9 мес после ауто-ТГСК, при этом результаты ПЭТ/КТ, выполненной на 100-й день после ауто-ТГСК, были различные: в 1 случае очаги гиперметаболизма выявлены при введении ^{11}C -метионина и ^{18}F -ФДГ, у второго больного введение обоих препаратов показало негативные результаты, в 3-м случае выявлялась патологическая фиксация только ^{11}C -метионина.

В настоящее время мы не располагаем подтвержденными данными о влиянии выявленных различий патологического накопления ^{18}F -ФДГ и ^{11}C -метионина на ВБП и ОВ больных ММ. Медиана наблюдения за нашими больными составляет 11 мес. Возможно, более продолжительное наблюдение за больными с четким мониторингом течения ММ позволит определить прогностические факторы на основе результатов ПЭТ/КТ.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что частота обнаружения ассоциированных с ММ поражений методом ПЭТ/КТ при использовании ^{11}C -метионина практически в 2 раза выше, чем при использовании ^{18}F -ФДГ, и составляет 67% против 37% соответственно ($p < 0,02$).

Кроме того, применение ^{11}C -метионина позволило выявить и значительно большее число очагов патологического накопления радиофармпрепарата, связанных с ММ.

Анализ результатов в подгруппе больных с сохраняющейся секрецией парапротеина в крови подтвердил более высокое значение ^{11}C -метионина для определения плазматического поражения: накопление ^{11}C -метионина выявлено у 82% больных против 45% при использовании ^{18}F -ФДГ. Позитивные результаты иммунохимического исследования крови у больных ММ подтверждают наличие опухолевых плазматических клеток в организме и, следовательно, могут рассматриваться в качестве контрольного параметра для изучения позитивной фиксации радиофармпрепаратов.

Сопоставление значений SUV_{max} двух радиофармпрепаратов показало, что использование ^{11}C -метионина при ПЭТ/КТ сопровождается достоверно более высокими значениями SUV_{max} , чем применение ^{18}F -ФДГ. Таким образом, при проведении ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином повышается точность диагностики опухолевого поражения у больных ММ после ауто-ТГСК.

Отличительной особенностью применения ^{11}C -метионина в сравнении с ^{18}F -ФДГ также является возможность визуализации диффузного поражения костного мозга, которое определено в нашем исследовании у 2 больных ММ после ауто-ТГСК.

Полученные нами результаты подтверждают высокое значение использования ^{11}C -метионина для ПЭТ/КТ у больных ММ. Аналогичные результаты получены немецкой группой исследователей под руководством К. Lückerrath – в рамках исследования проведен сравнительный анализ активности различных радиофармпрепаратов на клеточных линиях [32]. Из аспирата костного мозга 19 больных ММ выделены CD138-позитивные плазматические клетки. Концентрированные культуры плазматических клеток инкубировали с тремя радиофармпрепаратами: ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -фторэтил-L-тирозин (^{18}F -ФЭТ) и ^{11}C -метионин. После этого определяли внутриклеточную радиоактивность с использованием полуавтоматического гамма-счетчика. Учитывая, что фиксация и период полураспада радиоизотопов были различными, исследователи определили показатель активности поглощения радиофармпрепарата в минуту (срм) на 1000 клеток. При использовании ^{18}F -ФЭТ показатели внутриклеточной активности были значительно ниже, чем у ^{18}F -ФДГ, и составили 20 срм/1000 клеток против 100 срм/1000 клеток соответственно. Инкубирование ^{11}C -метионина с плазматическими клетками определило наибольшую активность поглощения радиофармпрепарата, которая варьировала от 144 до 422 срм/1000 клеток. Таким образом, активность поглощения ^{11}C -метионина миеломными клетками превышала аналогичный показатель при использовании ^{18}F -ФДГ приблизительно в 5 раз. В заключение авторы предположили, что активное поглощение ^{11}C -метионина может быть связано с биологическими механизмами ММ.

Использование ^{11}C -метионина при ПЭТ/КТ позволяет преодолеть ограниченные возможности ^{18}F -ФДГ, в частности низкую специфичность обнаружения скудной инфильтрации костного мозга опухолевыми плазматическими клетками.

Заключение

Использование ^{11}C -метионина для выявления минимального опухолевого поражения у больных ММ обеспечивает дополнительные возможности оценки противоопухолевого ответа по сравнению с ^{18}F -ФДГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., Поздеев Н.М., Парамонов И.В. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50-6 [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, Pozdееv NM, Paramonov IV. Epidemiology of Multiple Myeloma According to the Kirov Region Population Registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50-6 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56
2. Поспелова Т.И., Скворцова Н.В., Нечунаева И.Н. Множественная миелома: 7 лет таргетной терапии и ее результаты в Новосибирске. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(3):267-73 [Pospelova TI, Skvortsova NV, Nechunaeva IN. Multiple Myeloma: 7-Year Experience of Applying Targeted Therapy in Novosibirsk and Its Results. *Klin Onkologematol*. 2015;8(3): 267-73 (In Russ.)]. http://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/4-Stranitsy-iz-ONCO_3_20151-4.pdf
3. Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A, Moreau P, Delforge M, Cavo M, Ludwig H, Morgan GJ, Davies FE, Sonneveld P, Schey SA, Zweegman S, Hansson M, Weisel K, Mateos MV, Facon T, Miguel JF. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(8):1573-85. doi:10.1038/leu.2014.60
4. Dytfeld D, Jasielc J, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, Al-Zoubi A, Anderson T, Detweiler-Short K, Stockerl-Goldstein K, Ahmed A, Jobkar T, Durecki DE, McDonnell K, Mietzel M, Couriel D, Kaminski M, Vij R, Jakubowiak AJ. Carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2014; 99(9):162-4. doi:10.3324/haematol.2014.110395
5. Gay F, Oliva S, Petrucci MT, Montefusco V, Conticello C, Musto P, Catalano L, Evangelista A, Spada S, Campbell P, Ria R, Salvini M, Offidani M, Carella AM, Omedé P, Liberati AM, Troia R, Cafro AM, Malfitano A, Falcone AP, Caravita T, Patriarca F, Nagler A, Spencer A, Hajek R, Palumbo A, Boccadoro M. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. *Leukemia*. 2017;31(8):1727-34. doi: 10.1038/leu.2016.381
6. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, Moreau P, Mazumder A, Kaufman JL, Leleu X, Tsao LC, Westland C, Singhal AK, Jagannath S. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1953-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2649
7. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, Belch A, Krishnan A, Vescio RA, Mateos MV, Mazumder A, Orłowski RZ, Sutherland HJ, Bladé J, Scott EC, Oriol A, Berdeja J, Gharibo M, Stevens DA, LeBlanc R, Sebag M, Callander N, Jakubowiak A, White D, de la Rubia J, Richardson PG, Lisby S, Feng H, Uhlar CM, Khan I, Ahmadi T, Voorhees PM. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4
8. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4):iv52-iv61. doi: 10.1093/annonc/mdx096
9. Richardson PG, Hofmeister CC, Raje NS, Siegel DS, Lonial S, Laubach J, Efebera YA, Vesole DH, Nooka AK, Rosenblatt J, Doss D, Zaki MH, Bensmaine A, Herring J, Li Y, Watkins L, Chen MS, Anderson KC. Pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-refractory and proteasome inhibitor-exposed myeloma. *Leukemia*. 2017;31(12):2695-701. doi: 10.1038/leu.2017.173
10. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, Marit G, Moreau P, Pegourie B, Caillot D, Fruchart C, Stoppa A-MM, Gentil C, Wuilleme S, Huynh A, Hebraud B, Corre J, Chretien M-LL, Facon T, Avet-Loiseau H, Attal M. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélo. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2712-7. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8164
11. Usmani SZ, Diels J, Ito T, Mehra M, Khan I, Lam A. Daratumumab monotherapy compared with historical control data in heavily pretreated and highly refractory patients with multiple myeloma: An adjusted treatment comparison. *Am J Hematol*. 2017;92(8):E146-E152. doi: 10.1002/ajh.24781
12. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C. Cancer in Germany. 2009/2010. Berlin, 2014:16-18.
13. Myeloma Statistics American Cancer Society - Cancer Facts & Accesses May 15, 2018. <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/cancer-site/Myeloma>
14. Mendeleeva LP. Multiple Myeloma in Russia (First Results of the Registration Trial). *Blood*. 2017;130(1):5408. Accessed March 20, 2019. http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/5408?so-checked=true
15. Городецкий В.П., Пробатова Н.А., Васильев В.И., Мухортова О.В., Асланиди И.П., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В., Раденска-Лоповок С.Г., Егорова О.Н. Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома. Собственный опыт в диагностике и лечении. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):49-55 [Gorodetskiy VR, Probatova NA, Vasilyev VI, Mukhortova OV, Aslanidi IP, Sidorova YuV, Ryzhikova NV, Radenska-Lopovok SG, Egorova ON. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: The authors' experience of diagnosis and treatment. *Therapeutic Archive*. 2016;88(7):49-55 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688749-55
16. Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С., Рябухина Ю.Е., Медведовская Е.Г., Трофимова О.П., Сотников В.М., Ларионова В.Б., Парамонова Е.В., Манзюк Л.В., Кокосадзе Н.В., Мухортова О.В., Асланиди И.П., Зайцева А.Ю., Радкевич Л.А., Рудас М.С., Манукова В.А., Османов Е.А. Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы ЕАСОПП-14. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(2):150-7 [Demina EA, Leont'eva AA, Tulyan GS, Ryabukhina YuE, Medvedovskaya EG, Trofimova OP, Sotnikov VM, Larionova VB, Paramonova EV, Manzuyuk LV, Kokosadze NV, Mukhortova OV, Aslanidi IP, Zaitseva AYU, Radkevich LA, Rudas MS, Manukova VA, Osmanov EA. Relevance of Positron-Emission Therapy for Optimization of Treatment of Advanced Hodgkin's Lymphoma Using Intensive EACOPP-14 Program. *Clinical oncohematology*. 2017;10(2):150-7 (In Russ.)]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-150-157
17. Kostakoglu L, Cheson BD. State-of-the-Art Research on "Lymphomas: Role of Molecular Imaging for Staging, Prognostic Evaluation, and Treatment Response". *Front Oncol*. 2013;3(212). doi: 10.3389/fonc.2013.00212
18. Meignan M, Hutchings M, Schwartz LH. Imaging in Lymphoma: The Key Role of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography. *Oncologist*. 2015;20(8):890-5. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0036
19. Bailly C, Leforestier R, Jamet B, Carlier T, Bourgeois M, Guérard F, Touzeau C, Moreau P, Chérel M, Kraeber-Bodéré F, Bodet-Milin C. PET Imaging for Initial Staging and Therapy Assessment in Multiple Myeloma Patients. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):445. doi: 10.3390/ijms18020445
20. Mukhortova O, Aslanidis I, Katunina T, Rumjantzev A, Silchenkov A, Solovev M, Mendeleeva L. PET/CT with ¹⁸F-FDG and ¹¹C-methionine for assessment of remission status after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:383-4.
21. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, Crowley J, Hoering A, Petty N, Brown T, Bartel T, Anaissie E, van Rhee F, Barlogie B. Prognostic implications of serial ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood*. 2013;121(10):1819-23. doi: 10.1182/blood-2012-08-451690
22. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastiris E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):538-48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5

23. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, Shaughnessy JD Jr, van Rhee F, Anaissie E, Alpe T, Angtuaco E, Walker R, Epstein J, Crowley J, Barlogie B. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*. 2009;114(10):2068-76. doi:10.1182/blood-2009-03-213280
24. Fonti R, Pace L, Cerchione C, Catalano L, Salvatore B, De Luca S, Pane F, Salvatore M, Del Vecchio S. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in the Prediction of Outcome of Patients With Multiple Myeloma. *Clin Nucl Med*. 2015;40(4):303-8. doi:10.1097/RLU.0000000000000696
25. Haznedar R, Akı SZ, Akdemir OU, Ozkurt ZN, Celeni O, Yağcı M, Sucak GT, Unlü M. Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(6):1046-53. doi:10.1007/s00259-011-1738-8
26. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englaro E, Pezzi A, Tacchetti P, Buttignol S, Perrone G, Brioli A, Pantani L, Terragna C, Carobolante F, Baccarani M, Fanin R, Fanti S, Cavo M. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(23):5989-95. doi: 10.1182/blood-2011-06-361386
27. Cavo M, Terpos E, Nanni C, Moreau P, Lentzsch S, Zweegman S, Hillengass J, Engelhardt M, Usmani SZ, Vesole DH, San-Miguel J, Kumar SK, Richardson PG, Mikhael JR, da Costa FL, Dimopoulos MA, Zingaretti C, Abildgaard N, Goldschmidt H, Orłowski RZ, Chng WJ, Einsele H, Lonial S, Barlogie B, Anderson KC, Rajkumar SV, Durie BGM, Zamagni E. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):206-17. doi:10.1016/S1470-2045(17)30189-4
28. Lapa C, Garcia-Velloso MJ, Lückerrath K, Samnick S, Schreder M, Otero PR, Schmid J-S, Herrmann K, Knop S, Buck AK, Einsele H, San-Miguel J, Kortüm KM. 11C-Methionine-PET in Multiple Myeloma: A Combined Study from Two Different Institutions. *Theranostics*. 2017;7(11):2956-64. doi: 10.7150/thno.20491
29. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS. Avet-Loiseau H30International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):328-46. doi: 10.1016/S1470-2045(16)3020 6-6
30. Hillengass J, Landgren O. Challenges and opportunities of novel imaging techniques in monoclonal plasma cell disorders: imaging “early myeloma”. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(7):1355-63. doi: 10.3109/10428194.2012.740559
31. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castellucci P, Geatti O, Tosi P, Tacchetti P, Cangini D, Perrone G, Ceccolini M, Brioli A, Buttignol S, Fanin R, Salizzoni E, Baccarani M, Fanti S, Cavo M. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92(1):50-5.
32. Lückerrath K, Lapa C, Spahmann A, Jörg G, Samnick S, Rosenwald A, Einsele H, Knop S, Buck AK. Targeting paraprotein biosynthesis for non-invasive characterization of myeloma biology. *PLoS One*. 2013;8(12):84840. https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/opus4/wuerzburg/frontdoor/deliver/index/doc Id/11131/file/ 024_Lueckerath_PLoS.pdf

Поступила 31.03.2019