

Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б., Давыдов М.М., Лактионов К.К., Оджарова А.А., Невзоров Д.И., Еремин Н.В.

РОЛЬ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с применением различных опухолетропных радиофармпрепаратов (РФП) показала свою эффективность в выявлении опухолевого процесса в легких и метастатического поражения лимфоузлов средостения. Наибольшую распространенность при раке легкого получили такие РФП, как ^{99m}Tc 2-метоксиизобутилизонитрил (МИБИ) и ^{99m}Tc-депреотид.

Все чаще для первичной оценки распространенности немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) применяется позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с 2-(18F)-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (18F-ФДГ).

Совмещенное изображение ПЭТ/КТ учитывает метаболические и морфологические данные, что позволяет точно локализовать распространенность процесса и используется для подтверждения стадии, выявления метаболически активных экстраторакальных лимфоузлов, включая таковые нормального размера (менее 8 мм), а также других проявлений метастатического процесса.

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ превосходит другие неинвазивные диагностические методы в выявлении поражения медиастинальных лимфоузлов, а также отдаленных метастазов в костях, надпочечниках, печени и мягких тканях. Это позволяет выполнить наиболее точное стадирование НМРЛ. Так, по данным ряда авторов, дополнительные метастазы после проведения всего ряда диагностических исследований, при ПЭТ/КТ выявляются у 5–29% пациентов. По результатам ПЭТ/КТ стадия заболевания может быть изменена у 27–62% пациентов, а тактика лечения – у 19–52% пациентов.

Кроме того, доказана важная роль ПЭТ/КТ в оценке эффективности лечения НМРЛ. Исследования показали, что выполнение ПЭТ/КТ после курса химиотерапии и/или лучевой терапии позволяет получить дополнительную прогностически значимую информацию, указывающую на безрецидивную выживаемость. В дополнение к оценке результатов неоадьювантной химиотерапии при НМРЛ, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ показала свою значимость в мониторинге опухолевого процесса при лечении таргетными препаратами, например, ингибиторами тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста.

Таким образом, ПЭТ/КТ играет важную роль в первичной диагностике и ранней оценке эффективности лечения НМРЛ, обладая наиболее высокой чувствительностью и специфичностью.

Ключевые слова: обзор; позитронная эмиссионная томография; совмещенная с компьютерной томографией; немелкоклеточный рак легкого; PERCIST.

Для цитирования: Мещерякова Н.А., Долгушин М.Б., Давыдов М.М., Лактионов К.К., Оджарова А.А., Невзоров Д.И., Еремин Н.В. Роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией в диагностике и оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (3): 160–164. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-160-164

Для корреспонденции: Мещерякова Надежда Андреевна, врач-рентгенолог отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, E-mail: mndadya@gmail.com.

Meshcheryakova N. A., Dolgushin M. B., Davydov M. M., Laktionov K. K., Odzharova A. A., Nevzorov D. I., Eremin N. V.
THE ROLE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY COMBINED WITH COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 115478, Russian Federation

Single photon emission computed tomography (SPECT) with the use of various tumor-tropic radiopharmaceutical preparations (RFP) has shown its effectiveness in the identification of tumor process in the lungs and metastatic lesions of mediastinal lymph nodes. In lung cancer such RFPs as Technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) I and 99mTc-depreotid got the largest traction.

Increasingly frequently for the initial assessment of the prevalence of primary non-small cell lung cancer (NSCLC) there was used positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with 2-[18F]Fluoro-2-deoxy-d-glucose ([18F]FDG).

The combined PET/CT image consider metabolic and morphological data, that allows to localize precisely the dissemination of the process and is used for the confirmation of the stage, detection of metabolically active extrathoracic lymph nodes, including those of the standard size (<8 mm), and other manifestations of the metastatic process.

PET/CT with 18F-FDG is superior to other non-invasive diagnostic methods in the detection of mediastinal lymph node lesions and remote metastases in bones, adrenal glands, liver and soft tissues. This allows to perform the most accurate staging of NSCLC. Thus, according to the data of a number of authors after a whole series of diagnostic tests, additional metastases are detected with PET/CT in 5–29% of patients. According to the results of PET/CT the stage of the disease can be changed in 27–62% of patients, and the treatment strategy – in 19–52% of cases.

In addition, there was proved the important role of PET/CT in the evaluation of the effectiveness of the treatment of NSCLC. Studies have shown that the performance of PET/CT after chemotherapy and/or radiation therapy permits to obtain auxiliary

prognostically significant information indicating to the progression-free survival. In addition to the assessment of results of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC, PET/CT with 18F-FDG has shown its importance in the monitoring of tumor process in the treatment with targeted agents, such as inhibitors of the protein tyrosine kinase epidermal growth factor receptor. Thus, PET/CT plays an important role in the primary diagnosis and early assessment of the effectiveness of treatment of NSCLC, having the highest sensitivity and specificity.

Key words: review; positron emission tomography combined with computed tomography; non-small cell lung cancer; PERCIST.

For citation: Meshcheryakova N.A., Dolgushin M.B., Davydov M.M., Laktionov K.K., Odzhavora A.A., Nevzorov D.I., Eremin N.V. The role of positron emission tomography combined with computed tomography in the diagnosis and evaluation of treatment effectiveness of non-small cell lung cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (3): 160–164. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-160-164

For correspondence: Nadezhda A. Meshcheryakova, roentgenologist of the Department of positron emission tomography of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology; Moscow, 115478, Russian Federation, E-mail: mdnadya@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 23 October 2015
Accepted 19 November 2015

Рак легкого является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием и на протяжении многих лет остается ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. во всем мире от рака легкого умерли 1,59 млн человек (19,3% в структуре смертности от онкологических заболеваний). На немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) приходится до 85% от всех гистологических форм рака легкого.

Методы диагностики НМРЛ

Обзорная рентгенография является первым диагностическим этапом для всех пациентов с подозрением на поражение легких и выполняется стандартно в двух проекциях (прямой и боковой). Данное исследование дает суммационное изображение органов грудной клетки. Исследование позволяет определить локализацию процесса и выявить некоторые признаки, указывающие на распространенность заболевания: расширение тени средостения и корней легких, наличие плеврального выпота, деструкции ребер или высокого стоящего купола диафрагмы [2]. Для более детальной оценки распространенности опухолевого процесса ранее использовались линейные томограммы, которые утратили свою диагностическую ценность в связи с внедрением в рутинную практику метода *многосрезовой спиральной компьютерной томографии (МСКТ)*. Математическая обработка полученного при МСКТ изображения и искусственное выделение зоны интереса, визуализация его в разных режимах и проекциях позволяют оценить как характеристики самой опухоли (размеры, наличие спикул, бугристых контуров, тяжей к плевре), так и проксимальную распространенность ее по воздухоносным путям, а также выявить наличие отдаленных метастазов на уровне исследования. Известно, что критерием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов считается диаметр короткой оси более 10 мм. Злокачественные лимфатические узлы обычно характеризуются отсутствием или низкой степенью кальцинации, а также схожим контрастным усилением с окружающими сосудами средостения [3]. МСКТ с внутривенным контрастированием позволяет выявить признаки, указывающие на медиастинальную и сосудистую инвазию. Несмотря на то что, по данным ряда исследований, диагностическая эффективность МСКТ

в выявлении метастазов в лимфатических узлах была довольно низкой: итоговые значения чувствительности, специфичности и точности составили 44–59, 65–70 и 55–65% соответственно [4, 5], согласно существующим рекомендациям European Society for Medical Oncology (ESMO) и American Society of Clinical Oncology (ASCO), МСКТ является базовым неинвазивным методом предоперационного стадирования НМРЛ. Дополнительное проведение КТ-перфузии, основанной на изменении плотностных характеристик при прохождении рентгеноконтрастного препарата через капиллярную сеть, позволяет количественно оценить васкуляризацию опухоли, являющуюся прогностическим фактором ее роста и степени злокачественности [6].

Магнитная резонансная томография (МРТ) сегодня только начинает использоваться в рутинной практике исследований заболеваний легких. Ограничения метода в оценке образований в легких связаны с низкой протонной плотностью легочной ткани и двигательными артефактами (от дыхания и сердцебиения). Основным преимуществом МРТ является возможность проведения функционального и молекулярного анализа [7]. Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), основанные на отображении скорости движения молекул воды во внеклеточном, внутриклеточном пространствах, позволяют выявлять очаги патологического ограничения свободной диффузии, которые могут соответствовать опухолевому. Исследования L. Qi и соавт. [8] показали, что ДВИ предоставляет возможность определять границы опухолевого узла и дифференцировать его от ателектазированной легочной ткани. Расчет коэффициента диффузии позволяет проводить количественный анализ и дифференцировать метастатически пораженные лимфатические узлы от интактных [9]. По данным ряда авторов, МРТ всего тела в режиме ДВИ может быть использована для оценки М-стадии при НМРЛ с сопоставимой точностью с методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [10, 11].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с использованием различных туморотропных радиофармпрепаратов (РФП) показала свою эффективность в выявлении опухолевого процесса в легких и метастатического поражения лимфатических узлов средостения. Наибольшую распространенность при раке легкого получили та-

кие РФП, как ^{99m}Tc 2-метоксиизобутилизонитрил (МИБИ) и ^{99m}Tc -депреотид (NeoSpect, который является аналогом соматостатина). По результатам анализа возможностей ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом в диагностике метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов чувствительность и специфичность составили 84 и 77% соответственно. Чувствительность ОФЭКТ с ^{99m}Tc -депреотидом в оценке первичной опухоли легкого достигает 99% [12, 13]. Другие опухолепрофильные РФП, такие как ^{201}Tl , ^{67}Ga -цитрат, ^{111}In -октреотид, ^{123}I -MIBG, клинического применения в диагностике рака легкого не получили и в литературе представлены в единичных исследованиях на малых группах пациентов.

Все большее распространение для первичной оценки распространенности НМРЛ получает ПЭТ, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с 2-(^{18}F)-фтор-2-дезоксид-D-глюкозой (^{18}F -ФДГ). Опухолевые клетки характеризуются высокой метаболической активностью и соответственно повышенными гликолизом, активностью гексокиназы и экспрессией рецепторов транспортера глюкозы по сравнению с окружающими нормальными клетками. Это приводит к повышенному захвату ^{18}F -ФДГ опухолевыми клетками [2].

Изолированно метод ПЭТ (без КТ-составляющей) при НМРЛ позволяет получить информацию о метаболической активности ткани. ПЭТ является более чувствительным, чем КТ, методом как в отношении поражения солитарных узловых образований в легких, так и в оценке состояния лимфатических узлов: чувствительность достигает 90–95%, специфичность – 75–85% [14, 15]; чувствительность метода в выявлении медиастинальных метастазов составляет 85% в сравнении с 61% при использовании КТ [16]. Однако при моно-ПЭТ могут быть получены неточные данные в плане анатомической локализации очагов. Совмещенное изображение ПЭТ/КТ сочетает метаболические и морфологические данные, позволяющие точно локализовать распространенность процесса. ПЭТ/КТ используется для подтверждения стадии, выявления метаболически активных экстраторакальных лимфатических узлов, включая тактовые нормального размера (менее 8 мм), а также других проявлений метастатического процесса. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ превосходит другие неинвазивные диагностические методы в выявлении поражения медиастинальных лимфатических узлов [17], а также отдаленных метастазов в костях, надпочечниках, печени и мягких тканях [18].

По рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) от 2015 г., всем пациентам, у которых выявляются солитарные солидные или частично солидные некальцинированные узловые образования в легких от 8 мм в диаметре, проводится ПЭТ/КТ для уточнения диагноза [19]. В оценке солитарных узловых образований общая чувствительность метода достигает 96% (83–100%), специфичность – 73,5% (варьирует от 50 до 100%) [20]. Необходимо помнить, что воспалительные процессы, такие как пневмония, аспергиллез, туберкулез, активный саркоидоз, гранулематоз Вегенера, могут также характеризоваться высокой метаболической активностью [18, 20]. Очаги менее 1 см в размерах и опухоли с низкой метаболической активностью (такие как карциноид, бронхиолоальвеолярная аде-

нокарцинома) могут давать ложноотрицательные результаты по ПЭТ. ПЭТ/КТ используется для более точной дифференциации опухоли от окружающего ателектаза, который часто развивается при ее центральной локализации [21].

Наиболее важным аспектом в стадировании рака легкого при отсутствии у пациента отдаленных метастазов является оценка вовлечения медиастинальных лимфатических узлов [19]. Исследования показали преимущественно ПЭТ/КТ перед другими диагностическими методиками (в частности, КТ и МРТ) в распознавании неопластической лимфаденопатии при размерах узлов менее 1 см. По данным метаанализа M. Gould и соавт. [22], в котором были оценены результаты 39 исследований, медианы чувствительности и специфичности КТ составили 59 и 79% соответственно, в то время как ПЭТ/КТ – 81 и 90% соответственно. Аналогичные результаты были получены и по данным проспективного исследования 149 пациентов, в котором результаты ПЭТ/КТ в отношении стадирования медиастинальных лимфатических узлов были подтверждены путем медиастиноскопии или торакотомии. В этом исследовании общая чувствительность, специфичность ПЭТ/КТ составили 70 и 94% соответственно [23].

Отдаленные метастазы обнаруживаются примерно у половины больных НМРЛ на момент постановки диагноза. Наиболее частые органы-мишени для метастазов при раке легкого – надпочечники, кости, печень и головной мозг. По данным КТ отдаленные метастазы выявляются у 11–36% больных раком легкого. Дополнительное проведение ПЭТ/КТ-исследования позволяет выявить «скрытые» метастазы еще примерно у 29% пациентов [24]. По данным рекомендаций 2013 г., проведение ПЭТ/КТ-исследования следует назначать пациентам с наличием клинических отклонений, а также кандидатам на проведение хирургического лечения для оценки наличия метастазов (за пределами головного мозга) [25].

При КТ увеличенные надпочечники выявляются примерно у 10% пациентов с НМРЛ. Четкие контуры при нативном КТ-исследовании и невыраженное накопление контрастного препарата (менее 10 единиц Хаунсфилда) позволяют судить в пользу доброкачественных изменений, однако в большинстве случаев однозначно оценить природу образований сложно. ПЭТ/КТ характеризуется более высокой чувствительностью (более 95%) и специфичностью (более 80%) в выявлении метастазов в надпочечниках [26]. Высокая точность метода ПЭТ/КТ, как правило, устраняет необходимость в инвазивном подтверждении поражения надпочечников.

Чувствительность ПЭТ/КТ в оценке метастатического поражения костей сходна с таковой при скинтиграфии (90% и более), однако специфичность и точность значительно выше – 98 и 96% соответственно (в сравнении с 60%). Невысокая специфичность и точность скинтиграфии связаны с неселективным захватом РФП в зонах повышенной активности остеобластов, а именно при дегенеративных изменениях, посттравматических нарушениях, воспалительных процессах и т. д., а также с низкой чувствительностью скинтиграфии в отношении чисто остеолитических очагов и медленно формирующихся метастазов [27].

Выявление метастазов в печени при НМРЛ традиционно проводится ультразвуковым исследованием

и КТ. По результатам ряда исследований ПЭТ/КТ показала свои преимущества в оценке поражения печени и в выявлении очагов, которые не дифференцируются при стандартных методах обследования [18].

Высокие значения физиологического захвата глюкозы серым веществом головного мозга ограничивают диагностические возможности метода ПЭТ в выявлении метастазов в головном мозге. Так как чувствительность метода сравнительно низкая (60%), а точность ПЭТ/КТ близка к таковой при КТ [28], методом выбора для выявления метастазов в головном мозге остается МРТ [29].

Таким образом, по данным ряда авторов, дополнительные метастазы после проведения всего ряда диагностических исследований при ПЭТ/КТ выявляются у 5–29% пациентов [30]. По результатам ПЭТ/КТ стадия заболевания может быть изменена у 27–62% пациентов, а тактика лечения – у 19–52% пациентов [31]. В исследовании R. Hicks и соавт. [32] влияние результатов ПЭТ/КТ на разнонаправленную смену тактики лечения было у 54 (35%) из 153 пациентов с вновь выявленным НМРЛ.

Новейшей гибридной технологией сегодня является ПЭТ, совмещенная с МРТ (ПЭТ/МРТ). N. Schwenzer и соавт. [33] провели исследование сравнительных возможностей методов ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ в группе пациентов с подозрением на НМРЛ. Было установлено, что метод ПЭТ/МРТ при НМРЛ может использоваться для стадирования заболевания и возможности его сопоставимы с таковыми при ПЭТ/КТ.

ПЭТ/КТ-критерии оценки эффективности лечения злокачественных новообразований. Критерии RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) – стандарт оценки ответа опухоли на лечение по КТ, который был утвержден в 2000 г. и пересмотрен в 2009 г. (RECIST 1.1) [36]. В 2009 г. на основе критериев European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) и данных различных метаанализов R. Wahl и соавт. [34] и другие авторы разработали ПЭТ/КТ-критерии ответа солидных опухолей на терапию – PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors). Ключевой идеей для создания данных критериев послужили результаты анализа изменений опухоли под влиянием цитостатических препаратов – положительный ответ опухоли на лечение сначала проявляется снижением захвата ^{18}F -ФДГ, затем – уменьшением ее размеров. Таким образом, комбинирование критериев PERCIST и RECIST позволяет получить больше информации для оценки ответа опухоли на лечение в более ранние сроки [34–36].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке эффективности лечения НМРЛ. Еще до появления современных стандартов оценки эффективности лечения методом ПЭТ/КТ в ряде статей был проведен сравнительный анализ, который показал преимущества ПЭТ/КТ по сравнению с КТ в оценке эффективности лечения рака легкого [37–38]. В исследовании Y. Yamamoto и соавт. [37], в которое были включены пациенты с распространенным НМРЛ (ШВ/IV стадии), было выявлено, что снижение накопления ^{18}F -ФДГ более чем на 20% коррелирует с увеличением общей выживаемости и временем до прогрессирования у данной группы пациентов. Исследования показали, что выполнение ПЭТ/КТ после курса химиотерапии и/или лучевой терапии (ЛТ) позволяет получить до-

полнительную прогностически значимую информацию, указывающую на безрецидивную выживаемость [39]. В дополнение к оценке результатов неоадьювантной химиотерапии при НМРЛ ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показала свою значимость в мониторинге опухолевого процесса при лечении таргетными препаратами, например ингибиторами тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста [40]. По результатам исследования D. Hellwig и соавт. [41] с участием 62 пациентов, у которых был предположен рецидив рака легкого после хирургического лечения, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ показала высокие значения чувствительности, специфичности и точности – 93, 89 и 92% соответственно.

Другие РФП в ПЭТ/КТ в диагностике и оценке эффективности лечения НМРЛ. Одним из препаратов, который может быть использован в диагностике злокачественных новообразований, в том числе НМРЛ, наряду с ^{18}F -ФДГ является 3-дезоксиз- ^{18}F -фтортимидин – аналог тимидина, оценивающий клеточную пролиферацию [42]. Исследование Y. Yamamoto и соавт. [43] показало: поглощение фтортимидина коррелирует с пролиферативной активностью клеток, что было подтверждено иммуногистохимическим анализом Ki-67. Несмотря на то что фтортимидин является более туморотропным препаратом, чем ^{18}F -ФДГ, чувствительность его для выявления НМРЛ оказалась ниже, чем ^{18}F -ФДГ, – 72 и 89% соответственно [44–45]. При этом фтортимидин нашел свое применение в ранней оценке результатов ЛТ у пациентов с НМРЛ. Использование фтортимидина для оценки эффективности ЛТ обусловлено меньшей туморотропностью ^{18}F -ФДГ, сложностями в дифференцировке постлучевого пульмонита от опухолевой ткани, а также необходимости проведения исследования с ^{18}F -ФДГ в определенные сроки – не ранее чем через 3 мес после окончания ЛТ [46].

Также нашли свое применение некоторые РФП, тропные к гипоксии, – ^{18}F -фтормисонидазол (FMISO) и ^{64}Cu -диацетил-бис-4-N-метилтиосемикарбазон (ATSM) [47]. Оценка гипоксии опухоли позволяет предположить ее резистентность к ЛТ и химиотерапии [48]. F. Dehdashti и соавт. [49] оценивали эффективность лечения НМРЛ (методами химиотерапии, лучевой терапии и химиолучевой терапии) с использованием двух РФП – ^{60}Cu -ATSM и ^{18}F -ФДГ. Предварительные результаты показали, что ^{60}Cu -ATSM имеет больший потенциал в выявлении резистентности опухоли к различным методам лечения.

В последние годы активно проводятся доклинические исследования РФП на основе пептидов для диагностики НМРЛ (например, ^{18}F -AIF-NOTA-PRGD2 (^{18}F -Falfatide)), но сложность химической структуры и как следствие трудоемкий органический синтез затрудняют их использование в рутинной практике [50].

Заключение

ПЭТ/КТ играет важную роль в первичной диагностике и ранней оценке эффективности лечения НМРЛ и обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью. Появление гибридных технологий – ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ – открывает новые возможности в диагностике различных патологических процессов в легких, в том числе НМРЛ. Дальнейшее внедрение новых трэйсеров позволит повысить точность диагностики и расширить сферу при-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

менения метода ПЭТ/КТ прежде всего в ранней оценке эффективности лекарственной и лучевой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer*. 2010; 127: 2893–917.

2. Tsim S., O'Dowd C.A., Milroy R., Davidson S. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): A review. *Respir. Med.* 2010; 104: 1767–74.

3. Zhou Q., Suzuki K., Anami Y., Oh S., Takamochi K. Clinicopathologic features in resected subcentimeter lung cancer e status of lymph node metastases. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010; 10: 53–7.

4. Toloza E.M., Harpole L., McCrory D.C. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003; 123: 137S–46S.

5. Shim S.S., Kyung S.L. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET/CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology*. 2005; 236: 1011–9.

6. Xing N., Cai Z., Zhao S., Yang Li, Xu B., Wang F. The use of CT perfusion to determine microvessel density in lung cancer: comparison with FDG-PET and pathology. *Clin. J. Cancer Res.* 2011; 23 (2): 118–22.

7. Gallagher F.A. An introduction to functional and molecular imaging with MRI. *Clin. Radiol.* 2010; 65: 557–66.

8. Qi L.P., Zhang X.P., Tang L., Li J., Sun Y.S., Zhu G.Y. Using diffusion-weighted MR imaging for tumor detection in the collapsed lung: a preliminary study. *Eur. Radiol.* 2009; 9: 333–41.

9. Nakayama J., Miyasaka K., Omatsu T., Onodera Y., Terae S., Matsuno Y. et al. Metastases in mediastinal and hilar lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer: quantitative assessment with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and apparent diffusion coefficient. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2010; 34 (1): 1–8.

10. Ohno Y., Koyama H., Onishi Y., Takenaka D., Nogami M., Yoshikawa T. et al. Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment—utility for wholebody diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology*. 2008; 248: 643–54.

11. Chin A.Y., Kyung M.S., Kyung S.L. et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0–T whole body MR imaging. *Radiology*. 2008; 248: 632–42.

12. Cronin P., Dwamena B.A., Kelly A.M., Carlos R.C. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology*. 2008; 246: 772–82.

13. Danielsson R., Baath M., Svensson L. et al. Imaging of regional lymph node metastases with 99mTc-depreotide in patients with lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2005; 32 (8): 925–31.

14. Chaitanya R.D. Molecular imaging of pulmonary cancer and inflammation. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 464–8.

15. Yap C.S., Czernin J., Fishbein M.C., Cameron R.B., Schiepers C., Phelps M.E., Weber W.A. Evaluation of thoracic tumors with 18F-fluorothymidine and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Chest*. 2006; 129: 393–401.

16. Gould M.K., Kuschner W.G. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 879–92.

17. Pozo-Rodriguez F., Martin de Nicolas J.L., Sánchez-Nistal M.A., Maldonado A., García de Barajas S., Calero-García R. et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (33): 8348–56.

18. Sahiner I., Vural G.U. Positron emission tomography/computerized tomography in lung cancer. *Quant. Imag. Med. Surg.* 2014; 4 (3): 195–206.

19. National Cancer Comprehensive Network. www.nccn.org.

20. Bakheet S.M., Saleem M., Powe J., Al-Amro A., Larsson S.G., Mahassin Z. F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin. Nucl. Med.* 2000; 25: 273–8.

21. Bradley J., Bae K., Choi N., Forster K., Siegel B.A., Brunetti J. et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82: 435–41.

22. Gould M.K., Maclean C.C., Kuschner W.G., Rydzak C.E., Owens D.K. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *J.A.M.A.* 2001; 285: 914–24.

23. Darling G.E., Maziak D.E., Inculter R.I., Gulenchyn K.Y., Driedger A.A., Ung Y.C. et al. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 1367–72.

24. Schrevels L., Lorent N., Dooms C., Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2004; 9: 633–43.

25. Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A., Margolis M.L., Gould M.K., Tanoue L.T. et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143: 211S–50S.

26. Cho A.R., Lim I., Na I.I., Choe D.H., Park J.Y., Kim B.I. et al. Evaluation of adrenal masses in lung cancer patients using F-18 FDG PET/CT. *Nucl. Med. Mol. Imag.* 2011; 45: 52–8.

27. Hsia T.C., Shen Y.Y., Yen R.F. et al. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma*. 2002; 49: 267–71.

28. De Wever W., Bruyeer E., Demaerel P., Wilms G., Coolen J., Verschakelen J. Staging of lung cancer. Do we need a diagnostic CT of the brain after an integrated PET/CT for the detection of brain metastases? *JBR-BTR*. 2010; 93: 71–6.

29. Yi C.A., Shin K.M., Lee K.S., Kim B.T., Kim H., Kwon O.J. et al. Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology*. 2008; 248: 632–42.

30. Stroobants S.G., D'Hoore I., Dooms C. et al. Additional value of whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of distant metastases of non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*. 2003; 4: 242–7.

31. Schmücking M., Baum R.P., Griesinger F. et al. Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning. *Recent Results Cancer Res.* 2003; 162: 195–202.

32. Hicks R.J., Kalff V., MacManus M.P., Ware R.E., Hogg A., McKenzie A.F. et al. (18)F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 1596–604.

33. Schwenzler N.F., Schraml Ch., Müller M., Brendle C.A., Sauter A., Spengler W. et al. Pulmonary lesion assessment: Comparison of whole-body hybrid MR/PET and PET/CT imaging – pilot study. *Radiology*. 2012; 264 (2): 551–8.

34. Wahl R.L., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M.A. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (Suppl. 1): 122S–50S.

35. Ding Q., Cheng X., Yang L., Zhang Q., Chen J., Li T., Shi H. PET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST). *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (6): 677–83.

36. van Ruychevelt V., Garcia C., Meert A.P. et al. Positron emission tomography with 18F-FDG and cancer response to chemotherapy. *Rev. Mal. Respir.* 2011; 28: 618–25.

37. Yamamoto Y., Nishiyama Y., Monden T., Sasakawa Y., Ohkawa M., Gotoh M. et al. Correlation of FDG-PET findings with histopathology in the assessment of response to induction chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2006; 33: 140–7.

38. Decoster L., Schallier D., Everaert H., Nieboer K., Meysman M., Neyns B., De Mey J. Complete metabolic tumour response, assessed by 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET), after induction chemotherapy predicts a favourable outcome in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2008; 62: 55–61.

39. van Elmpt W., Ollers M., Dingemans A.M., Lambin P., De Ruyscher D. Response assessment using 18F-FDG PET early in the course of radiotherapy correlates with survival in advanced-stage non-small cell lung cancer. *J. Nucl. Med.* 2012; 53: 1514–20.

40. O'Brien M.E., Myerson J.S., Coward J.I., Puglisi M., Trani L., Wotherspoon A. et al. A phase II study of 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT in non-small cell lung cancer patients receiving erlotinib (Tarceva): objective and symptomatic responses at 6 and 12 weeks. *Eur. J. Cancer*. 2012; 48: 68–74.

41. Hellwig D., Groschel A., Graeter T.P., Hellwig A.P., Nestle U., Schafers H.J. et al. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2006; 33: 13–21.

42. Mankoff D.A., Shields A.F., Krohn K.A. PET imaging of cellular proliferation. *Radiol. Clin. N. Am.* 2005; 43: 153–67.

43. Yamamoto Y., Nishiyama Y., Kimura N., Ishi-kawa S., Okuda M., Bando S. et al. Comparison of (18) F-FLT PET and (18) F-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2008; 35: 236–45.

44. Yap C.S., Czernin J., Fishbein M.C., Cameron R.B., Schiepers C., Phelps M.E., Weber W.A. Evaluation of thoracic tumors with 18F-fluorothymidine and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Chest*. 2006; 129: 393–401.

45. Kyoichi Kaira, Noboru Oriuchi, Noriaki Sunaga, Tamotsu Ishizuka, Kimihiro Shimizu, Nobuyuki Yamamoto. Review article. A systematic review of PET and biology in lung cancer. *Am. J. Transl. Res.* 2011; 3 (4): 383–91.

46. Everitt S.J., Ball D.L., Hicks R.J., Callahan J., Plumridge N., Collins M. et al. Differential 18F-FDG and 18F-FLT uptake on serial PET/CT imaging before and during definitive chemoradiation for NSCLC. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (7): 1069–74.

47. O'Donoghue J.A., Zanzonico P., Pugachev A., Wen B., Smith-Jones P., Cai S. et al. Assessment of regional tumor hypoxia using 18F-fluoromisonidazole and 64Cu (II)-diacetyl-bis (N4-methylthiosemi-carbazone) positron emission tomography: Comparative study featuring microPET imaging, Po2 probe measurement, autoradiography, and fluorescent microscopy in the R3327-AT and FaDu rat tumor models. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61: 1493–502.

48. Evans S.M., Koch C.J. Prognostic significance of tumor oxygenation in humans. *Cancer Lett.* 2003; 195: 1–16.

49. Dehdashti F., Mintun M.A., Lewis J.S., Bradley J., Govindan R., Laforest R. et al. In vivo assessment of tumor hypoxia in lung cancer with 60Cu-ATSM. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2003; 30: 844–50.

50. Wan W., Guo N., Pan D., Yu C., Weng Y., Luo S. et al. First experience of 18F-alfatide in lung cancer patients using a new lyophilized kit for rapid radiofluorination. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 691–8.

Поступила 23.10.15
Принята к печати 19.11.15