

Прогностическое значение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в сочетании с данными иммуногистохимического исследования у больных неходжкинскими лимфомами

М. М. Ходжибекова*

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России

Prognostic Significance of Positron Emission Tomography with ^{18}F -FDG in Combination with Immunohistochemical Data in non-Hodgkins Lymphoma Patients

М. М. Khodzhibekova*

Russian Research Centre of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia

Реферат

Лечение неходжкинских лимфом (НХЛ) основано на биологических характеристиках опухоли и реакции заболевания на проводимое лечение. В связи с этим целью нашего исследования было изучение диагностических возможностей позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ, выполненной на различных этапах химиотерапевтического лечения, в сочетании с результатами иммуногистохимического исследования: экспрессии маркера апоптоза (bcl-2) и индекса пролиферативной активности (Ki-67) опухолевых клеток, в оценке эффективности лечения и прогнозировании дальнейшего течения заболевания. Проанализированы результаты ПЭТ и иммуногистохимического исследования 71 пациента НХЛ различных гистологических типов. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выполняли в несколько этапов: до начала лечения, после 2–3-го циклов полихимиотерапии (ПХТ), после окончания 1-й линии ПХТ и на различных этапах в отдаленные периоды наблюдения. Молекулярно-биологические особенности опухолевых клеток определяли иммуноморфологическим методом с оценкой маркера апоптоза bcl-2 и индекса пролиферации Ki-67. Соответственно данным, полученным при промежуточной ПЭТ (после 2–3 циклов ПХТ), больные были подразделены на ПЭТ-позитивную (с призна-

* Ходжибекова Малика Маратовна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70. Тел.: +7 (812) 596-66-49. Электронная почта: malika_25@mail.ru

Khodzhibekova Malika Maratovna, Ph. D. Med., Nuclear Medicine Physician of Positron Emission Tomography Department of Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia. Address: Leningradskaya ul. 70, Pesochny pos., Saint Petersburg, 197758, Russia. Phone number: +7 (812) 596-66-49. E-mail: malika_25@mail.ru

ками метаболической активности заболевания) и ПЭТ-негативную (без признаков метаболической активности заболевания) группы: 36 (50,7 %) и 35 (49,3 %) больных соответственно. Сравнение данных 2 анализируемых групп показало значимую взаимосвязь между результатами ПЭТ и безрецидивной выживаемостью ($p = 0,0002$). Установлено важное прогностическое влияние промежуточной ПЭТ ($p = 0,007$) и маркера апоптоза bcl-2 ($p = 0,01$). Однако уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 не оказывал статистически достоверного влияния ($p = 0,8$) на показатель безрецидивной выживаемости больных НХЛ. Полученные результаты свидетельствуют о важном прогностическом значении промежуточной ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, проведенной после 2–3-го циклов химиотерапевтического лечения. Сочетанное применение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и иммуногистохимического исследования с изучением экспрессии маркеров апоптоза bcl-2 и индекса пролиферативной активности Ki-67 существенно повышает достоверность прогноза течения НХЛ.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, иммуногистохимическое исследование, маркер апоптоза bcl-2, индекс пролиферации Ki-67.

Abstract

The treatment of non-Hodgkin's lymphoma is based on the disease biological characteristics and response to treatment. We have determined the ability of positron emission tomography (PET) with ^{18}F -FDG, performed at various stages of chemotherapeutic treatment, in combination with immunohistochemical data: marker of apoptosis bcl-2 and proliferation index Ki-67, to assess the efficacy of treatment and prediction of disease prognosis. The results of PET and immunohistochemical study of 71 patients with different histological types of NHL were analyzed. PET with ^{18}F -FDG was performed at several stages: before initiation of therapy, at midtreatment, after the 1st line of the chemotherapy, and at different stages in distant periods. Molecular-biological characteristics of tumor cells were determined by immunomorphological method with assessing marker of apoptosis bcl-2 and the proliferation index Ki-67. According to the midtreatment PET data all patients were divided into PET-positive group (disease progression or stable disease) and PET-negative group with good response to therapy (complete remission): 36 (50,7 %) and 35 (49,3 %) patients respectively. Comparison between groups indicated a statistically significant association between PET findings and progression free survival (PFS), $p = 0,0002$. In multivariate analysis, midtreatment PET and marker of apoptosis bcl-2 were stronger prognostic factors for PFS ($p = 0,007$ and $p = 0,01$ respectively) than the proliferation index Ki-67 ($p = 0,8$). Early interim ^{18}F -FDG-PET is an accurate and independent predictor of PFS. The combined application of PET and immunohistochemistry with the assessment of the expression of above mentioned markers (bcl-2 and Ki-67) significantly improves the accuracy of prognosis of NHL.

Key words: Positron Emission Tomography, Immunohistochemistry, Marker of Apoptosis bcl-2, Proliferation index Ki-67.

Актуальность

Исход лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) с использованием современных технологий терапии, таких, как полихимиотерапевтическое лечение (ПХТ), лучевая терапия, иммунотерапия, и их сочетание в значительной степени зависят от своевременной объективной оценки ответа опухоли на проводимое лечение, а также прогнозирования дальнейшего течения заболевания [3, 4, 12].

Наиболее информативным методом радиологической оценки эффективности лечения и прогнозирования течения НХЛ является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ применяется как на ранних этапах ПХТ с целью определения чувствительности опухолевых клеток к выбранной терапевтической тактике, так и в отдаленные сроки, для оценки эффек-

тивности проведенного лечения, выявления рецидивов, а также прогнозирования дальнейшего течения заболевания [7–9]. Анализ проведенных нами исследований, результаты других авторов, изучавших диагностические возможности промежуточной ПЭТ, выполненной после 2–3-го циклов ПХТ, свидетельствуют о высокой прогностической ценности метода. При ПЭТ с ^{18}F -ФДГ уже после 2–3-го циклов на ранних этапах химиотерапевтического лечения имеется возможность выявить больных, резистентных к выбранной терапии. Кроме того, у части больных, несмотря на положительный эффект проводимой терапии (по данным ПЭТ) на ранних этапах лечения, в отдаленном периоде наблюдений может развиваться рецидив заболевания [5, 6, 10]. В ряде работ было показано, что в большинстве случаев отсутствие эффекта от лечения связано с резистентностью опухолевых клеток к химиотерапии [11].

В настоящее время известно, что циторедуктивный эффект большинства химиотерапевтических препаратов обусловлен механизмом программируемой клеточной гибели, т.е. апоптозом. Резистентность опухолевых клеток к проводимой терапии может быть обусловлена неспособностью химиотерапевтического препарата запустить программу апоптоза, нарушением механизма апоптоза в самих опухолевых клетках и высокой пролиферативной активностью злокачественных клеток. Основными генами, регулирующими программу апоптоза, являются гены *bcl-2*. Гиперэкспрессия данных генов подавляет механизм апоптоза, способствуя увеличению и размножению опухолевых клеток.

Известно, что индекс пролиферативной активности *Ki-67* отражает уровень пролиферативной активности опухоле-

вых клеток и служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, а также является предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии [1, 2].

Таким образом, принимая во внимание большое значение ПЭТ и результатов иммуногистохимического исследования, изучение диагностических возможностей обоих методов в оценке эффективности лечения и прогнозе заболевания является актуальным вопросом в ведении больных НХЛ.

Цель: изучение и сопоставление данных позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ, экспрессии генов, регулирующих программу апоптоза (*bcl-2*) и пролиферативной активности (*Ki-67*) опухолевых клеток в оценке эффективности лечения НХЛ и прогнозировании течения заболевания.

Материалы и методы

Подвергнуты анализу результаты комплексной диагностики и лечения 71 больного НХЛ в возрасте от 26 до 77 лет. Все пациенты подверглись стандартному обследованию, включающему общеклинические и биохимические методы исследования. Во всех случаях окончательный диагноз базировался на результатах морфологического исследования биопсированного лимфатического узла. У 53 (74,6 %) из 71 больного была диагностирована агрессивная НХЛ (преимущественно диффузная крупноклеточная В-клеточная), у 18 (25,3 %) — индолентная лимфома.

Обследованные больные получали стандартную терапию по схемам СНОР и R-СНОР в зависимости от стадии заболевания и агрессивности лимфомы.

Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием панели моноклональных антител (фирма Dako) с применением детекционной системы En Vision (фирма Dako). Наряду с изучением лимфоидных и нелимфоидных маркеров оценивались маркеры пролиферации Ki-67 и регулятора апоптоза bcl-2. Число позитивных клеток определялось по общепринятым критериям: 0 позитивных клеток — отсутствие экспрессии, менее 25 % — низкая экспрессия, 25–50 % — средняя, более 50 % позитивных клеток — высокая экспрессия.

ПЭТ с ^{18}F ДГ выполняли в режиме сканирования «всего тела» от орбитометальной линии до верхней трети бедра: до начала лечения, после 2–3 цикла полихимиотерапии, после окончания 1-й линии ПХТ и на различных этапах в отдаленные периоды наблюдения. Исследование проводили натощак с предварительным измерением уровня глюкозы в крови. Внутривенно пациентам вводили от 370 до 555 МБк ^{18}F ДГ. Регистрацию данных начинали через 90 мин после введения РФП. Изображения ПЭТ оценивали визуально и полуколичественно. В автоматическом режиме рассчитывался показатель стандартизованного накопления ^{18}F -ДГ (standardized uptake value, SUV) для каждой исследуемой области.

Оценку выживаемости проводили методом Каплан-Мейера. Результат считался достоверным при $p < 0,05$. С целью сравнения кривых выживаемости между исследуемыми группами применялся тест логарифмического рангового критерия (log-rank test). Анализ выживаемости с влиянием нескольких прогностических факторов выполняли с помощью регрессионного анализа Кокса.

Результаты и их обсуждение

При выполнении базисной (до начала лечения) позитронной эмиссионной томографии, которую осуществляли в основном с целью стадирования заболевания, у всех обследованных пациентов выявлялись очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП). Соответственно данным, полученным при промежуточной ПЭТ (после 2–3 цикла ПХТ), больные были подразделены на 2 группы: 35 (49,3 %) из 71 обследованного пациента без признаков метаболической активности заболевания — ПЭТ-негативная группа, 36 (50,7 %) больных с признаками очаговой патологической гиперфиксации РФП вошли в ПЭТ-позитивную группу. У 18 (50 %) пациентов ПЭТ-позитивной группы на протяжении всего периода наблюдения сохранялись очаги патологической гиперфиксации РФП, что свидетельствовало о наличии метаболической активности заболевания и соответственно о резистентности к химиотерапевтическому лечению этой подгруппы больных. В ПЭТ-негативной группе лишь у 6 (17,1 %) пациентов в отдаленные периоды наблюдения был выявлен рецидив НХЛ. Сравнение средних показателей безрецидивной выживаемости между ПЭТ-позитивной и ПЭТ-негативной группами составила 537 и 1841 день соответственно ($p = 0,0002$).

У всех обследованных пациентов также оценивались степень экспрессии маркера апоптоза bcl-2 и индекса пролиферативной активности Ki-67. Полученные данные приведены в табл.

Из табл. видно, что примерно одинаковое количество больных имели как высокую, так и низкую степень экспрессии вышеуказанных маркеров. Однако при сопоставлении с данными ПЭТ,

**Количественная характеристика экспрессии маркера bcl-2 и индекса Ki-67
у больных НХЛ (n = 71)**

Маркер	bcl-2		Ki-67	
	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая
Кол-во больных	38	33	43	28
Прогрессирование/ рецидив НХЛ	25 (65,8 %)	1 (3 %)	23 (53,5 %)	3 (10,7 %)

выполненной в отдаленные периоды наблюдения, было отмечено, что признаки прогрессирования или рецидива заболевания выявлялись в основном у больных, имеющих высокую степень экспрессии обоих маркеров: 65,8 % больных с высокой экспрессией маркера bcl-2 и 53,5 % пациентов с высокой экспрессией индекса Ki-67. При низкой экспрессии bcl-2 и Ki-67 прогрессирование или рецидив НХЛ наблюдались лишь в 1 (3 %) и 3 (10,7 %) случаях соответственно.

Статистический анализ результатов, проведенный с целью сравнения показателя безрецидивной выживаемости между группами больных с высокой и низкой экспрессией изучаемых маркеров, представлен на рис. 1, 2.

Как видно из полученных графиков, выявлена значимая взаимосвязь между степенью экспрессии маркера bcl-2 и индекса Ki-67 и выживаемостью больных НХЛ (см. рис.1, 2).

С целью определения значимости каждого из использованных нами параметров (промежуточного ПЭТ, маркера bcl-2 и индекса Ki-67) при прогнозировании безрецидивной выживаемости применялся многофакторный регрессионный анализ Кокса. Было установлено важное прогностическое значение промежуточной ПЭТ ($p = 0,007$) и маркера апоптоза bcl-2 ($p = 0,01$). Уро-

вень же экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 не имел статистически достоверного прогностического влияния ($p = 0,8$) на показатель безрецидивной выживаемости больных НХЛ. В связи с этим нами был проведен детальный анализ степени экспрессии маркера апоптоза и индекса пролиферативной активности отдельно в ПЭТ-позитивной и ПЭТ-негативной группах (рис. 3, 4).

Данные, приведенные на рис. 3, свидетельствуют о том, что значительное количество пациентов с прогрессированием или рецидивом заболевания имеют высокую степень экспрессии bcl-2 как в ПЭТ-позитивной, так и в ПЭТ-негативной группе. В то же время при низкой экспрессии данного маркера был выявлен лишь 1 больной с признаками метаболической активности патологического процесса в ПЭТ-позитивной группе.

Несколько иная картина была получена при анализе данных индекса Ki-67. Взаимосвязь между степенью экспрессии данного индекса и количеством больных с рецидивом заболевания отчетливо прослеживалась только в ПЭТ-негативной группе, где при низкой экспрессии Ki-67 рецидивы заболевания отсутствовали. В ПЭТ-позитивной группе количество пациентов с признаками прогрессирования заболевания

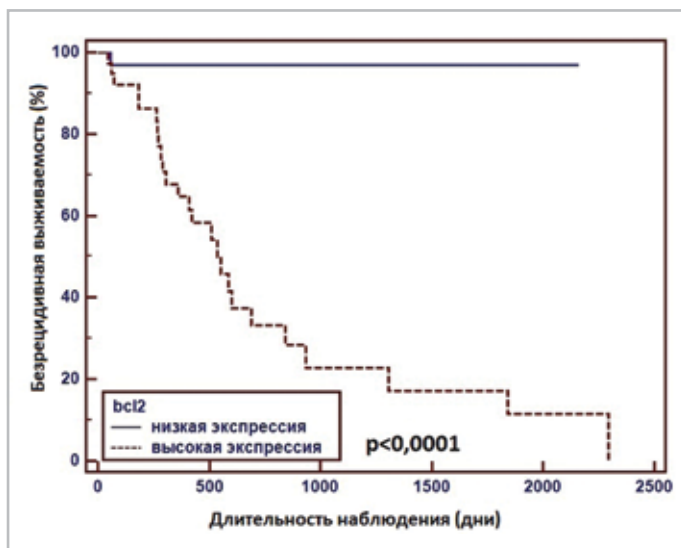


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от экспрессии маркера bcl-2

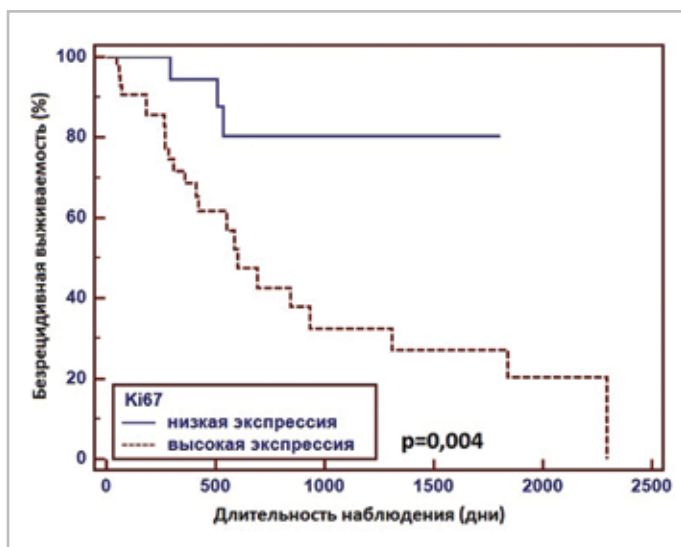


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от экспрессии индекса Ki-67

было достаточно высоким как при его высокой, так и при низкой степени экспрессии (см. рис. 4).

Статистический анализ данных маркера bcl-2 и индекса Ki-67 отдельно в ПЭТ-положительной и ПЭТ-негативной группах показал важное прогностическое значение маркера bcl-2 ($p = 0,03$) и отсутствие достоверной прогностической ценности индекса Ki-67 ($p = 0,98$)

в ПЭТ-положительной группе. Однако многофакторный анализ не выявил прогностической значимости обоих маркеров в ПЭТ-негативной группе ($p = 0,97$).

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о важном прогностическом значении промежуточной ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, проведенной после 2–3-го циклов химиотера-



Рис. 3. Распределение больных НХЛ с различной экспрессией маркера bcl-2 в ПЭТ-положительной и ПЭТ-негативной группах

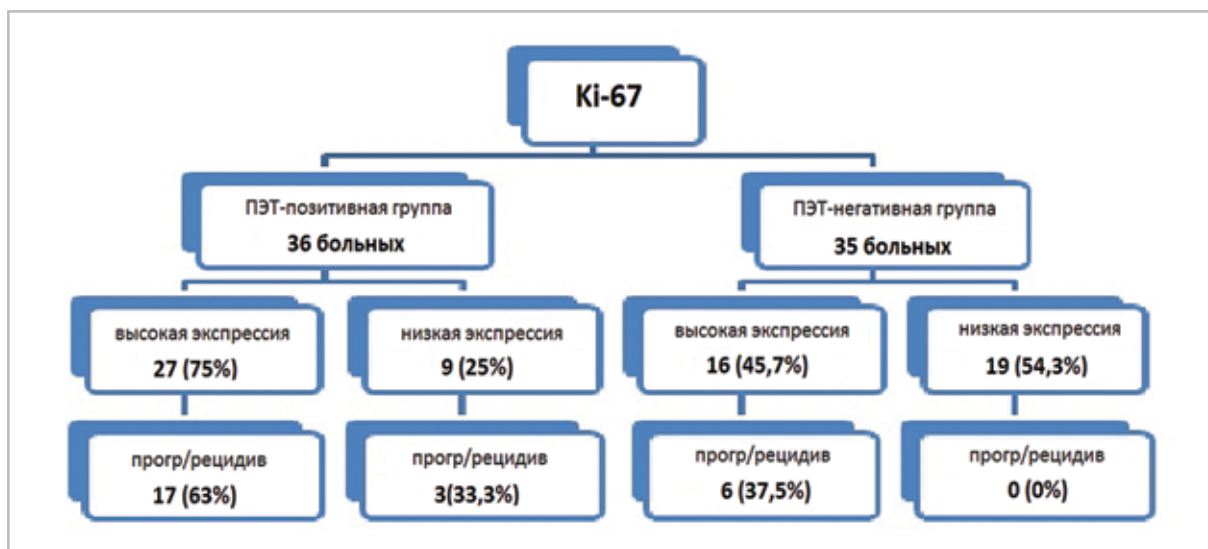


Рис. 4. Распределение больных НХЛ с различной экспрессией индекса Ki-67 в ПЭТ-положительной и ПЭТ-негативной группах

пептического лечения. Установлено, что в ПЭТ-положительной группе прогрессирование заболевания наблюдается значительно чаще, чем в ПЭТ-негативной группе. Сочетанное применение ПЭТ, выполненной в отдаленные периоды наблюдений и иммуногистохимического исследования с изучением экспрессии

маркеров апоптоза bcl-2 и индекса пролиферативной активности Ki-67, существенно повышает достоверность прогноза течения НХЛ. Уровень экспрессии маркера апоптоза bcl-2 и его сочетание с данными ПЭТ являются важным предиктором выживаемости больных НХЛ.

Экспрессия индекса пролиферативной активности Ki-67 не оказывала достоверного влияния на безрецидивную выживаемость больных НХЛ.

Список литературы

1. *Свириновский А. И.* Резистентность опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям как медико-биологическая проблема // *Мед. новости.* 2011. № 9. С. 30–38.
2. *Фильченков А. А.* Визуализация и оценка апоптоза, вызванного противоопухолевой терапией: клинические перспективы // *Онкология.* 2011. Т. 13. № 4. С. 266–277.
3. *Advani R. H., Chen H., Habermann T. M., Morrison V. A., Weller E. A., Fisher R. I., Peterson B. A., Gascoyne R. D., Horning S. J.* Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI) // *Br. J. of Haematol.* 2010. V. 151. № 2. P. 143–151.
4. *Edge S. B., Byrd D. R., Compton C., Fritz A. G., Greene F. L., Trotti A.* Lymphoid neoplasms // *Cancer Staging Manual / 7th ed.* by Springer. New York, 2010. P. 599–628.
5. *Ezzeldin I., Mubarak Al. M., Meteb Al. F., Ghieth K.* Interim FDG-PET in Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: A Meta-Analysis // *World J. of Med. Res.* 2013. V. 3. № 2. P. 25–43.
6. *Halasz L. M., Jacene H. A., Catalano P. J., Van den Abbeele A. D., LaCasce A., Mauch P. M., Andrea K. Ng.* Combined Modality Treatment for PET-Positive Non-Hodgkin Lymphoma: Favorable Outcomes of Combined Modality Treatment for Patients With Non-Hodgkin Lymphoma and Positive Interim or Post-chemotherapy FDG-PET // *Int. J. of Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2012. V. 83. № 5. P. e647–e654.
7. *Hutchings M., Barrington S. F.* PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma // *J. of Nuc. Med.* 2009. V. 50. № 5. P. 21S–30S.
8. *Hutchings M., Specht L.* PET/CT in the management of haematological malignancies // *Eur. J. of Haematol.* 2008. V. 80 № 5. P. 369–380.
9. *Kobe C., Dietlein M., Franklin J., Markova J., Lohri A., Amthauer H., Klutmann S., Knapp W. H., Zijlstra J. M., Bockisch A., Weckesser M., Lorenz R., Schreckenberger M., Bares R., Eich H. T., Mueller R. P., Fuchs M., Borchmann P., Schicha H., Diehl V., Engert A.* Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma // *Blood.* 2008. V. 112. № 10. P. 3989–3994.
10. *Mounier N., Martis N.* Non-Hodgkin Lymphomas: Advanced Diagnostics & Personalized Therapies: PET imaging: Ed. by Future Medicine Ltd, London. 2013. 355 p.
11. *Olejniczak S. H., Hernandez-Ilizaliturri F. J., Clement J. L., Czuczman M. S.* Acquired Resistance to Rituximab Is Associated with Chemotherapy Resistance Resulting from Decreased Bax and Bak Expression // *Clin. Cancer Res.* 2008. V. 14. № 5. P. 1550–1560.
12. *Salles G., de Jong D., Xie W., Rosenwald A., Chhanabhai M., Gaulard P., Klapper W., Calaminici M., Sander B., Thorns C., Campo E., Molina T., Lee A., Pfreundschuh M., Horning S., Lister A., Sehn L. H., Raemaekers J., Hagenbeek A., Gascoyne*

R. D., Weller E. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium // *Blood*. 2011. V. 117. № 26. P. 7070–7078.

References

1. *Svirinovsky A. I.* Tumor cell resistance to therapeutic factors as medicobiological problem // *Meditsinskie novosti*. 2011. No. 2. P. 30–38 (in Russian).
2. *Fil'chenkov A. A.* Visualization and assessment of treatment related apoptosis in tumors: clinical perspectives. *Oncologiya*. 2011. V. 13. No. 4. P. 266–277 (in Russian).
3. *Advani R. H., Chen H., Habermann T. M., Morrison V. A., Weller E. A., Fisher R. I., Peterson B. A., Gascoyne R. D., Horning S. J.* Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). *British Journal of Haematology*. 2010. V. 151. No. 2. P. 143–151.
4. *Edge S. B., Byrd D. R., Compton C., Fritz A. G., Greene F. L., Trotti A.* Lymphoid neoplasms. *Cancer Staging Manual / 7th ed.* by Springer. New York, 2010. P. 599–628.
5. *Ezzeldin I., Mubarak Al. M., Meteb Al. F., Ghieth K.* Interim FDG-PET in Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: A Meta-Analysis. *World Journal of Medical Research*. 2013. V. 3. No. 2. P. 25–43.
6. *Halasz L. M., Jacene H. A., Catalano P. J., Van den Abbeele A. D., LaCasce A., Mauch P. M., Andrea K. Ng.* Combined Modality Treatment for PET-Positive Non-Hodgkin Lymphoma: Favorable Outcomes of Combined Modality Treatment for Patients With Non-Hodgkin Lymphoma and Positive Interim or Postchemotherapy FDG-PET. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012. V. 83. No. 5. P. e647–e654.
7. *Hutchings M., Barrington S. F.* PET/CT for Therapy Response Assessment in Lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009. V. 50. No. 5. P. 21S–30S.
8. *Hutchings M., Specht L.* PET/CT in the management of haematological malignancies // *European Journal of Haematology*. 2008. V. 80 No. 5. P. 369–380.
9. *Kobe C., Dietlein M., Franklin J., Markova J., Lohri A., Amthauer H., Klutmann S., Knapp W. H., Zijlstra J. M., Bockisch A., Weckesser M., Lorenz R., Schreckenberger M., Bares R., Eich H. T., Mueller R. P., Fuchs M., Borchmann P., Schicha H., Diehl V., Engert A.* Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008. V. 112. No. 10. P. 3989–3994.
10. *Mounier N., Martis N.* Non-Hodgkin Lymphomas: Advanced Diagnostics & Personalized Therapies: PET imaging: Ed. by Future Medicine Ltd, London. 2013. 355 p.
11. *Olejniczak S. H., Hernandez-Ilizalitur F. J., Clement J. L., Czuczman M. S.* Acquired Resistance to Rituximab Is Associated with Chemotherapy Resistance Resulting from Decreased Bax and Bak Expression. *Clinical Cancer Research*. 2008. V. 14. No. 5. P. 1550–1560.
12. *Salles G., de Jong D., Xie W., Rosenwald A., Chhanabhai M., Gaulard P., Klapper W., Calaminici M., Sander B., Thorns C.,*

Campo E., Molina T., Lee A., Pfreundschuh M., Horning S., Lister A., Sehn L. H., Raemaekers J., Hagenbeek A., Gascoyne R. D., Weller E. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in dif-

fuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood*. 2011. V. 117. No. 26. P. 7070–7078.

Сведения об авторе

Ходжибекова Малика Маратовна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, г. Санкт-Петербург. Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70. Тел.: +7 (812) 596-66-49. Электронная почта: malika_25@mail.ru

Khodzhibekova Malika Maratovna, Ph. D. Med., Nuclear Medicine Physician of Positron Emission Tomography Department of Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia. Address: Leningradskaya ul., 70, Pesochniy pos., Saint Petersburg, 197758, Russia. Phone number: +7 (812) 596-66-49. E-mail: malika_25@mail.ru

Автор заявляет, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.