



<https://10.34883/PI.2022.8.1.006>



Алексеев С.А.✉, Троян В.Н., Рукавицын О.А.

Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

ПЭТ/КТ при синдроме Рихтера. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Алексеев С.А. – замысел и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Троян В.Н. – пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Рукавицын О.А. – пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания.

Подана: 17.02.2022

Принята: 22.02.2022

Контакты: sergey-alexeev@outlook.com

Резюме

В статье представлены обзор и анализ современной литературы по вопросам применения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с использованием 18F-ФДГ у пациентов, страдающих хроническим лимфолейкозом / лимфомой из малых лимфоцитов, у которых диагностирована трансформация заболевания в более агрессивные лимфомы, такие как диффузная В-крупноклеточная лимфома или лимфома Ходжкина.

Описанная трансформация носит название синдрома Рихтера.

Актуальность обзора литературы определяется имеющимся и возрастающим интересом специалистов в области рентгенологии, радиологии и онкогематологии к оценке, выявлению и дифференциальному диагнозу данного состояния с применением ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

Ключевые слова: синдром Рихтера, хронический лимфолейкоз, лимфома малых лимфоцитов, ПЭТ/КТ

Alekseev S., Troyan V., Rukavitsyn O.

Ministry of Defense Burdenko Main Military Hospital, Moscow, Russia

PET/CT in Richter Syndrome. Review and Own Clinical Cases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Alekseev S. – the concept and design of studies, the collection, analysis and interpretation of data, the preparation of articles; Troyan V. – verification of the article in terms of obtaining intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Rukavitsyn O. – revision of the article on the partial discovery of intellectual content.

Submitted: 17.02.2022

Accepted: 22.02.2022

Contacts: sergey-alexeev@outlook.com

Abstract

The article is devoted to the review and analysis of the current literature on the use of positron emission tomography, combined with computed tomography, using 18F-FDG in patients with chronic lymphocytic leukemia / small lymphocyte lymphoma, who have been diagnosed with the transformation of the disease into more aggressive lymphomas, such as diffuse B-large cell lymphoma or Hodgkin's lymphoma.

The described transformation is called Richter's syndrome.

The relevance of the literature review is determined by the existing growing interest of specialists in the field of radiology, radiology and oncohematology in the assessment, detection and differential diagnosis of this condition using PET/CT with 18F-FDG.

Keywords: Richter's syndrome, chronic lymphocytic leukemia, small lymphocyte lymphoma, PET/CT

Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ) – это В-клеточное клональное опухолевое заболевание, субстратом которого являются малые В-лимфоциты. ХЛЛ и ЛМЛ биологически представляют собой одну нозологическую форму. Отличием одного заболевания от другого является то, что при ХЛЛ в крови пациентов наблюдается выраженный лимфоцитоз (более 5 тысяч моноклональных В-лимфоцитов), но при этом отсутствуют морфологические признаки поражения костного мозга, тогда как при ЛМЛ наблюдается поражение лимфатических узлов, селезенки в виде их увеличения, также наличие клональных В-клеток в крови в количестве $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$.

ХЛЛ/ЛМЛ – самый частый вид лейкоза у взрослых. Заболеваемость увеличивается с возрастом и среди европейских стран составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев в год на 100 тыс. человек.

Патогенез данного заболевания – комплексный многоступенчатый процесс, результатом которого является патологическая репликация клона В-лимфоцитов [18, 20, 30]. Практически во всех случаях предшественником ХЛЛ/ЛМЛ является моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ) [27].



МВКЛ запускается множеством факторов, среди которых: мутации генов, антигенная стимуляция, эпигенетические модификации и цитогенетические нарушения. В результате появляется клон лимфоцитов с aberrантным фенотипом. Учитывая многократно преобладающую частоту МВКЛ, в 1 из 100 случаев МВКЛ к развитию ЛМЛ приводят дополнительные генетические нарушения. Время и лечение приводят к клональной эволюции с накоплением генетических повреждений, которые делают патологические измененные клетки все более автономными, быстро делящимися и рефрактерными к терапии.

Одним из проявлений ХЛЛ/ЛМЛ является синдром Рихтера (СР). Синдром Рихтера представляет собой трансформацию индолентных лимфом, таких как ХЛЛ/ЛМЛ, в более агрессивные заболевания, наиболее часто это диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) или лимфома Ходжкина (ЛХ) [17]. Такая трансформация была впервые описана Морисом Рихтером в 1928 году как «ретикулярно-клеточная саркома» и затем названа в его честь синдромом Рихтера [23].

Основным критерием риска развития у пациентов СР является распространенная лимфаденопатия, такие пациенты имеют 10-кратный риск появления СР. Другие клинико-лабораторные признаки – время удвоения лимфоцитов, процентное поражение костного мозга, повышенный уровень $\beta 2$ -микроглобулина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которые в основном используются для прогноза прогрессирования ХЛЛ/ЛМЛ, не позволяют надежно предсказать возможное возникновение СР [11, 24].

По данным Rossi D., Gaidano G. (2016), при ретроспективном анализе 22 когорт пациентов частота распространенности СР составляет от 1% до 23%. Данная частота обусловлена неоднородностью популяций пациентов, различной продолжительностью наблюдения, а также тем, был ли анализ ограничен случаями с подтвержденной трансформацией по результатам биопсии патологически измененных лимфоузлов или включал пациентов с подозрением на СР. Однако среди данных пациентов были те, кто участвовал в клинических исследованиях, и у таких пациентов частота встречаемости синдрома Рихтера составила от 2% до 7% [25].

Похожие результаты также подтвердили в своих исследованиях Sameer A. Parikh в 2013 г., а также Al-Sawaf в 2021 г., где частота встречаемости СР составила 0,5–1% и 3% соответственно [1, 21].

Основными клиническими признаками, указывающими на возможный СР, являются ухудшение общего состояния пациента, появление ранее не определяемых В-симптомов (лихорадка, ночные профузные поты, похудение), быстрое увеличение размеров лимфатических узлов и спленомегалия. При компьютерной томографии в потенциально трансформированных увеличенных лимфатических узлах может быть выявлен некроз, характеризующийся снижением плотности лимфоузла в его центральных отделах за счет быстрого роста [19].

Главную роль в диагностике СР играет поиск с последующей морфологической верификацией подозрительного лимфоузла или другого экстранодального очага поражения, которые могут быть проявлениями СР. Именно поэтому задача специалистов лучевой диагностики – выявление таких потенциальных патологических изменений.

Согласно клиническим рекомендациям NCCN (2021) и клиническим рекомендациям Минздрава России (2020), основным методом лучевой диагностики у пациентов с подозрением на СР является ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, этот метод имеет высокие

показатели чувствительности и специфичности, а также с его помощью можно обнаружить подозрительный лимфоузел или очаг для выполнения его биопсии [6, 9].

В представленной таблице результаты многих исследований демонстрируют показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности метода ПЭТ/КТ, которые имеют неоднозначные результаты.

Несмотря на выводы большинства представленных исследований о высоких показателях чувствительности и специфичности метода, в более ранней работе Mato A. и соавт. 2017 г. опубликованы результаты ПЭТ/КТ 8 пациентов, участвовавших во 2-й фазе клинического исследования венетоклакса. По сравнению с данными 2019 г. чувствительность метода составила 26%, специфичность – 82%, положительная прогностическая ценность – 63%, отрицательная прогностическая ценность – 50% против 71%, 50%, 26% и 88% соответственно. В итоге с основой на регрессионном анализе был сделан вывод о том, что у пациентов, получавших лечение ингибиторами протеинкиназ, уровень накопления радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) SUVmax ≥ 10 не позволяет достоверно дифференцировать СР от ХЛЛ [12, 13] и роль ПЭТ/КТ в выявлении СР в эпоху новых лекарственных средств необходимо пересмотреть.

Аналогичный вывод подтверждают Wang и соавт. (2020). У пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, получавших ингибиторы рецепторов В-клеток, которым проводилась ПЭТ/КТ для оценки потенциального выявления СР, пороговое значение SUVmax ≥ 10 имело не самые высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с самым высоким показателем чувствительности порогового значения SUVmax $\geq 5 < 10$ и самой высокой специфичностью порогового значения SUVmax ≥ 15 [31].

Сравнение показателей ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ Comparison of PET/CT with 18F-FDG

Автор	Кол-во пациентов с СР	SUVmax, пороговое значение	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Положительная прогностическая ценность (%)	Отрицательная прогностическая ценность (%)
Bruzzi, 2006 [3]	10	≥ 5	91	80	53	97
Falchi, 2014 [8]	95	≥ 5	88	47	38	92
Mato, 2017 [12]	8	≥ 10	26	82	63	50
Mato, 2019 [13]	8	≥ 10	71	50	26	88
Mauro, 2012 [15]	15	≥ 5	87	65	43	94
Mauro, 2015 [14]	17	≥ 5	88,2	71,2	51,3	94
Michallet, 2016 [16]	24	≥ 10	91	95	28,7	99,8
Wang, 2020 [31]	14 10	≥ 10 $\geq 5 < 10$	72 96	72 21	69 51	75 86



Кроме работ о чувствительности и специфичности метода, в этом обзоре также хотелось бы отметить исследования Porrazzo и соавт. (2020), D. Albano и соавт. (2021), направленные на изучение прогностической ценности ПЭТ/КТ.

В своей публикации Porrazzo с соавт. (2020) показали, что при ретроспективном анализе клинических проявлений и данных результатов ПЭТ/КТ у 40 пациентов с подтвержденным диагнозом ХЛЛ/ЛМЛ по результатам биопсии значения $SUV_{max} \geq 5$ чаще наблюдались у пациентов с делецией 11q ($p=0,006$) и биоптатами, характеризующимися частотой Ki67-позитивных клеток $\geq 30\%$ ($p=0,02$). У таких пациентов с более высокими значениями SUV_{max} чаще развивался синдром Рихтера ($p=0,015$) [22].

D. Albano и соавт. (2021) провели работу, целью которой было изучение точности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, ее полуколичественных параметров для выявления СР и влияния данных параметров на общую выживаемость (ОВ). Для этого в работу ретроспективно были включены 80 пациентов с диагнозом ХЛЛ/ЛМЛ. Результаты ПЭТ/КТ были качественно и полуколичественно исследованы путем оценки стандартизированного значения поглощения РФЛП (SUV) на массу тела с учетом общей (SUV_{bw}) и «сухой» масс (SUV_{lbm}) в зависимости от площади поверхности тела (SUV_{bsa}). Кроме этого, учитывалось отношение SUV очагов поражения к пулу крови и к паренхиме печени, общий объем гликолиза (total lesion glycolysis – TLG) и метаболический объем опухоли (metabolic tumor value – MTV), они сравнивались с результатами гистологического исследования. 78 пациентов имели положительные результаты ПЭТ/КТ, в то время как остальные результаты были отрицательными. Все параметры ПЭТ/КТ были значительно выше в группе СР по сравнению с группой ХЛЛ/ЛМЛ, за исключением MTV и TLG. Общая продолжительность жизни была значительно короче у пациентов с СР по сравнению с пациентами без него (16,5 против 27,8 месяца; $P=0,001$). Отмечено, что стадия Бине, В-симптомы, SUV_{bw} , SUV_{lbm} , SUV_{bsa} , отношение SUV поражений к пулу крови и к паренхиме печени являются независимыми прогностическими признаками. Полуколичественные параметры ПЭТ/КТ, связанные с SUV, могут быть полезны для выявления пациентов с высоким риском развития СР, а также для прогнозирования общей выживаемости [2].

Несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности метода ПЭТ/КТ в выявлении и дифференциальной диагностике возможного СР, нами были также отмечены публикации, свидетельствующие о возможных ложноположительных результатах исследований при имеющихся других заболеваниях – одним из таковых является вирусная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ) I и II типа [7, 10, 26].

Alireza Salem и соавт. (2017) описывают клинико-патологические и иммунофенотипические данные 4 случаев ХЛЛ/ЛМЛ с параллельно текущей инфекцией (ВПГ). У пациентов имелись В-симптомы, при этом лабораторные данные свидетельствовали о возможном прогрессировании лимфомы, а данные лучевой диагностики – о прогрессировании лимфаденопатии, вследствие чего был заподозрен СР. При гистологическом анализе выявлены зоны некроза, повышенное количество пролимфоцитов и иммунобластов с высокой скоростью пролиферации (Ki67). В зонах некроза отмечено наличие клеток, демонстрирующих вирусные цитопатические эффекты. Дальнейшая терапия противовирусными препаратами привела к улучшению клинического состояния пациента, нормализации лабораторных данных и уменьшению размеров лимфоузлов [26].

Аналогичного пациента с ВПГ описывает Abby P. Douglas с соавт. (2019): пациент – 55 лет, подтвержден диагноз ХЛЛ/ЛМЛ. После появления В-симптомов, учитывая, что дифференциальным диагнозом было прогрессирование ХЛЛ/ЛМЛ и СР, была назначена ПЭТ/КТ, по результатам которой обнаружены резидуальные лимфоузлы шеи, грудной клетки, низкое накопление РФЛП в селезенке, а также новые увеличенные забрюшинные лимфатические узлы с высоким метаболизмом ФДГ (SUVmax 6,43). Впоследствии на основании результатов гистологического исследования пациенту был установлен диагноз «лимфаденит, вызванный ВПГ». Кроме этого, иммуногистохимический анализ показал положительный результат для ВПГ I и II типа. Далее проведена терапия валацикловиrom, после чего состояние пациента улучшилось [7].

Все описанные примеры подчеркивают первостепенную важность проведения морфологической верификации подозрительных лимфоузлов, имеющих высокое значение SUVmax, у всех пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ с наличием быстро прогрессирующей лимфаденопатии.

При анализе литературы отмечена также актуальность применения новых РФЛП при ПЭТ/КТ в диагностике лимфопролиферативных заболеваний, что может быть использовано в диагностике СР.

Исследование Chantepie и соавт. в 2018 году показало, что ПЭТ/КТ с 18F-флударабином может быть многообещающим инструментом для диагностики лимфопролиферативных заболеваний, что обусловлено более низкой дозой облучения, отсутствием накопления РФЛП в реактивно измененных тканях и возможностью обнаружения инфильтрации костного мозга [5].

В своей публикации Tang и соавт. в 2017 году разработали стратегию ПЭТ-визуализации для ДВККЛ, основанную на поли(АДФ-рибоза)-полимеразе 1 (PARP1), экспрессия которой, как было обнаружено, намного выше при ДВККЛ, чем в здоровых тканях, тем самым возможна дифференцировка пораженных лимфомой и воспаленных лимфатических узлов, что может быть возможным полезным инструментом при дифференциальном диагнозе ХЛЛ/ЛМЛ и СР [28].

Результаты работы Valls и соавт. (2016) показали, что Ki67 представляет собой антиген, признанный биомаркером пролиферации опухолевых клеток [29]. А поглощение 18F-фтортимидина тесно коррелирует с экспрессией Ki67 у пациентов с лимфомой. Ki67 экспрессируется в разных пропорциях у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ и СР, тем самым подтверждая, что может являться еще одним потенциальным неинвазивным инструментом визуализации для оценки ХЛЛ/ЛМЛ и возможного СР [4].

Далее будет представлено несколько случаев СР у пациентов, проходивших лечение в гематологическом центре ГВКГ имени Н.Н. Бурденко.

Клинический случай 1

Пациент М., 45 лет. При плановом диспансерном обследовании в октябре 2014 г. выявлены признаки абсолютного лимфоцитарного лейкоцитоза (лейкоциты $15,7 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 62,09). Диагностирован хронический лимфолейкоз II степени. После иммунофенотипирования клеток периферической крови установлен диагноз «В-клеточный хронический лимфолейкоз с экспрессией антигена CD38». С 2016 по 2018 г. наблюдался у гематолога, лечения не проводилось. С октября 2018 г. появились В-симптомы (фебрильная лихорадка, снижение массы тела). Выявлена

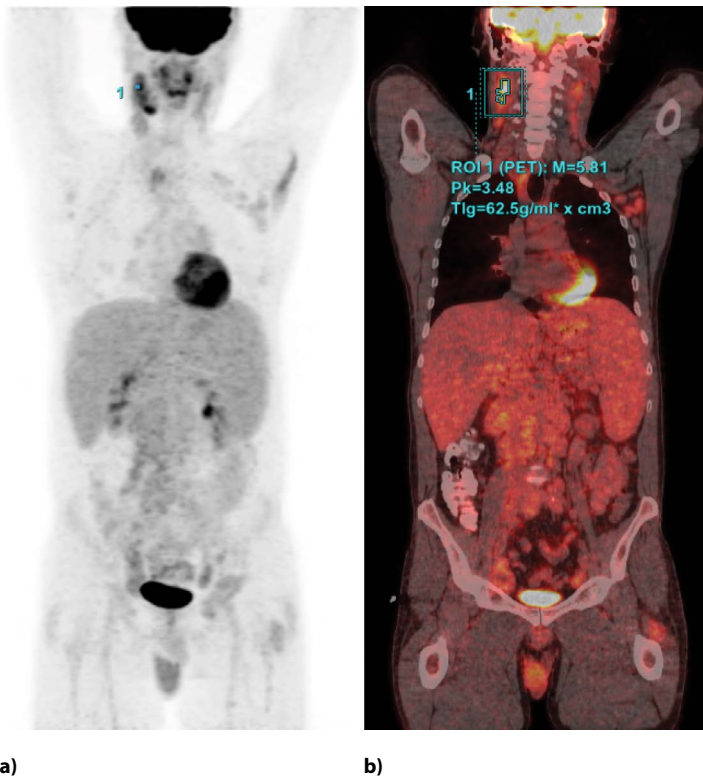


Рис. 1. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ: а) 3d-реконструкция; б) корональный срез. Квадратом выделены патологические метаболически активные лимфоузлы шеи справа с уровнем накопления РФП SUVmax 5,81 (выделены в квадрат)
Fig. 1. PET/CT with 18F-FDG: a) 3d reconstruction; b) coronal projection. Metabolically active lymph nodes of the neck with the level of uptake SUVmax 5.81

ДНК HHV6. Проводилась противовирусная терапия ацикловиром. В декабре 2018 г. проведена ПЭТ/КТ, по результатам которой кроме распространенных резидуальных лимфоузлов выявлены метаболически активные правосторонние шейные лимфоузлы SUVmax 5,81; SUVpeak 3,48, спленомегалия (рис. 1).

В январе 2019 г. выполнена core-биопсия лимфоузла шеи справа. Морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствуют диффузной В-крупноклеточной лимфоме постгерминального происхождения. Диагностирована прогрессия хронического лимфолейкоза с развитием синдрома Рихтера с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Клинический случай 2

Пациент Ш.: в 2019 г. появились В-симптомы (ночные поты), увеличение шейных лимфоузлов. В октябре 2019 г. проведено гистологическое исследование с ИГХ –

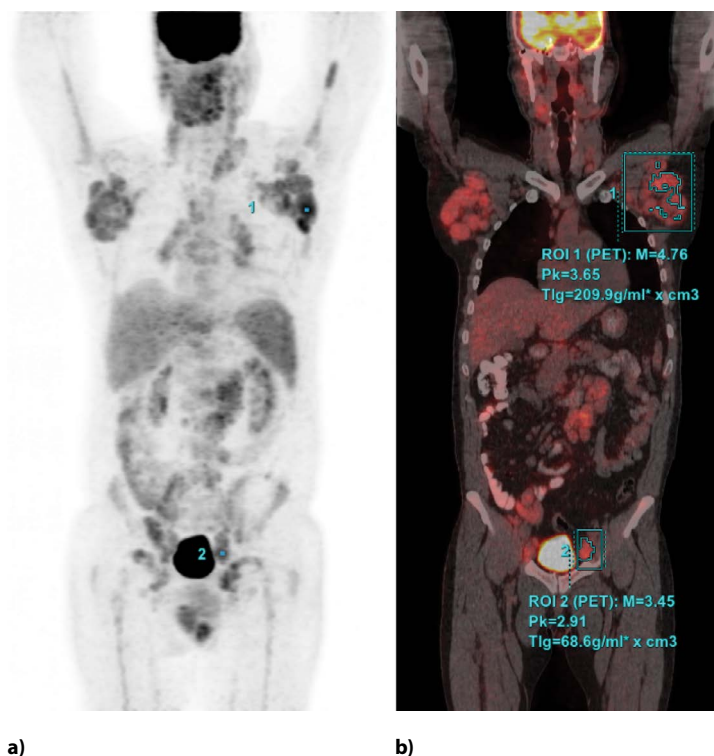


Рис. 2. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ: а) 3d-реконструкция; б) корональный срез. Патологические метаболически активные лимфоузлы аксиллярной области и таза слева с уровнем накопления РФП SUVmax 4,76 и SUVmax 3,45 соответственно (выделены в квадрат)

Fig. 2. PET/CT with 18F-FDG: a) 3d reconstruction; b) coronal section. Metabolically active axillary and pelvic lymph nodes on the left with the level of uptake of SUVmax 4.76 and SUVmax 3.45, respectively

в лимфатическом узле морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат лимфоцитарной лимфомы / В-ХЛЛ.

На основании проведенного обследования установлен диагноз лимфомы из малых лимфоцитов / хронического лимфолейкоза, CD38+, II стадия по K. Rai, стадия B по J. Binet, III стадия по Ann Arbor в модификации Lugano. С 2019 по 2021 г. констатируется частичная ремиссия.

В декабре 2021 г. развивается панцитопения (нейтропения IV степени, тромбоцитопения IV степени, анемия III степени), фебрильная нейтропения. Проведена повторная ПЭТ/КТ, по результатам которой выявлены множественные метаболически активные лимфоузлы (рис. 2).

Выполнена эксцизионная биопсия лимфатического узла аксиллярной области слева. На основании данных иммуногистохимического исследования диагностирована трансформация заболевания в диффузную В-крупноклеточную лимфому.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного обзора литературы совпадают с результатами большинства исследований, демонстрирующих, что метод ПЭТ/КТ имеет высокие показатели чувствительности и специфичности при выявлении СР, хотя некоторые из них говорят о пересмотре роли ПЭТ/КТ в эпоху новых лекарственных агентов.

Значение уровня накопления РФП SUVmax от 5 до 10 является одним из важных признаков для обнаружения подозрительных изменений, характерных для СР. Тем не менее поражение лимфатических узлов при ВПГ приводит к клинико-патологическим и рентгенологическим проявлениям, которые могут имитировать СР.

Хотя ПЭТ/КТ является информативным методом исследования для выявления потенциальных случаев СР, ее результаты следует использовать только для поиска патологических изменений с целью выбора очага биопсии, но при этом ПЭТ/КТ не может заменить морфологическую оценку ткани.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Sawaf O., Robrecht S., Bahlo J. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL) – a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia*. 2021;35(1):169–176.
2. Albano D., Camoni L., Rodella C. 2-[18F]-FDG PET/CT Role in Detecting Richter Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia and Predicting Overall Survival. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(3):277–283.
3. Bruzzi J.F., Macapinlac H., Tsimberidou A.M. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47(8):1267–1273.
4. Buck A.K., Bommer M., Stilgenbauer S. Molecular imaging of proliferation in malignant lymphoma. *Cancer Res*. 2006;66(22):11055–61.
5. Chantepie S., Hovhannissyan N., Guillouet S. 18F-Fludarabine PET for Lymphoma Imaging: First-in-Humans Study on DLBCL and CLL Patients. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018;59(9):1380–5.
6. *Chronic lymphocytic leukemia in adults. Clinical guidelines. medi.ru*. [cited up to 11 January 2022]. Available at: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/khronicheskij-limfolejkoz-u-vzroslykh_14023/
7. Douglas A.P., Atarod M., Prince H.M. FDG-PET/CT findings, the vital clue to rare diagnosis of herpes simplex virus lymphadenitis simulating Richter transformation. *Pathology*. 2019;51(1):102–4.
8. Falchi L., Keating M.J., Marom E.M. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2783–90.
9. *Guidelines Detail*. [cited up to 12 January 2022]. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
10. Hodgson Y.A., Jones S.G., Knight H. Herpes Simplex Necrotic Lymphadenitis Masquerading as Richter's Transformation in Treatment-Naive Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Hematol*. 2019;8(2):79–82.
11. Maddocks-Christianson K., Slager S.L., Zent C.S. Risk factors for development of a second lymphoid malignancy in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2007;139(3):398–404.
12. Mato A.R., Wierda W.G., Davids M.S. Analysis of PET-CT to Identify Richter's Transformation in 167 Patients with Disease Progression Following Kinase Inhibitor Therapy. *Blood*. 2017;130:834.
13. Mato A.R., Wierda W.G., Davids M.S. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104(11):2258–64.
14. Mauro F.R., Chauvie S., Paoloni F. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. *Leukemia*. 2015;29(6):1360–5.
15. Mauro F.R., Riminucci M., Rossi D. Role of PET/CT in the Diagnostic Work-up of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Clinical Signs of Disease Progression. 2012;120(21):3888.
16. Michallet A.-S., Sesques P., Rabe K.G. An 18F-FDG-PET maximum standardized uptake value > 10 represents a novel valid marker for discerning Richter's Syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1474–7.
17. Mueller-Hermelink H. *Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma*. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008;180–182.
18. Murray F., Darzentas N., Hadzidimitriou A. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for the role of antigen selection in leukemogenesis. *Blood*. 2008;111(3):1524–33.
19. Musanhu E., Sharma R.K., Attygalle A. Chronic lymphocytic leukaemia and Richter's transformation: multimodal review and new imaging paradigms. *Clinical Radiology*. 2021;76(11):789–800.
20. Packham G., Stevenson F. The role of the B-cell receptor in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Semin Cancer Biol*. 2010;20(6):391–9.
21. Parikh S.A., Rabe K.G., Call T.G. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *British Journal of Haematology*. 2013;162(6):774–82.
22. Porrazzo M., Nicolai E., Riminucci M. Prognostic Significance of PET/CT in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Frontline Chemoimmunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):E1773.

23. Richter M.N. Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia. *Am J Pathol.* 1928;4(4):285–292.7.
24. Rossi D., Cerri M., Capello D. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *British Journal of Haematology.* 2008;142(2):202–15.
25. Rossi D., Gaidano G. Richter syndrome: pathogenesis and management. *Seminars in Oncology.* 2016;43(2):311–9.
26. Salem A., Loghavi S., Khoury J.D. Herpes simplex infection simulating Richter transformation: a series of four cases and review of the literature. *Histopathology.* 2017;70(5):821–31.
27. Strati P., Shanafelt T.D. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood.* 2015;126(4):454–62.
28. Tang J., Salloum D., Carney B. Targeted PET imaging strategy to differentiate malignant from inflamed lymph nodes in diffuse large B-cell lymphoma. *PNAS.* 2017;114(36):E7441–9.
29. Valls L., Badve C., Avril S. FDG-PET imaging in hematological malignancies. *Blood Reviews.* 2016;30(4):317–31.
30. Vardi A., Agathangelidis A., Sutton L.-A. Immunogenetic studies of chronic lymphocytic leukemia: revelations and speculations about ontogeny and clinical evolution. *Cancer Res.* 2014;74(16):4211–6.
31. Wang Y., Rabe K.G., Bold M.S. The role of 18F-FDG-PET in detecting Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia in patients receiving therapy with a B-cell receptor inhibitor. *Haematologica.* 2020;105(11):2675–8.