ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.Н.БАКУЛЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Метелкина Мария Васильевна

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОБЪЕМНЫХ ПЭТ-БИОМАРКЕРОВ ПРИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

3.1.25 – лучевая диагностика

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор **Асланиди И.П.**

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений *4*

Введение *6*

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ *12*

1.1 Общие данные и клинико-морфологическая характеристика лимфомы Ходжкина **12**

1.2 Методы оценки распространенности лимфомы Ходжкина **14**

1.2.1 Традиционные методы оценки распространенности лимфомы Ходжкина 14

1.2.2 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в оценке распространенности лимфомы Ходжкина 16

1.2.2.1 Определение стадии лимфомы Ходжкина с учетом результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией 18

1.2.2.2 Оценка эффективности лечения лимфомы Ходжкина с учетом результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией 21

1.3 Прогностические факторы при лимфоме Ходжкина **27**

1.4 Объемные ПЭТ-биомаркеры как новые факторы прогноза при лимфоме Ходжкина **32**

1.4.1 Объемные ПЭТ-биомаркеры – общие данные 32

1.4.1.1 Методики расчета общего метаболического объема опухоли и общего уровня гликолиза 35

1.4.2 Объемные ПЭТ-биомаркеры при лимфоме Ходжкина 39

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ *46*

2.1. Общая характеристика группы **46**

2.2 Методы исследования **55**

2.2.1 Методика выполнения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ 55

2.2.2 Обработка результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ 58

2.2.3 Расчет объемных ПЭТ-биомаркеров 59

2.3. Статистический анализ 62

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 63

3.1 Сопоставление ручного и автоматического методов выделения патологических очагов. 63

3.2 Значения объемных ПЭТ-биомаркеров, полученные в анализируемой группе больных (n=79) 71

3.3 Определение оптимальных пороговых значений объемных ПЭТ-биомаркеров и параметра SUVmax при прогнозировании вероятности исхода у пациентов с кЛХ..... 77

3.4 Анализ бессобытийной выживаемости 83

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 97

Заключение 107

Выводы 111

Практические рекомендации 113

Библиографический список 114

Список сокращений

АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

кЛХ – классическая лимфома Ходжкина

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

ЛХ – лимфома Ходжкина

МРТ – магнитно-резонансная томография

НО – «неопределенный ответ»

ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность

ППЦ – положительная прогностическая ценность

ПХТ – полихимиотерапия

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

УЗИ – ультразвуковое исследование

18F-ФДГ – фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором

ABVD – Adriamycine, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine – Доксорубицин, Блеомицин, Винбластин, Дакарбазин

Beacopp – Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone – Блеомицин, Этопозид, Доксорубицин, Циклофосфамид, Прокарбазин, Преднизолон

Bulky disease – массивное опухолевое поражение

DC – Deauville criteria – критерии Довиль

Dmax – расстояние между двумя максимально удаленными патологическими очагами

EORTC/GELA – European Organization for Research and Treatment of Cancer / Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult – Европейская организация по изучению и лечению рака / Ассоциация по изучению лимфом у взрослых

GHSG – Germany Hodgkin Study Group – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина

IPS – International prognostic score – международный прогностический индекс

SUV – Standardized Uptake Value – стандартизованный уровень накопления

SUVmax – максимальный стандартизованный уровень накопления РФЛП

SUVmean – средний стандартизованный уровень накопления РФЛП

TLG – total lesion glycolysis – общий уровень гликолиза

TMTV/MTV – total metabolic tumor volume / metabolic tumor volume – общий метаболический объем опухоли

MTV_x/TLG_x – metabolic tumor volume – общий метаболический объем опухоли / total lesion glycolysis – общий уровень гликолиза, **x** – используемый уровень отсечки фона

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – одно из наиболее курабельных заболеваний среди лимфоидных неоплазий и злокачественных опухолей в целом. В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в лечении ЛХ. Общая пятилетняя выживаемость пациентов с распространенными стадиями ЛХ в настоящее время составляет более 90%, тогда как к концу XX века не превышала 60% (Клинические рекомендации, 2021). Внедрение в клиническую практику современной гибридной технологии ПЭТ/КТ имело важное значение для точной оценки распространенности опухолевого процесса при ЛХ, что позволило значительно повысить эффективность лечения.

Несмотря на достигнутые высокие показатели общей выживаемости, проблема раннего выявления пациентов с высоким риском развития рецидива заболевания или возникновения резистентных форм остается актуальной (Мухортова О.В., 2016). Для ее решения проводится анализ различных прогностических факторов, позволяющих до начала лечения точно идентифицировать пациентов с неблагоприятным прогнозом, нуждающихся в интенсивной терапии (Vercellino L., 2020).

В последние годы широко изучаются новые объемные биомаркеры, определяемые при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ), и их прогностическое значение при различных онкологических и гематологических заболеваниях (Barrington S.F., 2019).

Стратификация риска по объемным ПЭТ-биомаркерам при классической ЛХ (кЛХ) является актуальной задачей современной гематологии и лучевой диагностики. При кЛХ анализируются два основных объемных ПЭТ-биомаркера: общий метаболический объем опухоли (MTV, TMTV), рассчитываемый как

сумма метаболических объемов всех опухолевых очагов, определяемых при ПЭТ/КТ, и характеризующий опухолевую нагрузку, и общий уровень гликолиза (TLG), рассчитываемый как произведение MTV и SUVmean (средний стандартизованный уровень накопления РФЛП) в общем объеме опухоли и характеризующий агрессивность опухоли.

Первоначальный анализ опубликованных научных данных показал, что при кЛХ исходные объемные ПЭТ-биомаркеры, определяемые до начала лечения, имеют достаточно высокое прогностическое значение. Однако к настоящему времени нет единого мнения по ключевым вопросам – разные авторы используют различные методики для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров, а также различные уровни отсечки фона при выделении патологических очагов. Отсутствие решений указанных вопросов тормозит внедрение объемных ПЭТ-биомаркеров в клиническую практику и вызывает необходимость их дальнейшего детального изучения (Guo B., 2019).

Цель исследования

Изучить прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров при классической лимфоме Ходжкина.

Задачи исследования

1. Для анализа прогностического значения объемных ПЭТ-биомаркеров – общего метаболического объема опухоли (MTV) и общего уровня гликолиза (TLG) – сравнить различные методы и критерии, применяемые для их расчета, определить оптимальную методику.
2. Рассчитать и сравнить значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров в подгруппах больных с ремиссией и рефрактерным или рецидивирующим течением классической лимфомы Ходжкина.
3. Сравнить бессобытийную выживаемость в подгруппах больных с высокими и низкими значениями исходных объемных ПЭТ-биомаркеров в

зависимости от полученных оптимальных пороговых значений при различных критериях, выбранных для их расчета.

4. Провести однофакторный и многофакторный анализ для оценки влияния исходных высоких значений объемных ПЭТ-биомаркеров на риск возникновения неблагоприятного исхода у пациентов с классической лимфомой Ходжкина.

5. Изучить взаимосвязь исходных высоких значений объемных ПЭТ-биомаркеров с другими факторами неблагоприятного прогноза классической лимфомы Ходжкина.

Научная новизна и практическая значимость

Проведенное исследование по изучению прогностического значения объемных ПЭТ-биомаркеров при кЛХ является первым в нашей стране, отечественные научные публикации по данной тематике отсутствуют.

Впервые в России, в одном исследовании, проведен комплексный сравнительный анализ различных методов расчета объемных ПЭТ-биомаркеров при кЛХ, а также применяемых при этом критериев и определена оптимальная методика их расчета для практического применения.

Впервые на группе больных кЛХ (n=79), пролеченных в условиях реальной клинической практики, ретроспективно рассчитаны значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров и проведено сравнение полученных значений в подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением.

Впервые доказано, что высокие значения объемных ПЭТ-биомаркеров ассоциируются с неблагоприятным исходом – рефрактерным или рецидивирующим течением кЛХ, а бессобытийная выживаемость в группе больных с исходно высокими значениями MTV и TLG существенно ниже, по сравнению с больными с исходно низкими значениями указанных параметров.

В настоящей работе впервые в России оценено прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров у больных кЛХ и проведено сравнение с другими факторами неблагоприятного исхода заболевания.

Впервые выявлено влияние исходных значений MTV при уровне отсечки фона 41% от SUVmax на оценку риска развития неблагоприятного исхода независимо от критериев GHSG. Также впервые доказана статистически значимая взаимосвязь высоких исходных значений MTV при уровне отсечки фона 41% от SUVmax с общепризнанными факторами неблагоприятного прогноза – наличием B-симптомов, экстранодального поражения, поражения трех и более лимфатических коллекторов, а также неблагоприятным прогнозом по критериям GHSG.

Впервые показано, что учет исходных значений объемных ПЭТ-биомаркеров ($MTV_{41\%}$ и $TLG_{41\%}$) позволяет еще до начала лечения определить вероятность рефрактерного течения кЛХ в два раза точнее, чем при использовании других общепризнанных факторов неблагоприятного прогноза.

Таким образом, в настоящей работе впервые в России на основании анализа собственных данных подтверждено прогностическое значение исходных объемных ПЭТ-биомаркеров у больных кЛХ и определена оптимальная методика их расчета, тем самым даны ответы на вопросы, широко изучаемые в мировой научной литературе.

Положения, выносимые на защиту

1. Объемные ПЭТ-биомаркеры, определяемые до начала лечения, имеют высокое прогностическое значение при классической лимфоме Ходжкина.
2. Оптимальной методикой расчета объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV и TLG) является автоматический метод с использованием уровня отсечки фона 41% от SUVmax.
3. Высокие, относительно порогового, значения объемных ПЭТ-биомаркеров ассоциируются с неблагоприятным исходом классической лимфомы Ходжкина.

4. Высокие значения $MTV_{41\%}$ указывают на риск развития неблагоприятного исхода – рефрактерного или рецидивирующего течения – независимо от других прогностических факторов по критериям GHSG.

5. Высокие исходные значения $MTV_{41\%}$ и $TLG_{41\%}$ увеличивают вероятность развития рефрактерного течения классической лимфомы Ходжкина в 4 раза, что вдвое выше, чем при наличии других общепринятых факторов неблагоприятного прогноза.

Апробация диссертационного исследования

Материалы диссертационного исследования представлены в виде докладов на международных и всероссийских научно-практических конференциях и конгрессах:

- V Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2022);
- XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022» (Москва, 2022);
- XIV Международный конгресс «Невский радиологический форум-2023» (Санкт-Петербург, 2023);
- IV Всероссийская научно-практическая конференция «Лимфома Ходжкина. Современные решения международной проблемы» (Москва, 2023);
- XVII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023» (Москва, 2023).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук:

- Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики, Russian Electronic Journal of Radiology (REJR), 2022. Т. 12. № 1. С. 80-88;

- Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики, Russian Electronic Journal of Radiology (REJR), 2022. Т. 12. № 4. С. 106-118;
- Медицинская Визуализация, Medical Visualization, 2023. Т. 27. № 3. С. 152-161.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 125 страницах компьютерного текста, состоит из оглавления, списка сокращений, введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. В работе представлены 24 таблицы и 19 рисунков. Библиографический список включает 124 источника (19 отечественных и 105 зарубежных).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие данные и клинико-морфологическая характеристика лимфомы Ходжкина

Злокачественные лимфомы – широко распространенная гетерогенная по морфологии и клиническому течению группа опухолей, возникающих в результате клональной пролиферации лимфоцитов (Новик А. А., 2000). По морфологическому признаку и иммунофенотипу все лимфомы подразделяются на две крупные группы: лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы (Демина Е.А., 2018).

Лимфома Ходжкина – одно из наиболее курабельных заболеваний в группе лимфоидных неоплазий и среди злокачественных опухолей в целом. На ЛХ приходится 1% всех злокачественных новообразований и около 30% всех лимфом. В странах Европы и США показатели заболеваемости ЛХ составляют 2,8 и 2,2 случая на 100 000 населения в год соответственно; в России – 2,2 случая на 100 000 населения в год, а смертность достигает 0,61 случаев (Клинические рекомендации, 2021). В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении ЛХ. Так, в настоящее время пятилетняя общая выживаемость пациентов с распространенными стадиями ЛХ составляет более 90%, тогда как к концу XX века не превышала 60% (Каприн А.Д., 2022).

Впервые ЛХ была описана Томасом Ходжкином в 1832 году как состояние, возникающее у молодых людей, проявляющееся увеличением шейных лимфоузлов, потерей массы тела и лихорадкой, приводящее к летальному исходу в течение нескольких месяцев (Harris N.L., 2000).

Клиническая картина ЛХ неспецифична. В большинстве случаев на первых этапах заболевание протекает бессимптомно, и причиной обращения больного к врачу является увеличение одного или группы лимфоузлов. Однако в отдельных

случаях дебют ЛХ развивается достаточно стремительно и сопровождается симптомами интоксикации (В-симптомы). К В-симптомам относятся: лихорадка выше 38°С не менее трех дней подряд без других признаков воспалительного процесса, ночные профузные поты, снижение массы тела на 10% за последние 6 месяцев. У пациентов с массивным поражением средостения заболевание может проявляться такими симптомами, как боль в груди, кашель, одышка и синдромом верхней полой вены. По данным Е.А. Деминой (2007 г.), основанным на изучении 462 больных ЛХ, первичное поражение лимфатических узлов выше диафрагмы наблюдается у 99% больных (медиастинальных – 80%, шейно-надключичных – 60%), а тенденция к образованию конгломератов встречается у 40% пациентов (Демина Е.А., 2007). Лабораторные показатели специфичные для ЛХ отсутствуют, у ряда больных наблюдаются анемия, лимфопения, лейкоцитоз, гипоальбуминемия, увеличение СОЭ и уровня β2-микроглобулина (Richardson S.E., 2011).

Диагностика ЛХ базируется на иммуногистохимическом исследовании пораженного лимфатического узла или биоптата участка экстранодального поражения. Лимфома Ходжкина – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением, в состав которого в различном количестве входят лимфоциты, гистиоциты, нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы, плазмоциты и фибробласты либо фиброциты. К опухолевой популяции ЛХ относят одноядерные клетки Ходжкина, гигантские многоядерные клетки Березовского-Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные и LP-клетки (Демина Е.А. 2018; Ходжибекова М.М., 2018; Swerdlow S., 2017). Лимфома Ходжкина подразделяется на кЛХ и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: нодулярный склероз (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, варианты с лимфоидным преобладанием и лимфоидным истощением (Swerdlow S.H., 2017).

Среди всех вариантов ЛХ – кЛХ занимает до 95% случаев. Наиболее часто поражаются шейные, медиастинальные и подмышечные лимфатические узлы. Вовлечение в опухолевый процесс селезенки отмечается в 10-20% случаев, а костного мозга – в 3-5%, поражение других экстранодальных органов встречается реже (Ходжибекова М.М., 2018; Matasar, M.J., 2012).

Все 4 варианта кЛХ имеют сходный иммунофенотип: на поверхности опухолевых клеток экспрессируются антигены CD30 (в 100% случаев) и CD15 (в 75% случаев), CD20 (в 40% случаев) и EMA – эндотелиальный мембранный антиген (менее чем в 5% случаев); клетки, несущие на своей поверхности маркер CD45, отсутствуют (Криволапов Ю.А., 2007).

При нодулярном типе ЛХ с лимфоидным преобладанием на поверхности клеток экспрессируются антигены CD20, CD45 и CD79, а маркеры CD15 и CD30 отсутствуют (Поддубная И.В., 2018).

Гистологическим подтверждением диагноза кЛХ служит обнаружение в материале опухолевых клеток Ходжкина и Березовского-Рид-Штернберга, а иммуногистохимическое исследование должно включать в себя положительную реакцию с антигенами CD30, CD15 на мембране опухолевых клеток (Криволапов Ю.А., 2007).

1.2 Методы оценки распространенности лимфомы Ходжкина

1.2.1 Традиционные методы оценки распространенности лимфомы Ходжкина

Для оценки распространенности ЛХ используются традиционные лучевые методы исследования, такие как компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), которые имеют важное значение не только на этапе диагностики, но и для оценки эффективности лечения и выявления рецидива заболевания.

Компьютерная томография долгое время являлась основным методом диагностики и стадирования ЛХ и успешно применяется в настоящее время.

Чувствительность и специфичность КТ для выявления поражения лимфатических узлов достаточно высокая и достигает 75% и 89% соответственно (Поддубная И.В., 2016). Однако с появлением радиоизотопных методов исследований, в частности ПЭТ/КТ, КТ в диагностике ЛХ стала использоваться реже (Sadia, R., 2016.; Moskowitz C.H., 2010; Shenoy P. 2010).

При ранних стадиях ЛХ с поражением лимфоузлов выше уровня диафрагмы точность традиционных методов лучевой диагностики достаточно высока и достоверно не отличается от точности ПЭТ/КТ (чувствительность составляет 91% и 97%, специфичность – 99% и 96% соответственно). При использовании традиционных методов диагностики хорошо известны сложности выявления поражения забрюшинных и тазовых лимфоузлов, а также диффузного типа поражения селезенки и печени. При оценке распространенности опухолевого процесса ниже уровня диафрагмы чувствительность традиционных методов диагностики существенно ниже, чем ПЭТ/КТ, и составляет 69% и 98% соответственно, при этом специфичность достоверно не различается – 98% и 96% (Klang, E. 2017; Scott, A.M. 2009; Kubota K. 2016).

Ультразвуковое исследование периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов и органов брюшной полости широко используется при ЛХ, однако не является стандартом при первичном стадировании (Клинические рекомендации, 2016). Тем не менее метод успешно применяется для оценки эффективности лечения.

Точная диагностика поражения костного мозга у больных ЛХ имеет ключевое значения для определения стадии, выбора лечения и прогноза заболевания. Для выявления поражения традиционно используется трепанобиопсия костного мозга. Несмотря на сравнительно низкую чувствительность, метод до недавнего времени являлся «золотым стандартом» диагностики поражения костного мозга. Однако появление ПЭТ/КТ изменило диагностический алгоритм. Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний 2020г., при ЛХ I-II стадии с поражением выше диафрагмы и отсутствием

очагового поражения костного мозга по результатам исходной ПЭТ/КТ трепанобиопсия костного мозга может не выполняться, так как вероятность поражения костного мозга в этой группе больных крайне низкая – составляет 0,4% (Лепик К.В., 2019). Выполнение трепанобиопсии костного мозга рекомендуется только при наличии тромбоцитоза или цитопении в клиническом анализе крови (Поддубная И.В., 2018).

Внедрение в клиническую практику современного гибридного метода ПЭТ/КТ позволило существенно повысить точность оценки распространенности опухолевого процесса при ЛХ: диагностическая точность составляет 98-99%, в сравнении с 83-93% при КТ.

1.2.2 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в оценке распространенности лимфомы Ходжкина

ПЭТ/КТ – это высокоинформативный метод радионуклидной диагностики, позволяющий в одном исследовании оценить как метаболические (по данным ПЭТ), так и структурные (по данным КТ) изменения в органах и тканях. Ключевым преимуществом ПЭТ/КТ, по сравнению с традиционными методами лучевой диагностики, является возможность выявления метаболических изменений, которые появляются существенно раньше структурных (Thompson C.J., 2002; Асланиди И.П., 2010).

Основным радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП), применяемым в ПЭТ/КТ-диагностике при ЛХ, является фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором (18F-ФДГ). Использование 18F-ФДГ при ПЭТ/КТ позволяет оценить интенсивность гликолиза в различных тканях. Предпосылкой для использования 18F-ФДГ в онкологии послужили данные O.Warburg (1931г.) о том, что злокачественные клетки активно накапливают глюкозу, которая является энергетическим субстратом для их быстрого роста. 18F-ФДГ (2-фтор-[18F]-2-дезокси-D-глюкоза) – биологический аналог глюкозы, отличающийся от нее замещением гидроксильной группы второго атома углерода на атом радионуклида фтор-18. Описаны три основных механизма накопления 18F-ФДГ в

опухолевой клетке: 1) повышенная экспрессия транспортеров Glut 1-7 на мембране клетки опухоли, за счет чего происходит интенсификация транспорта глюкозы в клетку; 2) повышенная активность фермента гексокиназы, способствующая ускорению синтеза 18F-ФДГ-6-фосфата; 3) сниженная активность глюкоза-6-фосфатазы, приводящая к блокировке энзиматозного расщепления 18F-ФДГ-6-фосфата и его накоплению в опухолевой клетке. Уже в ранних исследованиях было выявлено, что интенсивность накопления 18F-ФДГ в опухолевых клетках пропорциональна биологической агрессивности опухоли (Avril N., 2004; Bos R. 2002).

Важно отметить, что 18F-ФДГ не является туморотропным препаратом и накапливается в органах тканях, характеризующихся высоким уровнем гликолиза. Физиологическое накопление 18F-ФДГ отмечается в головном мозге, лимфоидной ткани ротоглотки, миокарде, желудочно-кишечном тракте, чашечно-лоханочной системе почек и мочевом пузыре. Также хорошо известно, что препарат активно накапливается в очагах воспаления и инфекции. Все вышеперечисленное может затруднить дифференциальную диагностику между неспецифическими и злокачественными процессами (Поддубная И.В., 2016). Кроме того, точность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ может быть снижена у больных с нарушениями углеводного обмена, такими как метаболический синдром и декомпенсированный сахарный диабет. При гипергликемических состояниях за счет неправильного перераспределения РФЛП накопление 18F-ФДГ в опухоли снижается, не отражает реального уровня агрессивности опухолевых клеток и не позволяет точно оценить распространенность процесса. Согласно Европейским рекомендациям по выполнению ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ уровень глюкозы крови выше 11,2 ммоль/л является противопоказанием для проведения исследования. (Scott, A.M., 2009; Shahhosseini, S., 2011; Wadsak, W., 2010).

Оценка ПЭТ/КТ-изображений осуществляется двумя методами – визуальным и полуколичественным. При визуальной оценке выявляются очаги, не связанные с физиологическим накоплением препарата, которые являются патологическими и, наиболее вероятно, имеют опухолевый генез. При

полуколичественной оценке определяется интенсивность накопления РФЛП в патологическом очаге, с расчетом показателя стандартизованного уровня накопления препарата с учетом площади поверхности тела пациента – SUV (standardized uptake value). Наиболее часто в клинической практике используется показатель SUVmax – максимальный стандартизованный уровень накопления РФЛП в выбранной зоне интереса (в патологическом очаге), отображающий наиболее интенсивное накопление РФЛП в одном вокселе. Сочетанное применение визуального и полуколичественного видов анализа результатов ПЭТ/КТ – повышает информативность метода. Важно помнить, что предел разрешающей способности ПЭТ-опции в современных ПЭТ/КТ сканерах составляет 4-6мм, поэтому оценка метаболической активности структур меньших размеров может быть неточной или невозможной.

В настоящее время достигнут международный консенсус о том, что ПЭТ/КТ является «золотым стандартом» диагностики при ЛХ. Метод позволяет получить точную информацию о распространенности заболевания при первичной диагностике и выявлении рецидива, а также оценить эффективность терапии на всех этапах лечения. Кроме того, результаты ПЭТ/КТ имеют важное значение для оценки прогноза ЛХ (Важенин А.В., 2014; Мухортова О.В., 2016; Соболева В.Л. 2012; Тютин Л.А., 2012).

1.2.2.1 Определение стадии лимфомы Ходжкина с учетом результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

Стадия ЛХ определяется по классификации Ann Arbor (1971 г.), дополненной Costwolds (1989 г.). К I стадии относится поражение одной лимфатической зоны или одного экстранодального органа, ко II стадии – поражение двух лимфатических зон или одной лимфатической зоны и одного экстранодального органа по одну сторону диафрагмы, III стадия – поражение двух и более зон по обе стороны диафрагмы и IV – поражение более четырех лимфоидных зон по обе стороны диафрагмы или диссеминированное поражение одного экстранодального органа или костного мозга (**табл. 1**) (Lister T.A., 1989).

Таблица 1. Определение стадии ЛХ по Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	• Поражение одной лимфатической зоны или структуры • **IE стадия:** Локализованное поражение одного экстранодального органа или ткани в пределах одного сегмента
Стадия II	• Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы • **IIE стадия:** Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстранодального органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с/без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	• Поражение лимфатических зон или структур по обе стороны диафрагмы • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстаранодального органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических зон по обе стороны диафрагмы • **IIIS (1) стадия:** с вовлечением селезенки • **IIIE (2) стадия:** с локализованным экстранодальным поражением • **IIISE стадия:** сочетание IIIS и IIIE
Стадия IV	• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстранодальных органов с/без поражения лимфатических узлов • Изолированное поражение экстранодального органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов • Поражение печени и/или костного мозга
Для всех стадий	
A	Отсутствие B-симптомов
B	Один или более из следующих симптомов: • Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления • Ночные профузные поты • Снижение массы тела на 10% за последние 6 месяцев
E	Локализованное экстранодальное поражение (при I – III стадиях)
S	Поражение селезенки (при I – III стадиях)
X	Массивное опухолевое поражение (bulky disease) – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс более 1/3

Результаты ранних исследований показали высокую информативность и точность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в оценке распространенности ЛХ, особенно при поражении ниже диафрагмы и вовлечении косного мозга (Асланиди, И.П., 2010; Ипатов В.В., 2009; Cheson, B.D., 2011; Hampson F.A., 2008; Zinzani P.L., 2011). По данным авторов И.В. Бойкова (2011) и А.В. Новицкого (2011) показатели чувствительности, специфичности и точности ПЭТ/КТ в оценке распространенности ЛХ приближаются к 100%, в то время как для КТ они составили 86%, 95% и 93% соответственно. Кроме того, авторы показали, что результаты ПЭТ/КТ позволили изменить стадию заболевания у 11% больных ЛХ, как в сторону повышения, так и в сторону понижения, за счет обнаружения дополнительных групп пораженных лимфатических узлов, а также диффузного типа поражения селезенки и экстранодальных органов, которые не определялись по данным КТ (Бойков И.В., 2011; Новицкий А.В. 2011). В исследовании Raanani et al. по результатам ПЭТ/КТ стадия заболевания была изменена у 47%: у 32% больных – в сторону повышения, у 15% – в сторону понижения (Raanani P., 2005; Paes, F.M., 2010).

Результаты крупного рандомизированного исследования RATHL (группа из 1171 больного кЛХ) показали, что результаты ПЭТ/КТ позволили уточнить стадию заболевания у 20% больных: у 14% – стадия изменена в сторону повышения, у 6% – в сторону понижения. Изменение стадии происходило за счет выявления специфического поражения не увеличенных лимфоузлов, расположенных, преимущественно, ниже диафрагмы, а также выявления поражения костного мозга (Barrington, S. F., 2016).

Диагностика поражения костного мозга при ЛХ имеет ключевое значение для определения стадии заболевания. Поражение костного мозга при ЛХ может иметь диффузный и очаговый характер. Диффузный тип поражения костного мозга при ЛХ встречается редко. Диффузно-повышенное накопление 18F-ФДГ в костном мозге при ПЭТ/КТ чаще всего не является проявлением его специфического поражения, в большинстве случаев оно отражает реактивное состояние костного мозга: при первичной диагностике определяется у пациентов

с исходно большим объемом опухолевой массы, а в процессе лечения – обусловлено использованием гемостимулирующей терапии (Важенин А.В., 2014; Adams H.J., 2014; Khan A.B. 2013). Очаговый тип поражения костного мозга при ЛХ по результатам ПЭТ/КТ диагностируется с высокой точностью, что подтверждено данными ряда исследований (Mittal, B.R. 2011; Yang, D.H., 2011; Мухортова О.В., 2010). В 2012г. T.C. El-Galaly et al. и S.E. Richardson et al. показали, что отрицательные результаты ПЭТ/КТ у больных ЛХ с высокой точностью свидетельствуют об отсутствии поражения костного мозга и исключают необходимость выполнения трепанобиопсии (El-Galaly, T.C., 2012; Richardson, S.E., 2012). В Европейских рекомендациях 2014 года по стадированию и оценке эффективности лечения лимфом сказано, что при использовании ПЭТ/КТ для оценки распространенности процесса у пациентов ЛХ трепанобиопсия костного мозга может быть исключена из диагностического алгоритма (Cheson, B.D., 2014). Последние результаты немецкой группы по изучению ЛХ, объединившие данные трех крупных исследований – HD16, HD17 и HD18 (n=832), подтвердили высокую отрицательную прогностическую ценность ПЭТ/КТ в диагностике поражения костного мозга. Чувствительность ПЭТ/КТ составила 99% – выполнение ПЭТ/КТ позволило диагностировать поражение костного мозга у 110 больных с негативными результатами трепанбиопсии, тогда как только у одного из 20 больных с положительными результатами трепанобиопсии данные ПЭТ/КТ не позволили выявить поражение костного мозга. Авторы сделали вывод, что ПЭТ/КТ является надежным методом для исключения поражения костного мозга при ЛХ и выполнение трепанобиопсии может быть показано только единичным пациентам, у которых поражение костного мозга может привести к повышению стадии и изменению протокола лечения (Voltin C-A., 2018).

1.2.2.2 Оценка эффективности лечения лимфомы Ходжкина с учетом результатов позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

Использование результатов ПЭТ/КТ для оценки эффективности лечения ЛХ является современным стандартом. В 2014г. A. Gallamini с соавторами впервые показали, что результаты ранней ПЭТ/КТ, выполненной после 2 циклов ПХТ, имеют важное значение для прогноза ЛХ – ПЭТ-негативные результаты, полученные на раннем этапе лечения, с высокой точностью идентифицировали пациентов с хорошим прогнозом, тогда как ПЭТ-позитивные данные ассоциировались с низкими показателями выживаемости без прогрессирования. В последующем эти данные были подтверждены результатами других крупных исследований и легли в основу создания так называемой ПЭТ-адаптированной стратегии лечения (Gallamini A., 2014; Ходжибекова М.М., 2016).

ПЭТ-адаптированная стратегия лечения подразумевает персонализированный подход к лечению, целью которого является достижение высокого уровня курабельности при минимальной токсичности. В настоящее время подобный подход к лечению ЛХ широко используется в клинической практике. (Han, E.J., 2016).

Вопрос об оценке эффективности лечения ЛХ по результатам ПЭТ/КТ длительное время оставался открытым. Впервые результаты ПЭТ/КТ были интегрированы в оценку эффективности лечения отдельных видов лимфом, в том числе ЛХ, в 2007г. (Cheson, B. D., 2007). Соответственно критериям 2007г. для оценки результатов ПЭТ/КТ использовался только визуальный метод оценки ПЭТ/КТ изображений. В последующем, в 2009г. в г. Довиле (фр. Deauville), для повышения точности оценки эффективности лечения и возможности сравнения данных ПЭТ/КТ, полученных в различных медицинских учреждениях, была предложена пятибалльная шкала, получившая название Deauville criteria (DC). В соответствие с критериями по 5-балльной шкале Deauville интенсивность накопления РФЛП в патологическом очаге сравнивается с интенсивностью накопления препарата в пуле крови в аорте или в паренхиме правой доли печени (Поддубная И.В., 2016). Полученные данные трактуются в контексте клинического состояния больного, этапа лечения и сравниваются с ранее полученными результатами ПЭТ/КТ (**табл. 2**) (Barrington S. F. 2009).

Таблица 2. Оценка эффективности лечения лимфом по 5-балльной шкале Deauville

1 балл	резорбция накопления РФЛП в патологическом очаге по сравнению с предыдущим исследованием
2 балла	интенсивность накопления РФЛП в патологическом очаге выше фонового накопления, но не превышает интенсивность в пуле крови в аорте
3 балла	интенсивность накопления РФЛП в патологическом очаге выше пула крови в аорте, но не превышает интенсивность в паренхиме печени
4 балла	интенсивность накопления РФЛП в патологическом очаге умеренно выше (в 2-3 раза) интенсивности в паренхиме печени
5 баллов	интенсивность накопления РФЛП в патологическом очаге значительно выше (более чем в 3 раза) интенсивности в паренхиме печени и/или появление новых очагов

Клиническая трактовка результатов по 5-балльной шкале Deauville следующая:

- 1, 2 и 3 балла – полный метаболический ответ на лечение, приравнивается к полной ремиссии заболевания независимо от наличия и объема остаточной опухолевой массы;
- 4 или 5 баллов при снижении уровня накопления РФЛП в патологических очагах по сравнению с предыдущим исследованием – частичный метаболический ответ, приравнивается к частичному ответу на лечение;
- 4 или 5 баллов при сохранении уровня накопления РФЛП в патологических очагах в сравнении с предыдущим исследованием – метаболическая стабилизация процесса, свидетельствует о стабилизации заболевания;
- 4 или 5 баллов с увеличением уровня накопления РФЛП и/или появлением новых очагов – метаболическое прогрессирование, свидетельствует о прогрессировании заболевания.

Кроме того, выделяется понятие Х-баллов, подразумевающее появление патологических очагов накопления РФЛП, которые не связаны с основным заболеванием.

Для повышения точности 5-бальной шкалы Deauville в 2014г. в г. Лугано было предложено использовать полуколичественные данные с подсчетом SUVmax в патологическом очаге, в пуле крове в аорте или в паренхиме правой доли печени. Указанные критерии являются современным стандартом оценки эффективности лечения лимфом по результатам ПЭТ/КТ (Ходжибекова, М.М., 2016; Hasenclever D., 2014; Rossi, C., 2014).

Для ранней оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ/КТ исследование проводится непосредственно перед 3-им циклом ПХТ (так называемая ранняя, или промежуточная, ПЭТ) – максимально отсрочено от последнего введения химиопрепаратов. Результаты ранней ПЭТ сравниваются с исходными ПЭТ/КТ данными, полученными до начала лечения, и обеспечивают возможность ранней корректировки ПХТ: ПЭТ-позитивные результаты ранней ПЭТ (4 или 5 баллов по DC) свидетельствуют о медленном ответе на лечение и возможной химиорезистентности; ПЭТ-негативные результаты ранней ПЭТ (1-3 балла по DC) свидетельствуют о быстром ответе на лечение и возможности его редукции (Gallamini, A., 2014).

При ЛХ выполнение ПЭТ/КТ после завершения терапии первой линии в настоящее время является стандартом. Результаты ПЭТ/КТ после окончания ПХТ позволяют принять решение о возможности завершения лечения или о применении дополнительных терапевтических опций: необходимости выполнения лучевой терапии (ЛТ) или эскалации ПХТ с использованием схем второй линии.

Исследования показали, что прогностическое значение ПЭТ-негативных результатов после завершения терапии первой линии достигает 95-100% и свидетельствует о благоприятном прогнозе ЛХ. Однако прогностическое значение ПЭТ-позитивных результатов после завершения первичного лечения существенно ниже и не превышает 75-80% – ложноположительные результаты

ПЭТ/КТ на этом этапе лечения обусловлены наличием воспалительных процессов (асептических, бактериальных и грибковых). Одиночные ПЭТ-позитивные очаги, выявленные после завершения терапии первой линии, трактуются с осторожностью, так как накопление препарата в остаточной опухолевой массе может быть обусловлено не резидуальной активностью опухоли, а наличием асептического воспаления в зоне некроза. Подобные очаги, влияющие на выбор дальнейшей лечебной тактики, требуют динамического ПЭТ/КТ-контроля или гистологической верификации (Демина Е.А., 2017; Magagnoli M., 2011; Cheson B.D., 2011; Hutchings M. 2014; Barrington S.F., 2013; Ansell S.M., 2012; Gallamini A., 2012).

Принципы оценки эффективности лечения по результатам ПЭТ/КТ больных с рефрактерными и рецидивирующими формами ЛХ такие же, как при проведении терапии первой линии.

Корректные сроки выполнения ПЭТ/КТ исследования существенно влияют на точность трактовки полученных результатов. При проведении ПХТ исследование выполняется в максимально допустимые поздние по клиническим показаниям сроки после последнего введения химиопрепаратов: при ранней ПЭТ – непосредственно перед 3-им циклом ПХТ. Для решения вопроса о необходимости проведения ЛТ ПЭТ/КТ выполняется не ранее чем через 3 недели после завершения ПХТ. В случаях, когда ЛТ не планируется, ПЭТ/КТ может выполняться позже – через 6-8 недель после завершения ПХТ. После проведения ЛТ ПЭТ/КТ выполняется не ранее чем через 3 месяца после ее завершения (Поддубная И.В., 2016). Указанные сроки выполнения исследования позволяют существенно уменьшить количество ложноположительных результатов ПЭТ/КТ.

Особенности оценки эффективности лечения по данным ПЭТ/КТ при проведении иммунотерапии

Для оценки эффективности иммунотерапии лимфом по результатам ПЭТ/КТ Cheson et al. в 2016 г. предложены критерии LYRIC, в которых кроме

стандартных ответов на лечение введено понятие «неопределенный ответ» (НО) или псевдопрогрессирование (**табл. 3**).

Таблица 3. Критерии оценки эффективности иммунотерапии лимфом по результатам ПЭТ/КТ (LYmphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria (LYRIC))

Полный ответ	**Частичный ответ**	**Стабилизация**	**Прогрессирование**	**Неопределенный ответ (НО)**
ПЭТ/КТ: уровень метаболической активности 1, 2 или 3 балла по шкале Deauville независимо от наличия остаточной опухолевой массы ИЛИ **КТ**: размер целевых лимфоузлов не превышает 1,5 см в наибольшем диаметре. Экстранодальные очаги отсутствуют. Печень и селезенка не увеличены	**ПЭТ/КТ**: уровень метаболической активности в остаточной опухолевой массе 4 или 5 баллов по шкале Deauville с уменьшением интенсивности накопления по сравнению с исходным значением ИЛИ **КТ**: ≥50% снижение SPD*, 6 целевых измеряемых нодальных и/или экстранодальных очагов	**ПЭТ/КТ**: 4 или 5 баллов по шкале Deauville без значимого изменения SUVmax по сравнению с исходным ИЛИ **КТ**: снижение SPD* целевых измеряемых нодальных и/или экстранодальных очагов <50% от исходного.	**ПЭТ/КТ**: 4 или 5 баллов по шкале Deauville с увеличением SUVmax по сравнению с исходным и/или новые метаболически активные очаги ИЛИ : увеличение размеров целевого лимфоузла со следующими условиями: наибольший диаметр более 1,5 см И увеличение PPD** ≥50% И увеличение наибольшего или наименьшего диаметра >0,5 см для очагов ≤2 см, ≥1,0 см для очагов >2 см. Появление новых лимфоузлов >1,5 см. Появление новых экстранодальных очагов >1,0 см	**НО 1:** >50% увеличение SPD в первые 12 нед. терапии **НО 2:** **a.** <50% увеличение SPD* с появлением новых очагов ИЛИ **b.** >50% увеличение PPD** очага или нескольких очагов **НО 3:** увеличение метаболической активности очага без увеличения размеров, соответствующих критериям прогрессирования
*SPD – сумма перпендикулярных диаметров. **PPD – произведение перпендикулярных диаметров очага или нескольких очагов.				

В процессе иммунотерапии возникают реакции, связанные с активацией иммунной системы, которые не отражают истинный ответ на лечение и могут имитировать прогрессирование заболевания (Voltin C-A., 2020). Это так называемое псевдопрогрессирование или «эффект индуцированной иммунной вспышки», который визуализируется при ПЭТ/КТ. Как известно, 18F-ФДГ активно накапливается не только в опухолевых, но и в иммунных клетках. При использовании современных иммунных препаратов происходит увеличение пула иммунных клеток, которые имбибируют опухолевые очаги, за счет чего

наблюдается увеличение размеров очагов. Кроме того, возможно накопление 18F-ФДГ в скоплениях иммунных клеток, которые имитируют появление новых патологических очагов (Baues, C., 2017).

По критериям LYRIC выделяют три типа НО, которые могут наблюдаться изолировано, а также сочетаться друг с другом. Наиболее часто НО наблюдается в первые 12 недель лечения, однако может наступать и в другие сроки. Несмотря на сравнительно длительный период применения современных иммунотерапевтических препаратов, до настоящего времени остается непонятным, какой из типов НО чаще ассоциируется с истинным прогрессированием. (Cheson, B.D., 2016).

По критериям LYRIC дифференциальная диагностика псевдопрогрессирования и истинного прогрессирования базируется на результатах биопсии наиболее подозрительного по данным ПЭТ/КТ очага или на результатах повторной ПЭТ/КТ. Важно, что выявление НО подразумевает продолжение начатой терапии. Для подтверждения истинного прогрессирования рекомендуется проведение повторного ПЭТ/КТ-исследования не ранее чем через 3 месяца – увеличение опухолевой массы при повторном исследовании более 50% свидетельствует об истинном прогрессировании заболевания.

Неопределенный ответ при ПЭТ/КТ может также проявляться в виде увеличения метаболической активности и размеров гипофиза, лимфоидной ткани носоглотки и кишечника, щитовидной железы, тимуса, надпочечников, селезенки, костного мозга и других органов. Ряд авторов полагают, что подобная реакция со стороны иммунной системы (иммуноопосредованные нежелательные явления) наиболее характерна для псевдопрогрессирования и ассоциируется с хорошим ответом на лечение (Cheson, B.D., 2016).

1.3 Прогностические факторы при лимфоме Ходжкина

Несмотря на достигнутые высокие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при ЛХ, у 10-20% пациентов возникают рецидивы или резистентные формы заболевания, поэтому актуальным

остается раннее выявление группы больных с неблагоприятным прогнозом (Brice, P., 2021).

Общепринятыми факторами прогноза кЛХ являются стадия заболевания, пол, возраст, количество вовлеченных лимфатических зон, наличие экстранодального и/или массивного поражения, В-симптомов и лабораторные данные.

Для определения прогностической группы больного кЛХ наиболее широко используются шкалы Европейской организации по изучению и лечению рака/Ассоциации по изучению лимфомы (EORTC/GELA) и Немецкой группы по изучению лимфомы Ходжкина (GHSG). Каждая из шкал выделяет три прогностические группы: «ранние стадии с благоприятным прогнозом» – 20-30% больных кЛХ с общей выживаемостью до 98% и частотой рецидивов менее 5%, «ранние стадии с неблагоприятным прогнозом» – 40-50% пациентов с общей выживаемостью до 94% и частотой рецидивов 10-15% и «распространенные стадии» – 30% пациентов с общей выживаемость 80-87% и частотой рецидивов 15-30% (**табл. 4**).

Таблица 4. Прогностические группы при классической лимфоме Ходжкина

Прогностические группы	**GHSG**	**EORTC/GELA**
Ранние стадии с благоприятным прогнозом	Стадии I–II без факторов риска	Стадии I–II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска
Ранние стадии с неблагоприятным прогнозом	Стадии I–II с факторами риска C или D, но без факторов риска A и B	Стадии I–II, поражение выше диафрагмы, с одним (или более) фактором риска
Распространенные стадии	Стадии I–II с факторами риска A и B; Стадии III–IV	Стадии III–IV
Факторы риска	A – массивное средостение* B – стадия E** C – ускорение СОЭ*** D – ≥3 областей лимфатических коллекторов	A – массивное средостение* B – возраст ≥50 лет C – ускорение СОЭ*** D – ≥4 областей лимфатических коллекторов

GHSG (German Hodgkin's Lymphoma Study Group) – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина
EORTC/GELA (European Organization for Research and Treatment of Cancer / Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult) – Европейская организация по изучению и лечению рака / Ассоциация по изучению лимфом у взрослых
*Массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более 1/3 максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки
**E – экстранодальное поражение
***СОЭ>30 мм/ч при стадии B и СОЭ>50 мм/ч при стадии A по Панченкову (>35 или >65 соответственно по Вестергрену)

Основное различие между двумя прогностическими шкалами относится к распространенной стадии заболевания, в которую шкала GHSG включает также I и II стадию с массивным медиастинальным или экстранодальным поражением наряду с III и IV стадиями заболевания. В России наибольшее распространение получила шкала определения прогностических групп Немецкой исследовательской группы по изучению лимфомы Ходжкина (**табл. 5**).

Таблица 5. Схема определения прогностической группы и выбора терапии по шкале GHSG для кЛХ

<table>
<tr><td rowspan="2">Факторы риска по критериям GHSG</td><td colspan="3">Стадии (Ann Arbor)</td></tr>
<tr><td>IA, IB, IIA, IIB</td><td>IIIA, IIIB</td><td>IVA, IVB</td></tr>
<tr><td>Отсутствуют</td><td>Ранние стадии с благоприятным прогнозом</td><td colspan="2" rowspan="5">Распространенные стадии*</td></tr>
<tr><td>Поражено ≥3 лимфатических коллекторов</td><td rowspan="2">Ранние стадии с неблагоприятным прогнозом</td></tr>
<tr><td>Высокая СОЭ**</td></tr>
<tr><td>Массивное поражение средостения</td><td rowspan="2">Распространенные стадии*</td></tr>
<tr><td>Стадия E***</td></tr>
<tr><td colspan="4">*I–IIA и IB стадии с массивным поражением средостения и/или стадией E в прогностической шкале GHSG относятся к ранним стадиям с неблагоприятным прогнозом.
**СОЭ>30 мм/ч при стадии B и СОЭ>50 мм/ч при стадии A по Панченкову (>35 или >65 соответственно по Вестергрену).
***E – экстранодальное поражение.</td></tr>
</table>

Также для выбора терапии ЛХ используется Международный прогностический индекс, разработанный GHSG в 1998 г. (International Prognostic Score – IPS). Целью создания IPS было выделение прогностически неблагоприятной группы больных, нуждающихся в интенсивной терапии. На основании ретроспективного анализа данных 1618 пациентов, пролеченных по схемам MOPP и ABVD, авторы выделили семь факторов неблагоприятного прогноза, присвоив каждому из них по 1-му баллу. Соответственно индексу IPS такими факторами являются: уровень сывороточного альбумина ниже 40 г/л, уровень гемоглобина ниже 105 г/л, мужской пол, возраст 45 лет и старше, IV стадия заболевания по Анн-Эрбор, лейкоцитоз свыше $15x10^9$/л и лимфоцитопения менее $0,6x10^9$/л или менее 8% при подсчете формулы крови. Наличие каждого из факторов снижает 5-летнюю общую выживаемость в среднем на 9% (**табл. 6**) (Hasenclever D., 1998).

Таблица 6. Международный прогностический индекс (IPS) при классической лимфоме Ходжкина

IPS (каждый фактор = 1 балл)
Альбумин <40 г/л
Гемоглобин <10,5 г/дл
Мужской пол
Возраст ≥45 лет
Стадия IV
Лейкоцитоз ≥15х10^9/л
Лимфопения <8% при подсчете формулы крови или <0,6х10^9/л

Результаты рандомизированного проспективного исследования HD2000 итальянской группы авторов с применением прогностического значения IPS показали, что эскалация терапии не повлияла на выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных кЛХ с IPS=0-2, но существенно улучшила результаты в группе с IPS=3-7.

В 2015 году предложен модифицированный индекс IPS на основе не семи, а трех факторов – IPS-3 (возраст, стадия и гемоглобин), который позволяет выделять группы пациентов с различным прогнозом более простым и потенциально более точным способом, чем классический IPS (Diefenbach C.S., 2015).

Широкое использование ПЭТ/КТ-диагностики в клинической практике позволило существенно повысить точность определения стадии кЛХ и снизило клиническое значение IPS, но данный критерий по-прежнему играет значимую роль при выборе терапии у больных с распространенными стадиями кЛХ (Gallamini, A., 2014).

В настоящее время классификация GHSG и EORTC, а также индекс IPS остаются стандартом для стратификации риска при первичной диагностике кЛХ (Schulz H., 2008; Borchmann P., 2008).

Помимо вышеперечисленных исходных факторов неблагоприятного прогноза, важное значение для определения прогноза заболевания имеет быстрота

ответа на начатое лечение. Данные о высоком прогностическом значении результатов промежуточной ПЭТ впервые опубликованы в 2014 г. Итальянские ученые, A. Gallamini et al., на большой группе больных кЛХ продемонстрировали высокое прогностическое значение полученных результатов ПЭТ/КТ, выполненной после 2-х циклов ПХТ. Результаты ПЭТ/КТ оказались существенно точнее критериев IPS. Эти данные послужили основой для использования ПЭТ-адаптированной стратегии лечения при ЛХ. Было доказано, что интенсификация терапии у больных с позитивными результатами промежуточной ПЭТ – проведение 4-х циклов BEACOPP-эскалированного вместо продолжения лечения по схеме ABVD – увеличило выживаемость без прогрессирования с 28% до 62% (Gallamini A., 2014).

Результаты исследований SWOG и RATHL (Southwest Oncology Group и Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma) также подтвердили, что у пациентов всех прогностических групп кЛХ интенсификация терапии по данным промежуточной ПЭТ улучшает результаты лечения (На C.S., 2020; Russell J., 2021).

Последние годы все шире изучается возможность использования прогностических моделей, которые учитывают как исходные факторы прогноза, так и данные, полученные в процессе лечения. Тем не менее, очевидно, что наиболее актуальным является поиск максимально точных исходных прогностических факторов, которые позволят еще до начала лечения определить группу больных с неблагоприятным прогнозом.

1.4 Объемные ПЭТ-биомаркеры как новые факторы прогноза при лимфоме Ходжкина

1.4.1 Объемные ПЭТ-биомаркеры – общие данные

В связи с появлением новых возможностей эффективного лечения различных онкологических заболеваний идет широкий поиск точных прогностических факторов, позволяющих исходно идентифицировать пациентов

высокого риска для выбора адекватной тактики лечения. В этом ключе активно изучается значение объемных ПЭТ-биомаркеров.

К объемным ПЭТ-биомаркерам относятся:

- **общий метаболический объем опухоли (TMTV или MTV – total metabolic tumor volume или metabolic tumor volume)** – сумма метаболических объемов всех опухолевых очагов, определяемых при ПЭТ/КТ с использованием определенного порогового значения при оконтуривании патологических очагов. Измеряется в $см^3$ или мл. Характеризует опухолевую нагрузку;
- **общий уровень гликолиза (TLG – total lesion glycolysis)** – произведение MTV и SUVmean в общем объеме опухоли. Измеряется в $см^3$ х г/мл. Характеризует агрессивность опухолевой ткани;
- **Dmax** – расстояние между двумя максимально удаленными патологическими очагами. Измеряется в см. Характеризует распространенность опухолевого процесса.

Имеющиеся в настоящее время данные предполагают, что уровни исходных объемных ПЭТ-биомаркеров имеют важное прогностическое значение и могут использоваться для персонифицированного подхода к лечению при различных онкологических и гематологических заболеваниях (Akhtari M., 2018; Im H.J., 2018; Salavati A., 2017; Wang X., 2017; Tamandl D., 2019; Moskowitz A., 2017). Это представляется особенно актуальным для больных кЛХ, у которых ПЭТ-адаптированная стратегия лечения уже применяется в широкой клинической практике. Несмотря на довольно больше число публикаций по данной теме, методики вычисления MTV и TLG до настоящего времени не стандартизированы, а полученные в различных исследованиях пороговые значения зависят от анализируемой группы больных и выбранного метода расчета данных показателей (Barrington, S.F., 2019). Разные авторы используют различные программы для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров и критерии для оконтуривания патологических очагов, что затрудняет возможность применения

данных показателей в клинической практике (Akhtari M., 2018; Im H.J., 2018; Salavati A., 2017).

В настоящее время идет процесс поиска наиболее простых и быстрых методов вычисления объемных ПЭТ-биомаркеров. Программное обеспечение для обработки ПЭТ/КТ данных, предоставляемое фирмами-производителями диагностического оборудования, позволяет использовать два метода вычисления MTV и TLG: ручной и автоматический. Как свидетельствуют литературные данные, сложности ручного метода вычисления объемных ПЭТ-биомаркеров связаны с попаданием в сферическую зону интереса вокруг патологического очага рядом расположенных областей с физиологическим накоплением РФЛП и необходимостью их ручного исключения из расчета. Кроме того, использование ручного метода вычисления MTV и TLG у пациентов с диссеминированным процессом и большим количеством патологических очагов требует длительного времени для их выделения (Im H.J., 2018; Moskowitz A., 2017; Akhtari M., 2018; Xie M., 2015). Результаты нескольких исследований показали, что при автоматическом расчете объемных ПЭТ-биомаркеров необходимость ручной коррекции выделенных патологических очагов с исключением прилежащих зон с физиологическим накоплением РФЛП возникает реже, а общее время вычисления указанных показателей существенно сокращается (Xie M., 2015; Mhlanga J., 2018). Результаты отдельных авторов демонстрируют, что показатели объемных ПЭТ-биомаркеров – MTV и TLG, рассчитанные автоматическим и ручным методом, при использовании одинаковых пороговых уровней отсечки фона не имеют статистически значимых различий и что оба метода могут использоваться при ЛХ.

Кроме того, для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров важное значения имеют критерии, применяемые при оконтуривании патологических очагов. Они подразделяются на 2 группы: на основе пороговых значений и на основе алгоритмов. Как свидетельствуют литературные данные, методы, основанные на алгоритмах, являются достаточно трудоемкими, требуют длительного времени для обработки и используются в немногочисленных исследованиях, тогда как

методы, основанные на пороговых значениях, менее трудоемки и поэтому применяются значительно чаще (Im H.J., 2017).

1.4.1.1 Методики расчета общего метаболического объема опухоли и общего уровня гликолиза

Методика определения MTV и TLG на основе пороговых значений

При использовании методики вычисления MTV и TLG на основе пороговых значений оконтуривание патологических очагов осуществляется с помощью заданного фиксированного порогового уровня отсечки фона. Все воксели с SUVmax выше данного порога относятся к патологическим очагам, а с SUVmax ниже порогового значения – к фоновому накоплению.

Фиксированные пороговые значения, в свою очередь, подразделяются на несколько категорий:

- абсолютные (например, SUVmax≥2,5);
- относительные (например, 40% от SUVmax в патологическом очаге);
- фоновые (например, SUVmean в печени + 2 стандартных отклонения);
- адаптивные, при которых используется соотношение патологический очаг/фон (например, 0,15 × SUVmean опухоли + SUVmean в прилежащих тканях) [Im H.J., 2017; Kostakoglu L., 2018).

В ранних исследованиях расчет объемных ПЭТ-биомаркеров у одного больного проводился с использованием различных пороговых уровней отсечки фона – оптимального для каждого очага. Более поздние исследования показали, что расчет MTV и TLG с использованием одного фиксированного порогового уровня отсечки фона для всех патологических очагов применяется наиболее часто и демонстрирует высокую информативность при объемных образованиях с гомогенным накоплением 18F-ФДГ, в том числе при ЛХ (Im H.J., 2017).

Фиксированные абсолютные уровни отсечки фона

Среди фиксированных абсолютных пороговых значений наиболее часто используется значение SUVmax≥2,5. Данное пороговое значение для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров было определено в одном из ранних исследований Paulino AC et al 2004г., результаты которого продемонстрировали, что SUVmax≥2,5 является оптимальным порогом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных очаговых уплотнений легких (Paulino A.C., 2004).

В современной литературе порог SUVmax≥2,5 широко используется при различных злокачественных заболеваниях, в том числе при ЛХ. В большинстве исследований значения MTV и TLG, полученные с использованием данного порога, демонстрируют высокую прогностическую ценность и оптимальную воспроизводимость (Major A., 2019; Im H.J., 2015; Martín-Saladich Q., 2020). Кроме того, единичные работы свидетельствуют, что значение MTV, рассчитанное с применением фиксированного абсолютного порога, также имело прогностическую ценность при оценке эффективности лечения и показало значимые различия между благоприятным и неблагоприятным прогнозом ($p<0,05$), чувствительность и специфичность составили до 100% и до 85% соответственно. (Im H.J., 2012; Im H.J., 2013).

Фиксированные относительные уровни отсечки фона

Из фиксированных относительных уровней отсечки фона в опубликованной литературе, наиболее часто используются значения равные – 40%-42% от SUVmax в патологическом очаге (Major A., 2019; Martin-Saladich Q., 2020). Erdi с соавторами в 1997г. показали, что при использовании относительных пороговых уровней для отсечки фона (36-44% от SUVmax) были получены объемы патологических очагов, соизмеримые с объемами образований, измеряемых на КТ-изображениях (Erdi Y.E., 1997) Метод, основанный на пороговом значении 41% от SUVmax, рекомендован Европейской ассоциацией ядерной медицины (EANM) для измерения TMTV солидных опухолей. Метод показал хорошую

воспроизводимость и поэтому также начал применяется у больных лимфомами (Meignan M., 2014; Kostakoglu L., 2018). Однако другие исследования показали, что при гетерогенных опухолях использование данного порогового значения для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров в ряде случаев приводило к недооценке объема опухоли. В исследовании Biehl с соавторами, проведение сравнительной оценки различных относительных пороговых значений для оконтуривания патологических очагов также не позволило определить оптимальный показатель (Biehl K.J., 2006).

Фоновый уровень отсечки фона

Для определения более точного и индивидуального для каждого пациента порога при выделении патологического очага был предложен расчет фонового порогового значения. Для его вычисления используется формула – SUVmean в пуле крови средостения или печени + 1 или 2 стандартных отклонения (Han E.J., 2015; Hyun S.H., 2013). Данный метод определения порогового значения требует больше времени чем другие, и это является его основным недостатком. Кроме того, если при использовании относительного порога истинный объем гетерогенной опухоли может быть недооценен, то при фоновом пороговом значении наоборот – объем гетерогенной опухоли может быть завышен (Burger I.A., 2016). Burger с соавторами сравнивали прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров в группе больных раком легкого, рассчитанных с использованием двух пороговых значений – фонового и фиксированного относительного (42% от SUVmax). Уровни объемных ПЭТ-биомаркеров с использованием фонового порогового значения коррелировали с ответом опухоли на лечение, подтвержденным результатами гистологического исследования ($p<0,001$), тогда как при использовании фиксированного относительного порога (42% от SUVmax) данной корреляции выявлено не было (p (MTV) = 0,386; p (TLG) = 0,505) (Burger I.A., 2016).

Адаптивный уровень отсечки фона

Адаптивное пороговое значение рассчитывается как соотношение патологического очага к фону (например, 0,15 × SUVmean опухоли + SUVmean в прилежащих тканях).

Nestle с соавторами в своем исследовании продемонстрировали, что значение метаболического объема гетерогенной опухоли, полученное при использовании адаптивного порога, коррелирует с объемами опухоли на КТ ($p = 0,02$) (Nestle U., 2005).

Однако сложная методика расчета существенно ограничивает возможности использования данного значения для вычисления объемных ПЭТ-биомаркеров и мало применяется в научных исследованиях. Кроме того, поскольку при расчете адаптивного порогового значения учитываются несколько факторов, возможны разные способы его расчета, и в настоящее время нет единого мнения, какой из способов является оптимальным.

Методика определения MTV и TLG на основе алгоритмов

Как упоминалось выше, методы выделения патологических очагов для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров на основе пороговых значений показали в ряде работ высокую воспроизводимость и поэтому начали использоваться в научных исследованиях. Однако первоначальный опыт их применения выявил определенные ограничения, в частности, при гетерогенных опухолях заданные пороговые значения могут исключать из расчета области с более низким значением SUVmax или наоборот ошибочно включать в расчет области с повышенным фоновым накоплением, не относящиеся к патологическим. Для решения данных задач были предложены существенно более трудоемкие методы определения MTV и TLG, основанные на алгоритмах (градиентные, на основе классификатора и статистические) (Graves E.E., 2007; Hatt M., 2010; Huang E., 2015). По сравнению с методиками на основе пороговых значений, указанные методики значительно более трудоемки и могут использоваться только в

ограниченном числе научных исследований, их внедрение в рутинную клиническую практику не представляется возможным.

Таким образом, в настоящее время в научных исследованиях для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров наиболее часто используются методы с применением относительных и абсолютных пороговых значений для оконтуривания патологических очагов. Указанные методы показали приемлемую воспроизводимость и сравнительно низкую трудоемкость. Также первоначальные данные свидетельствуют, что для опухолей с гомогенным накоплением 18F-ФДГ, которое характерно и для ЛХ, наиболее целесообразным является использование одного фиксированного абсолютного порогового уровня отсечки фона (Im H.J., 2017; Byun B.H., 2013; Im H.J., 2015; Pak K., 2014).

1.4.2 Объемные ПЭТ-биомаркеры при лимфоме Ходжкина

Результаты опубликованных исследований показали, что значения объемных ПЭТ-биомаркеров, рассчитанные до начала лечения, могут применяться для определения прогноза заболевания (Kanoun S., 2015; Cottereau A.S., 2018).

Так, в исследовании 2013г. Song et al. оценивали прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров у 127 больных с ранними стадиями ЛХ. Для оконтуривания патологических очагов использовался фиксированный абсолютный уровень отсечки фона (SUVmax≥2,5), пороговое прогностическое значение MTV составило 198 $см^3$. У пациентов с высокими значениями MTV (более 198 $см^3$) показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) были хуже по сравнению с пациентами с низкими значениями MTV (66,7%, 71,1% и 96,3%, 97,6%; $p<0,001$ и $p=0,001$соответственно). Исследователи предположили, что значение MTV, определяемое при исходной ПЭТ/КТ до начала лечения, позволит скорректировать лечебную тактику у пациентов с ранней стадией ЛХ (Song M.K., 2013). В других, более поздних исследованиях Kanoun (2015) и Akhtari (2018) также у больных с ранними стадиями ЛХ при использовании того же уровня

отсечки фона (SUVmax≥2,5) были определены другие пороговые значения MTV, равные 432 мл(n=59) и 268 мл (n=267) соответственно. Оба исследования, несмотря на существенную разницу выявленных пороговых значений, также демонстрируют значимую корреляцию между MTV и ВБП (Kanoun S., 2015; Akhtari M., 2018).

Французские исследователи Cottereau et al. рассчитывали исходные уровни TMTV также у больных ЛХ с ранними стадиями заболевания (n=258), но использовали фиксированный относительный уровень отсечки фона (41% от SUVmax). Результаты выявили, что полученные пороговые уровни TMTV также имели прогностическое значение для ВБП и ОВ. Пороговый прогностический уровень TMTV равнялся 147 $см^3$. Пятилетняя ВБП у пациентов с исходным TMTV выше и ниже порогового составила 71% и 92% соответственно (p<0,0001) (Cottereau A.S., 2018).

Большинство исследований о прогностических возможностях MTV и TLG при ЛХ включали пациентов, получавших терапию по схеме ABVD. Ряд авторов показали, что прогностические значения объемных ПЭТ-биомаркеров, полученные в данной подгруппе больных, нельзя экстраполировать на пациентов, получавших лечение по схеме BEACOPP. Этот вопрос был освещен в исследовании Mettler et al., которые оценили прогностическое значение MTV на группе больных с распространенными стадиями ЛХ (n=310), получавших ПХТ по схеме eBEACOPP. Авторы использовали четыре различных уровня отсечки фона для оконтуривания патологических очагов: SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax, SUVmax в печени и SUVmean в печени. В данном исследовании корреляции MTV, рассчитанного с использованием каждого из уровней отсечки фона, с ВБП и ОВ выявлено не было (p=0,15-0,95), однако показано, что исходный уровень MTV является прогностическим маркером раннего ответа на лечение (Mettler J., 2018).

В исследовании Albano et al. в группе из 123 пациентов ЛХ пожилого возраста использовались различные схемы лечения. При однофакторном и многофакторном анализах было подтверждено прогностическое значение MTV и

TLG (при использовании уровня отсечки фона 41% от SUVmax) для ВБП, однако оба показателя – TLG и MTV – не являлись прогностическими для ОВ (Albano D., 2020).

Авторы Milgrom et al. ретроспективно оценили не только исходные значения MTV, TLG и SUVmax, но и их уровни после химиотерапии первой линии по схеме ABVD (ЛХ I-II ст., n=202). Результаты показали, что исходные значения указанных показателей коррелировали с ответом на лечение, а снижение уровня MTV после ПХТ являлось независимым предиктором ВБП. Авторы предположили, что учет полученных по результатам ПЭТ/КТ исходных метаболических характеристик опухоли в сочетании с ответом на лечение повышает точность стратификации рисков и может влиять на выбор схемы лечения (Milgrom S.A., 2017).

Прогностическое значение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ (n=65) оценивали авторы Moskowitz et al. в клиническом исследовании, в котором пациентов разделили на две когорты. В когорту 1 вошли 45 пациентов, которые получали 2 цикла брентуксимаб ведотина (еженедельно), а в когорту 2 – 20 пациентов, получавших 3 цикла брентуксимаб ведотина. В последующем больным с результатами 1-2 балла по DC выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), а пациентам с 3-5 баллами DC перед аутоТГСК дополнительно проводилась ПХТ по схеме ICE. MTV и TLG оценивали исходно и после лечения. Было определено исходное пороговое значение MTV=110 $см^3$ при использовании фиксированного относительного уровня отсечки фона (41% от SUVmax). Исходный высокий уровень MTV (>110 $см^3$) и/или рефрактерное течение заболевания (3-5 баллов DC) являлись независимыми прогностическими факторами низкой ВБП (Moskowitz A.J., 2017). Prochazka et al. ретроспективно проанализировали исходные ПЭТ-биомаркеры у пациентов ЛХ (n=96), которым проводилась аутоТГСК. Результаты показали, что высокие исходные значения MTV ассоциируются с более высоким риском рецидива после аутоТГСК по сравнению с пациентами с исходно низкими значениями MTV (53% и 12% соответственно). Кроме того, у пациентов со

значениями TLG выше 19, и SUVmax более 4,9 двухлетняя ВБП была ниже (12% против 57% для TLG и 17% против 62% для SUVmax) (Prochazka V., 2018).

Другие исследователи, изучавшие объемные ПЭТ-биомаркеры при ЛХ, акцентировали внимание на прогностическом значении TLG. Herraez et al. в исследовании на группе больных с ранними стадиями кЛХ (n=101), получавших химиотерапию по схеме ABVD± ЛТ, пришли к выводу, что использование показателя TLG, а также сочетание TLG с другими количественными ПЭТ/КТ-характеристиками опухолевой массы (MTV и SUVmax) является более точным фактором для стратификации риска по сравнению со стадией по Ann Arbor. По мнению авторов, TLG является более информативным показателем по сравнению с MTV, так как отражает не только объем опухолевой массы, но и ее агрессивность. В данном исследовании для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров использовался фиксированный относительный уровень отсечки фона (41% от SUVmax), и пороговые прогностические значения для MTV и TLG составили: 32,5мл и 167,8 соответственно (Herraez I., 2021).

В 2022 году van Heek et al, также изучали прогностическое значение MTV и TLG у 107 пациентов с ранней стадией ЛХ, получавших лечение в рамках исследования Немецкой исследовательской группы Ходжкина HD16. MTV и TLG рассчитывались с использованием трех различных уровней отсечки фона (SUVmax≥4,0, 41% от SUVmax и 140% от SUVmax в паренхиме печени). Полученные прогностические пороговые значения при всех трех уровнях отсечки фона показали корреляцию с ответом на лечение по данным промежуточной ПЭТ. Однако наибольшая площадь под кривой (AUC) наблюдалась при использовании фиксированного уровня SUVmax≥4,0 для расчета MTV (AUC 0,69 [95% ДИ 0,55–0,83]) и для расчета TLG (AUC 0,69 [0,55–0,82]) (van Heek L., 2022).

Baoping et all. провели метаанализ, включавший 27 исследований больных с различными типами лимфом, в том числе ЛХ, общий объем выборки составил 2729 человек. Пороговые значения MTV варьировались от 10,7 до 595 см^3, а значения TLG – от 46,4 до 5356. Результаты показали, что высокие исходные значения TMTV и TLG, полученные при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, определяют

значительно худшую ОВ и ВБП у пациентов с лимфомами. Авторы сделали вывод, что TMTV и TLG могут использоваться как новые прогностические биомаркеры. (Guo B., 2019).

В исследовании 2022г. Durmo et al. оценили прогностическое значение исходного показателя Dmax у 155 больных с ранними стадиями впервые выявленной кЛХ, получавших химиотерапию по схеме ABVD. Было показано, что показатель Dmax является независимым прогностическим фактором ВБП. Медиана показателя Dmax составила 20 см (ОР=2,70, 95% ДИ 1,1-6,63, p=0,03); в группе пациентов с низким значением Dmax 4-летняя ВБП составила 90% (95% ДИ 82,0-98,9), с высоким значением Dmax – 72,4% (95% ДИ 61,9-84,6). Авторы сделали вывод, что у больных с ранними стадиями кЛХ, получавших терапию по схеме ABVD, высокое исходное значение показателя Dmax ассоциируется с низкой ВБП и может применяться в качестве нового прогностического фактора (Durmo R., 2022).

Как видно из представленного материала, при кЛХ все показатели объемных ПЭТ-биомаркеров, полученные с использованием различных методов расчета, имеют прогностическое значение. Кроме того, предполагается, что сочетание показателей MTV, TLG и Dmax с другими прогностическими критериями позволит увеличить прогностическую точность этих параметров. Оценка указанных метаболических параметров может стать стандартной процедурой при обследовании больных кЛХ до начала лечения. Однако, к настоящему времени на пороговые значения, используемые разными авторами для выделения групп больных высокого и низкого риска, оказывает влияние как характеристика анализируемой группы больных, так и применяемый метод расчета. Для использования объемных ПЭТ-биомаркеров в клинической практике необходимо их дальнейшее детальное изучение – определение наиболее точного метода расчета и оптимальных пороговых прогностических значений.

Сводные данные по результатам опубликованных исследований, изучавших прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров при кЛХ приведены в **таблице 7**.

Таблица 7. Сводные данные по результатам опубликованных исследований, изучавших прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров при кЛХ

Авторы	**Год**	**Группа (n)**	**Стадии**		**Лечение**	**Уровень отсечки фона**	**MTV/TLG/Dmax**	**Оптимальные пороговые значения MTV/TLG/Dmax**
			I/II	**III/IV**				
Albano	2020	123	36	87	ABVD, BEACOPP, R-CHOP ±ЛТ	41% от SUVmax	MTV	89 см^3
							TLG	2199
Lue	2019	42	20	22	ХТ ± ЛТ	41% от SUVmax	MTV	183 мл
Mettler	2019	310		310	eBEACOPP	SUVmax≥2,5	MTV	–
						41% от SUVmax	MTV	–
						SUVmax в печени	MTV	–
						SUVmean в печени	MTV	–
Akhtari	2018	267	267	–	ABVD ± ЛТ	SUVmax≥2,5	MTV	268 мл
							TLG	1703
Cottereau	2018	258	258	–	ABVD ± ЛТ	SUVmax≥2,5	MTV	147 см^3
Kanoun	2015	59	22	37	ХТ	SUVmax≥2,5	MTV	432 мл
						41% от SUVmax	MTV	313 мл

Song	2013	127	127	–	ABVD ± ЛТ	SUVmax≥2,5	MTV	198 см^3
Milgrom	2017	202	202	–	ABVD ± ЛТ	SUVmax≥2,5		
Moskowitz	2017	65	35	30	Брентуксимаб Ведотин + ICE + аутоТГСК	41% от SUVmax	MTV	110 см^3
Prochazka	2018	96	37	59	аутоТГСК	41% от SUVmax	MTV	–
Herraez	2021	101	101	–	ABVD ± ЛТ	41% от SUVmax	MTV	32,5 мл
							TLG	167,8
van Heek	2022	107	107	–	ABVD ± ЛТ	SUVmax≥4,0	MTV	–
							TLG	–
						41% от SUVmax	MTV	–
							TLG	–
						140% от SUVmax в паренхиме печени	MTV	–
							TLG	–
Durmo	2022	155	155	–	ABVD	–	Dmax	–

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика группы

В настоящее исследование включены результаты ПЭТ/КТ-исследований 79 больных с впервые выявленной верифицированной кЛХ, выполненных в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России в период с 2014 по 2022гг. ответ на лечение

Результаты ПЭТ/КТ проанализированы ретроспективно. В анализируемую группу вошли 45 женщин и 34 мужчины в возрасте от 18 до 63 лет (медиана составила 32 года). Соответственно критериям GHSG у 38 (29%) пациентов группы установлена ранняя стадия кЛХ, 26 (33%) из которых с благоприятным прогнозом заболевания и 12 (15%) – с неблагоприятным прогнозом. У 41 (52%) пациента установлена распространенная стадия кЛХ. Факторы неблагоприятного прогноза заболевания – В-симптомы, массивное поражение средостения и экстранодальное поражение – были диагностированы у 36 (46%), 22 (28%) и 21 (27%) пациентов соответственно. Медиана наблюдения в анализируемой группе составила 12 месяцев (от 6 до 102 месяцев) от исходного ПЭТ/КТ исследования (**табл. 8**).

Таблица 8. Исходная характеристика группы (n=79)

	Пациенты (%)	**Медиана**
Возраст		32 года (18-63)
Период наблюдения		12 месяцев (6-102)
Мужской пол	34 (43%)	
Женский пол	45 (57%)	
В-симптомы	36 (46%)	
Массивное поражение средостения	22 (28%)	
Экстранодальное поражение	21 (27%)	

Стадии по Ann Arbor		
IIA	32 (40%)	
IIB	12 (15%)	
IIIA	8 (10%)	
IIIB	6 (8%)	
IVA	5 (6%)	
IVB	16 (20%)	
Прогностическая группа по критериям GHSG		
Ранняя стадия с благоприятным прогнозом	26 (33%)	
Ранняя стадия с неблагоприятным прогнозом	12 (15%)	
Распространенная стадия	41 (52%)	
Гистологический вариант кЛХ		
Нодулярный склероз (I и II типа)	71 (90%)	
Смешанно-клеточный вариант	6 (8%)	
Лимфоидное преобладание	2 (2%)	

Массивное поражение средостения определялось при наличии у пациента очага более 10 см в диаметре или при медиастинально-торакальном индексе более 1/3.

В-стадия устанавливалась при наличии одного или нескольких из следующих симптомов интоксикации:

1. лихорадка выше 38°С в течение трех дней или более без признаков воспаления;
2. ночные профузные поты;
3. похудание более чем на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

II стадия заболевания была диагностирована у пациентов с поражением двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы или локализованным в пределах одного сегмента поражением одного экстранодального органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с/без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIE стадия).

III стадия – с поражением лимфатических зон или структур по обе стороны диафрагмы или локализованным в пределах одного сегмента поражением одного экстранодального органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических зон по обе стороны диафрагмы (IIIS стадия: с вовлечением селезенки, IIIE стадия: с локализованным экстранодальным поражением, IIISE стадия: сочетание IIIS и IIIE). IV стадия – с диссеминированным (многофокусным) поражением одного или нескольких экстранодальных органов с/без поражения лимфатических узлов, или изолированным поражением экстранодального органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов, или поражением печени/костного мозга.

По критериям GHSG к факторам неблагоприятного прогноза относятся: A – массивное поражение средостения, B – экстранодальное поражение, C – ускорение СОЭ, D – поражение ≥3 лимфатических коллекторов. Ранние стадии с благоприятным прогнозом по критериям GHSG включают в себя I-II стадии без факторов риска. Ранние стадии с неблагоприятным прогнозом – стадии I-II с факторами риска C или D, но без факторов риска A и B. Распространенные стадии – I-II стадии с факторами риска A и B, а также III-IV стадии. Как видно из **таблицы 8**, группы с ранними и распространенными стадиями были сопоставимы.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. возраст старше 18 лет;
2. наличие впервые выявленной, не леченной, верифицированной гистологически и иммуногистохимически кЛХ;
3. наличие результатов ПЭТ/КТ до начала лечения и после завершения первой линии химиотерапии;
4. период наблюдения за больными в ремиссии не менее 12 месяцев.

План лечения – схемы и количество циклов ПХТ, а также проведение ЛТ – определялись врачом-гематологом индивидуально для каждого больного в зависимости от стадии заболевания и прогностической группы кЛХ (**табл. 9**).

Таблица 9. Распределение пациентов в зависимости от проведенного лечения и исхода заболевания к концу периода наблюдения (n=79)

Прогностическая группа по критериям GHSG	**Химиотерапия**		**Лучевая терапия**		**Рефрактерное или рецидивирующее течение**		**Ремиссия заболевания**	
	ABVD	Интенсивные режимы ПХТ	После ABVD	После интенсивных режимов ПХТ	После ABVD	После интенсивных режимов ПХТ	После ABVD	После интенсивных режимов ПХТ
Ранняя стадия с благоприятным прогнозом (n=26)	15/26 (58%)	11/26 (42%)	3/15 (20%)	2/11 (18%)	5/15 (33%)	0/11	10/15 (67%)	11/11 (100%)
Ранняя стадия с неблагоприятным прогнозом (n=12)	5/12 (42%)	7/12 (58%)	1/5 (20%)	4/7 (57%)	1/5 (20%)	1/7 (14%)	4/5 (80%)	6/7 (86%)
Распространенная стадия (n=41)	9/41 (22%)	32/41 (78%)	1/9 (11%)	8/32 (25%)	4/9 (44%)	9/32 (28%)	5 /9 (56%)	23/32 (72%)
ВСЕГО (n=79)	29/79 (37%)	50/79 (63%)	5/29 (17%)	14/50 (28%)	10/29 (34%)	10/50 (20%)	19/29 (66%)	40/50 (80%)

Примечание. Интенсивные режимы ПХТ: BEACOPPesc, BEACOPP-14, EACOPP-14, EACODD-14.
GHSG – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина.

Как указанно в представленной **таблице 9**, у 29/79 (37%) пациентов анализируемой группы химиотерапия проводилась по программе ABVD, у 50/79 (63%) – с использованием интенсивных режимов (BEACOPPesc, BEACOPP-14, EACOPP-14, EACODD-14). Лучевая терапия выполнена у 19/79 (24%) больных, из них с ранними стадиями у 10/38 (26%) больных и у 9/41 (22%) больных с распространёнными стадиями.

В подгруппе больных с ранними стадиями и благоприятным прогнозом у 15/26 (58%) пациентов химиотерапия проводилась по программе ABVD, у 11/26 (42%) – с использованием интенсивных режимов, лучевая терапия выполнялась у 3/15 (20%) и у 2/11 (18%) пациентов соответственно. В подгруппе с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом у 5/12 (42%) пациентов химиотерапия проводилась по программе ABVD, у 7/12 (58%) – с использованием интенсивных режимов, лучевая терапия выполнялась у 1/5 (20%) и у 4/7 (57%) пациентов соответственно. В подгруппе с распространенными стадиями – у 9/41 (22%) пациентов химиотерапия проводилась по программе ABVD, у 32/41 (78%) – с использованием интенсивных режимов, лучевая терапия выполнялась у 1/9 (20%) и у 8/32 (25%) пациентов соответственно.

Как представлено на диаграмме (**рис. 1**), в течение периода наблюдения от 6 до 102 месяцев (медиана 12 месяцев) у 59 (75%) пациентов сохранялась ремиссия заболевания, у 13 (16%) пациентов диагностировано рефрактерное течение, у 7 (9%) – рецидив, случаев смерти выявлено не было.

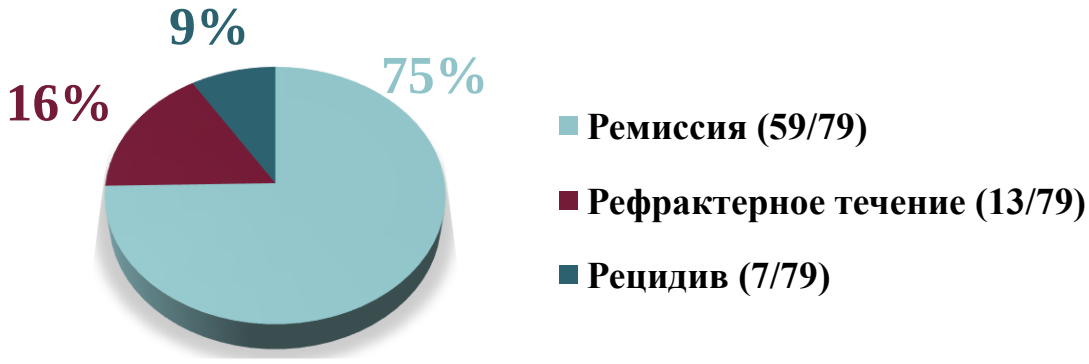

Рисунок 1. Распределение больных по исходу заболевания за период наблюдения

Согласно критериям GHSG среди пациентов с ремиссией заболевания (n=59): у 31 (52%) пациента выявлена ранняя стадия заболевания, у 28 (48%) – распространенная стадия (**рис. 2**); среди пациентов с рефрактерным течением (n=13): у 4 (30%) – ранняя, у 9 (70%) – распространенная (**рис. 3**); среди пациентов с рецидивом заболевания (n=7): у 3 (43%) – ранняя и у 4 (57%) – распространенная стадия (**рис. 4**).

Рефрактерное течение кЛХ диагностировалось при отсутствии полного метаболического ответа после завершения терапии первой линии, при прогрессировании на фоне терапии первой линии или в течение 90 дней после ее завершения; рецидив – при прогрессировании заболевания через 90 дней после получения полного ответа на лечение и завершения терапии первой линии (ранний рецидив – в течение 1 года после завершения терапии; поздний рецидив – после 1 года). Результаты лечения оценивались на момент последнего контакта с больным.

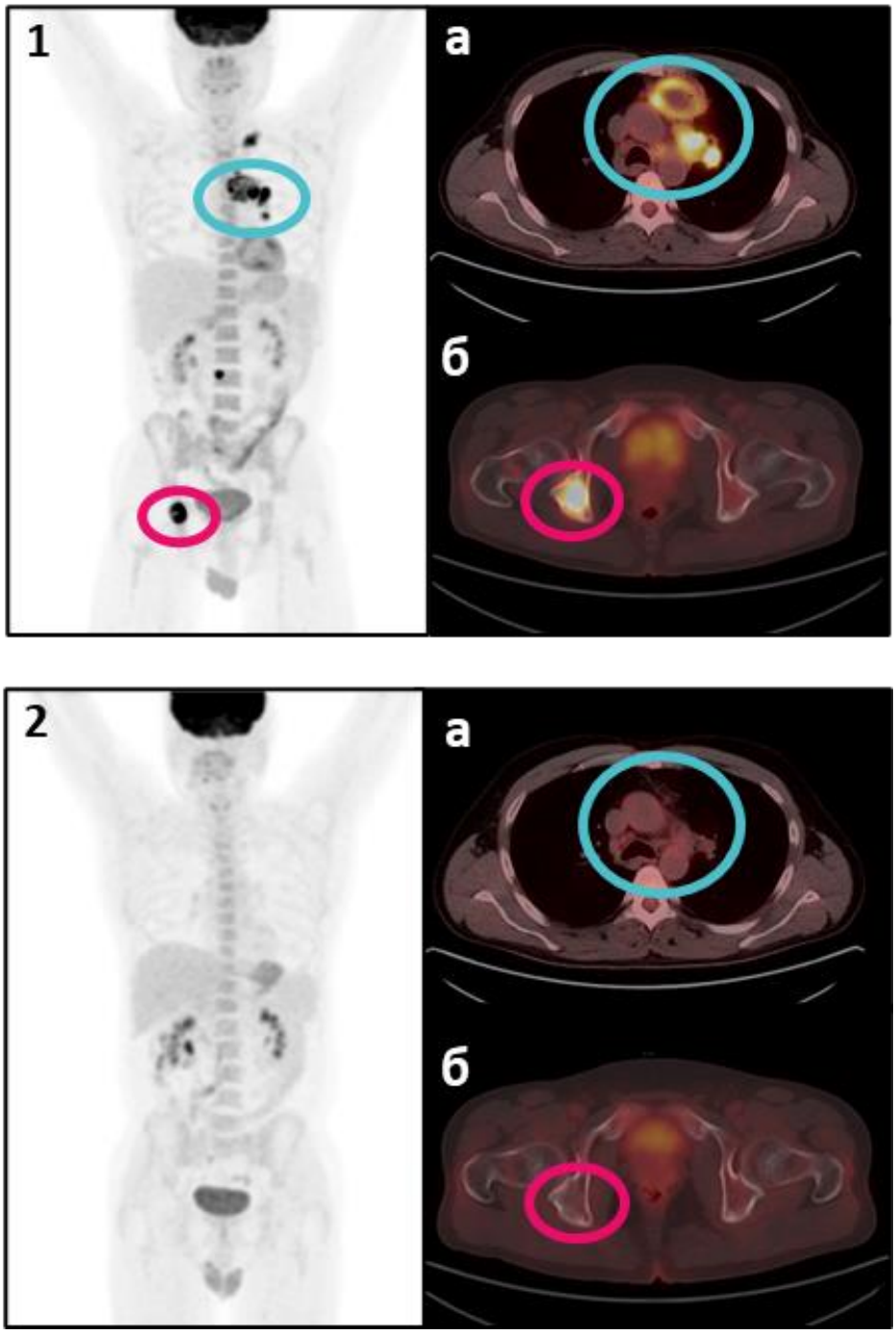

Рисунок 2. Пример полного метаболического ответа на лечение (ремиссия кЛХ)

ПЭТ/КТ изображения: в проекции максимальной интенсивности (MIP) и аксиальной проекции.

Пациент М., 42 года, кЛХ, NS, IVB ст.

1. До начала лечения (выявлены патологические очаги гиперметаболической активности в надключичных и медиастинальных лимфоузлах, L3 позвонке и правой седалищной кости); на аксиальных срезах – патологические очаги в медиастинальных лимфоузлах **(а)** и в правой седалищной кости **(б)**.
2. После завершения терапии первой линии – полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville); на аксиальных срезах – уровни исходного поражения медиастинальных лимфоузлов **(а)** и правой седалищной кости **(б)**.

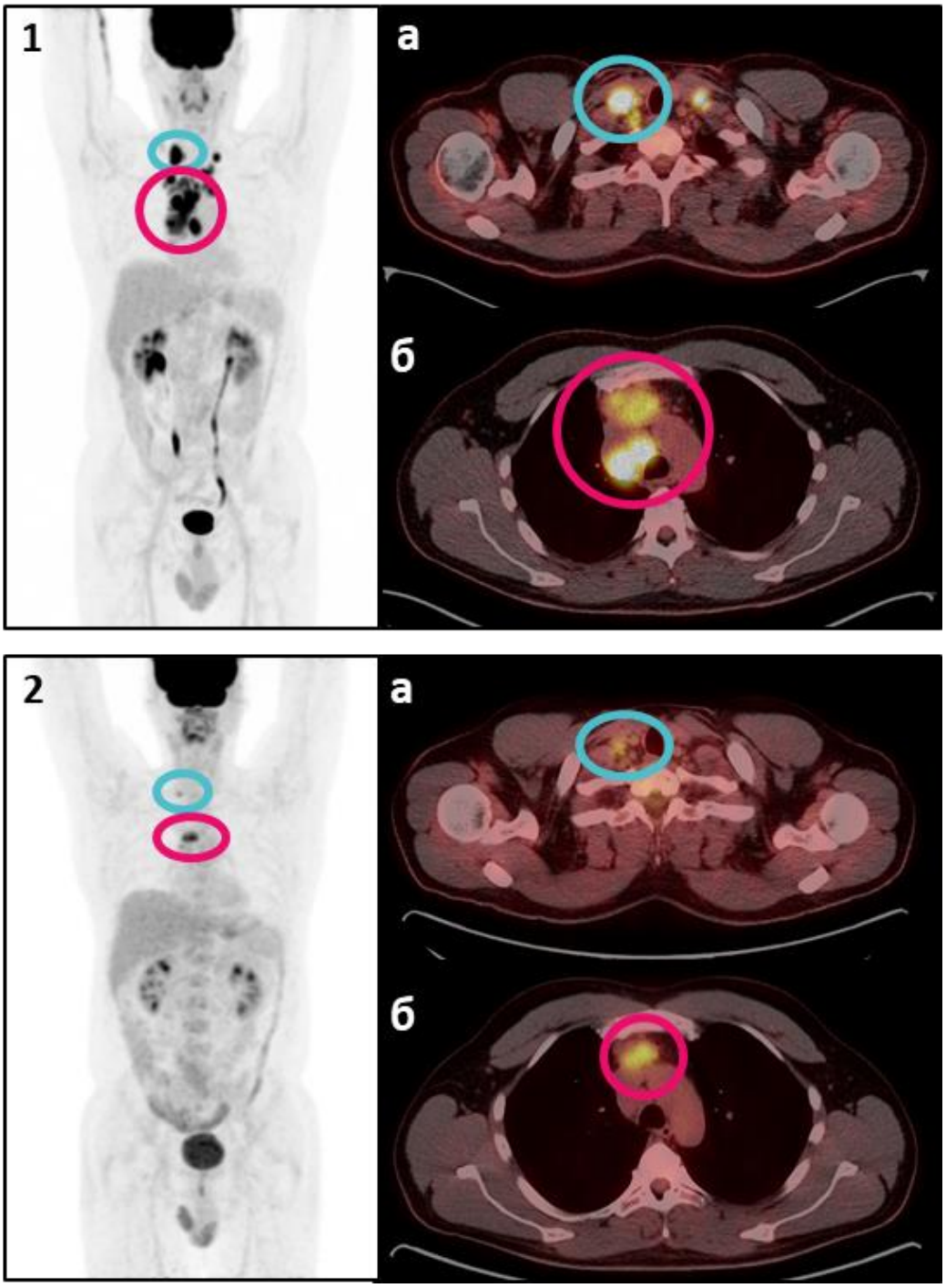

Рисунок 3. Пример частичного метаболического ответа (рефрактерное течение кЛХ)

ПЭТ/КТ изображения: MIP и в аксиальной проекции.

Пациент Х., 38 лет, кЛХ, NS, IIA ст.

1. До начала лечения; на аксиальных срезах патологические очаги гиперметаболической активности в правых надключичных **(а)** и медиастинальных **(б)** лимфоузлах.
2. После завершения терапии первой линии – частичный метаболический ответ (5 баллов по шкале Deauville); на аксиальных срезах – специфическая ткань резидуальной активности в правом надключичном **(а)** и медиастинальном **(б)** лимфоузлах.

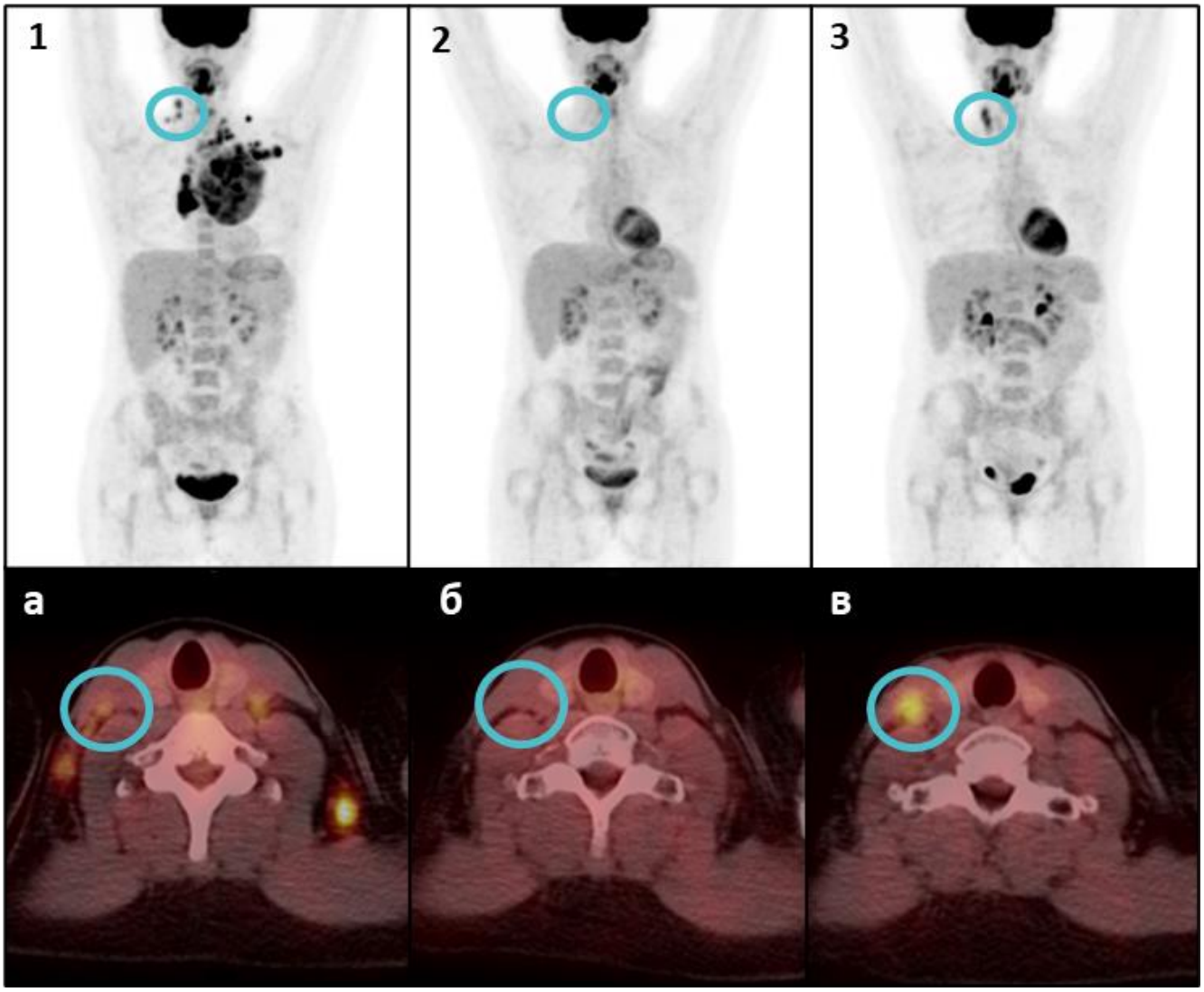

Рисунок 4. Пример рецидива кЛХ

ПЭТ/КТ изображения: MIP и в аксиальной проекции.

Пациентка К., 35 лет, кЛХ, NS, IIA ст., bulky disease.

1. До начала лечения (выявлены патологические очаги гиперметаболической активности в шейных и медиастинальных лимфоузлах); на аксиальном срезе – патологические очаги в правых шейных лимфоузлах **(а)**.
2. После завершения терапии первой линии – полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville); на аксиальном срезе – уровень исходного поражения правых шейных лимфоузлов **(б)**.
3. Поздний рецидив через 18 месяцев после завершения терапии первой линии; на аксиальном срезе – появление активной специфической ткани в правых шейных лимфоузлах (5 баллов по шкале Deauville) **(в)**.

Всего в анализируемой группе выполнено и проанализировано 341 ПЭТ/КТ исследование: 79 – до начала лечения, 57 – на ранних сроках лечения (после 2-3 циклов ПХТ), 79 – после окончания терапии первой линии, 126 – на этапах наблюдения в различные сроки после завершения терапии первой линии при подозрении на рецидив заболевания или для оценки эффективности лечения при рефрактерном течении.

Для каждого больного (n=79) в общей сложности проведено 10 измерений: MTV и TLG с использованием для каждого четырех уровней отсечки фона (SUVmax≥2,5, SUVmax≥4,0, 41% от SUVmax и SUVliver), Dmax и SUVmax. Кроме того, 24 больным проведен расчет MTV и TLG двумя методами – ручным и автоматическим, с использованием для каждого двух уровней отсечки фона (SUVmax≥2,5, SUVmax≥4,0).

Таким образом, общее число измерений объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и параметра SUVmax составило – 838 значений.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Методика выполнения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ

Всем больным ПЭТ/КТ-исследование проводилось по стандартному протоколу. Подготовка пациентов к исследованию включала 12 часов безуглеводной диеты и не менее 6 часов голодания. Больным с сахарным диабетом исследование назначалось на утренние часы после не менее чем четырехчасового голодания. Всем пациентам было рекомендовано накануне исследования исключить прием алкоголя, избегать тяжелых физических нагрузок и тепло одеваться при явке на исследование.

Проведение ПЭТ/КТ включало следующие этапы:

1. подготовку пациента к исследованию;
2. введение РФЛП;
3. проведение ПЭТ/КТ сканирования;
4. анализ и описание полученных результатов.

Исследования выполнялись на гибридной системе ПЭТ/КТ «Biograph – 64» True Point (Siemens), сочетающей в себе высокоскоростной позитронно-эмиссионный томограф с трансаксиальным разрешением 4,2 мм и 64-срезовый спиральный рентгеновский компьютерный томограф.

Ежедневно перед началом сканирований осуществлялась проверка технического состояния ПЭТ/КТ сканера, которая включала контроль состояния КТ- и ПЭТ-гентри (проведение тестов Checkup и Daily Check соответственно), успешное завершение которых констатировало стабильную работу сканера и гарантировало качество получаемых диагностических изображений.

Синтез 18F-ФДГ осуществлялся в радиохимической лаборатории ПЭТ-центра ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России непосредственно в день исследования. Первым этапом осуществлялась наработка изотопа 18F на циклотроне RDS-111 фирмы CTI, США. Следующим этапом проводился синтез 18F-ФДГ методом нуклеофильного радиофторирования фтором-18 соответствующего предшественника по методу Гамахера. После чего выполнялся контроль качества изготовленного РФЛП. Оценивался ряд параметров: подлинность по радионуклиду и действующему веществу, радиохимическая чистота, стерильность, апирогенность и другие. Для каждой партии изготовленного РФЛП составлялся паспорт, в котором регистрировались все контролируемые параметры.

Перед началом исследования врачом-радиологом проводился сбор анамнеза на наличие аллергических реакций, заболеваний щитовидной железы и почек. Пациенты подписывали информированное согласие с порядком проведения исследования и получаемой лучевой нагрузкой.

Для достижения адекватной гидратации назначался пероральный прием 1000-1500мл питьевой воды (несладкой негазированной). Для исключения возможности ложноположительных результатов исследования введению РФЛП предшествовала 60 минутная релаксация (минимальная двигательная и эмоциональная активность), которая продолжалась непосредственно до самого сканирования.

Следующим этапом, перед введением РФЛП, проводилось измерение уровня глюкозы крови – в анализируемой группе значения не превышали 6,7 ммоль/л.

Количество вводимого РФЛП (по активности) рассчитывалось в зависимости от площади поверхности тела пациента (роста и веса) и находилось в диапазоне от 143 до 305 МБк (среднее 188 МБк).

РФЛП вводился внутривенно через предварительно установленный катетер с последующим введением 10-15 мл физиологического раствора. При отсутствии противопоказаний дополнительно внутривенно вводилось 20-40 мг лазикса, что позволяло достичь адекватной дегидратации – обеспечивало ускорение выведения РФЛП из мочевыделительной системы, уменьшение фоновой радиоактивности и улучшение соотношения очаг/фон.

Сканирование проводилось через 90 минут после введения 18F-ФДГ, после обязательного опорожнения мочевого пузыря. Всем больным ПЭТ/КТ выполнялась по стандартному протоколу в режиме обследования «всего тела» (от уровня глазниц до верхней трети бедра включительно). Сканирование выполнялось в положении пациента лежа на спине с заведенными за голову руками и продолжалось 21–27 минут (в зависимости от роста больного).

После проведения топограммы последовательно выполнялись КТ и ПЭТ-сканирования. КТ-сканирование поводилось в низкодозном режиме (120 kV, 70-120 mA, FOV 700 мм, с толщиной среза 5,0 мм и перекрытием срезов 3,0 мм); ПЭТ-сканирование выполнялось в режиме 3D, по 3 минуты на каждое положение стола сканера в каудокраниальном направлении, что обеспечивало минимальный уровень физиологического накопления 18F-ФДГ в мочевом пузыре на момент сканирования и улучшало визуализацию органов малого таза. Сбор данных осуществлялся в статическом режиме при 7–8 последовательных перемещениях диагностического стола относительно гентри. Коррекция аттенуации ПЭТ-данных (коррекция эмиссионных данных на поглощение и рассеивание излучения окружающими тканями) осуществлялась по данным КТ (**рис. 5**).

Рисунок 5. Методика выполнения ПЭТ/КТ в режиме обследования «всего тела»

Суммарная эффективная доза, полученная пациентом при выполнении стандартного ПЭТ/КТ-исследования за счет введения 18F-ФДГ и выполнения КТ-части, составляла от 7,0 до 34,5 мЗв (среднее 12,8).

Реконструкция полученных изображений осуществлялась автоматически: ПЭТ-данных – по итерационному алгоритму OSEM (2 итерации и 14 подмножеств); КТ-данных – с толщиной реконструируемого среза 3,0 мм с перекрытием срезов 2,0 мм в мягкотканом (Kernel B30f medium smooth), легочном (Kernel B70f very sharp) и костном (Kernel B70f very sharp) режимах. Также в стандартном автоматическом режиме проводилось совмещение (фузионирование) реконструированных ПЭТ и КТ данных.

Для выполнения полуколичественного анализа изображения регистрировались следующие данные: точное время введения РФЛП, введенная активность (разница между измеренными на дозкалибраторе уровнями активности в шприце до и после введения РФЛП пациенту) и время начала сканирования.

2.2.2 Обработка результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ

Обработка результатов ПЭТ/КТ исследований проводилась на многофункциональной рабочей станции с применением программного обеспечения syngo.via (Siemens). Оценка и интерпретация ПЭТ/КТ изображений осуществлялись по виртуальному трехмерному и по трем другим типам изображений – КТ, ПЭТ и фузионированному (ПЭТ/КТ), каждый из которых анализировался в трех проекциях (корональной, аксиальной и сагиттальной).

Использовались визуальный (качественный) и полуколичественный методы оценки ПЭТ/КТ данных. При визуальном анализе очаг повышенного накопления РФЛП расценивали как патологический, если он располагался в областях, не имеющих отношения к физиологическому накоплению 18F-ФДГ. При полуколичественном анализе рассчитывался показатель SUVmax – максимальный стандартизованный уровень накопления РФЛП – в выбранной зоне интереса (в патологическом очаге), отображающий наиболее интенсивное накопление РФЛП в одном вокселе. В данном исследовании показатель SUVmax рассчитывался в пересчете на мышечную массу тела (SULmax), который, согласно рекомендациям Европейского общества по ядерной медицине 2010 года, является предпочтительным в оценке уровня накопления РФЛП в опухолевом очаге и изменении его метаболической активности на этапах лечения.

Кроме того, в процессе расчета объемных ПЭТ-биомаркеров было отмечено, что при использовании показателя SULmax, автоматическое выделение патологических очагов и их отделение от физиологических происходит более точно и корректно, чем при использовании показателя SUVmax. В данном исследовании все показатели SUVmax, рассчитывались с пересчетом на мышечную массу тела, но для упрощения восприятия обозначались как SUVmax.

2.2.3 Расчет объемных ПЭТ-биомаркеров

Общий метаболический объем опухоли (TMTV или MTV – total metabolic tumor volume или metabolic tumor volume) представляет собой сумму метаболических объемов всех опухолевых очагов, определяемых при ПЭТ/КТ, с использованием определенного порогового уровня отсечки фона, измеряется в $см^3$ или мл, характеризует опухолевую нагрузку. Общий уровень гликолиза (TLG – total lesion glycolysis) – это произведение TMTV и SUVmean в общем объеме опухоли, измеряется в $см^3$ х г/мл, характеризует агрессивность опухолевой ткани. Показатель Dmax – это расстояние между двумя наиболее удаленными патологическими очагами, измеряется в см, характеризует распространенность опухолевого процесса.

Показатели MTV и TLG рассчитывались ручным и автоматическим (мультифокальной сегментации) методами. Для каждого метода для оконтуривания патологических очагов использовались четыре пороговых уровня отсечки фона: два абсолютных – SUVmax ≥2,5 и SUVmax≥4,0, один относительный – 41% от SUVmax в патологическом очаге и один фоновый – 1,5xSUVmeanLiver + 2 стандартных отклонения (SUVliver).

При использовании ручного метода вычисления объемных ПЭТ-биомаркеров проводилась ручная обводка каждого патологического очага с первоначальным выделением сферической зоны интереса и последующим точным оконтуриванием очага с заданным пороговым уровнем отсечки фона – SUVmax≥2,5, SUVmax≥4,0. Вторым этапом проводилась коррекция обводки патологического очага путем исключения прилежащих зон с физиологическим накоплением РФЛП. Затем автоматически вычислялся метаболический объем и уровень гликолиза в каждом из патологических очагов с последующим их суммированием.

При автоматическом методе вычисления объемных ПЭТ-биомаркеров с использованием мультифокальной сегментации выделение патологических очагов проводилось автоматически после определения области интереса, включающей все патологические очаги, и выбора порогового уровня отсечки фона. Для этого на изображении в коронарной проекции прямоугольной рамкой выделялась область, включающая все патологические очаги гиперметаболической активности. Выбранная область корректировалась на изображениях в аксиальной и сагиттальной проекциях. Все выделенные очаги просматривались во всех трех проекциях, и затем в ручном режиме проводилось исключение ошибочно выбранных зон с физиологическим накоплением 18F-ФДГ (таких как небные миндалины, миокард, почки, мочевой пузырь, мочеточники, позвоночник). В оставленных патологических очагах вычисление MTV и TLG осуществлялось автоматически: значение MTV – как сумма метаболических объемов всех выбранных патологических очагов; TLG – как произведение MTV и SUVmean в общем объеме опухолевой массы. Следует заметить, что при использовании

обоих методов оконтуривания часть патологических очагов небольших размеров и с интенсивностью накопления препарата ниже заданных пороговых значений оставалась не включенной в подсчет. В настоящем исследовании это определялось у 17 из 79 больных (22%).

Костный мозг и селезенка считались вовлеченными в патологический процесс и соответственно включались в расчет MTV и TLG в том случае, если определялось их очаговое поражение (Albano D., 2020). Диффузное интенсивное накопление 18F-ФДГ в паренхиме селезенки, превышающее на 150% фоновое накопление в печени, также расценивалось как патологическое и включалось в расчет MTV и TLG (Albano D., 2020; Kanoun S.).

Dmax измерялся как расстояние между двумя максимально удаленными патологическими очагами (**рис. 6**).

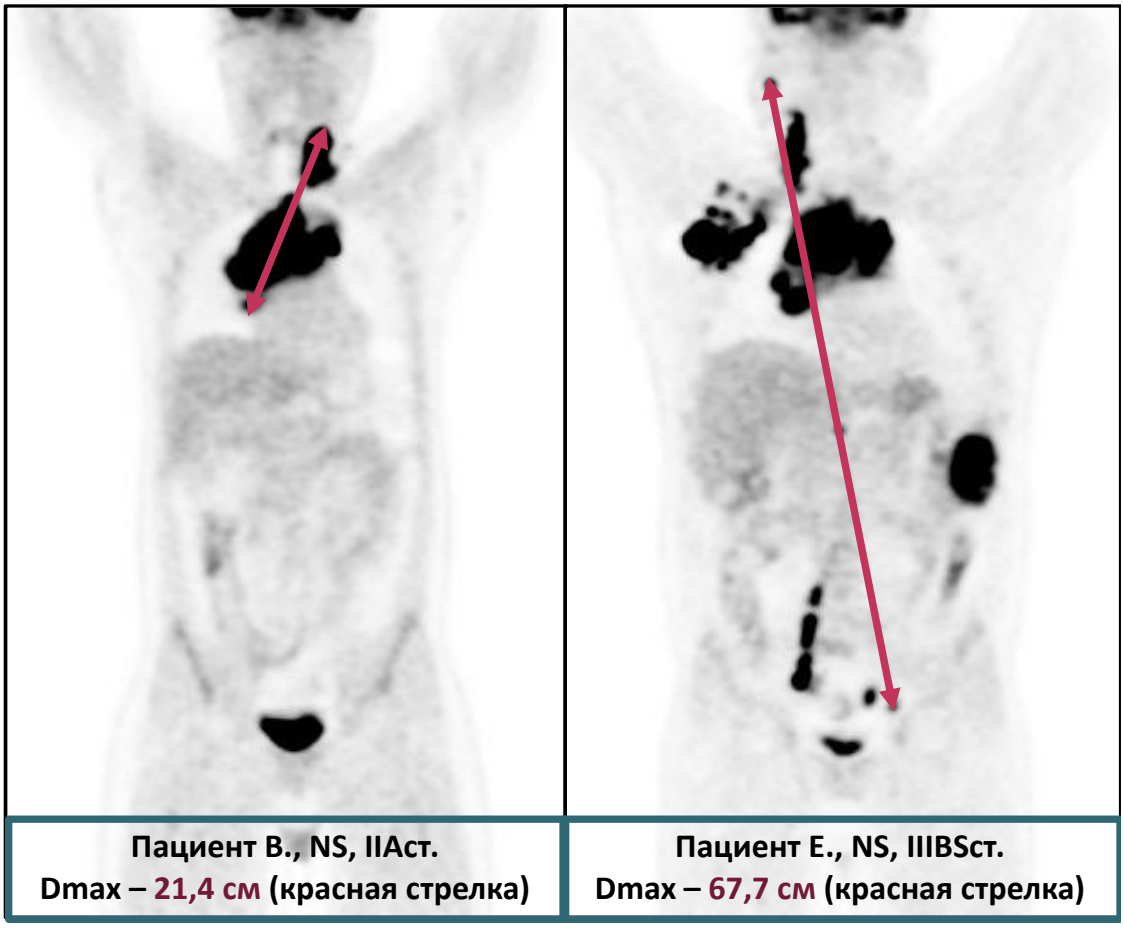

Рисунок 6. Пример измерения Dmax у больных с ранней и распространенной стадией кЛХ

Оценка эффективности лечения проводились по 5-балльной шкале по Deauville (таб. 2).

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием программ: Microsoft Excel.app версии 16.66.1, SPSS Statistics (IBM) версии 28.0 и Jamovi версии 2.3.26.0.

Проведена оценка количественных данных на нормальность распределения, в случае нормального распределения данные представлены в виде среднего арифметического со стандартным отклонением (M±SD), в случае ненормального – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1-Q3); в отдельных случаях представлен диапазон полученных значений. Параметрические данные оценивались при помощи t-критерия Стьюдента, а непараметрические – с помощью U-критерия Манна-Уитни. С целью определения оптимальных пороговых значений MTV, TLG Dmax и SUVmax был проведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Оптимальная пороговая величина показателей была выбрана на основе значения индекса Юдена. Оценку выживаемости проводили методом Каплан-Мейера, период бессобытийной выживаемости рассчитывался от исходного ПЭТ/КТ исследования до развития события (выявления рефрактерного течения кЛХ или диагностики рецидива заболевания). Для сравнения показателей бессобытийной выживаемости между исследуемыми подгруппами применялся тест логарифмического рангового критерия (log-rank test). Для изучения влияния значений объемных ПЭТ-биомаркеров на риск возникновения неблагоприятного исхода у пациентов с кЛХ применен метод регрессии Кокса с построением однофакторных и многофакторных моделей пропорциональных рисков. Сравнение частоты встречаемости изучаемых параметров у больных кЛХ проводилось при помощи критерия ХИ-квадрат. При оценке результатов анализа статистически достоверными считались различия при значениях $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сопоставление ручного и автоматического методов выделения патологических очагов

Программное обеспечение для обработки ПЭТ/КТ данных, предоставляемое фирмами-производителями диагностического оборудования, позволяет использовать два метода расчета MTV и TLG: ручной и автоматический.

Для отработки методики вычисления объемных ПЭТ-биомаркеров, а также сопоставления полученных значений при использовании ручного и автоматического методов выделения патологических очагов ретроспективно проанализированы исходные ПЭТ/КТ исследования 24 пациентов с ранними (n=14) и распространенными (n=10) стадиями впервые выявленной кЛХ.

В указанную подгруппу (n=24) вошли 16 женщин и 8 мужчин; средний возраст составил 33 года (18-55 лет). У четырнадцати пациентов (58%) была II стадия кЛХ, у четверых (17%) – III и у шестерых (25%) – IV стадию.

Показатели MTV и TLG рассчитывались двумя методами с использованием двух абсолютных пороговых уровней отсечки фона: SUVmax≥2,5 и SUVmax≥4,0. Полученные результаты представлены в **таблице 10**.

Таблица 10. Показатели MTV и TLG, рассчитанные ручным и автоматическим методами, с использованием двух пороговых уровней отсечки фона: SUVmax≥2,5 и SUVmax≥4,0

Пациенты (n=24)	**SUVmax≥2,5**				**SUVmax≥4,0**			
	Ручной метод		**Автоматический метод**		**Ручной метод**		**Автоматический метод**	
	MTV	**TLG**	**MTV**	**TLG**	**MTV**	**TLG**	**MTV**	**TLG**
1	51	170	50	166	7	36	6	33
2	372	2026	371	2026	250	1637	250	1637
3	39	156	38	155	13	76	13	73
4	244	1239	243	1234	120	832	150	939
5	222	1163	218	1142	124	853	120	832
6	213	1532	212	1532	159	1351	159	1361
7	533	4283	468	3972	348	3773	320	3512
8	1587	7808	1756	8391	957	5827	1015	6069
9	468	1721	467	1717	119	603	117	593
10	43	168	43	167	16	82	16	79
11	88	367	87	366	40	216	40	215
12	58	245	58	245	22	130	22	130
13	96	422	94	420	43	218	43	218
14	1056	3832	1220	4186	654	2027	736	2273
15	213	891	208	908	116	613	113	634
16	624	4318	534	4005	414	3956	386	3824
17	48	175	47	173	18	87	18	85
18	92	423	92	423	40	187	46	187
19	1420	5940	1516	6321	867	3765	940	3909
20	217	1308	217	1306	164	1149	164	1149
21	503	4007	436	3865	316	3613	288	3405
22	36	164	35	162	11	82	11	82
23	200	1216	198	1213	114	924	110	905
24	156	806	156	806	94	412	94	412
Средние значения и стандартные отклонения	**357 ±428 см³**	**1849 ±2080**	**365 ±469 см³**	**1870 ±2168**	**209 ±266 см³**	**1352 ±1621**	**215 ±285 см³**	**1356 ±1628**

Примечание. MTV – общий метаболический объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза.

В указанной подгруппе больных (n=24) средние значения и стандартные отклонения объемных ПЭТ-биомаркеров, полученные при ручном и автоматическом методах выделения патологических очагов, статистически значимо не различались (p>0,05) и составили: для MTV при пороговом значении SUVmax≥2,5 – 357±428 см³ и 365±469 см³(p=0,529), при SUVmax≥4,0 – 209±266 см³ и 215±285 см³(p=0,279); для TLG при SUVmax≥2,5 – 1849±2080 и 1870±2168 (p=0,578), при SUVmax≥4,0 – 1352±1621 и 1356±1628 (p=0,845) соответственно.

Время расчета объемных ПЭТ-биомаркеров различалось в зависимости от распространенности процесса. При использовании ручного метода оно составляло: при ранних стадиях – 10-40 минут, при распространенных – 15-125 минут, при использовании автоматического метода: при ранних стадиях – 5-25 минут, при распространенных – 10-50 минут (**табл. 11**).

Таблица 11. Время, затраченное на расчет объемных ПЭТ-биомаркеров при использовании ручного и автоматического методов обработки (n=24)

Метод расчета и изучаемые параметры		**Уровень осечки фона**	**Среднее время расчета**	**P**	**Диапазон времени расчета при ранних стадиях (n=14)**	**Диапазон времени расчета при распространенных стадиях (n=10)**
Ручной метод	**MTV/ TLG**	**SUVmax≥ 2,5**	37,9 минут	0,364*	15-40 минут	20-125 минут
		SUVmax≥ 4,0	30 минут	0,867**	10-35 минут	15-75 минут
Автоматический метод	**MTV/ TLG**	**SUVmax≥ 2,5**	21,5 минут		10-25 минут	15-50 минут
		SUVmax≥ 4,0	15,9 минут		5-15 минут	10-30 минут

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза. GHSG – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина.
*– значение для двух методов при уровне отсечки фона SUVmax≥ 2,5.
**– значение для двух методов при уровне отсечки фона SUVmax≥ 4,0.

Как видно из **таблицы 11**, наиболее выраженные различия по времени расчета объемных ПЭТ-биомаркеров определялись у больных с распространенными стадиями кЛХ, что связано с большим количеством патологических очагов. Однако, статистически значимого различия по времени расчета объемных ПЭТ-биомаркеров с использованием ручного и автоматического методов выявлено не было ($p>0,05$).

Сложности использования ручного метода вычисления объемных ПЭТ-биомаркеров связаны как с длительностью ручного выделения большого количества патологических очагов у пациентов с диссеминированным процессом, так и с попаданием в сферическую зону интереса вокруг патологического очага рядом расположенных областей с физиологическим накоплением 18F-ФДГ и необходимостью их ручного исключения из расчета MTV и TLG.

При автоматическом расчете MTV и TLG необходимость ручной коррекции выделенных патологических очагов возникала реже, и общее время вычисления указанных показателей сокращалось. Однако у 19/24 (79%) больных анализируемой подгруппы после автоматического выделения патологических очагов их ручная коррекция оставалась необходимой – исключение данного этапа расчета приводило к искажению значений объемных ПЭТ-биомаркеров за счет интенсивного физиологического накопления препарата в прилежащих структурах.

Рисунки 7 и **8** демонстрируют сравнение ручного и автоматического методов расчета объемных ПЭТ-биомаркеров при ранних и распространенных стадиях кЛХ; **рисунок 9** – пример ручной коррекции выделения патологических очагов при использовании автоматического метода расчета объемных ПЭТ-биомаркеров.

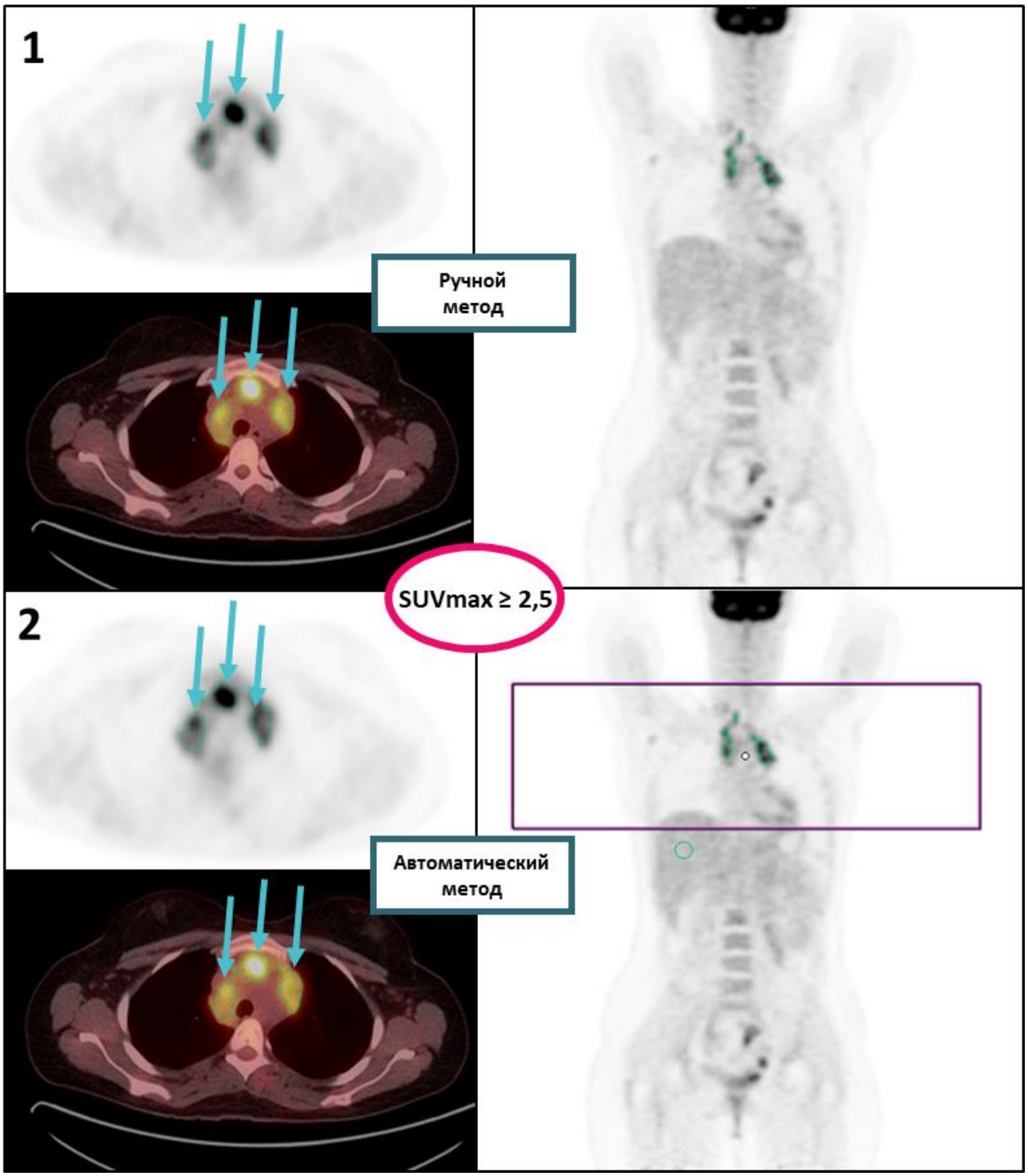

Рисунок 7. Сравнение ручного и автоматического методов расчета объемных ПЭТ-биомаркеров при ранней стадии кЛХ

ПЭТ и ПЭТ/КТ изображения в аксиальных и корональной проекциях.

Сравнение ручного **(1)** и автоматического **(2)** методов расчета MTV и TLG с пороговым уровнем отсечки фона SUVmax≥2,5, у пациентки с лимфомой Ходжкина IIA ст., с поражением правых надключичных и медиастинальных лимфоузлов.

Полученные значения MTV и TLG составили: при автоматическом методе: MTV=50 см³, TLG=166; при ручном методе: MTV=51 см³, TLG=170.

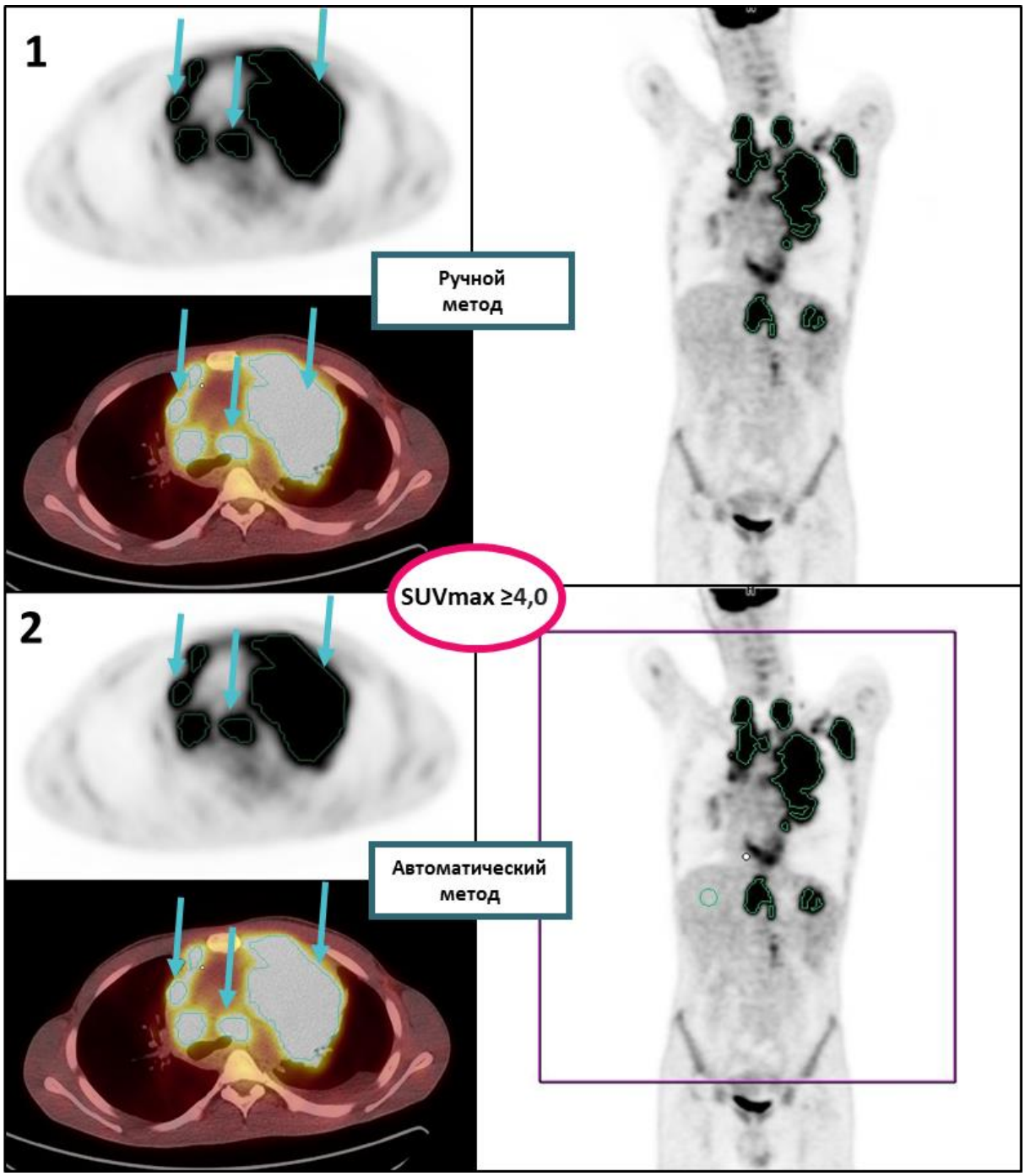

Рисунок 8. Сравнение ручного и автоматического методов расчета объемных ПЭТ-биомаркеров при распространенной стадии кЛХ

ПЭТ и ПЭТ/КТ изображения в аксиальных и корональной проекциях.

Сравнение ручного **(1)** и автоматического **(2)** методов расчета MTV и TLG с пороговым уровнем отсечки фона SUVmax≥4,0 у пациента с лимфомой Ходжкина IVB ст., с поражением периферических, медиастинальных лимфоузлов (bulky disease) с инфильтрацией мягких тканей передней грудной стенки, легкого, лимфоузлов ворот печени, забрюшинных лимфоузлов, селезенки.

Полученные значения MTV и TLG составили: при автоматическом методе: MTV=1015 см³, TLG=6069; при ручном методе: MTV=957 см³, TLG=5827.

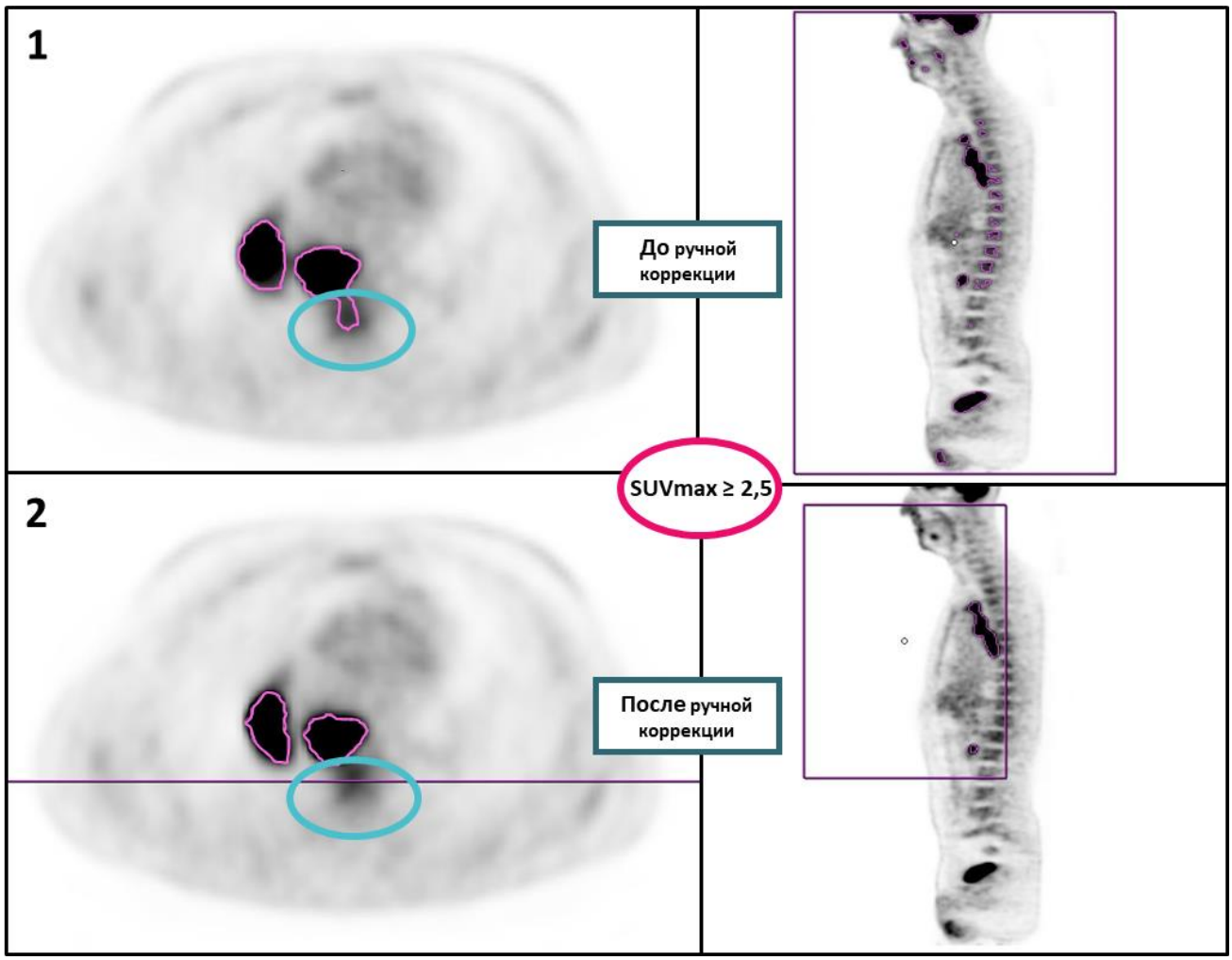

Рисунок 9. Пример использования автоматического метода расчета объемных ПЭТ-биомаркеров с последующей ручной коррекцией выделенных патологических очагов

ПЭТ изображения в аксиальной и сагиттальной проекциях.

Пример автоматического расчета MTV и TLG с пороговым уровнем отсечки фона SUVmax≥2,5, у пациента с кЛХ, IIIB ст., NS, с поражением шейных, надключичных, медиастинальных, внутрибрюшинных, забрюшинных лимфоузлов, селезенки.

1. **До** ручной коррекции выделенных патологических очагов.
2. **После** ручной коррекции выделенных патологических очагов и исключения областей с физиологическим накоплением РФЛП (в ротоглотке, костном мозге позвоночника, почках).

Голубым кругом указана зона с физиологическим накоплением препарата в костном мозге позвоночника, **до** (**1**) и **после** (**2**) ручной коррекции (путем сужения прямоугольной рамки, включающей очаги патологического гиперметаболизма, что позволило исключить из расчета зону физиологического накопления 18F-ФДГ в костном мозге позвоночника).

Также, отдельно были проанализированы подгруппы больных в зависимости от факторов риска по критериям GHSG. Средние значения и стандартные отклонения объемных ПЭТ-биомаркеров, полученные при ручном и автоматическом методах выделения патологических очагов в подгруппе больных с ранними стадиями (n=14) составили: для MTV при пороговом значении SUVmax≥2,5 – 149±119 см³ и 148±118 см³(p=0,474), при SUVmax≥4,0 – 74±58 см³ и 73±57 см³ (p=0,576); для TLG при SUVmax≥2,5 – 736±567 и 735±566 (p=0,579), при SUVmax≥4,0 – 476±444 и 474±444 (p=0,686), соответственно. В подгруппе больных с распространенными стадиями (n=10): для MTV при пороговом значении SUVmax≥2,5 –648±535 см³ и 668±605 см³ (p=0,594), при SUVmax≥4,0 – 398±329 см³ и 414±358 см³ (p=0,678); для TLG при SUVmax≥2,5 – 3406±2444 и 3461±2596 (p=0,465), при SUVmax≥4,0 – 2577±1890 и 2591±1894 (p=0,345) соответственно (**табл. 12**).

Таблица 12. Средние значения и стандартные отклонения объемных ПЭТ-биомаркеров, полученные при ручном и автоматическом методах выделения патологических очагов, в подгруппах больных с ранними и распространенными стадиями кЛХ (n=24)

Уровень осечки фона	**Метод расчета и изучаемые параметры**		**Прогностические подгруппы по GHSG**	
			Ранние стадии (n=14)	**Распространенные стадии (n=10)**
SUVmax≥2,5	**Ручной метод**	**MTV**	149±119 см³	648±535 см³
		TLG	736±567	3406±2444
	Автоматический метод	**MTV**	148±118 см³	668±605 см³
		TLG	735±566	3461±2596
SUVmax≥4,0	**Ручной метод**	**MTV**	74±58 см³	398±329 см³
		TLG	476±444	2577±1890
	Автоматический метод	**MTV**	73±57 см³	414±358 см³
		TLG	474±444	2591±1894

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза. GHSG – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина.

Представленные данные свидетельствуют, что более выраженные различия между показателями, полученными двумя методами обработки, определялись у пациентов с распространенным процессом. Однако статистически значимых различий между показателями, рассчитанными двумя методами в подгруппах больных с ранними и распространенными стадиями кЛХ, также выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, значения объемных ПЭТ-биомаркеров – MTV и TLG, рассчитанные ручным и автоматическим методом, при использовании одинаковых пороговых уровней отсечки фона не имеют статистически значимых различий. Оба метода могут использоваться для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров у больных кЛХ. Автоматический метод расчета по сравнению с ручным является менее трудоемким, однако после его использования обязательна последующая визуальная оценка выделенных зон и, при необходимости, их ручная коррекция.

3.2 Значения объемных ПЭТ-биомаркеров, полученные в анализируемой группе больных (n=79)

В анализируемой группе больных (n=79) рассчитывались объемные ПЭТ-биомаркеры – MTV, TLG, Dmax, а также показатель SUVmax.

Показатели MTV и TLG рассчитывались автоматическим методом, с использованием четырех пороговых уровней отсечки фона:

- двух абсолютных – SUVmax≥2,5 ($MTV_{2,5}$, $TLG_{2,5}$) и SUVmax≥4,0 ($MTV_{4,0}$, $TLG_{4,0}$);
- одного относительного – 41% от SUVmax ($MTV_{41\%}$, $TLG_{41\%}$);
- одного фонового – 1,5xSUVmeanLiver + 2 стандартных отклонения (MTV_{liver}, TLG_{liver}).

Показатель Dmax измерялся как расстояние между двумя максимально отдаленными патологическими очагами.

При полуколичественном анализе рассчитывался показатель SUVmax – максимальный стандартизованный уровень накопления РФЛП в выбранной зоне интереса (в патологическом очаге), отображающий наиболее интенсивное накопление РФЛП в одном вокселе. В данном исследовании показатель SUVmax рассчитывался в пересчете на мышечную массу тела.

Средние значения и диапазон показателей MTV, рассчитанные автоматическим методом, с использованием четырех пороговых уровней отсечки фона, составили: при пороговом значении SUVmax≥2,5 – 377 см³ (2,6-2366), при SUVmax≥4,0 – 193 см³ (0,9-1346), при 41% от SUVmax – 235 см³ (2,9-1440), при SUVliver – 447 см³ (2,7-3512).

Средние значения и диапазон показателей TLG, рассчитанные автоматическим методом, с использованием аналогичных четырех пороговых уровней отсечки фона, составили: при SUVmax≥2,5 – 1855 (9,9-11658), при SUVmax≥4,0 – 1262 (4,4-9892), при 41% от SUVmax – 1222 (10,6-7702), при SUVliver – 1981 (10,2-14016).

Среднее значение и диапазон показателей Dmax составили – 26,3 см (5,5-71,5).

Среднее значение и диапазон показателей SUVmax – 14,2 (3,9-26,3).

Полученные средние значения и диапазон анализируемых показателей представлены в **таблице 13**.

Таблица 13. Полученные значения объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и показателя SUVmax в группе больных кЛХ (n=79)

Параметры	**Средние значения (диапазон)**	**Медиана (Me) Межквартильный размах (Q1-Q3)**
$MTV_{2,5}$	377 см³ (2,6-2366)	180 см³ (107-427)
$TLG_{2,5}$	1855 (9,9-11658)	961 (460-2144)
$MTV_{4,0}$	193 см³ (0,9-1346)	93 см³ (41-235)
$TLG_{4,0}$	1262 (4,4-9892)	553 (223,5-1405)
$MTV_{41\%}$	235 см³ (2,9-1440)	103 см³ (60,5-255)
$TLG_{41\%}$	1222 (10,6-7702)	594 (304-1427,5)
MTV_{liver}	447 см³ (2,7-3512)	209 см³ (102,5-498,5)
TLG_{liver}	1981 (10,2-14016)	829 (436,5-2327)
Dmax	26,3 см (5,5-71,5)	20 см (14,75-34,3)
SUVmax	14,2 (3,9-26,3)	12,7 (10,85-16,95)

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза. Dmax – расстояние между двумя максимально отдаленными патологическими очагами. SUVmax – максимальный стандартизованный уровень накопления РФЛП.

На представленных ниже диаграммах (**рис. 10** и **11**) продемонстрировано распределение полученных показателей MTV и TLG в зависимости от используемого уровня отсечки фона.

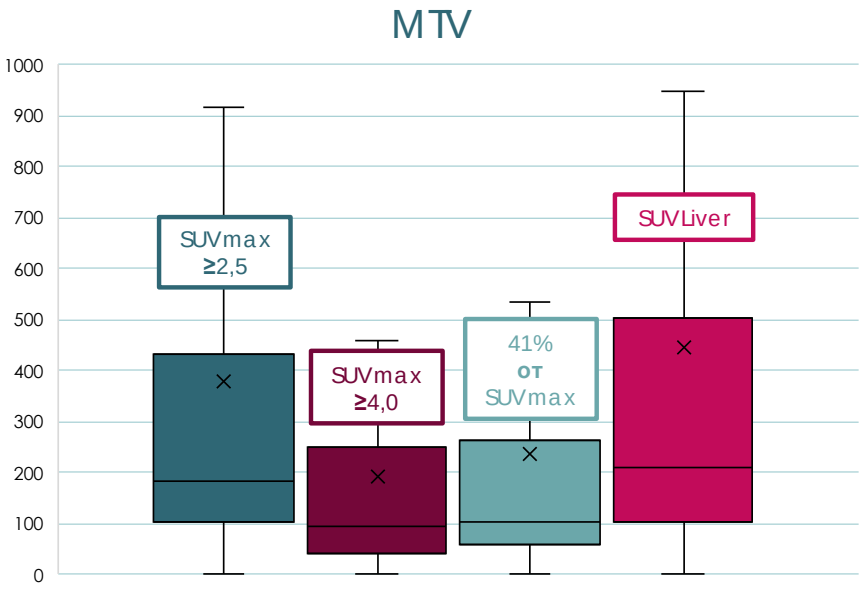

Рисунок 10. Распределение показателя MTV (общий метаболический объем опухоли) в зависимости от уровня отсечки фона: SUVmax≥2,5, SUVmax≥4,0, 41% от SUVmax и SUVliver. Перпендикулярная линия – указание медианы, нижняя и верхняя границы прямоугольников – 25% и 75% квартиль, кресты – средние значения

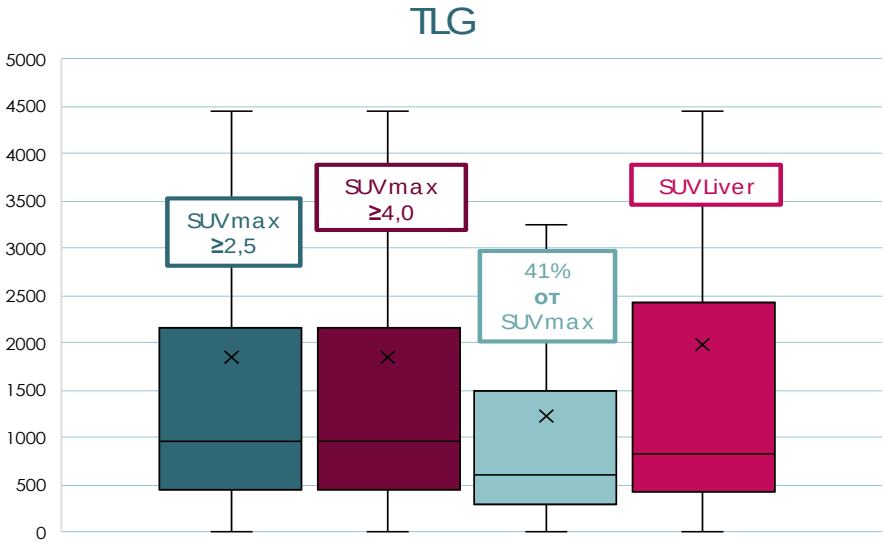

Рисунок 11. Распределение показателя TLG (общий уровень гликолиза) в зависимости от уровня отсечки фона: SUVmax≥2,5, SUVmax≥4,0, 41% от SUVmax и SUVliver. Перпендикулярная линия – указание медианы, нижняя и верхняя границы прямоугольников – 25% и 75% квартиль, кресты – средние значения

Разница в оконтуривании патологических очагов и полученных значениях объемных ПЭТ-биомаркеров при использовании различных уровней отсечки фона представлена на **рисунке 12**.

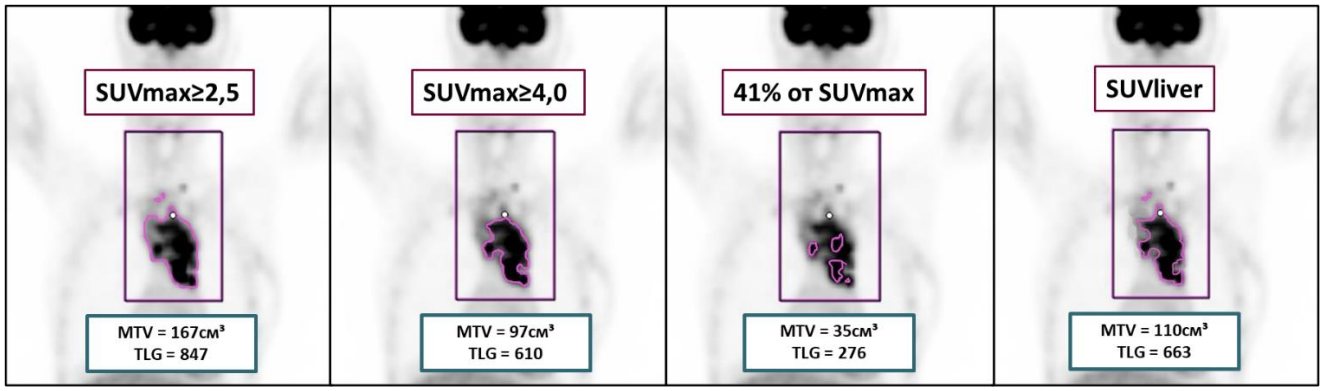

Рисунок 12. Пример выделения патологических очагов для расчета MTV и TLG автоматическим методом с использованием четырех уровней отсечки фона (SUVmax≥2,5, SUVmax≥4,0, 41% от SUVmax и SUVliver) у пациентки с кЛХ, IIАст., с поражением медиастинальных лимфоузлов

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза.

Для расчета пороговых значений MTV и TLG анализируемая группа была разделена на две подгруппы: 1-ая – с ремиссией заболевания (n=59); 2-ая – с рефрактерным или рецидивирующим течением (n=20).

В указанных подгруппах выявлены статистически значимые различия между показателями MTV и TLG при трех используемых уровнях отсечки фона – SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver ($p<0,05$). При использовании уровня отсечки фона – SUVmax≥4,0 – значимых различий между показателями MTV и TLG в 1-ой и 2-ой подгруппах получено не было ($p=0,193$ и 0,141 соответственно). Средние значения и диапазон показателей в двух подгруппах больных – с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением – представлены в **таблице 14**.

Таблица 14. Полученные значения объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и SUVmax в двух подгруппах больных: 1-ой – с ремиссией заболевания (n=59); 2-ой – с рефрактерным или рецидивирующим течением (n=20)

Подгруппы больных	**С ремиссией заболевания (n=59)**	**С рефрактерным или рецидивирующим течением (n=20)**	**p**
$MTV_{2,5}$	293 см³ (2,6-1756)	625 см³ (42-2366)	**0,041***
$TLG_{2,5}$	1501 (9,9-11254)	2901 (163-11658)	**0,026***
$MTV_{4,0}$	156 см³ (0,9-1063)	306 см³ (8-1346)	0,193
$TLG_{4,0}$	1055 (4,4-9892)	1873 (41-8420)	0,141
$MTV_{41\%}$	175 см³ (2.9-1228)	415 см³ (30-1440)	**0,012***
$TLG_{41\%}$	988 (10,6-6579)	1914 (126-7702)	**0,009***
MTV_{liver}	344 см³ (2,7-3512)	750 см³ (26-3493)	**0,041***
TLG_{liver}	1584 (10,2-11653)	3155 (85-14016)	**0,030***
Dmax	26,3 см (5,5-71,5)	28,7 см (9,4-68,6)	0,795
SUVmax	14,2 (3,9-25,5)	12,9 (6,4-26,3)	0,187

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза. Dmax – расстояние между двумя максимально отдаленными патологическими очагами. SUVmax – максимальный стандартизованный уровень накопления РФЛП.
* – статистически значимое различие показателей ($p<0,05$).

Полученные значения показателей Dmax и SUVmax в подгруппах больных – с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением – значимо не различались (p=0,795 и 0,187 соответственно).

Таким образом, в подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением выявлены статистически значимые различия показателей двух из объемных ПЭТ-биомаркеров – MTV и

TLG при использовании трех различных уровней отсечки фона (SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver).

При использовании уровня отсечки фона SUVmax≥4,0 указанные показатели в анализируемых подгруппах не имели достоверных различий. Параметры Dmax и SUVmax в анализируемых подгруппах также достоверно не различались. По этой причине в последующий анализ выживаемости данные параметры не включались.

3.3 Определение оптимальных пороговых значений объемных ПЭТ-биомаркеров и параметра SUVmax при прогнозировании вероятности исхода у пациентов с кЛХ

С целью оценки влияния высоких и низких значений, рассматриваемых исходных объемных ПЭТ-биомаркеров на ожидаемую бессобытийную выживаемость проведен ROC-анализ и определены оптимальные пороговые значения MTV и TLG при трех уровнях отсечки фона (SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver). В анализ включены все пациенты анализируемой группы (n= 79).

При уровне отсечки фона **SUVmax≥2,5** площади под кривой (Area Under Curve (AUC)) для MTV и TLG составили: 0,654 (95% ДИ 0,507-0,801, p=0,040) и 0,668 (95% ДИ 0,529-0,807, p=0,026) соответственно. При этом оптимальные пороговые значения MTV и TLG, ассоциированные с неблагоприятным исходом, составили: ≥433 см³ (чувствительность (Ч) – 45%, специфичность (С) – 81%), и ≥1277 (Ч – 65%, С – 68%) соответственно (**рис. 13**).

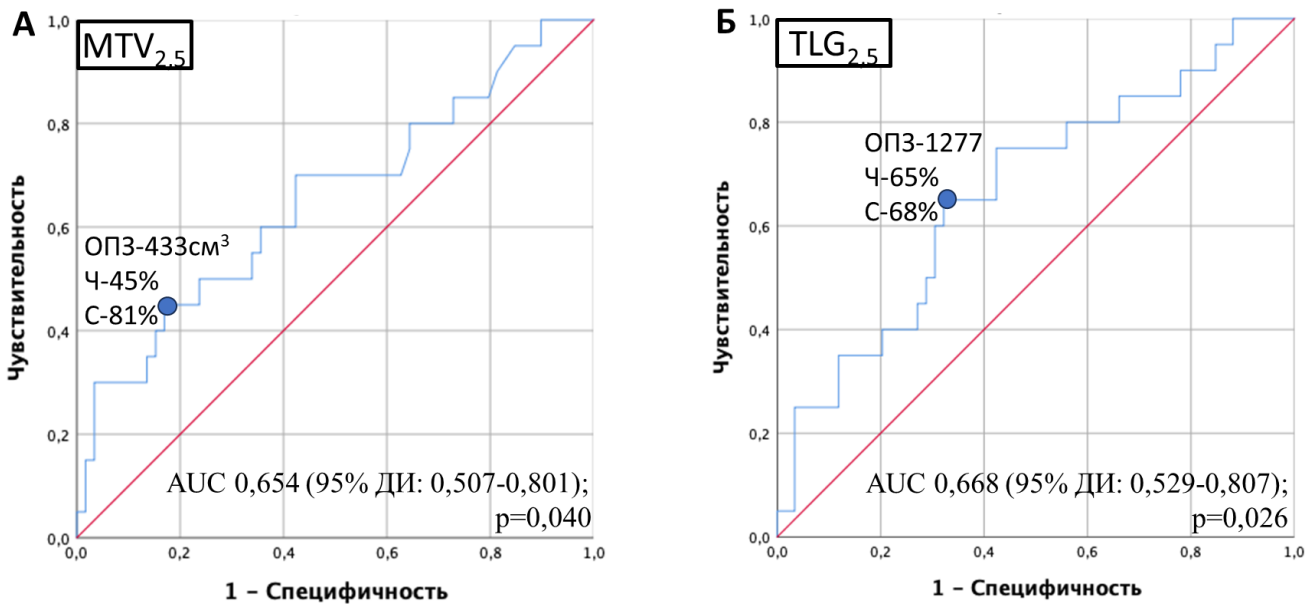

Рисунок 13. Результаты ROC-анализа с указанием оптимальных пороговых значений для высоких показателей MTV (А) и TLG (Б) с уровнем отсечки фона (SUVmax≥2,5), при которых наблюдался неблагоприятный исход кЛХ.

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли; TLG – общий уровень гликолиза. AUC – площадь под кривой; ОПЗ – оптимальное пороговой значение; ДИ – доверительный интервал; Ч – чувствительность; С – специфичность.

При уровне отсечки фона **41% от SUVmax** AUC для MTV и TLG, составили: 0,689 (95% ДИ 0,548-0,830, p=0,012) и 0,698 (95% ДИ 0,567-0,829, p=0,008) соответственно. При этом оптимальные пороговые значения MTV и TLG, ассоциированные с неблагоприятным исходом, составили: ≥322 см³ (Ч – 45%, С – 90%) и ≥2904 (Ч – 35%, С – 92%) соответственно (**рис. 14**).

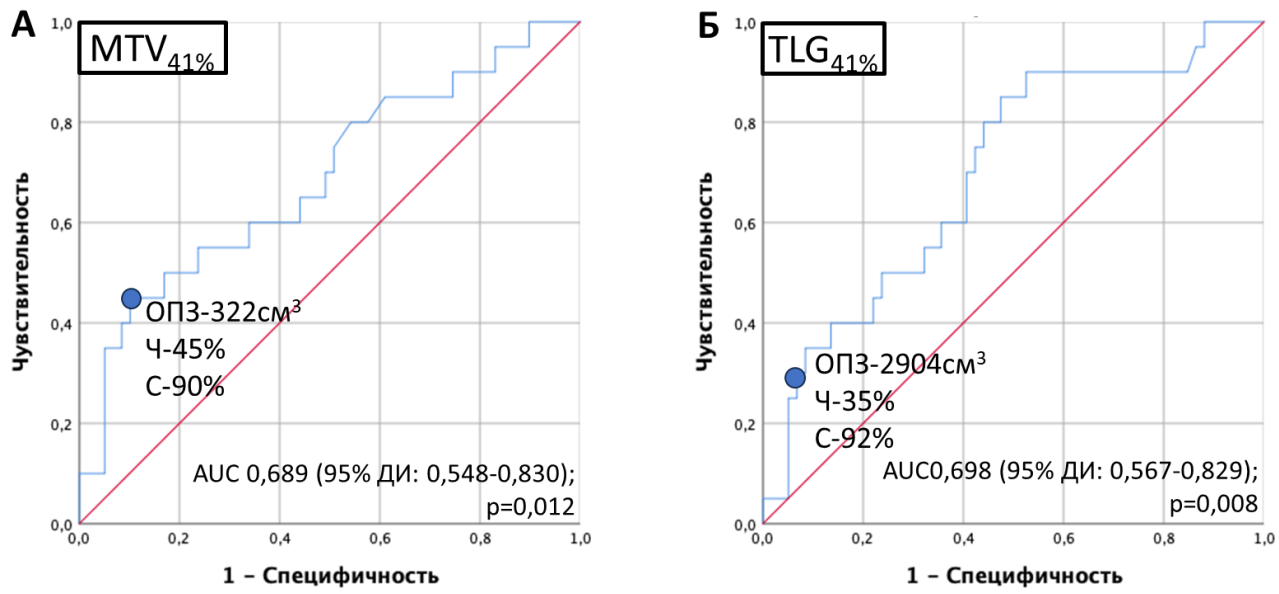

Рисунок 14. Результаты ROC-анализа для определения оптимальных пороговых значений MTV (**А**) и TLG (**Б**) с целью прогнозирования исхода кЛХ с уровнем отсечки фона (41% от SUVmax).

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли; TLG – общий уровень гликолиза. AUC – площадь под кривой; ОПЗ – оптимальное пороговой значение; ДИ – доверительный интервал; Ч – чувствительность; С – специфичность.

При уровне отсечки фона **SUVliver** AUC для MTV и TLG, составили: 0,648 (95% ДИ 0,498-0,798, p=0,048) и 0,664 (95% ДИ 0,524-0,804, p=0,030) соответственно. При этом оптимальные пороговые значения MTV и TLG, ассоциированные с неблагоприятным исходом, составили: ≥377 см³ (Ч – 55%, С – 76%) и ≥1265 (Ч – 66%, С – 76%) соответственно (**рис. 15**).

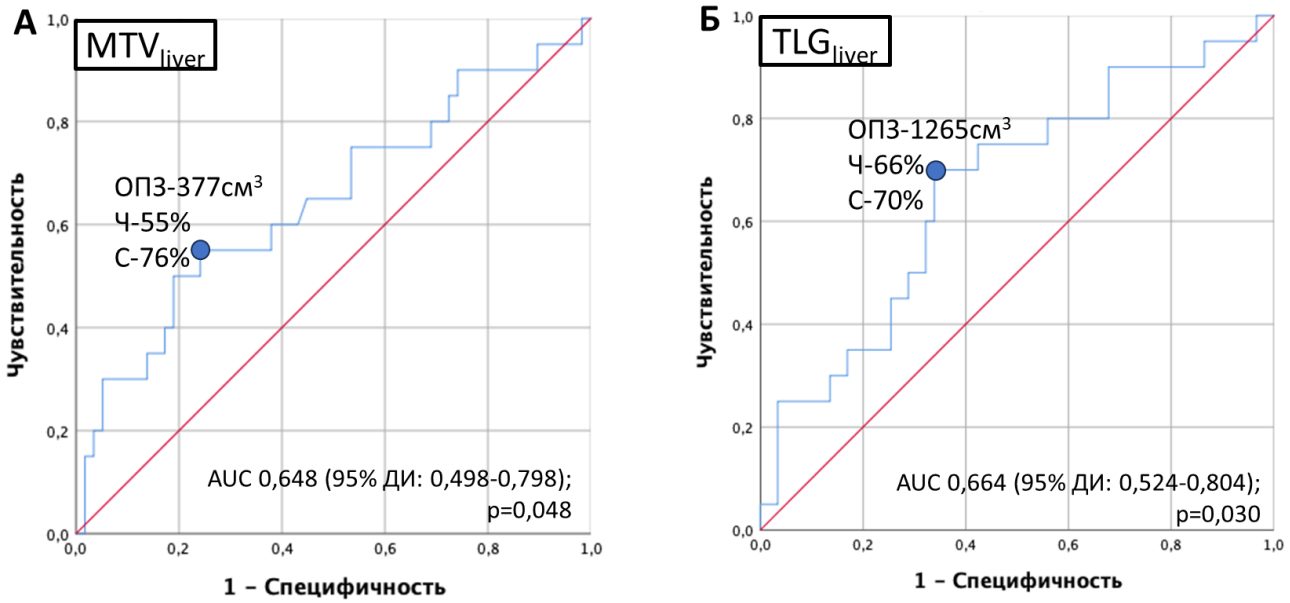

Рисунок 15. Результаты ROC-анализа для определения оптимальных пороговых значений MTV (**А**) и TLG (**Б**) с целью прогнозирования исхода кЛХ с уровнем отсечки фона (SUVliver).

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли; TLG – общий уровень гликолиза. AUC – площадь под кривой; ОПЗ – оптимальное пороговой значение; ДИ – доверительный интервал; Ч – чувствительность; С – специфичность.

Оптимальные пороговые значения MTV и TLG при трех уровнях отсечки фона составили:

- SUVmax≥2,5 – 433 см^3 и 1277;
- 41% от SUVmax – 322 см^3 и 2904;
- SUVliver – 377 см^3 и 1265 соответственно.

Результаты ROC-анализа приведены в **таблице 15.**

Таблица 15. Результаты ROC-анализа для определения оптимальных пороговых значений объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и SUVmax при кЛХ (n=79)

Параметры	Оптимальное пороговое значение	Чувстви-тельность	Специ-фичность	AUC (95% ДИ)	p
$MTV_{2,5}$	433 $см^3$	45%	81%	0,654 (0,507-0,801)	**0,040***
$TLG_{2,5}$	1277	65%	68%	0,668 (0,529-0,807)	**0,026***
$MTV_{41\%}$	322 $см^3$	45%	90%	0,689 (0,548-0,830)	**0,012***
$TLG_{41\%}$	2904	35%	92%	0,698 (0,567-0,829)	**0,008***
MTV_{liver}	377 $см^3$	55%	76%	0,648 (0,498-0,798)	**0,048***
TLG_{liver}	1265	66%	70%	0,664 (0,524-0,804)	**0,030***

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза. Dmax – расстояние между двумя максимально отдаленными патологическими очагами. SUVmax – максимальный стандартизованный уровень накопления РФЛП.
* – статистически значимое различие показателей ($p<0,05$).

Таким образом, результаты ROC-анализа выявили сопоставимые значения площади под кривой для показателей MTV и TLG при прогнозировании неблагоприятного исхода кЛХ с использованием для их расчета каждого из трех уровней отсечки фона (SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver). Высокие значения вышеуказанных объемных ПЭТ-биомаркеров ассоциировались с неблагоприятным исходом – рефрактерным или рецидивирующим течением. Однако наибольшие значения площади под кривой были получены при расчете MTV и TLG с использованием уровня отсечки фона – 41% от SUVmax.

Анализ подгруппы пациентов со II стадией (n=44)

Отдельно проведен анализ подгруппы больных со II стадией кЛХ, в которой точное исходное определение прогноза наиболее часто влияет на лечебную тактику.

В подгруппу вошли 44 пациента. За период наблюдения у 36 (82%) пациентов сохранялась ремиссия заболевания, у 8 (18%) – диагностировано рефрактерное или рецидивирующее течение. Проведено сравнение средних значений в указанных подгруппах. Полученные результаты представлены **в таблице 16**.

Таблица 16. Полученные значения объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и SUVmax в двух подгруппах больных со II стадией кЛХ (n=44) – с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением

Подгруппы больных	**С ремиссией заболевания (n=36)**	**С рефрактерным или рецидивирующим течением (n=8)**	**p**
$MTV_{2,5}$	185 см³	243 см³	0,308
$TLG_{2,5}$	950	1042	0,410
$MTV_{4,0}$	110 см³	96 см³	0,796
$TLG_{4,0}$	685	575	0,754
$MTV_{41\%}$	91 см³	118 см³	0,207
$TLG_{41\%}$	571	600	0,235
MTV_{liver}	188 см³	239 см³	0,543
TLG_{liver}	935	1023	0,494
Dmax	17,6 см	15,8 см	0,749
SUVmax	13,6	11,0	0,078
Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза. Dmax – расстояние между двумя максимально отдаленными патологическими очагами. SUVmax – максимальный стандартизованный уровень накопления РФЛП.			

Статистически значимых различий средних значений объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и SUVmax у больных с ремиссией заболевания

и рефрактерным или рецидивирующим течением выявлено не было (p>0,05), что, вероятно, связано с недостаточной выборкой больных.

Дальнейший изолированный анализ данной подгруппы больных не проводился.

3.4 Анализ бессобытийной выживаемости

Анализ ожидаемой бессобытийной выживаемости проведен методом Каплана-Мейера и представлен на **рисунке 18**. Для проведения анализа период наблюдения сокращен до 36 месяцев (средний – 13,6 мес.). За указанный период у 20 (25%) пациентов был выявлен неблагоприятный исход заболевания: у 7 (9%) пациентов диагностирован рецидив кЛХ, у 13 (16%) – рефрактерное течение.

В изучаемой группе больных (n=79) ожидаемая 1-летняя бессобытийная выживаемость составила 74% (95% ДИ: 62,2-85,8%), 2-летняя – 68% (95% ДИ: 54,3-81,7%) и 3-летняя – 63% (95% ДИ: 47,3-78,7%) (**табл.17**). Средний период до наступления неблагоприятного исхода кЛХ составил 28,4 месяцев (95% ДИ: 22,7-30,0); медианы срока наступления исхода (временного промежутка, в течение которого исход следует ожидать не менее чем у 50% пациентов) за период наблюдения достигнуто не было. В соответствии с проведенным анализом квартиль срока дожития, соответствующий предполагаемом сроку наступления неблагоприятного исхода не менее чем у 25% пациентов группы, составил 9,3+/-4,8 месяцев (**рис. 16**).

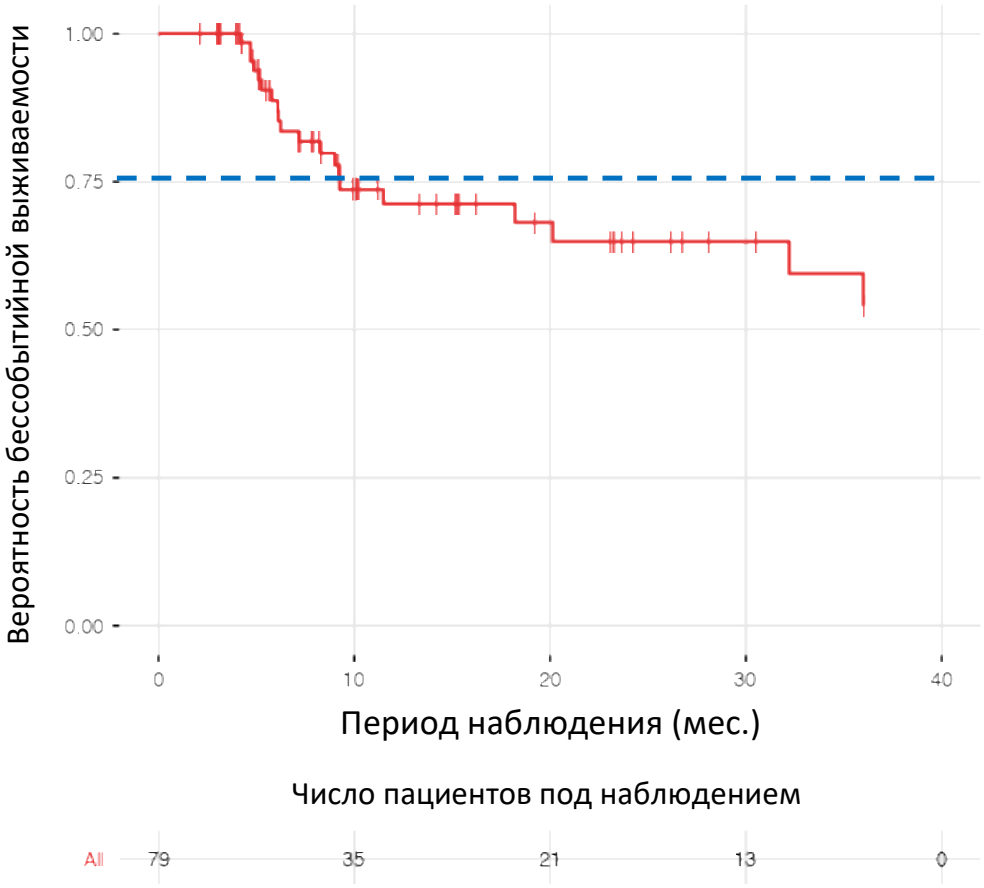

Рисунок 16. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Майера (n=79). Число событий – 20, число цензурированных наблюдений – 59. Синим пунктиром обозначен квартиль дожития. Внизу – число пациентов под риском к каждому периоду наблюдения (в месяцах).

Таблица 17. Ожидаемая бессобытийная выживаемость в изучаемой группе больных кЛХ (n=79)

Срок наблюдения, мес.	**Число пациентов, достигших интервала, чел.**	**Риск исхода**		**Бессобытийная выживаемость**
		Абс.	***%***	
6	51	7	10	90%
12	29	15	18	74%
18	23	16	20	72%
24	17	17	32	68%
30	13	18	35	65%
36	11	19	40	63%

Далее проведена оценка выживаемости при 1-, 2- и 3-летнем сроках наблюдения с момента постановки диагноза в зависимости от общепринятых исходных прогностических факторов, а также исследуемых объемных ПЭТ-биомаркеров.

Оценка влияния наличия В-симптомов, массивного поражения, экстранодального поражения, поражения 3-х и более лимфатических коллекторов, а также неблагоприятного прогноза по критериям GHSG на изучаемую бессобытийную выживаемость отображена в **таблице 18**.

Таблица 18. Результаты сравнительной оценки влияния клинических факторов на 1-, 2- и 3-летнюю бессобытийную выживаемость у пациентов с кЛХ (метод Каплана-Мейера) (n=79)

Параметр	**1-летняя бессобытийная выживаемость**	**2- и 3-летняя бессобытийная выживаемость**	**p (log-rank)**
В-симптомы			
нет (n=43)	87,6% (95%ДИ: 75%-100%)	87,6 % (95%ДИ: 75,2-100,0%)	0,068
есть (n=36)	65,4% (95%ДИ: 48%-89,3%)	56,0% (95% ДИ: 36,3-86,5%)	
Массивное поражение средостения			
нет (n=57)	72,4% (95%ДИ:58,3-90,0%)	72,4% (95% ДИ: 58,3-90,0%)	0,750
есть (n=22)	86,7% (95%ДИ:71,1-100,0%)	74,3% (95% ДИ: 51,7-100,0%)	
Экстранодальное поражение			
нет (n=58)	88,8% (95%ДИ:78,9-99,8%)	88,8 % (95%ДИ: 78,9-99,8%)	**0,002***
есть (n=21)	48,8% (95%ДИ:19,2-79,3%)	39,0 % (95% ДИ: 19,2-79,3%)	
Поражение 3-х и более лимфатических коллекторов			
нет (n=45)	85,6% (95%ДИ: 46-90,9%)	85,6% (95%ДИ: 73,3-99,8%)	0,076
да (n=34)	65% (95% ДИ: 29,7-90,2%)	51,7% (95% ДИ: 29,7-90,2%)	
Критерии GHSG			
благоприятный прогноз (n=26)	92,9% (95%ДИ: 80,3-100,0%)	92,9% (95%ДИ: 80,3-100,0%)	0,363
неблагоприятный прогноз (n=53)	71,2% (95%ДИ: 57,3-88,5%)	65,7% (95%ДИ: 50,3-85,9%)	

Примечание. GHSG – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина.
* – статистически значимое различие показателей (p<0,05).

Среди указанных параметров только наличие экстранодального поражения показало статистически значимую связь с бессобытийной выживаемостью (p=0,002). Наличие В-симптомов (p=0,068), массивного поражения (p=0,750), поражения 3-х и более лимфатических коллекторов (p=0,076) и неблагоприятного прогноза по критериям GHSG (p=0,363) не показали статистически значимого влияния на выживаемость при 1-, 2- и 3-летнем сроке наблюдения (**табл. 18**).

Следующим этапом проведен анализ влияния на бессобытийную выживаемость ПЭТ-данных – значений объемных ПЭТ-биомаркеров. На основании ранее проведенного ROC-анализа и полученных оптимальных пороговых значений MTV и TLG, изучаемые параметры преобразованы в бинарные переменные, соответствующие высоким и низким, относительно порога, значениям. Построены кривые выживаемости и проведен поиск различий между ними с применением log-rank теста (**рис. 17-19**). Данные о бессобытийной выживаемости за 1-, 2- и 3-летний сроки наблюдения отображены в **таблице 19**:

- при использовании уровня отсечки фона SUVmax≥2,5 у пациентов со значениями MTV и TLG выше пороговых (≥433 см^3 и ≥1277 соответственно) средний период до наступления рецидива кЛХ составил 23,60±4,15 месяцев (95% ДИ: 15,45-31,75 месяцев) и 24,02±3,27 месяцев (95% ДИ: 17,60-30,44 месяцев); у пациентов со значениями MTV и TLG ниже пороговых – 30,26±1,96 месяцев (95% ДИ: 26,42-34,11 месяцев) и 31,76±1,97 месяцев (95% ДИ: 27,90-35,62 месяцев) (**рис. 17**);
- при использовании уровня отсечки фона 41% от SUVmax у пациентов со значениями MTV и TLG выше пороговых (≥322 см^3 и ≥2904) средний период до наступления рецидива кЛХ составил 20,85±3,87 месяцев (95% ДИ: 13,26-28,45 месяцев) и 23,38±3,38 месяцев (95% ДИ: 16,75-30,01 месяцев); у пациентов со значениями MTV и TLG ниже пороговых – 31,87±1,72 месяцев (95% ДИ: 28,49-35,25 месяцев) и 31,99±1,87 месяцев (95% ДИ: 28,32-35,66 месяцев) (**рис. 18**);
- при использовании уровня отсечки фона SUVliver у пациентов со значениями MTV и TLG выше пороговых (≥377 см^3 и ≥1265) средний период до

наступления рецидива кЛХ составил 22,49±3,72 месяцев (95% ДИ: 15,20-29,79 месяцев) и 23,15±3,24 месяцев (95% ДИ: 16,79-29,50 месяцев); у пациентов со значениями MTV и TLG ниже пороговых – 31,46±1,87 месяцев (95% ДИ: 27,78-35,14 месяцев) и 32,646±1,82 месяцев (95% ДИ: 29,06-36,22 месяцев) (**рис. 19**).

Таблица 19. Результаты анализа влияния значений объемных ПЭТ-биомаркеров на бессобытийную выживаемость методом Каплана-Майера (n=79)

Параметр		**1-летняя бессобытийная выживаемость**	**2- и 3-летняя бессобытийная выживаемость**	**p (log-rank)**
$MTV_{2,5}$	**<433 см^3**	79,8%(95%ДИ:67,3-94,8%)	79,8%(95%ДИ:67,3-94,8%)	0,116
	≥433 см^3	66,5%(95%ДИ:44,2-100,0%)	49,9%(95%ДИ:24,8-100,0%)	
$TLG_{2,5}$	**<1277**	84,9%(95%ДИ:72,1-100,0%)	84,9%(95%ДИ:72,1-100,0%)	**0,038***
	≥1277	64,9%(95%ДИ:46,0-90,2%)	53,8%(95%ДИ:33,0-87,8%)	
$MTV_{41\%}$	**<322 см^3**	86,2%(95%ДИ:75,7-98,3%)	86,2%(95%ДИ:75,7-98,3%)	**0,012***
	≥322 см^3	52,9%(95%ДИ:30,8-90,9%)	39,7%(95%ДИ:18,1-86,8%)	
$TLG_{41\%}$	**<2904**	86,6%(95%ДИ:75,0-99,9%)	86,6%(95%ДИ:75,0-99,9%)	**0,040***
	≥2904	60,6%(95%ДИ:40,7-90,2%)	50,5%(95%ДИ:29,6-86,2%)	
MTV_{liver}	**<377 см^3**	84,1%(95%ДИ:71,9-98,3%)	84,1%(95%ДИ:71,9-98,3%)	**0,023***
	≥377 см^3	59,9%(95%ДИ:39,2-91,4%)	47,9%(95%ДИ:26,0-88,1%)	
TLG_{liver}	**<1265**	87,8%(95%ДИ:75,5-100,0%)	87,8%(95%ДИ:75,5-100,0%)	**0,009***
	≥1265	61,3%(95%ДИ:41,2-94,5%)	51,3%(95%ДИ:31,2-84,5%)	

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза.
* – статистически значимое различие показателей (p<0,05).

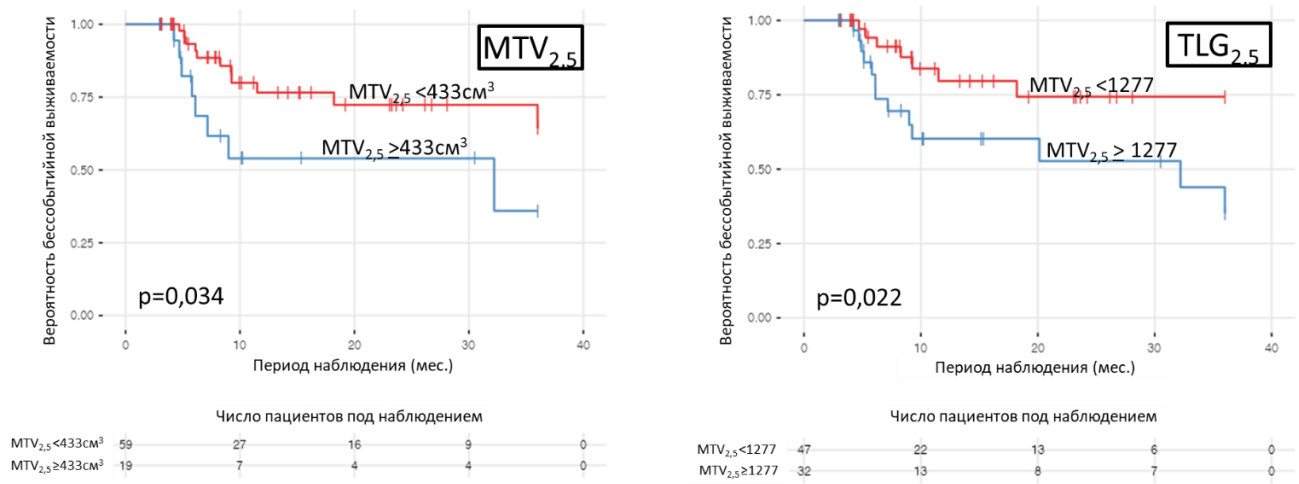

Рисунок 17. Кривые бессобытийной выживаемости по методу Каплана-Майера (n=79) в зависимости от полученных пороговых значений для MTV и TLG при использовании уровня отсечки фона SUVmax≥2,5.

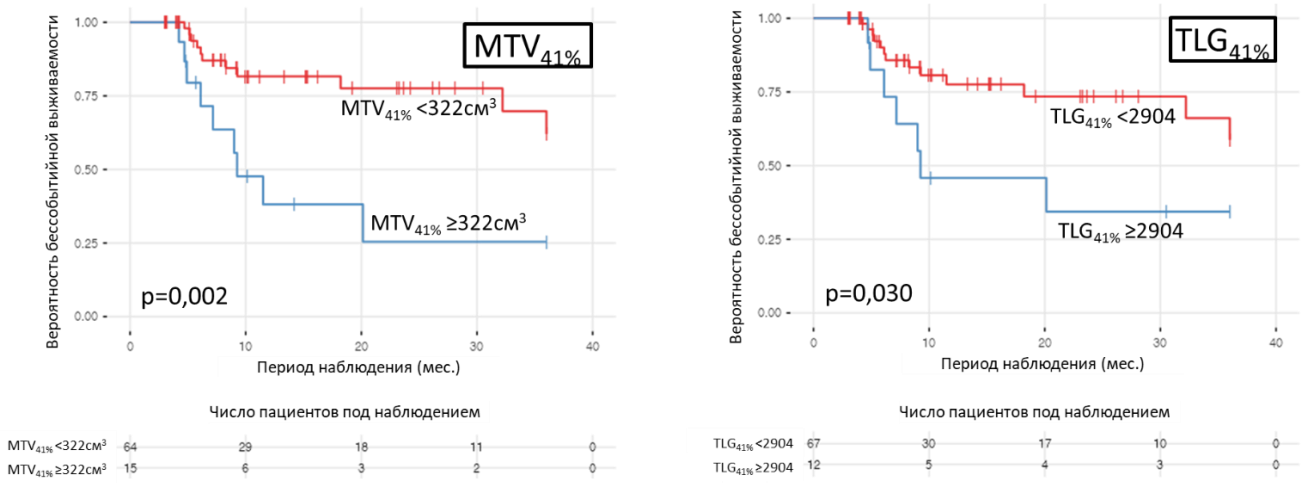

Рисунок 18. Кривые бессобытийной выживаемости по методу Каплана-Майера (n=79) в зависимости от полученных пороговых значений для MTV и TLG при использовании уровня отсечки фона 41% от SUVmax.

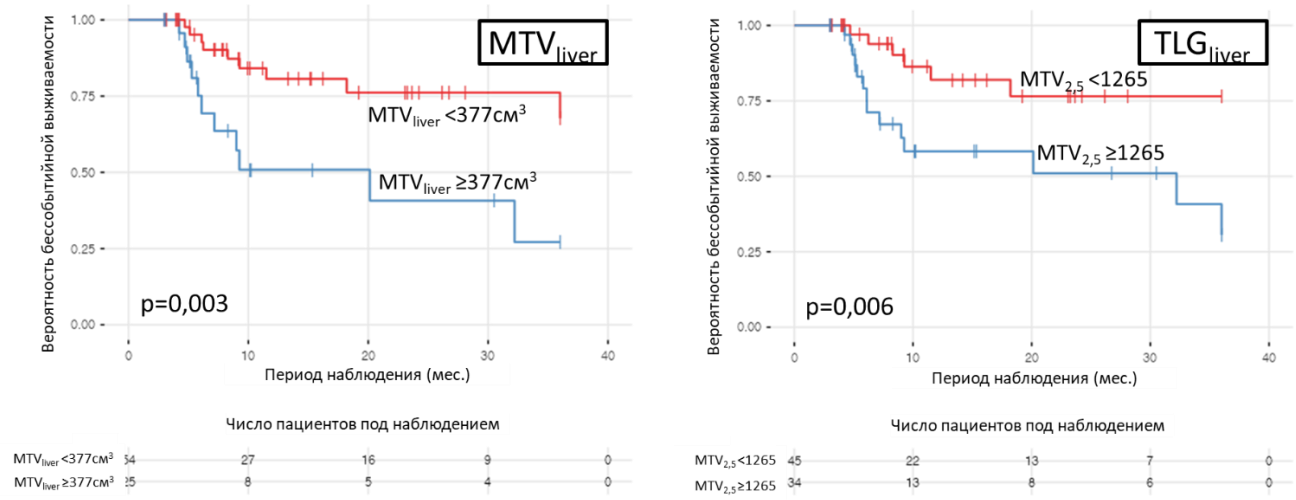

Рисунок 19. Кривые бессобытийной выживаемости по методу Каплана-Майера (n=79) в зависимости от полученных пороговых значений для MTV и TLG при использовании уровня отсечки фона SUVliver.

Таким образом, найдена значимая связь неблагоприятного исхода с высокими значениями TLG при SUVmax≥2,5 (p=0,038), MTV и TLG при 41% от SUVmax (p=0,012 и p=0,040 соответственно), MTV и TLG при SUVliver (p=0,023 и p=0,009 соответственно). Значимой взаимосвязи между высокими значениями MTV при уровне отсечки фона SUVmax≥2,5 и неблагоприятным исходом выявлено не было.

<u>Оценка влияния исходных значений объемных ПЭТ-биомаркеров на риск возникновения неблагоприятного исхода с построением однофакторных и многофакторных моделей</u>

Для изучения влияния значений объемных ПЭТ-биомаркеров на риск возникновения неблагоприятного исхода у пациентов с кЛХ применен метод регрессии Кокса с построением однофакторных моделей пропорциональных рисков. На основе полученных регрессионных коэффициентов вычислены значения отношения рисков (ОР) (**табл. 20**).

Таблица 20. Результаты оценки влияния полученных исходных значений объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и SUVmax на риск неблагоприятного исхода методом регрессии Кокса с построением однофакторных моделей (n=79)

Параметры	ОР (нескорректированное) однофакторный анализ	p
$MTV_{2,5}$	1,09 (95%ДИ: 1,01-1,17)	**0,019***
$TLG_{2,5}$	1,01 (95%ДИ: 1,00-1,03)	0,051
$MTV_{41\%}$	1,15 (95%ДИ: 1,03-1,28)	**0,013***
$TLG_{41\%}$	1,02 (95%ДИ: 1,00-1,05)	0,052
MTV_{liver}	1,04 (95%ДИ: 1,00-1,09)	0,054
TLG_{liver}	1,01 (95%ДИ: 1,00-1,02)	0,059
Dmax	0,99 (95%ДИ: 0,88-1,10)	0,810
SUVmax	1,02 (95%ДИ: 0,99-1,05)	0,189
Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал. * – статистически значимое различие показателей (p<0,05).		

В соответствии с результатами проведенного однофакторного анализа, отмечалось статистически значимое увеличение риска развития неблагоприятного исхода (рефрактерное или рецидивирующее течение) при увеличении исходного значения:

- ***MTV при уровне отсечки фона SUVmax≥2,5 на 100 единиц – в 1,09 раз (или на 9%) (p=0,019);***
- ***MTV при уровне отсечки фона 41% от SUVmax на 100 единиц – в 1,15 раз (или на 15%) (p=0,013).***

Для параметров TLG при SUVmax≥2,5, TLG при 41% от SUVmax, MTV и TLG при SUVliver, Dmax и SUVmax не было получено статистической значимой связи с риском неблагоприятного исхода (p>0.05) при увеличении их исходных значений.

Для оценки влияния исходных значений объемных ПЭТ-биомаркеров, а также параметров Dmax и SUVmax в сочетании с критериями GHSG на риск неблагоприятного исхода был проведен многофакторный анализ. Для включения в многофакторную модель в качестве базового параметра, критерий GHSG был преобразован в бинарную переменную в зависимости от прогноза: благоприятного и неблагоприятного. Далее в модель попеременно вводились следующие предикторы: MTV, TLG, Dmax и SUVmax. При выявлении статистической значимости из полученных коэффициентов вычислялись значения ОР (**табл. 21**).

Таблица 21. Результаты оценки влияния полученных исходных значений объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и SUVmax на риск неблагоприятного исхода методом регрессии Кокса с построением многофакторных моделей (n=79)

Параметры	**ОР (скорректированное: параметр+GSHG) многофакторный анализ**	**p**
$MTV_{2,5}$	-	-
$TLG_{2,5}$	-	-
$MTV_{41\%}$	1,12 (95%ДИ: 1,00-1,26)	**0,049***
$TLG_{41\%}$	-	-
MTV_{liver}	-	-
TLG_{liver}	-	-
Dmax	-	-
SUVmax	-	-

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.
* – статистически значимое различие показателей (p<0,05).

При многофакторном анализе статистически значимое увеличение риска развития неблагоприятного исхода (рефрактерное и рецидивирующее течение) отмечалось при увеличении исходного значения $MTV_{41\%}$ на 100 единиц – в 1,12 раз (или на 12%) (p=0,049).

Таким образом, у пациентов с кЛХ выявлено влияние исходного значения $MTV_{41\%}$ на риски развития неблагоприятного исхода как при однофакторном, так и при многофакторном анализе независимо от критериев GHSG.

<u>Оценка взаимосвязи общепринятых факторов неблагоприятного прогноза с высокими исходными значениями $MTV_{41\%}$</u>

Следующим этапом изучалась взаимосвязь между общепринятыми прогностическими факторами – наличием В-симптомов, массивного поражения, экстранодального поражения, поражения 3-х и более лимфатических коллекторов и критериев неблагоприятного прогноза по GHSG и высокими исходными значениями $MTV_{41\%}$ (≥322 $см^3$) – ПЭТ-биомаркера, который ранее продемонстрировал независимое влияние на неблагоприятный исход. Для этого проведено сравнение частоты встречаемости указанных параметров у пациентов с высокими значениями $MTV_{41\%}$ при помощи критерия ХИ-квадрат (**табл. 22**).

Таблица 22. Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости факторов неблагоприятного прогноза (В-симптомов, массивного поражения, экстранодального поражения, поражения 3-х и более лимфатических коллекторов и по критериям GHSG) среди пациентов с исходно высокими (≥322 $см^3$) и низкими (<322 $см^3$) значениями $MTV_{41\%}$ (n=79)

Параметр	**$MTV_{41\%}$≥322 $см^3$ (n=15)**	**$MTV_{41\%}$<322 $см^3$ (n=64)**	**p**
В-симптомы	13/15 (87%)	24/64 (38%)	**<0,001***
Массивное поражение средостения	7/15 (47%)	15/64 (23%)	0,071
Экстранодальное поражение	10/15 (67%)	11/64 (17%)	**<0,001***
Поражение 3-х и более лимфатических коллекторов	13/15 (87%)	21/64 (33%)	**<0,001***
Прогноз согласно GHSG	14/15 (93%)	39/64 (61%)	**0,016***
Примечание. GHSG – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина. * – статистически значимое различие показателей (p<0,05).			

Как видно из **таблицы 22** среди пациентов с высокими значениями $MTV_{41\%}$:

- B-симптомы встречались в 87% случаев против 38% в группе пациентов со значениями $MTV_{41\%}$ ниже 322 $см^3$($p<0,001$);
- экстранодальное поражение – в 67% против 17% ($p<0,001$);
- поражение 3-х и более лимфатических коллекторов – в 87% случаев против 33% ($p<0,001$);
- неблагоприятный прогноз соответственно критериям по GHSG – в 93% против 61% ($p=0,016$).

Таким образом, результаты, полученные по критериям ХИ-квадрат, свидетельствуют, что высокие значения $MTV_{41\%}$ значимо связаны с наличием B-симптомов ($p<0,001$), экстранодального поражения ($p<0,001$), поражения трех и более лимфатических коллекторов ($p<0,001$), а также неблагоприятным прогнозом по критериям GHSG ($p=0,016$).

<u>Оценка независимого влияния исходно высокого значения $MTV_{41\%}$ на риск возникновения неблагоприятного прогноза</u>

С целью определения независимого вклада в оценку неблагоприятного прогноза исходно высокого значения $MTV_{41\%}$, проведен многофакторный регрессионный анализ (**табл. 23**). В модель, уже содержащую в качестве предсказывающей переменной критерий $MTV_{41\%}$, поочередно добавлялись следующие рассматриваемые параметры: B-симптомы, массивное поражение средостения, экстранодальное поражение и поражение 3-х и более лимфатических коллекторов.

Таблица 23. Результаты многофакторного анализа пропорциональных рисков бессобытийной выживаемости (регрессия Кокса) среди пациентов при значениях $MTV_{41\%} \geq 322$ см^3 (n=79)

Параметр	ОР (95%ДИ)	p	ОР (95%ДИ) $MTV_{41\%} \geq 322$ см^3	p $MTV_{41\%} \geq 322$ см^3
B-симптомы	0,71 (0,25-1,98)	0,508	4,27 (1,53-11,90)	**0,005***
Массивное поражение средостения	1,07 (0,42-2,72)	0,893	3,56 (1,45-8,72)	**0,005***
Экстранодальное поражение	0,95 (0,28-3,23)	0,940	3,71 (1,11-12,35	**0,033***
Поражение 3-х и более лимфатических коллекторов	1,59 (0,59-4,29)	0,355	2,97 (1,13-7,80)	**0,027***
Прогноз согласно GHSG	1,60 (0,58-4.40)	0,366	3,58 (1,36-9,45)	**0,010***

Примечание. GHSG – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина.
ОР – отношение рисков.
* – статистически значимое различие показателей ($p<0,05$).

Как видно из полученных результатов (табл. 23), в присутствии каждого из рассматриваемых предикторов неблагоприятного прогноза параметр $MTV_{41\%}$ сохранял независимое значимое влияние на изучаемый исход ($p<0,05$ для значений ОР).

<u>Оценка влияния исходных факторов неблагоприятного прогноза, в том числе объемных ПЭТ-биомаркеров, на вероятность рефрактерного течения кЛХ</u>

Отдельно проведена оценка влияния исходных факторов неблагоприятного прогноза, в том числе объемных ПЭТ-биомаркеров, на вероятность рефрактерного течения заболевания – в анализируемой группе рефрактерное течение диагностировано у 13/79 (16%) больных. С этой целью проведен однофакторный анализ бинарной логистической регрессии, где в качестве переменной был положительный или отрицательный ПЭТ-ответ на первую линию

терапии по критериям Deauville. Из полученных регрессионных коэффициентов были вычислены значения отношения шансов (ОШ) (**табл. 24**).

Таблица 24. Результаты однофакторного анализа бинарной логистической регрессии для оценки влияния исходных критериев неблагоприятного прогноза, в том числе объемных ПЭТ-биомаркеров, на вероятность рефрактерного течения кЛХ (n=79)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	p
B-симптомы	0,99 (0,32-3,06)	0,988
Массивное поражение средостения	1,38 (0,41-4,63)	0,599
Экстранодальное поражение	1,50 (0,45-5,09)	0,513
Поражение 3-х и более лимфатических коллекторов	1,67 (0,54-5,17)	0,374
Прогноз согласно GHSG	1,44 (0,41-5,05)	0,569
$MTV_{2,5}$≥433 см^3	2,56 (0,77-8,51)	0,124
$TLG_{2,5}$≥1277	2,67 (0,84-8,46)	0,094
$MTV_{41\%}$≥322 см^3	4,07 (1,17-14,23)	**0,028***
$TLG_{41\%}$≥2904	4,07 (1,08-15,39)	**0,039***
MTV_{liver}≥377 см^3	3,16 (0,99-10,04)	0,051
TLG_{liver}≥1265	3,33 (1,02-10,92)	**0,047***

Примечание. MTV – общий метаболического объем опухоли. TLG – общий уровень гликолиза. GHSG – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина. ОШ – отношение шансов.
* – статистически значимое различие показателей (p<0,05).

Как видно из результатов, представленных в **таблице 24**, выявлено значимое влияние исходно высоких значений $MTV_{41\%}$, $TLG_{41\%}$, а также TLG_{liver} на вероятность развития рефрактерного течения:

- исходно высокие значения $MTV_{41\%}$ (≥322 см^3) повышали шансы на вероятность рефрактерного течения кЛХ в 4,07 раз (95% ДИ: 1,17-14,23, p=0,028);
- исходно высокие значения $TLG_{41\%}$ (≥2904) повышали шансы на вероятность рефрактерного течения кЛХ в 4,07 раз (95% ДИ: 1,08-15,39) p=0,039);

- исходно высокие значения TLG_{liver} (≥1265) повышали шансы на вероятность рефрактерного течения кЛХ в 3,33 раз (95% ДИ: 1,02-10,92, p=0,047).

Для других анализируемых критериев неблагоприятного прогноза – GHSG, В-симптомы, массивное поражение средостения, экстранодальное поражение и поражение 3-х и более лимфатических коллекторов – значимого влияния на развитие рефрактерного течения кЛХ выявлено не было ни по значению ОШ (от 0,99 (0,32-3,06) до 1,67 (0,54-5,17)), ни по уровню статистической значимости (p>>0,1).

Таким образом, результаты однофакторного анализа бинарной логистической регрессии также подтвердили связь высоких значений объемных ПЭТ-биомаркеров $MTV_{41\%}$, $TLG_{41\%}$ и TLG_{liver} с неблагоприятным исходом кЛХ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении ЛХ – заболевания, которое к настоящему времени стало одним из наиболее курабельных среди лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных опухолей в целом (Howlader N., 2020). Внедрение в клиническую практику современной гибридной технологии ПЭТ/КТ имело важное значение для повышения эффективности лечения (Kobe C., 2008; Weihrauch M.R., 2002; Gallamini A., 2006; Gallamini A, 2007). Однако, несмотря на достигнутые показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при ЛХ, у 15-30% пациентов возникают рецидивы и резистентные формы заболевания. Это диктует необходимость поиска более точных прогностических факторов, позволяющих исходно, еще на этапе диагностики, выявить пациентов высокого риска.

Для определения прогноза при ЛХ наиболее широко используются шкалы Европейской организации по изучению и лечению рака/Ассоциации по изучению лимфомы (EORTC/GELA) и Немецкой группы по изучению болезни Ходжкина (GHSG). Каждая из шкал выделяет три прогностические группы: «ранние стадии с благоприятным прогнозом» – 20-30% больных ЛХ с общей выживаемостью до 98% и частотой рецидивов менее 5%, «ранние стадии с неблагоприятным прогнозом» – 40-50% пациентов с общей выживаемостью до 94% и частотой рецидивов 10-15% и «распространенные стадии» – 30% пациентов с общей выживаемость 80-87% и частотой рецидивов 15-30%. Шкалы EORTC и GHSG являются стандартом для стратификации риска при первичной диагностике ЛХ. Однако опубликованные к настоящему времени данные свидетельствуют об ограниченной прогностической ценности указанных шкал.

В настоящее время для определения прогноза заболевания широко изучается возможность применения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров при различных онкологических и гематологических заболеваниях (Barrington S.F., 2019; Kostakoglu L., 2018; Akhtari M., 2018; Im H.J., 2018; Salavati A., 2017; Albano D., 2020; Kanoun S., 2015; Wang X., 2017; Tamandl D., 2019; Choi W., 2019). Это представляется особенно актуальным для больных ЛХ, у которых ПЭТ-адаптированная стратегия лечения вошла в широкую клиническую практику, поэтому ранняя стратификация риска в данной группе пациентов крайне важна.

Доступные для анализа результаты работ, посвященных изучению объемных ПЭТ-биомаркеров при ЛХ, демонстрируют высокую прогностическую ценность MTV и TLG у данной группы больных (Mhlanga J., 2018; Brito A., 2018; Martín-Saladich Q., 2020; Barrington S.F., 2019; Kostakoglu L., 2018). Однако проведенные исследования немногочисленны, а полученные результаты достаточно противоречивы. В опубликованной литературе используются различные программы для расчета MTV и TLG, а также различные критерии для оконтуривания патологических очагов (Akhtari M., 2018; Im H.J., 2018). В настоящее время методики вычисления данных параметров не стандартизированы, поэтому полученные разными авторами оптимальные пороговые значения существенно различаются, что затрудняет возможность применения объемных ПЭТ-биомаркеров в клинической практике.

Целью данного исследования являлось изучение прогностического значения объемных ПЭТ-биомаркеров при кЛХ и определение наиболее оптимальной методики для их расчета.

Ретроспективно были проанализированы результаты ПЭТ/КТ исследований в группе больных с впервые выявленной подтвержденной кЛХ (n=79).

На первом этапе исследования для отработки методики вычисления объемных ПЭТ-биомаркеров сравнивались значения MTV и TLG, полученные при использовании ручного и автоматического методов выделения патологических очагов на подгруппе из 24 больных. Результаты показали, что MTV и TLG, рассчитанные ручным и автоматическим методом, при

использовании одинаковых пороговых уровней отсечки фона не имеют статистически значимых различий. Оба метода могут использоваться для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров у больных кЛХ, но автоматический метод является менее трудоемким: время расчета автоматическим методом занимало до 45 минут, тогда как ручным – до 125 минут. Полученные результаты согласуются с опубликованными в исследовании 2019г., где авторы также получили сопоставимые значения объемных ПЭТ-биомаркеров при использовании ручного и автоматического методов выделения патологических очагов. Авторы также подчеркивают, что основным преимуществом автоматического метода является его относительная быстрота – время расчета автоматическим методом занимало до 30 минут, тогда как ручным до 240 минут (Mariana R., 2020). Учитывая полученные результаты, дальнейшие расчеты объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV и TLG) проводились с использованием автоматического метода.

В анализируемой группе больных (n=79) изучалось прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров – MTV, TLG, Dmax, а также показателя SUVmax. Показатели MTV и TLG рассчитывались с использованием четырех пороговых уровней отсечки фона:

- двух абсолютных – SUVmax≥2,5 ($MTV_{2,5}$, $TLG_{2,5}$) и SUVmax≥4,0 ($MTV_{4,0}$, $TLG_{4,0}$);
- одного относительного – 41% от SUVmax ($MTV_{41\%}$, $TLG_{41\%}$);
- одного фонового – 1,5xSUVmeanLiver + 2 стандартных отклонения (MTV_{liver}, TLG_{liver}).

Выбранные уровни отсечки фона применялись для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров и в других ранее опубликованных исследованиях. Наиболее часто использовались уровни отсечки фона SUVmax≥2,5 и 41% от SUVmax (Akhtari M., 2018; Albano D., 2020; Kanoun S., 2015; Cottereau A.S., 2018; Song M.K., 2013). Так, уровень отсечки фона – SUVmax≥2,5 применялся для расчета MTV и TLG в исследованиях 2013, 2015 и 2018гг. на группах больных с ранними стадиями ЛХ (n=127, 59 и 267 соответственно) (Song M.K., 2013; Kanoun S., 2015; Akhtari M., 2018). Cottereau et al. в 2018г. и Herraez et al. в 2021г. также на группах больных с

ранними стадиями ЛХ (n=258 и 101 соответственно) и Albano et al. в 2020г. на группе больных ЛХ пожилого возраста (n=123) использовали для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров уровень отсечки фона – 41% от SUVmax (Cottereau A.S., 2018; Herraez I., 2021; Albano D., 2020). Mettler et al. в исследованиях 2018г. изучали прогностическое значение показателей MTV и TLG при четырех различных уровнях отсечки фона для оконтуривания патологических очагов: SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax, SUVmax и SUVmean в печени (Mettler J., 2018). Тогда как van Heek et al. в исследовании 2022г. с этой же целью использовали три уровня отсечки фона: SUVmax≥4,0, 41% от SUVmax и 140% от SUVmax в печени (van Heek L., 2022). Представленные данные демонстрируют отсутствие единого мнения о том, какой же из уровней отсечки фона для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV и TLG) является оптимальным.

В настоящем исследовании получены следующие медианы и диапазон показателей MTV с использованием четырех пороговых уровней отсечки фона (SUVmax≥2,5, SUVmax≥4,0, 41% от SUVmax и SUVLiver): 180 см³ (2,6-2366), 93 см³ (0,9-1346), 103 см³ (2,9-1440), 209 см³ (2,7-3512) соответственно; показателей TLG: 961 (9,9-11658), 553 (4,4-9892), 594 (10,6-7702), 829 (10,2-14016) соответственно. Медианы и диапазон показателей Dmax и SUVmax составили – 20 см (5,5-71,5) и 12,7 (3,9-26,3) соответственно.

В исследовании Martín-Saladich et al. 2020г., на группе больных с I и II стадией ЛХ (n=76) полученные медиана и диапазон значений MTV при использовании двух уровней отсечки фона – SUVmax≥2,5 и 41% от SUVmax, составили: 137 см³ (9-1102) и 52 см³ (8-461) соответственно (Martín-Saladich, Q., 2020). В более позднем исследовании 2022г. на группе из 107 пациентов, также с I или II стадией ЛХ без факторов риска, были получены следующие медианы и диапазон показателей MTV с использованием трех уровней отсечки фона (SUVmax≥4,0, 41% от SUVmax и 140% от SUVmax в печени): 27,4мл (0,34-397,8), 28,7мл (0,9-238,9), 24,4мл (0,1-386,4) соответственно; показателей TLG: 160,5 (1,4-3715,3), 162 (5,8-2771,5) и 147 (0,2-3670,8) соответственно (van Heek L., 2022). В другом исследовании, также 2022г., на достаточно большой группе

больных с ранними и распространенными стадиями ЛХ (n=155) медиана и диапазон значений $MTV_{41\%}$ и $TLG_{41\%}$, Dmax и SUVmax составили: 100 см³ (47–184), 583 (267–1265), 20 см (11–38) и 14 (10–17) соответственно (Durmo R., 2022). Полученные в настоящем исследовании значения объемных ПЭТ-биомаркеров и SUVmax аналогичны значениям, полученным в исследовании Durmo et al., и превосходят значения, полученные в двух других указанных исследованиях, что, вероятнее всего, связано с анализируемыми группами больных. Так, в исследования Martín-Saladich et al. и van Heek et al. входили пациенты с I или II стадией ЛХ, тогда как в данное исследование и исследование Durmo et al. включались пациенты с II-IV стадией ЛХ, что и объясняет разницу полученных значений объемных ПЭТ-биомаркеров.

По результатам проведенного ROC-анализа для оценки влияния высоких и низких значений рассматриваемых исходных объемных ПЭТ-биомаркеров на ожидаемую бессобытийную выживаемость определены их оптимальные пороговые значения в анализируемой группе больных: для MTV и TLG при четырех уровнях отсечки фона (SUVmax≥2,5, SUVmax≥4,0, 41% от SUVmax и SUVliver) – 433 $см^3$ и 1277, 395 $см^3$ и 1088, 322 $см^3$ и 2904, 377 $см^3$ и 1265 соответственно; для Dmax – 57,5 см; для SUVmax – 7,5. В одном из ранних исследований Song MK et al. на группе из 127 больных с I и II стадиями ЛХ при использовании уровня отсечки фона для оконтуривания патологических очагов SUVmax≥2,5, пороговое значение MTV составило 198 $см^3$ (Song M.K., 2013). В других работах 2015г. (n=59) и 2018г. (n=267), также на группе больных с ранними стадиями ЛХ, при использовании того же уровня отсечки фона были определены другие пороговые значения $MTV_{2,5}$ равные 432мл и 268мл соответственно (Akhtari M., 2018; Kanoun S., 2015). В исследуемую группу французских авторов Cottereau A.S. et al. вошли 258 больных с ранними стадиями ЛХ, но для расчета MTV использовался фиксированный относительный уровень отсечки фона 41% от SUVmax и пороговое значение MTV составило 147 $см^3$ (Cottereau A.S., 2018). В метаанализе Baoping Guo et al., включавшем 27 исследований больных с различными типами лимфом, в том числе ЛХ, пороговые

значения MTV варьировались от 10,7 до 595 см^3, значения TLG – от 46,4 до 5356 (Guo B., 2019). Представленные данные демонстрируют значительные различия и широкий диапазон полученных оптимальных пороговых значений MTV и TLG, что также, вероятнее всего, связано с исходными различиями анализируемых групп больных.

В настоящем исследовании, в подгруппах больных – с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением – выявлены статистически значимые различия между показателями MTV и TLG при трех используемых уровнях отсечки фона – SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver ($p<0,05$). При использовании уровня отсечки фона SUVmax≥4,0 указанные показатели, а также параметры Dmax и SUVmax в анализируемых подгруппах значимо не различались ($p=0,193$ и 0,141 соответственно).

Результаты ROC-анализа выявили сопоставимые значения площади под кривой для показателей MTV и TLG при прогнозировании неблагоприятного исхода кЛХ с использованием для их расчета каждого из трех уровней отсечки фона (SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver). Высокие значения вышеуказанных объемных ПЭТ-биомаркеров ассоциировались с неблагоприятным исходом – рефрактерным или рецидивирующим течением. Однако наибольшие значения площади под кривой были получены при расчете MTV и TLG с использованием уровня отсечки фона – 41% от SUVmax. Значения MTV и TLG, рассчитанные с использованием уровня отсечки фона SUVmax≥4,0, а также параметры Dmax и SUVmax не показали взаимосвязи с исходом заболевания и из последующего анализа выживаемости были исключены.

Однако другие исследователи – Tutino et al. 2021г. и van Heek et al. 2022г., выявили, что расчет объемных ПЭТ-биомаркеров с использованием фиксированного уровня отсечки SUVmax≥4,0 является наиболее воспроизводимым и точным в прогнозировании положительных результатов промежуточной ПЭТ (Tutino F., 2021; van Heek L., 2022). Указанные выводы не согласуются с результатами настоящей работы, однако в обсуждаемых

исследованиях в качестве ответа использовались данные промежуточной ПЭТ, что и могло привести к противоречивым результатам.

Driessen et al. в исследовании 2022г. также изучали прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров при использовании различных уровней отсечки фона и выявили корреляцию между высокими значениями MTV и неблагоприятным прогнозом кЛХ – прогностическая точность показателей, рассчитанных при различных уровнях отсечки фона, оказалась сопоставимой. По данным авторов, сегментация патологических очагов с помощью фиксированного порога SUVmax≥4,0 требовала минимальной ручной коррекции, что, по мнению авторов, может иметь решающее значение для последующих исследований и при внедрении объемных ПЭТ-биомаркеров в клиническую практику. С другой стороны, авторы отметили, что использование фиксированного порога SUVmax≥4,0 исключает из расчета патологические очаги с низким уровнем накопления 18F-ФДГ. Вопрос о важности данного факта остается открытым и требует изучения на большей группе больных кЛХ (Driessen J., 2022).

В исследовании Durmo et al. 2022г. выявлено, что показатель Dmax также является независимым прогностическим фактором ВБП у больных с ранними стадиями впервые выявленной кЛХ (n=155, терапия по схеме ABVD). Медиана показателя Dmax составила 20 см (ОР=2,70, 95% ДИ 1,1-6,63, p=0,03). В группе пациентов с низким значением Dmax 4-летняя ВБП составила 90% (95% ДИ 82,0-98,9), с высоким значением Dmax – 72,4% (95% ДИ 61,9-84,6). Авторы сделали вывод, что при ранних стадиях кЛХ высокое исходное значение показателя Dmax ассоциируется с низкой ВБП и может применяться в качестве одного из исходных прогностических факторов (Durmo R., 2022). В настоящем исследовании, как указывалось ранее, параметр Dmax, а также SUVmax и показатели $MTV_{4,0}$ и $TLG_{4,0}$ в анализируемых подгруппах не имели достоверных различий.

В изучаемой группе пациентов ожидаемая 1-летняя бессобытийная выживаемость составила 74% (95% ДИ: 62,2-85,8%), 2-летняя – 68% (95% ДИ: 54,3-81,7%) 3-летняя – 63% (95% ДИ: 47,3-78,7%). Средний период до наступления неблагоприятного исхода кЛХ составил 28,4 месяцев (95% ДИ: 22,7-

30,0); медианы срока наступления исхода за период наблюдения достигнуто не было. В соответствии с проведенным анализом квартиль срока дожития, соответствующий предполагаемом сроку наступления неблагоприятного исхода не менее чем у 25% пациентов группы, составил 9,3+/-4,8 месяцев. Полученные результаты согласуются с мировыми данными: так, по результатам международного многоцентрового ретроспективного исследования B-HOLISTIC 2021г., объединяющем данные пациентов с кЛХ из клинической практики 13 стран (n=1598), 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 82%, 3-летняя – 70% и 5-летняя – 65% (Ferhanoglu B., 2022).

Следующим этапом в настоящем исследовании был проведен анализ влияния на бессобытийную выживаемость исходно высоких значений объемных ПЭТ-биомаркеров и SUVmax – выявлена значимая связь неблагоприятного исхода с высокими значениями следующих параметров: $TLG_{2,5}$ (p=0,038), $MTV_{41\%}$ и $TLG_{41\%}$ (p=0,012 и p=0,040 соответственно), MTV_{liver} и TLG_{liver} (p=0,023 и p=0,009 соответственно). Таким образом, параметр TLG выше полученных в данном исследовании пороговых значений ассоциировался с неблагоприятным исходом (рефрактерным или рецидивирующим течением) независимо от уровня отсечки фона. В подгруппах со значениями MTV и TLG выше и ниже пороговых 3-летняя выживаемость составила: при $TLG_{2,5}$ – 53,8% против 84,9%, при $MTV_{41\%}$ – 39,7% против 86,2%, при $TLG_{41\%}$ – 50,5% против 86,6%, при MTV_{liver} – 47,9% против 84,1%, при TLG_{liver} – 51,3% против 87,8% соответственно. Значимой взаимосвязи между высокими значениями $MTV_{2,5}$ и неблагоприятным исходом выявлено не было.

В исследовании Song et al. (n=127) показатель $MTV_{2,5}$ напротив коррелировал с неблагоприятным исходом – у пациентов с высокими значениями $MTV_{2,5}$ показатели ВБП и ОВ были хуже по сравнению с пациентами с низкими значениями $MTV_{2,5}$ (66,7%, 71,1% и 96,3%, 97,6%; p<0,001 и p=0,001соответственно). Авторы предположили, что значение $MTV_{2,5}$, определяемое при исходной ПЭТ/КТ до начала лечения, позволит скорректировать лечебную тактику (Song M.K., 2013). Результаты исследования

Kanoun et al. (n=59) показали, что высокое значение TMTV являлось предиктором худшей ВБП при всех проанализированных в работе уровнях отсечки фона (SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax, 125% от SUVmax в печени и 140% от SUVmax в печени). 4-летняя ВБП при низких и высоких значениях TMTV составила: при $TMTV_{2,5}$ 83% против 42% (p=0,006), при $TMTV_{41\%}$ 83% против 41% (p=0,003), при $TMTV_{125}$ 85% против 40% (p<0,001) и при $TMTV_{140}$ 83% против 42% (p=0,004) соответственно (Kanoun S., 2015). Результаты Akhtari et al. (n=267) также демонстрируют значимую корреляцию между исходным значением объемных ПЭТ-биомаркеров ($MTV_{2,5}$ и $TLG_{2,5}$) и ВБП (Akhtari M., 2018).

Французские исследователи (n=258) опубликовали аналогичные результаты – полученные значения TMTV имели прогностическое значение для ВБП и ОВ, 5-летняя ВБП у пациентов с исходным $TMTV_{41\%}$ выше и ниже порогового, составила 71% и 92 % соответственно (p <0,0001) (Cottereau A.S., 2018).

Moskowitz et al., оценивая прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ (n=65), показали, что исходный высокий уровень MTV является независимым прогностическим фактором низкой ВБП (100% – в группе со значениями $MTV_{41\%}$ ниже порогового значения и 86% – в группе с $MTV_{41\%}$ выше порогового) (Moskowitz A.J., 2017).

Prochazka et al. ретроспективно проанализировали исходные значения объемных ПЭТ-биомаркеров у пациентов ЛХ (n=96), которым проводилась аутоТГСК. В данной группе больных высокие исходные значения MTV также ассоциировались с большим риском рецидива после аутоТГСК по сравнению с пациентами с исходно низкими значениями MTV (53% и 12% соответственно). Кроме того, была выявлена корреляция между исходными значениями TLG и неблагоприятным исходом – у пациентов со значениями $TLG_{41\%}$ выше порогового двухлетняя ВБП составила 12% против 57% в группе со значениями $TLG_{41\%}$ ниже порогового (Prochazka V., 2018).

Другие исследователи, изучавшие объемные ПЭТ-биомаркеры при ЛХ, также акцентировали внимание на прогностическом значении TLG. Herraez et al. в исследовании на группе больных с ранними стадиями кЛХ (n=101), получавших

химиотерапию по схеме ABVD или ПХТ в сочетании с ЛТ, пришли к выводу, что использование показателя TLG, а также его комбинация с другими ПЭТ-характеристиками опухолевой массы (MTV и SUVmax) являются более точными факторами для стратификации риска по сравнению со стадией по Ann Arbor. По мнению авторов, TLG является более информативным показателем, так как отражает не только объем опухолевой массы, но и ее агрессивность. (Herraez I., 2021).

В настоящем исследовании также отдельно проанализировали подгруппу больных со II стадией кЛХ (n=44), в которой точное исходное определение прогноза наиболее часто влияет на лечебную тактику. Однако результаты ROC-анализа в данной группе больных не выявили статистически значимых различий значений объемных ПЭТ-биомаркеров у больных с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением ($p>0,05$), что возможно, связано с недостаточной выборкой больных.

При однофакторном и многофакторном анализах было выявлено влияние исходного значения $MTV_{41\%}$ на риски развития неблагоприятного исхода. Полученные данные свидетельствуют, что уровень отсечки фона – 41% от SUVmax является наиболее предпочтительным для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV и TLG). Метод расчета объемных ПЭТ-биомаркеров, основанный на пороговом значении 41% от SUVmax, был рекомендован EANM для измерения TMTV солидных опухолей. Использование данного уровня отсечки фона показало хорошую воспроизводимость, поэтому начали также изучать возможность его применения у больных лимфомами (Meignan M., 2014; Kostakoglu L, 2018).

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует, что результаты, полученные в ходе настоящего диссертационного исследования, во многом согласуются с ранее опубликованными данными других авторов. Выявленные различия, вероятнее всего, обусловлены спецификой анализируемых групп и новизной изучаемой проблемы.

Заключение

ЛХ остается одним из наиболее курабельных заболеваний среди лимфоидных неоплазий и опухолей в целом. ЛХ встречается, преимущественно, среди молодой трудоспособной группы населения, фертильного возраста. Поэтому достижение полной ремиссии ЛХ является важной социальной проблемой. Помимо учета известных исходных прогностических индексов (IPS и GHSG), в настоящее время гематологи имеют возможность использовать риск-адаптированную стратегию – на основании результатов ПЭТ/КТ, выполненной на раннем этапе лечения, возможно выявление группы пациентов с неблагоприятным прогнозом для своевременной интенсификации ПХТ и достижения ремиссии заболевания уже после терапии первой линии. Однако определение точных исходных прогностических факторов имеет существенно более важное значение.

В проведенном ретроспективном исследовании на группе из 79 пациентов с впервые выявленной кЛХ и наличием исходного ПЭТ/КТ-исследования проведён анализ влияния исходных высоких значений объемных ПЭТ-биомаркеров на неблагоприятный исход заболевания.

В результате проведённого исследования выявлено, что объемные ПЭТ-биомаркеры – MTV и TLG, рассчитанные ручным и автоматическим методом, при использовании одинаковых пороговых уровней отсечки фона не имеют статистически значимых различий – оба метода могут использоваться у больных кЛХ. Автоматический метод расчета по сравнению с ручным является менее трудоемким и поэтому предпочтителен, однако также требует обязательной последующей визуальной оценки и, при необходимости, дополнительной ручной коррекции.

В подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением выявлены статистически значимые различия показателей двух объемных ПЭТ-биомаркеров – MTV и TLG – при использовании трех различных уровней отсечки фона: SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver. При использовании уровня отсечки фона SUVmax≥4,0 указанные показатели, а также параметры Dmax и SUVmax в анализируемых подгруппах достоверных различий не имели.

Результаты ROC-анализа свидетельствуют о сопоставимой информативности показателей MTV и TLG для прогнозирования неблагоприятного исхода кЛХ при использовании для их расчета каждого из трех уровней отсечки фона (SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver). Высокие значения вышеуказанных объемных ПЭТ-биомаркеров ассоциировались с неблагоприятным исходом – рефрактерным или рецидивирующим течением. Наибольшие значения площади под кривой получены при расчете MTV и TLG с использованием уровня отсечки фона – 41% от SUVmax.

У пациентов со II стадией кЛХ (n=44), у которых исходный прогноз наиболее часто влияет на выбор лечебной тактики, результаты ROC-анализа не выявили статистически значимых различий значений объемных ПЭТ-биомаркеров в подгруппах с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением ($p>0,05$), что, возможно, связано с недостаточной выборкой больных.

Установлена значимая связь неблагоприятного исхода с высокими значениями TLG при SUVmax≥2,5 ($p=0,038$), MTV и TLG при 41% от SUVmax ($p=0,012$ и $p=0,040$ соответственно), MTV и TLG при SUVliver ($p=0,023$ и $p=0,009$ соответственно). Параметр TLG выше выявленных в данном исследовании пороговых значений, независимо от указанных уровней отсечки фона, ассоциировался с неблагоприятным исходом – рефрактерным или рецидивирующим течением.

В соответствии с результатами проведенного однофакторного анализа отмечалось статистически значимое увеличение риска развития неблагоприятного

исхода (рецидивирующее и рефрактерное течение) при увеличении исходного значения:

- MTV при уровне отсечки фона SUVmax≥2,5 на 100 единиц – в 1,09 раз (или на 9%) (p=0,019);
- MTV при уровне отсечки фона 41% от SUVmax на 100 единиц – в 1,15 раз (или на 15%) (p=0,013).

Для параметров $TLG_{2,5}$, $TLG_{41\%}$, MTV_{liver}, TLG_{liver} и Dmax не было получено статистической значимой связи с риском неблагоприятного исхода (p>0.05).

При многофакторном анализе для оценки влияния исходных значений объемных ПЭТ-биомаркеров, а также параметров Dmax и SUVmax в сочетании с критериями GHSG, статистически значимое увеличение риска развития неблагоприятного исхода (рецидивирующее и рефрактерное течение) отмечалось при увеличении исходного значения $MTV_{41\%}$ на 100 единиц – в 1,12 раз (или на 12%) (p=0,049).

Таким образом, у пациентов с кЛХ выявлено влияние исходного значения $MTV_{41\%}$ на риски развития неблагоприятного исхода как при однофакторном, так и при многофакторном анализе независимо от критериев GHSG.

Результаты, полученные согласно критериям ХИ-квадрат, свидетельствуют, что высокие значения $MTV_{41\%}$ значимо связаны с наличием B-симптомов (p<0,001), экстранодального поражения (p<0,001), поражения трех и более лимфатических коллекторов (p<0,001), а также неблагоприятным прогнозом по критериям GHSG (p=0,016).

По результатам многофакторного анализа пропорциональных рисков бессобытийной выживаемости (регрессия Кокса) среди пациентов со значениями $MTV_{41\%}$ выше порогового (≥322 $см^3$) в присутствии каждого из рассматриваемых предикторов неблагоприятного прогноза параметр $MTV_{41\%}$ сохранял независимое значимое влияние на изучаемый исход (p<0,05 для значений ОР).

Результаты однофакторного анализа бинарной логистической регрессии также подтвердили связь высоких значений объемных ПЭТ-биомаркеров с неблагоприятным исходом кЛХ.

Проведенное диссертационное исследование доказало высокое прогностическое значение исходных объемных ПЭТ-биомаркеров – MTV и TLG, у больных кЛХ и позволило определить оптимальную методику для их расчета – автоматический метод с использованием уровня отсечки фона 41% от SUVmax. Указанная методика расчета объемных ПЭТ-биомаркеров показала высокую точность в выявлении риска развития неблагоприятного исхода заболевания, независимо от наличия других факторов неблагоприятного прогноза.

Выводы

1. Для определения прогностического значения объемных ПЭТ–биомаркеров при классической лимфоме Ходжкина – общего метаболического объема опухоли (MTV) и общего уровня гликолиза (TLG), оптимальной методикой их расчета является автоматический метод с использованием уровня отсечки фона 41% от SUVmax.

2. В подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением выявлены статистически значимые различия показателей двух из объемных ПЭТ-биомаркеров – MTV и TLG – при использовании трех различных уровней отсечки фона – SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver.

3. Выявлено существенное снижение бессобытийной выживаемости у больных с высокими исходными значениями объемных ПЭТ-биомаркеров. Трехлетняя бессобытийная выживаемость в подгруппах со значениями MTV и TLG выше и ниже пороговых составила: при $TLG_{2,5}$ – 54% против 85% (пороговое значение – 1277), при $MTV_{41\%}$ – 40% против 86% (пороговое значение – 322 см3), при $TLG_{41\%}$ – 51% против 87% (пороговое значение – 2904), при MTV_{liver} – 48% против 84% (пороговое значение – 377 см3), при TLG_{liver} – 51% против 88% (пороговое значение – 1265) соответственно.

4. Найдена значимая связь неблагоприятного исхода с высокими значениями TLG при SUVmax≥2,5, MTV и TLG при 41% от SUVmax, MTV и TLG при SUVliver ($p<0,05$).

5. При многофакторном анализе выявлено влияние исходных значений $MTV_{41\%}$ на риски развития неблагоприятного исхода независимо от критериев GHSG. Высокие значения $MTV_{41\%}$ значимо связаны с наличием В-симптомов, экстранодального поражения, поражения трех и более лимфатических

коллекторов, а также неблагоприятным прогнозом по критериям GHSG ($p<0,05$), а также увеличивают вероятность возникновения рефрактерного течения в 4 раза, тогда как при использовании общепринятых факторов прогноза указанные значения не превышают 1,7.

Практические рекомендации

1. При классической лимфоме Ходжкина для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV и TLG) рекомендовано использовать автоматический метод.

2. После автоматического выделения патологических очагов для расчета MTV и TLG обязательна последующая визуальная оценка выделенных зон и, при необходимости, их ручная коррекция.

3. Для расчета MTV и TLG возможно применение одного из трех уровней отсечки фона – SUVmax≥2,5, 41% от SUVmax и SUVliver, однако оптимальным уровнем является 41% от SUVmax.

4. При классической лимфоме Ходжкина для определения прогноза заболевания целесообразно учитывать исходные значения объемных ПЭТ-биомаркеров: низкие значения ассоциируются с благоприятным прогнозом, высокие – с неблагоприятным.

5. Исходные значения MTV и TLG рассчитанные с уровнем отсечки фона SUVmax≥4,0, а также показатель Dmax для определения неблагоприятного прогноза кЛХ использовать нецелесообразно.

Библиографический список

1. Асланиди, И.П. Позитронно-эмиссионная томография: уточнение стадии болезни при злокачественных лимфомах / Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В. и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. - 2010. - Т. 3. - № 2. - С. 119-129.

2. Бойков, И.В. Определение стадии лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом по данным совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии / Бойков И.В., Труфанов Г.Е., Ипатов В.В. // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – No 6. – С. 100–109.

3. Важенин, А.В. Диагностика экстранодальных поражений при лимфомах с помощью совмещенной ПЭТ-КТ / Важенин А.В., Афанасьева Н.Г., Субботин А.С. // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – No 2. – С. 36–40.

4. Демина, Е.А. Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы EACOPP-14. / Демина Е.А., Леонтьева А.А., Тумян Г.С. и др. // Клиническая онкогематология. 2017;10(2):150–7.

5. Демина, Е.А. Лимфома Ходжкина: лечение больных неблагоприятной прогностической группы / Демина Е.А., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – No 2. – С. 82–89.

6. Демина, Е.А. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. Поддубной И.В., Савченко В.Г. 2018. С. 9–27.

7. Ипатов, В.В. Применение совмещенной позитронно-эмиссионной томографии в стадировании ходжкинских и неходжкинских лимфом / Ипатов В.В., Труфанов Г.Е., Бойков И.В. // Вестник Российской военно- медицинской академии. – 2009. – Т. 3. – No 27. – С. 65–71.

8. Каприн, А.Д., Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 – 252с.

9. Криволапов, А.Ю. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристики лимфомы Ходжкина / Криволапов А.Ю. // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8. – No 2. – С. 57-64.

10. Лепик, К.В., Эффективность и безопасность PD-1 ингибитора (ниволумаба) в лечении резистентной и рецидивирующей классической лимфомы Ходжкина: дис. канд. мед. наук 14.01.21/ Лепик К.В. – СПб., 2019. – 152 с.

11. Мухортова, О.В. Использование позитронно-эмиссионной томографии в онкогематологии / Мухортова О.В., Асланиди И.П., Деревянко Е.П., Екаева И.В., Катунина Т.А. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9. – No 1. – С. 92–94.

12. Мухортова, О.В. Применение позитронно-эмиссионной томографии для оценки поражения костного мозга у больных злокачественными лимфомами / Мухортова О.В., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Деревянко Е.П., Катунина Т.А., Поддубная И.В., Пивник А.В., Шавладзе З.Н., Строяковский Д.Л.// Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2010, № 2, 43-52.

13. Новик, А. А., Классификация злокачественных лимфом: (Рекомендации ВОЗ) / Новик А.А. // СПб.: Элби, 2000. - 123, [2] с.

14. Новицкий, А.В. Результаты применения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в стадировании больных злокачественными лимфомами / Новицкий А.В., Тыренко В.В., Бойков И.В. и др. // Онкология. – 2011. – Т. 12. – С. 598–609.

15. Поддубная, И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, 2018г. Под руководством проф. Поддубной И.В., проф. Савченко В.Г. 2018 г.

16. Соболева, В.Л. Позитронно-эмиссионная томография – современная диагностика лимфом (обзор литературы) / Соболева В.Л. // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Т. 15. – No 1. – С. 195–197.

17. Тютин, Л.А. Роль позитронной эмиссионной томографии с 18F-ФДГ в стадировании больных лимфомой Ходжкина / Тютин Л.А., Костеников Н.А., Ходжибекова М.М. и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – No 4. – С. 60–64.

18. Ходжибекова, М.М. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в ранней оценке химиотерапевтического лечения больных злокачественными лимфомами: сравнение визуальных и количественных критериев / Ходжибекова М.М., Станжевский А.А. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2016. – Т. 27. – No 4. – С. 103–109.

19. Ходжибекова, М.М., Значение совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в диагностике и мониторинге лечения больных лимфомами: дис. д-ра. мед. наук 14.01.13/ Ходжибекова М.М. – СПб., 2019. – 200 с.

20. Adams, H.J. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis / H.J. Adams,

T.C. Kwee, B. de Keizer et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2014. – Vol. 41. – No 3. – P. 565–574.,

21. Akhtari, M. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. Blood. / Akhtari M., Milgrom S., Pinnix C., Reddy J., Dong W., Smith G., et al. // Blood. 2018 Jan 4;131(1):84-94.

22. Albano, D. Prognostic role of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in elderly HL: a two-center experience in 123 patients. 20. / Albano D., Mazzoletti A., Spallino M., Muzi C., Zilioli V.R., Pagani C., et al. // Ann Hematol. 2020;99:1321–30.

23. Ansell, S.M. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. 21. / Ansell S.M., Armitage J.O. // Mayo Clin Proc. 2012;87(6):571–80.

24. Avril, N. GLUT1 expression in tissue and (18)F-FDG uptake. 22. / Avril N. // J Nucl Med 2004; 45: 930-932.

25. Barrington, S.F. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma / Barrington S.F., Qian W., Somer E.J. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2009. – Vol. 36. – No 2. – P. 252.

26. Barrington, S.F. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study / Barrington S.F., Kirkwood A.A., Franceschetto A., Fulha, M.J., Roberts T.H., Almquist H., Johnson P.W. // Blood. 2016;127(12), 1531–1538.

27. Barrington, S.F. Time to prepare for risk adaptation in lymphoma by standardising measurement of metabolic tumour burden. 26. / Barrington, S.F., Meignan M.A. // Journal of Nuclear Medicine, 2019 Aug;60(8):1096-1102.

28. Barrington, S.F. When should FDG-PET be used in the modern management of lymphoma? 23. / Barrington S.F., Mikhaeel N.G. // Br J Haematol. 2013;164(3):315–28.

29. Baues, C. Short review of potential synergies of immune checkpoint inhibition and radiotherapy with a focus on Hodgkin lymphoma: radio-immunotherapy opens new doors. / Baues, C., Trommer-Nestler M., Jablonska K., Bröckelmann P.J., Schlaak M., von Bergwelt-Baildon M., Engert A., Semrau R., Marnitz S., Theurich S. // Immunotherapy. 2017 Mar;9(5):423-433.

30. Biehl, K.J.18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? / Biehl, K.J., Kong F.M., Dehdashti F., et al. // J Nucl Med. 2006;47:1808–12.

31. Borchmann, P. Dose-Intensified Combined Modality Treatment with 2 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 2 Cycles of ABVD and Involved Field

Radiotherapy (IF-RT) Is Superior to 4 Cycles of ABVD and IFRT in Patients with Early Unfavourable Hodgkin Lymphoma (HL): An Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD14 Trial. // Borchmann P., Engert A., Pluetschow A. et al. // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).2008;112:367.

32. Bos, R. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. / Bos R., van Der Hoeven J.J. // J Clin Oncol 2002; 20: 379-387.

33. Brice, P. Classical Hodgkin lymphoma. / Brice P., de Kerviler E., Friedberg J.W. // Lancet. 2021 Oct 23;398(10310):1518-1527.

34. Brito, A. Validation of the Semiautomatic Quantification of 18F-Fluoride PET/CT Whole-Body Skeletal Tumor Burden. // Brito A., Mourato F., Santos A., Mosci C., Ramos C., Etchebehere E. // J Nucl Med Technol. 2018;46(4):378-383.

35. Burger, I.A. FDG-PET/CT of non-small cell lung carcinoma under neo-adjuvant chemotherapy: background based adaptive volume metrics outperform TLG and MTV in predicting histopathological response. / Burger I.A., Casanova R., Steiger S., et al. // J Nucl Med. 2016;57:849–54

36. Byun, B.H. Initial metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT can predict the outcome of Osteosarcoma of the extremities. / Byun B.H., Kong C-B, Park J, et al. // J Nucl Med. 2013;54:1725–32.

37. Camacho, M.R. Validation of a Multifocal Segmentation Method for Measuring Metabolic Tumor Volume in Hodgkin Lymphoma. / Camacho M.R., Etchebehere E., Tardelli N., Delamain M.T., Vercosa A.F.A., Takahashi M.E.S., Brunetto S.Q., Metze I.G.H.L., Souza C.A., Cerci J.J., Ramos C.D. // Ramos Journal of Nuclear Medicine Technology Mar 2020, 48 (1) 30-35.

38. Cheson, B.D. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano Classification / Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. // Journal of clinical oncology. – 2014. – Vol. 32. – No 27. – P. 3059–3068.

39. Cheson, B.D. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy / Cheson B.D. et al. // Blood. — 2016. — Vol. 128, No 21. — P. 2489–2496.

40. Cheson, B.D. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. / Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., Gascoyne R.D., Specht L., Horning S.J., Diehl V. // Journal of Clinical Oncology, 2007;25(5), 579–586.

41. Cheson, B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma. / Cheson B.D. // J Clin Oncol. 2011;29(14):1844–54.

42. Cheson, B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma / Cheson B.D. // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – No 14. – P. 1844–1854.

43. Choi, W. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict tumor progression and survival after salvage surgery for recurrent oral cavity squamous cell carcinoma. / Choi W., Oh J., Roh J., Kim J., Oh I., Choi S., et al. // Head Neck. 2019;41(6):1846-1853.

44. Cottereau, A.S. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. / Cottereau A.S., Versari A., Loft A., Casasnovas O., Bellei M., Ricci R., et al. // Blood. 2018; 131(13):1456–1463.

45. Diefenbach, C.S. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. / Diefenbach, C.S., Li H., Hong F., Gordon L.I., Fisher R.I., Bartlett N.L., et al. // British journal of haematology. 2015;171:530-8.

46. Driessen, J. The Impact of Semiautomatic Segmentation Methods on Metabolic Tumor Volume, Intensity, and Dissemination Radiomics in 18F-FDG PET Scans of Patients with Classical Hodgkin Lymphoma. / Driessen J., Zwezerijnen G.J.C., Schöder H., Drees E.E.E., Kersten M.J., Moskowitz A.J., Moskowitz C.H., Eertink J.J., Vet H.C.W., Hoekstra O.S., Zijlstra J.M., Boellaard R. // J Nucl Med. 2022 Sep;63(9):1424-1430.

47. Durmo, R. Prognostic value of lesion dissemination in doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine-treated, interimPET-negative classical Hodgkin Lymphoma patients: A radio-genomic study. / Durmo R., Donati B., Rebaud L., Cottereau A.S., Ruffini A., Nizzoli M.E., Ciavarella S., Vegliante M.C., Nioche C., Meignan M., Merli F., Versari A., Ciarrocchi A., Buvat I., Luminari S. // Hematol Oncol. 2022 Oct;40(4):645-657.

48. El-Galaly, T.C. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography staged treatmentnaive patients with Hodgkin lymphoma / T.C. El-Galalay, F. d'Amore, K.J. Mylam et al. // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – No 36. – P. 4508–4514.

49. Erdi, Y.E. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. / Erdi, Y.E., Mawlawi O, Larson SM, et al. // Cancer. 1997;80:2505–9.

50. Ferhanoglu, B. Treatment pathways and clinical outcomes in Hodgkin lymphoma outside Europe and North America: results from the international, multicenter, retrospective, B-HOLISTIC study. / Ferhanoglu, B., Kim T.M., Karduss A., Brittain D., Tumyan G., Al-Mansour M., Zerga M., Song Y., Rivas-Vera S., Kwong Y.L., Lim S.T., Yeh S.P., Abdillah A., Huang Z., Dalal M., Wan H., Hertzberg M. // Leuk Lymphoma. 2022 Dec;63(14):3317-3330.

51. Gallamini, A. Early interim 2-[18F]fluoro- 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in

advanced-stage Hodgkin´s lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. / Gallamini, A., Hutchings M, Rigacci L, et al. // J Clin Oncol. 2007;25:3746–52.

52. Gallamini, A. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with lymphoma: a fox hunt? Haematologica. / Gallamini, A., Kostakoglu L. // 2012;97(6):797–9.

53. Gallamini, A. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. / Gallamini, A.; Barrington, S. F.; Biggi, A.; et al. // Haematologica, 2014;99(6), 1107–1113.

54. Gallamini, A. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin´s disease. / Gallamini, A., Rigacci L, Merli F, et al. // Haematologica. 2006;91:475–81.

55. Graves, E.E. Image: an open-source tool for investigating PET in radiation oncology. / Graves, E.E., Quon A., Loo B.W., Jr. R.T. // Technol Cancer Res Treat 2007;6:111-121.

56. Guo, B. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. / Guo, B., Tan X., Ke Q., Cen H. // PLoS ONE 2019;14(1): e0210224.

57. Ha, C.S., Potential impact of consolidation radiation therapy for advanced Hodgkin lymphoma: a secondary analysis of SWOG S0816. // LeBlanc M., Schöder H., Pinnix C.C., Bartlett N.L., Evens A.M., Hsi E.D., Rimsza L., Knopp M.V., Zhang J., Leonard J.P., Kahl B.S., Li H., Smith S., Constine L.S., Friedberg J.W. / Leuk Lymphoma. 2020;61(10):2442-2447.

58. Hampson, F.A. Response assessment in lymphoma / Hampson F.A., Shaw A.S. // Clin. Radiol. – 2008. – Vol. 63. – No 2. – P. 125–135.

59. Han, E.J. FDG PET/CT response in diffuse large B-cell lymphoma / Han E.J., Hyun J., Cho S.G. // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – No 39. – P. 1–7.

60. Han, E.J. Prognostic value of early response assessment using 18F-FDG PET/CT in chemotherapy-treated patients with non-small-cell lung cancer. / Han, E.J., Yang Y.J., Park J.C., Park S.Y., Choi W.H., Kim S.H. // Nucl Med Commun. 2015;36:1187–94.

61. Harris, N.L. The WHO classification of hematological malignancies, report of the clinical advisory committee meeting. / Harris, N.L. Jafe E.S., Diebold J., et al. // Mod Pathol 2000; 13: 193–207.

62. Hasenclever, D. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. / Hasenclever D., Diehl V. // N Engl J Med. 1998 Nov 19;339(21):1506-14.

63. Hasenclever, D. qPET - a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma / D. Hasenclever, L. Kurch, C. Mauz-Körholz et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2014. – Vol. 41. – No 7. – P. 1301–1308.

64. Hatt, M. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. / Hatt, M., Cheze le Rest C, Descourt P, et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77:301–8.

65. Hatt, M. Reproducibility of 18F-FDG and 3′-deoxy-3′-18F-fluorothymidine PET tumor volume measurements. // Hatt, M., Cheze-Le Rest C., Aboagye E.O., et al. // J Nucl Med. 2010;51:1368–76.

66. Herraez, I. Total Lesion Glycolysis Improves Tumor Burden Evaluation and Risk Assessment at Diagnosis in Hodgkin Lymphoma. / Herraez I., Bent L., Daumal J., Repetto A., Del Campo R., Perez S., Ramos R., Ibarra J., Mestre F., Bargay J. et al. // J. Clin. Med. 2021, 10, 4396.

67. Howlader, N. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2016. / Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., et al. // https://seer.cancer.gov/csr/1975_ 2016/. Accessed April 9, 2020.

68. Huang, E. Improved stability and performance of 18F-FDG PET automated tumor segmentation using multi-level maximization of inter-class variance method. / Huang E., Solaiyappan M., Cho S. // J Nucl Med. 2015;56:452

69. Hutchings, M. FDG-PET response-adapted therapy: is 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography a safe predictor for a change of therapy? / Hutchings M. // Hematol Oncol Clin North Am. 2014;28(1):87–103.

70. Hyun, S.H. Volume-based parameters of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. / Hyun S.H., Choi J.Y., Kim K., et al. // Ann Surg. 2013;257:364–70.

71. Im, H.J. Multi-level Otsu method to define metabolic tumor volume in positron emission tomography. / Im H.J., Solaiyappan M., Lee I., Bradshaw T., Daw N.C., Navid F., et al. // Am J Nucl Med Mol Imaging.2018;8:373–386.

72. Im, H.J. Prediction of tumour necrosis fractions using metabolic and volumetric 18F-FDG PET/CT indices, after one course and at the completion of neoadjuvant chemotherapy, in children and young adults with osteosarcoma. / Im H.J., Kim TS, Park SY, et al. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:39–49.

73. Im, H.J. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. / Im H.J., Pak K, Cheon GJ, et al. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:241–51.

74. Im, H.J. Usefulness of combined metabolic-volumetric indices of (18)F-FDG PET/CT for the early prediction of neoadjuvant chemotherapy outcomes in breast

cancer. / Im H.J., Kim Y.K., Kim Y.I., Lee J.J., Lee W.W., Kim S.E. // Nucl Med Mol Imaging. 2013;47:36–43.

75. Im, H.J., Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho S. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? / Im H.J., Bradshaw T., Solaiyappan M., Cho S. // Nucl Med Mol Imaging. 2017;52(1):5-15.

76. Kanoun, S. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F]FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma. / Kanoun S., Tal I., Berriolo-Riedinger A., Rossi C., Riedinger J.M., Vrigneaud J.M. et al. // PLoS One. 2015; 10(10):e0140830.

77. Khan, A.B. PET-CT staging of LBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement / Khan A.B., Barrington S.F., Mikhaeel N.G. et al. // Blood. – 2013. – Vol. 122. – No 1. – P. 61–67.

78. Klang, E. Pitfalls in diagnosing colon cancer on abdominal CT / Klang E., Eifer M., Kopylov U. et al. // Clinical radiology. – 2017. – Vol. 72. – No 10. – P. 858–863.

79. Kobe, C. 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. / Kobe C., Dietlein M, Franklin J, et al. // Blood. 2008;112:3989–94.

80. Kostakoglu, L. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. / Kostakoglu L., Chauvie S. // Semin Nucl Med. 2018;48 (1):50-66.

81. Kubota, K. Accuracy of multidetector-row computed tomography in the preoperative diagnosis of lymph node metastasis in patients with gastric cancer / Kubota K., Suzuki A., Shiozaki H. et al. // Gastrointestinal tumors. – 2016. – Vol. 3. – No 3-4. – P. 163–170.

82. Lister, T.A. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. / Lister T.A., Crowther D, Sutcliffe SB et al. // J Clin Oncol 1989; 7(11): 1630-1636.

83. Magagnoli M. Dimension of residual CT scan mass in Hodgkin’s lymphoma (HL) is a negative prognostic factor in patients with PET negative after chemo+/– radiotherapy. / Magagnoli M., Marzo K., Balzarotti M., et al. // Blood. 2011;118: Abstract 93.

84. Major, A. Evaluating Novel PET-CT Functional Parameters TLG and TMTV in Differentiating Low-grade Versus Grade 3A Follicular Lymphoma. / Major A., Hammes A., Schmidt M.Q., Morgan R., Abbott D., Kamdar M. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Jan;20(1):39-46.

85. Martín-Saladich, Q. Comparison of different automatic methods for the delineation of the total metabolic tumor volume in I–II stage Hodgkin Lymphoma. /

Martín-Saladich Q., Reynés-Llompart G., Sabaté-Llobera A., Palomar-Muñoz A., Domingo-Domènech E., Cortés-Romera M. // Sci Rep. 2020;10(1).

86. Matasar, M.J. Overview of lymphoma diagnosis and management / Matasar M.J., Zelenetz A.D. // Radiol. Clin. North. Am. – 2008. – Vol. 46. – No 2. – P. 175–198.

87. Meignan, M. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. / Meignan M., Sasanelli M., Casasnovas R.O., Luminari S., Fioroni F., Coriani C. et al. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41(6):1113–22.

88. Mettler, J. Metabolic tumour volume for response prediction in advanced-stage Hodgkin lymphoma. / Mettler J., Muller H., Voltin C.A., et al. // J Nucl Med. 2018;2:207–11.

89. Mhlanga, J. Quantitative PET/CT in clinical practice: assessing the agreement of PET tumor indices using different clinical reading platforms. / Mhlanga J., Chirindel A., Lodge M., Wahl R., Subramaniam R. // Nucl Med Commun.2018;39(2):154-160.

90. Milgrom, S.A. Chemotherapy response assessment by FDG-PET-CT in early-stage classical Hodgkin lymphoma: moving beyond the five-point Deauville score. / Milgrom S.A., Dong W, Akhtari M, et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97(2):333–8.

91. Mittal, B.R. Can fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography avoid negative iliac crest biopsies in evaluation of marrow involvement by lymphoma at time of initial staging? / Mittal B.R., Manohar K., Malhotra P. et al. // Leuk. Lymphoma. – 2011. – Vol. 52. – No 11. – P. 2111–2116.

92. Moskowitz, A. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. / Moskowitz A., Schöder H., Gavane S., Thoren K., Fleisher M., Yahalom J., et al. // Blood. 2017;130(20):2196-2203.

93. Moskowitz, C.H. Risk-adapted dose-dense immunochemotherapy determined by interim FDG PET in Advanced-stage diffuse large B-Cell lymphoma / Moskowitz C.H., Schöder H., Teruya-Feldstein J. et al. // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – No 11. – P. 1896–1903.

94. Nestle, U. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET–positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non–small cell lung cancer. / Nestle U., Kremp S, Schaefer-Schuler A, et al. // J Nucl Med. 2005;46:1342–8.

95. Paes, F.M. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease / Paes F.M., Kalkanis D.G., Sideras P.A. et al. // RadioGraphics. – 2010. – Vol. 30. – No 1. – P. 269–291.

96. Pak, K., Cheon GJ, Nam HY, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. / Pak K., Cheon G.J., Nam HY, et al. // J Nucl Med. 2014;55:884–90.

97. Paulino, A.C. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? / Paulino, A.C., Johnstone PA. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59: 4–5.

98. Prochazka, V. Positron emission tomography-based assessment of metabolic tumor volume predicts survival after autologous hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma. / Prochazka, V., Gawande R.S., Cayci Z., et al. // Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(1):64–70.

99. Raanani, P. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? / Raanani P., Shasha Y., Perry C. et al. // Ann Oncol 2005;17:117–122

100. Richardson, S.E. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era / Richardson S.E., Sudak J., Warbey V. et al. // Leuk. Lymphoma. – 2012. – Vol. 53. – No 3. – P. 381–385.

101. Richardson, S.E. The Management of Classical Hodgkin’s Lymphoma: Past, Present, and Future / Richardson S.E., McNamara C. // Advances in Hematology. 2011.

102. Rossi, C. Interim 18F-FDG PET SUVmax reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients / Rossi C., Kanoun S., Berriolo-Riedinger A. et al. // J. Nucl. Med. – 2014. – Vol. 55. – No 4. – P. 569–573.

103. Russell, J. Advanced Hodgkin lymphoma in the East of England: a 10-year comparative analysis of outcomes for real-world patients treated with ABVD or escalated-BEACOPP, aged less than 60 years, compared with 5-year extended follow-up from the RATHL trial. /Collins A., Fowler A., Karanth M., Saha C., Docherty S., Padayatty J., Maw K., Lentell I., Cooke L., Hodson A., Shah N., Sadullah S., Grigoropoulos N., Qian W., Kirkwood A.A., Uttenthal B.J., Johnson P., Follows G.A. // Ann Hematol. 2021 Apr;100(4):1049-1058.

104. Sadia, R. Diagnostic accuracy of computed tomography (CT) in patients with neck and mediastinal lymphoma and correlate with gold standard histopathology results / Sadia R., Jaideep D., Junaid I. et al. // APMC. – 2016. – Vol. 10. – No 4. – P. 237–241.

105. Salavati, A., Duan F, Snyder BS, Wei B, Houshmand S, Khiewvan B, et al. Optimal FDG PET/CT volumetric parameters for risk stratification in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: results from the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial. / Salavati A., Duan F., Snyder B.S., Wei B., Houshmand S., Khiewvan B., et al. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44: 1969–1983.

106. Schulz, H. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). / Schulz H., Rehwald U., Morschhauser F., et al. // Blood. 2008;111:109-111.

107. Scott, A.M. Positron emission tomography changes management, improves prognostic stratification and is superior to gallium scintigraphy in patients with low-grade lymphoma: results of a multicentre prospective study / Scott A.M., Gunawardana D.H., Wong J. et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2009. – Vol. 36. – No 3. – P. 347–353.

108. Shahhosseini, S. PET radiopharmaceuticals / Shahhosseini S. // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2011. – Vol. 10. – No 1. – P. 1–2.

109. Shenoy, P. Surveillance computed tomography scans for patients with lymphoma: is the risk worth the benefits? / Shenoy P., Sinha R., Tumeh J.W. et al. // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. – 2010. – Vol. 10. – No 4. – P. 270–277.

110. Song, M.K., Chung JS, Lee JJ, et al. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma. / Song M.K., Chung J.S., Lee J.J., et al. // Cancer Sci. 2013;104(12):1656–61.

111. Swerdlow, S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. // T.J. 2017. 585 p.

112. Tamandl, D. Diagnostic Algorithm That Combines Quantitative 18F-FDG PET Parameters and Contrast-Enhanced CT Improves Posttherapeutic Locoregional Restaging and Prognostication of Survival in Patients with Esophageal Cancer. 109. / Tamandl D., Fueger B., Haug A., Schmid R., Stift J., Schoppmann S. A. et al. // Clin Nucl Med. 2019;44(1): e13-e21.

113. Thompson, C.J. Instrumentation. In: Wahl R.L., Buchanan J.W., et al. Principles and Practice of Positron Emission Tomography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:48-64.

114. Townsend, W. Hodgkin's lymphoma in adults / Townsend W., Linch D. // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – No 9844. – P. 836–847.

115. Tutino, F. Baseline metabolic tumor volume calculation using different SUV thresholding methods in Hodgkin Lymphoma patients: interobserver agreement and reproducibility across software platforms. / Tutino F., Puccini G., Linguanti F., et al. // Nuc Med Com. 2021;42(3):284–91.

116. Van Heek, L. Predictive value of baseline metabolic tumor volume in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma - Data from the prospective, multicenter phase III HD16 trial. / van Heek L., Stuka C., Kaul H., Müller H., Mettler J., Hitz F.,

Baues C., Fuchs M., Borchmann P., Engert A., Dietlein M., Voltin C.A., Kobe C. // BMC Cancer. 2022 Jun 18;22(1):672.

117. Voltin, C.A. Early Response to First-Line Anti-PD-1 Treatment in Hodgkin Lymphoma: A PET-Based Analysis from the Prospective, Randomized Phase II NIVAHL Trial. / Voltin, C.A., Mettler J., van Heek L., Goergen H., Müller H., Baues C., Keller U., Meissner J., Trautmann-Grill K., Kerkhoff A., Fuchs M., Sasse S., von Tresckow B., Dietlein M., Borchmann P., Engert A., Kobe C., Bröckelmann P.J. // Clin Cancer Res. 2021 Jan 15;27(2):402-407.

118. Voltin, C.A. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. / Voltin, C.A., Goergen H., Baues C., Fuchs M., Mettler J., Kreissl S., Oertl J., Klaeser B., Moccia A., Drzezga A., Engert A., Borchmann P., Dietlein M., Kobe C. // Ann Oncol. 2018 Sep 1;29(9):1926-1931.

119. Wadsak, W. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT / Wadsak W., Mitterhauser M. // European Journal of Radiology. – 2010. – Vol. 73. – No 3. – P. 461–469.

120. Wang, X. Prognostic value of metabolic variables of [18F] FDG PET/CT in surgically resected stage I lung adenocarcinoma. / Wang X., Zhao Y., Liu Y., Yang Y., Wu N. // Medicine (Baltimore). 2017;96(35).

121. Weihrauch, M.R. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin´s disease. / Weihrauch, M.R., Re D, Bischoff S, et al. // Ann Hematol. 2002;81:20–5.

122. Xie, M. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. / Xie M., Zhai W., Cheng S., Zhang H., Xie Y., He W. // Hematology. 2015;21(2):99-105.

123. Yang, D.H. Prognostic significance of interim (18)F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma / Yang D.H., Min J.J., Song H.C. et al. // Eur. J. Cancer. – 2011. – Vol. 47. – No 9. – P. 1312–1318.

124. Zinzani, P.L. PET in T-cell lymphoma / Zinzani P.L. // Current Hematologic Malignancy Reports. – 2011. – Vol. 6. – No. 4. – P. 241–244.