

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОБЩЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОБЪЕМА ОПУХОЛИ (MTV) И ОБЩЕГО УРОВНЯ ГЛИКОЛИЗА (TLG) ПРИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АВТОМАТИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ОЧАГОВ

Метелкина М.В.¹, Мухортова О.В.¹, Асланиди И.П.¹, Пурсанова Д.М.¹, Манукова В.А.¹, Шурупова И.В.¹, Трифонова Т.А.¹, Саржевский В.О.², Шорохов Н.С.², Шпирко В.О.³

1 - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ. г. Москва, Россия.

2 - ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. г. Москва, Россия.

3 - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. г. Москва, Россия.

Цель исследования. Изучить прогностическое значение исходных объемных ПЭТ-биомаркеров – общего метаболического объема опухоли (MTV) и общего уровня гликолиза (TLG) – у больных классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) при использовании автоматического метода выделения патологических очагов.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы ПЭТ/КТ исследования 45 пациентов с впервые выявленной кЛХ. При среднем периоде наблюдения 14 месяцев от исходного ПЭТ/КТ исследования у 36 (80%) пациентов сохранялась ремиссия, у 2 (4%) пациентов было диагностировано рефрактерное течение, у 7 (16%) – рецидив, случаев смерти выявлено не было.

Показатели MTV и TLG рассчитывались автоматическим методом, с использованием для каждого трех пороговых значений отсечки фона: двух абсолютных – $SUV_{max} \geq 2,5$ и $SUV_{max} \geq 4,0$ и одного относительного – 41% от SUV_{max} .

Результаты. В отдельно проанализированных подгруппах больных с ремиссией заболевания (n=36) и рефрактерным течением или рецидивом (n=9) статистически значимых различий между значениями показателей MTV и TLG получено не было (p>0,05).

При однофакторном анализе параметр MTV с использованием порогового значения отсечки фона 41% от SUV_{max} коррелировал с выживаемостью без прогрессирования. При использовании абсолютных значений отсечки фона MTV и TLG, а также TLG при 41% от SUV_{max} – не показали значимую связь с вероятностью возникновения рецидива.

Выводы. Первоначальный опыт свидетельствует, что у больных кЛХ исходный показатель MTV, рассчитанный с использованием значения отсечки фона 41% от SUV_{max} , коррелирует с выживаемостью без прогрессирования. При использовании абсолютных значений отсечки фона данной корреляции выявлено не было.

В течение указанного периода наблюдения в подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным течением или рецидивом исходные значения MTV и TLG статистически значимо не различались.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, 18F-фтордезоксиглюкоза, классическая лимфома Ходжкина, кЛХ, тотальный метаболический объем опухоли, общий уровень гликолиза, MTV, TLG.

Контактный автор: Метелкина М.В., e-mail: metelkina.masha@yandex.ru

Для цитирования: Метелкина М.В., Мухортова О.В., Асланиди И.П., Пурсанова Д.М., Манукова В.А., Шурупова И.В., Трифонова Т.А., Саржевский В.О., Шорохов Н.С., Шпирко В.О. Прогностическое значение общего метаболического объема опухоли (MTV) и общего уровня гликолиза (TLG) при классической лимфоме ходжкина с использованием автоматического метода выделения патологических очагов. REJR 2022; 12(4):106-117. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-4-106-117.

Статья получена: 24.11.22

Статья принята: 02.12.22

PROGNOSTIC VALUE OF TOTAL METABOLIC TUMOR VOLUME (MTV) AND TOTAL LESION GLYCOLYSIS (TLG) IN CLASSIC HODGKIN'S LYMPHOMA USING AN AUTOMATIC METHOD FOR PATHOLOGICAL FOCI SEGMENTATION

Metelkina M.V.¹, Mukhortova O.V.¹, Aslanidis I.P.¹, Pursanova D.M.¹, Manukova V.A.¹, Shurupova I.V.¹, Trifonova T.A.¹, Sarzhevskiy V.O.², Shorokhov N.S.², Shpirko V.O.³

1A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery.

2 N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center.

3 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Moscow, Russia.

Purpose. To study the prognostic value of the initial volumetric PET-biomarkers – the total metabolic tumor volume (MTV) and the total lesion glycolysis (TLG) – in classic Hodgkin's lymphoma (cHL) patients using an automatic method for pathological foci segmentation.

Material and methods. This retrospective study included 45 cHL patients with different stages who underwent staging with 18F-FDG PET/CT. Over an average follow-up period of 14 months from the baseline PET/CT, 36 patients remained in remission, 2 patients had refractory course, 7 relapsed.

The examinations were processed with automatic (multi-foci segmentation – MFS) method to obtain MTV and TLG using two fixed absolute thresholds ($SUV_{max} \geq 2,5$ and $SUV_{max} \geq 4,0$) and one relative threshold (41% of SUV_{max}).

Results. In subgroups with disease remission ($n=36$) and refractory course or relapse ($n=9$), there were no detected statistically significant differences between the mean of MTV and TLG ($p>0,05$).

In the univariate analysis, MTV parameter using a threshold of 41% of SUV_{max} correlated with progression-free survival. MTV and TLG with absolute thresholds didn't show a significant correlation with the likelihood of relapse, as well as TLG at 41% of SUV_{max} .

Conclusion. The initial experience shows that in cHL patients, the correlation between baseline MTV parameter calculated with threshold of 41 % of SUV_{max} and progression-free survival was detected. Calculation of MTV with absolute thresholds did not reveal such a correlation.

At designed follow-up period, there were no statistically significant differences in baseline values of MTV and TLG between patient subgroups in remission and refractory course or relapse.

Keywords: PET/CT, 18F-fluorodeoxyglucose, Hodgkin's lymphoma, cHL, metabolic tumor volume, total lesion glycolysis, MTV, TLG.

Corresponding author: Metelkina M.V., e-mail: metelkina.masha@yandex.ru

For citation: Metelkina M.V., Mukhortova O.V., Aslanidis I.P., Pursanova D.M., Manukova V.A., Shurupova I.V., Trifonova T.A., Sarzhevskiy V.O., Shorokhov N.S., Shpirko V.O. Prognostic value of total metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) in classic hodgkin's lymphoma using an automatic method for pathological foci segmentation. REJR 2022; 12(4):106-116. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-4-106-116.

Received: 24.11.22

Accepted: 02.12.22

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – одно из наиболее курабельных заболеваний среди группы лимфоидных неоплазий и злокачественных опухолей в целом, и составляет 1% всех злокачественных новообразований и около 30% всех лимфом. Внедрение в клиническую практику современной гибридной методики ПЭТ/КТ позволило существенно повысить точность оценки распространенности опухолевого процесса при ЛХ.

Результаты ранних исследований показали высокую информативность и точность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в оценке распространенности ЛХ, особенно при поражении ниже диафрагмы и вовлечении в процесс костного мозга. Несмотря на высокие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при ЛХ, у 10-20% пациентов возникают рецидивы и резистентные формы заболевания, таким образом, проблема выяв-

ления пациентов наиболее высокого риска сохраняет свою актуальность.

В настоящее время, в дополнение к визуальной и полуколичественной оценке результатов ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ с использованием шкалы Deauville, изучается возможность применения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров для определения прогноза заболевания. При классической ЛХ (кЛХ) анализируются два основных объемных ПЭТ-биомаркера: общий метаболический объем опухоли (MTV, TMTV) – сумма метаболических объемов всех опухолевых очагов, определяемых при ПЭТ/КТ, характеризует опухолевую нагрузку; общий уровень гликолиза (TLG) – произведение MTV и SUVmean в общем объеме опухоли, характеризует агрессивность опухоли.

Несколько исследований продемонстрировали высокую прогностическую ценность MTV и TLG у больных кЛХ [1 - 5]. Од-

Таблица №1. Исходная характеристика группы (n=45).

	Пациенты (%)	Средние значения
Возраст		32 года (14-57)
Период наблюдения		18 месяцев (3-57)
Мужской пол	21 (47%)	
Женский пол	24 (53%)	
В-симптомы	14 (31%)	
Bulky disease	12 (27%)	
Стадии по Ann Arbor		
II	26 (57%)	
III	9 (20%)	
IV	10 (23%)	
Прогностическая группа по критериям GHSG		
Ранняя стадия с благоприятным прогнозом	16 (35%)	
Ранняя стадия с неблагоприятным прогнозом	8 (18%)	
Распространенная стадия	21 (47%)	
Гистологический вариант кЛХ		
Нодулярный склероз (I и II типа)	41 (91%)	
Смешанно-клеточный вариант	3 (7%)	
Лимфоидное преобладание	1 (2%)	

нако методики их вычисления не стандартизированы, а оптимальные пороговые прогностические значения данных показателей не определены. В опубликованной литературе используются различные программы для расчета MTV и TLG, а также критерии для оконтуривания патологических очагов, что затрудняет возможность применения данных показателей в клинической практике [6, 7].

Цель исследования.

Ретроспективная оценка прогностического значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV и TLG) и определение их пороговых значений при кЛХ.

Материалы и методы.

Ретроспективно были проанализированы результаты исследований ПЭТ/КТ, выполненных 45 пациентам с ранними (n=24) и

распространенными (n=21) стадиями впервые выявленной кЛХ.

В анализируемую группу (n=45) вошли 24 женщины и 21 мужчина; средний возраст составил 32 года (14-57лет); 26 пациентов (57%) со II стадией кЛХ, 9 (20%) с III и 10 (23%) с IV стадией. У всех пациентов диагноз был верифицирован гистологически. В-симптомы и массивное поражение средостения (bulky disease) были диагностированы у 14 и 12 пациентов соответственно (табл. №1).

Всем пациентам лечение проводилось в соответствии с прогностической группой кЛХ: ранние стадии, благоприятный прогноз; ранние стадии, неблагоприятный прогноз; распространенные стадии. Пациентам с ранними стадиями и благоприятным прогно-

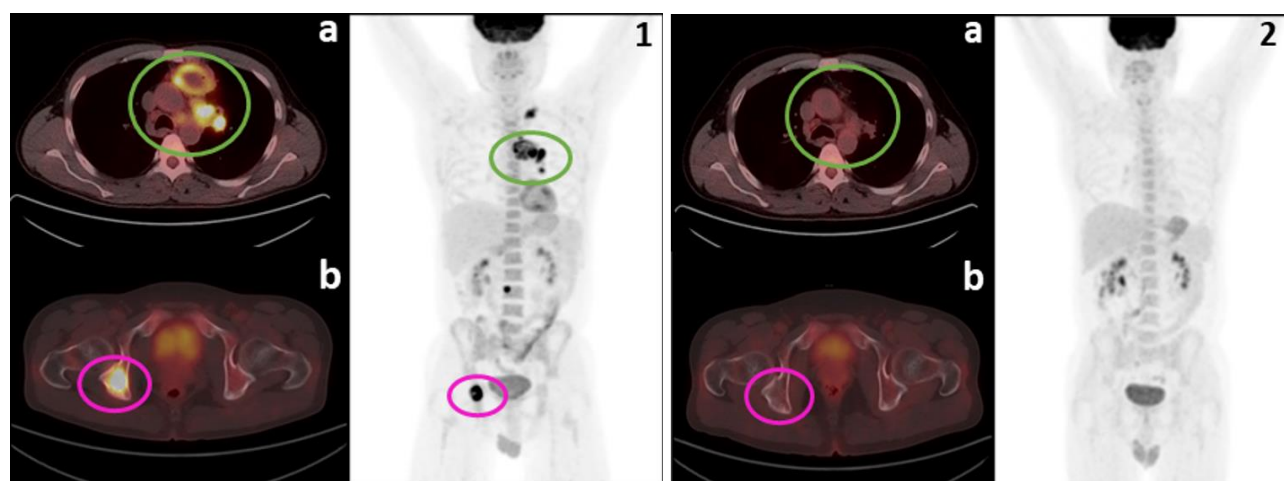


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Пример полного метаболического ответа (ремиссия заболевания).

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

Пациент М., 42 года, кЛХ, NS, IVB ст.

1. На этапе определения стадии (поражение надключичных и медиастинальных лимфоузлов, L3 позвонка и правой седалищной кости); на аксиальных срезах представлено поражение медиастинальных лимфоузлов (а) и очаг в правой седалищной кости (b).

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 (b).

Fig. 1. An example of a complete metabolic response (remission).

PET/CT images: in the axial projection - fusion and maximum intensity projection (MIP).

Patient M., 42 years old, cHL, NS, IVB st.

1. At the stage of staging (lesion of supraclavicular and mediastinal lymph nodes, L3 vertebra and right ischium); axial sections show damage to the mediastinal lymph nodes (a) and a lesion in the right ischium (b).

2. After completion of first-line therapy – a complete metabolic response (Deauville score 1); on axial sections – the levels of the initial lesion of the mediastinal lymph nodes (a) and the right ischium (b).

зом выполнялась терапия по программе ABVD. Большинству больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом, а также пациентам с распространенными стадиями лечение выполнялось с использованием интенсивных режимов (BEACOPPesc, BEACOPP-14, EACOPP-14, EACODD-14). Средний период наблюдения в общей группе (n=45) составил 14 месяцев (3-57) от исходного ПЭТ/КТ исследования.

Всем пациентам лечение проводилось в соответствии со стадией заболевания. Средний период наблюдения в анализируемой группе составил 14 месяцев (3-57) от исходного ПЭТ/КТ исследования.

В течение указанного периода у 36 (80%) пациентов сохранялась ремиссия заболевания (рис. 1), у 2 (4%) пациентов диагностировано рефрактерное течение (рис. 2), у 7 (16%) – рецидив (рис. 3), случаев смерти выявлено не было.

Всем больным ПЭТ/КТ исследование выполнялось по стандартному протоколу, до начала лечения на этапе определения стадии и после завершения терапии первой линии.

Подготовка к исследованию включала сутки безуглеводной диеты и не менее 6 часов голодания. Исследования проводились на совмещенном ПЭТ/КТ-томографе (Biograph-64, Siemens), после гидратации (пероральный прием 1-1,5 литров воды), через 90 минут после внутривенного введения 175-200 МБк 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) в режиме обследования «всего тела» (от уровня глазниц до верхней трети бедра включительно). Последовательно выполнялись рентгеновская компьютерная томография (КТ) и ПЭТ-сканирование. КТ-сканирование проводилось в низкодозном режиме (120 kV и 70-120 mA); ПЭТ-сканирование выполнялось в каудокраниальном направлении, по 3 минуты на каждое положение стола сканера. Рекон-

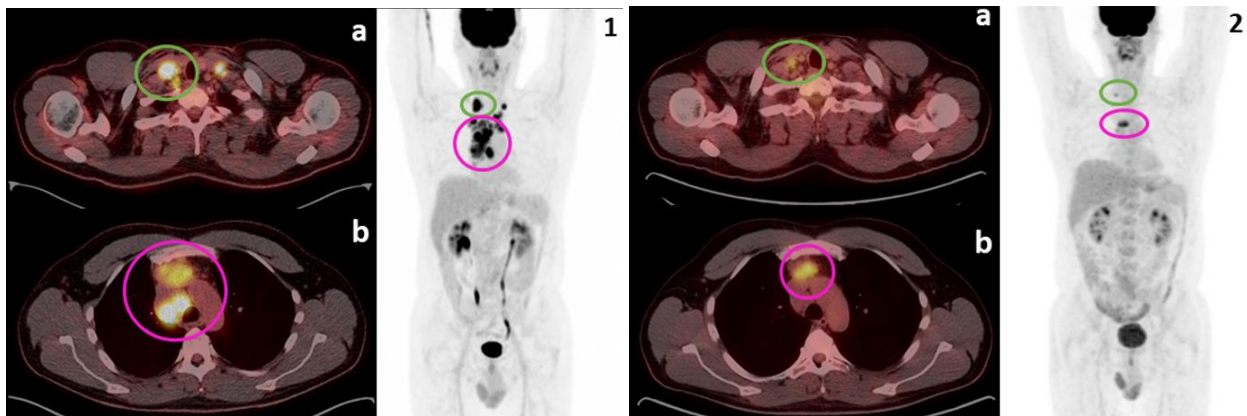


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Пример частичного метаболического ответа (рефрактерное течение заболевания).

ПЭТ/КТ изображения: в аксиальной проекции – совмещенные и MIP.

Пациент Х., 38 лет, кЛХ, NS, IIA ст.

1. На этапе определения стадии (поражение надключичных и медиастинальных лимфоузлов); на аксиальных срезах представлено поражение надключичных (a) и медиастинальных (b) лимфоузлов.
2. После завершения терапии первой линии – частичный метаболический ответ терапии (5 баллов по шкале Deauville); на аксиальных срезах – специфическая ткань резидуальной активности в надключичном (a) и ретростернальном (b) лимфоузлах.

Fig. 2. An example of a partial metabolic response (refractory course of disease).

PET/CT images: in the axial projection - fusion and MIP.

Patient H., 38 years old, cLH, NS, IIA st.

1. At the stage of determining the stage (damage to the supraclavicular and mediastinal lymph nodes); axial sections show lesions of the supraclavicular (a) and mediastinal (b) lymph nodes.
2. After completion of first-line therapy – a partial metabolic response to therapy (Deauville score 5); on axial sections – specific tissue of residual activity in the supraclavicular (a) and retrosternal (b) lymph nodes.

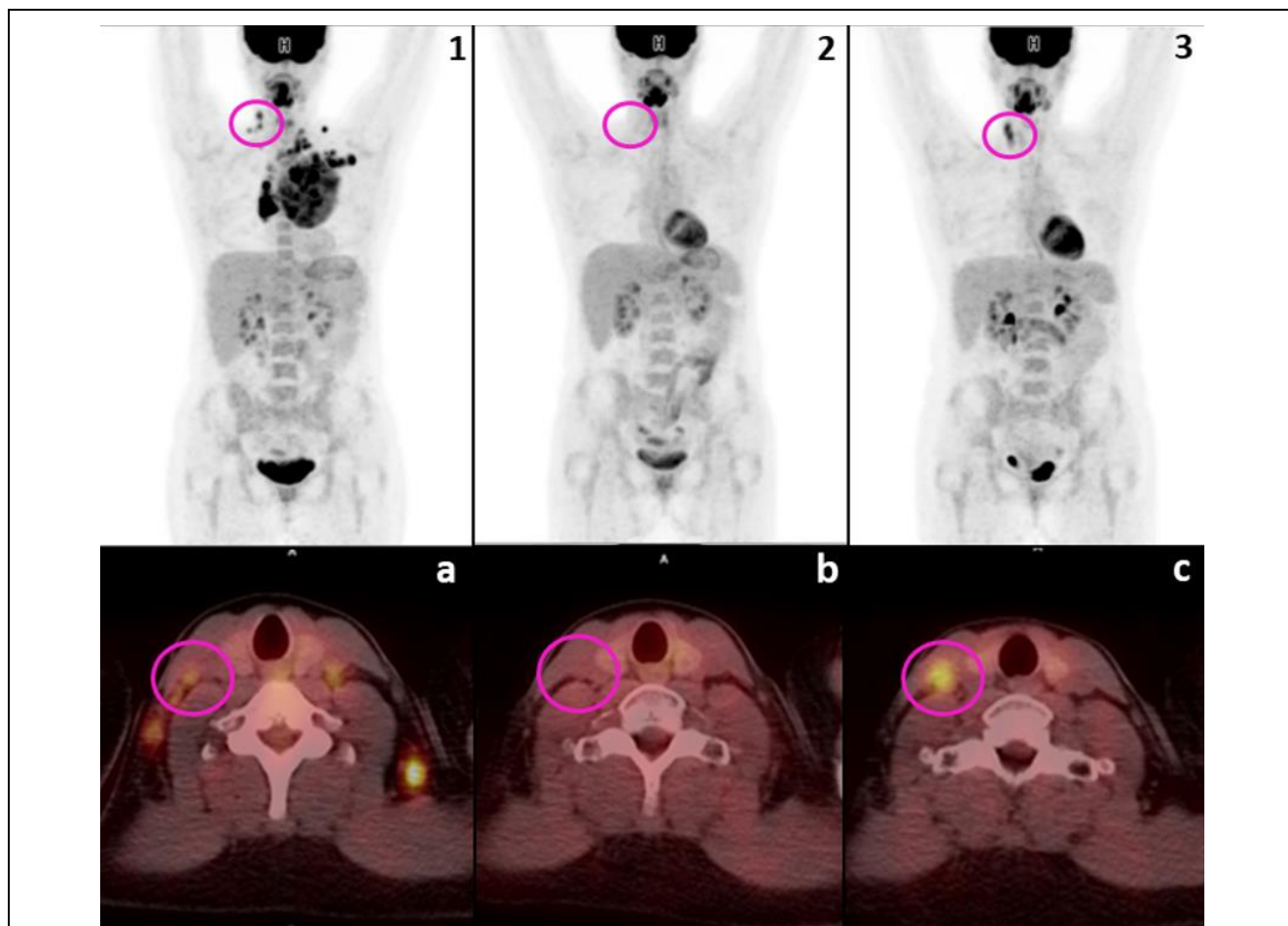


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. Пример рецидива кЛХ.

ПЭТ/КТ изображения: в аксиальной проекции – совмещенные и MIP.

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

1. На этапе определения стадии (поражение шейных и медиастинальных лимфоузлов); на аксиальном срезе представлено поражение правых шейных лимфоузлов (a).
2. После завершения терапии первой линии – полный метаболический ответ (2 балла по шкале Deauville); на аксиальном срезе – уровень исходного поражения правых шейных лимфоузлов (b).
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) (c).

Fig. 3. An example of cHL recurrence.

PET/CT images: in the axial projection – fusion and MIP.

Patient K., 35 years old, cHL, NS, stage IIA, bulky disease.

1. At the stage of determining the stage (damage to the cervical and mediastinal lymph nodes); the axial section shows the lesion of the right cervical lymph nodes (a).
2. After completion of first-line therapy – a complete metabolic response (Deauville score 2); on the axial section, the level of the initial lesion of the right cervical lymph nodes (b).
3. Late relapse 18 months after completion of first-line therapy; on the axial section, the appearance of active specific tissue in the right cervical lymph nodes (Deauville score 5) (c).

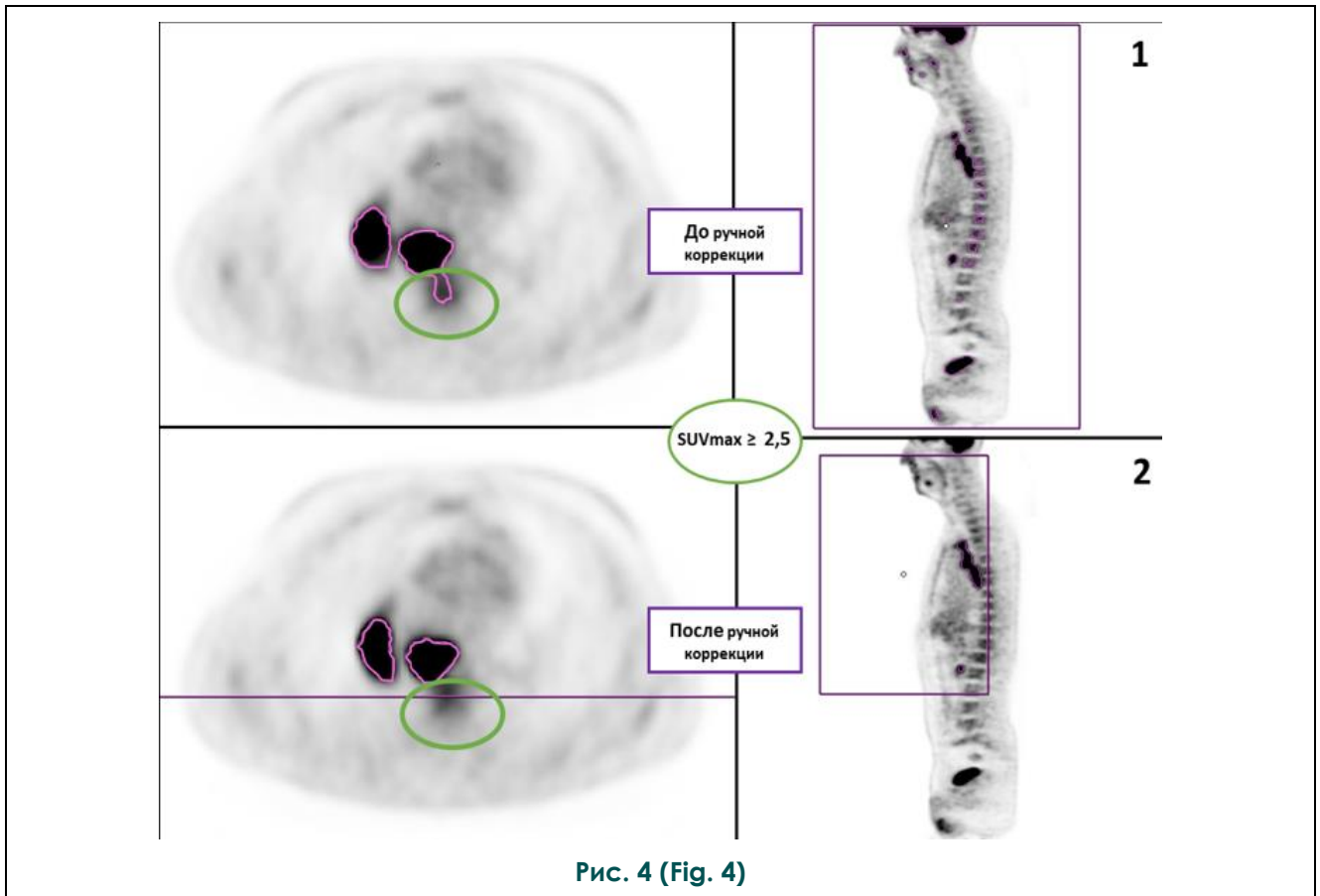


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Пример выделения очагов автоматическим методом.

ПЭТ изображения в аксиальной и сагиттальной проекциях.

Пример автоматического расчета MTV и TLG с пороговым значением отсечки фона $SUV_{max} \geq 2,5$, у пациента с кЛХ, IIIБ ст., NS, с поражением шейных, надключичных, медиастинальных, внутрибрюшинных, забрюшинных лимфоузлов, селезенки.

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

Зеленым 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 обсчета зону физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге позвоночника).

Fig. 4. An example of the automatic method for pathological foci segmentation.

PET images in axial and sagittal projection.

An example of automatic calculation of MTV and TLG with a threshold $SUV_{max} \geq 2,5$ in a patient with IIIБ stage Hodgkin's lymphoma, NS, with lesions of the cervical, supraclavicular, mediastinal, intraperitoneal, retroperitoneal lymph nodes, spleen.

1. Before manual correction of the segmentation of pathological foci.
2. After manual correction of the segmentation of pathological foci and exclusion of areas with physiological accumulation of the radiopharmaceutical (in the oropharynx, bone marrow of the spine, kidneys).

The green circle indicates the zone with physiological accumulation of the radiopharmaceutical in the bone marrow of the spine, before (1) and after (2) manual correction (by narrowing the rectangular frame, which includes foci of pathological hypermetabolism, which made it possible to exclude from the calculation the zone of physiological accumulation of ^{18}F -FDG in the bone marrow of the spine).

струкция ПЭТ-данных осуществлялась по итерационному алгоритму OSEM (2 итерации и 14 подмножеств).

Обработка результатов ПЭТ/КТ исследований проводилась с применением программного обеспечения syngo.via (Siemens). Показатели MTV и TLG рассчитывались автоматическим методом мультифокальной сегментации, с использованием трех пороговых значений отсечки фона: двух абсолютных – SUVmax (максимальный стандартизованный уровень накопления РФП) $\geq 2,5$ и SUVmax $\geq 4,0$ и одного относительного – 41% от SUVmax в патологическом очаге.

Костный мозг и селезенка считались вовлеченным в патологический процесс и соответственно включались в расчет MTV и TLG в том случае, если определялось их очаговое поражение или диффузное интенсивное накопление 18F-ФДГ в паренхиме селезенки, превышающее на 150% фоновое накопление в паренхиме печени.

Следует отметить, что при использовании автоматического метода для расчета MTV и TLG, часть патологических очагов небольших размеров и с интенсивностью накопления препарата ниже пороговых значений, оставались не включенными в под-

Таблица №2. Средние значения показателей MTV и TLG в подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным течением или рецидивом с использованием для каждого трех пороговых значений отсечки фона: SUVmax $\geq 2,5$, SUVmax $\geq 4,0$ и 41% от SUVmax.

Подгруппы больных	SUVmax $\geq 2,5$		SUVmax $\geq 4,0$		41% от SUVmax	
	MTV	TLG	MTV	TLG	MTV	TLG
С ремиссией заболевания (n=36)	209 (2,6-657)	1108 (9,9-4404)	111 (0,9-458)	801 (4,4-3985)	106 (2,9-317)	700 (10,6-3186)
С рефрактерным течением или рецидивом (n=9)	258 (37-623)	1132 (135-3113)	105 (9-395)	656 (46-2382)	313 (15-1440)	1056 (126-3199)

При использовании автоматического метода вычисления объемных ПЭТ-биомаркеров с применением мультифокальной сегментации, выделение патологических очагов проводилось автоматически после определения области интереса, включающей все патологические очаги, и выбора порогового значения отсечки фона [1, 2]. Для этого на изображении в коронарной проекции прямоугольной рамкой выделялась область, включающая все очаги патологического гиперметаболизма. При необходимости выбранная область корректировалась на изображениях в аксиальной и сагиттальной проекциях. Все выделенные очаги просматривались и затем в ручном режиме проводилось исключение ошибочно выбранных зон с физиологическим накоплением препарата (таких, как небные миндалины, почки, мочевой пузырь или мочеточники) (рис. 1). В оставленных патологических очагах вычисление MTV и TLG осуществлялось автоматически: значение MTV – как сумма всех выбранных патологических очагов; TLG – как произведение MTV и SUVmean в общем объеме опухолевой массы.

счет.

Статистический анализ.

Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием программы SPSS Statistics (IBM) версии 28.0. Числовые переменные описывались как среднее, минимум и максимум. Статистически значимым считался порог $p < 0,05$.

Сравнительный анализ средних величин показателей MTV и TLG в подгруппах больных проводился с использованием критерия Манна-Уитни. Анализ выживаемости без прогрессирования был рассчитан методами Каплана-Мейера и регрессии Кокса.

Результаты.

В анализируемой группе больных в целом (n=45) средние значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров, рассчитанные автоматическим методом, с использованием для каждого трех пороговых значений отсечки фона: SUVmax $\geq 2,5$, SUVmax $\geq 4,0$ и 41% от SUVmax составили: для MTV при пороговом значении SUVmax $\geq 2,5$ – 218 см³ (2,6-657), при SUVmax $\geq 4,0$ – 110 см³ (0,9-458), при 41% от SUVmax – 147 см³ (2,9-1440); для TLG при SUVmax $\geq 2,5$ – 1112 (9,9-4404), при SUVmax \geq

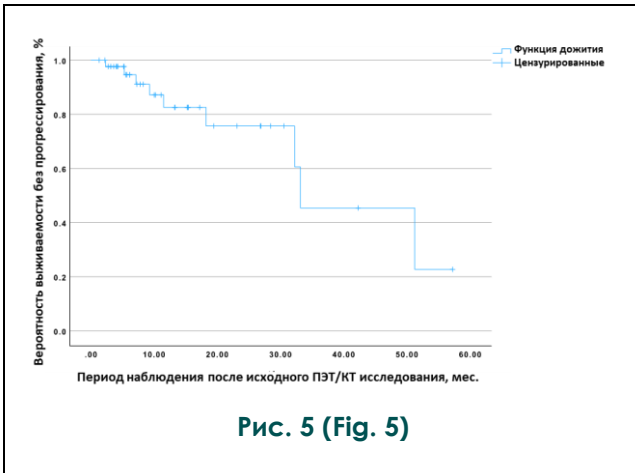


Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. Кривая вероятности выживаемости без прогрессирования (по методу Каплана-Мейера).

Fig. 5. Progression-free survival curve (Kaplan-Meier method).

4.0 – 771 (4,4-3985), при 41% от SUVmax – 771 (10,6-3199).

В зависимости от состояния больных за период наблюдения группа разделена на подгруппы: с ремиссией заболевания (n=36) и рефрактерным течением или рецидивом (n=9).

В указанных подгруппах статистически значимых различий между показателями MTV и TLG не выявлено (p>0,05). Средние значения показателей представлены в таблице №2.

Анализ выживаемости проведен методом Каплана-Мейера. Медиана срока наступления рецидива кЛХ составила 33,1±8,8 месяцев от первичного ПЭТ/КТ исследования (95% ДИ: 15,9-50,4 месяцев). Средний период до наступления рецидива кЛХ составил 37,1±4,9 месяцев (95% ДИ: 27,6-46,6 месяцев). В анализируемой группе (n=45) ожидаемая двухлетняя выживаемость без прогрессирования составила 74%, трехлетняя – 47% (рис. 5).

При однофакторном анализе параметр MTV с использованием порогового значения отсечки фона 41% от SUVmax коррелировал с выживаемостью без прогрессирования: при увеличении MTV на 1 см³ отмечалось статистически значимое увеличение риска развития рецидива на 0,2% (95% ДИ 1,001-1,004, p=0,09).

При использовании абсолютных значений отсечки фона (SUVmax≥2,5 и SUVmax≥4,0) MTV и TLG, а также TLG при 41% от SUVmax – не показали значимую связь с вероятностью возникновения реци-

дива (p=0,190, 0,685, 0,823, 0,842 и 0,094 соответственно).

Обсуждение.

В связи с появлением новых возможностей эффективного лечения злокачественных лимфом идет широкий поиск исходных прогностических факторов, позволяющих точно идентифицировать пациентов высокого риска для проведения адекватного лечения.

В этом ключе активно изучается значение исходных объемных ПЭТ-биомаркеров. Имеющиеся в настоящее время данные предполагают, что объемные ПЭТ-биомаркеры имеют важное прогностическое значение и могут использоваться для персонализированного подхода к лечению при различных онкологических и гематологических заболеваниях [6, 8 - 12]. Это представляется особенно актуальным для больных кЛХ, у которых ПЭТ-адаптированная стратегия лечения уже вошла в широкую клиническую практику.

Результаты опубликованных исследований свидетельствуют, что при кЛХ значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров могут применяться для определения прогноза заболевания [13, 14]. Однако методики вычисления MTV и TLG в настоящее время не стандартизированы. В опубликованной литературе используются различные программы для их расчета и критерии для оконтуривания патологических очагов. Это приводит к широкому диапазону выявленных прогностических пороговых значений объемных ПЭТ-биомаркеров и затрудняет возможность применения указанных показателей в клинической практике [6, 7].

Так, в исследовании 2013 г. Song MK et al., оценивали прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров у 127 больных ранними стадиями ЛХ. Для оконтуривания патологических очагов использовалось фиксированное абсолютное значение отсечки фона (SUVmax≥2,5), пороговое прогностическое значение MTV составило 198 см³. У пациентов с высокими значениями MTV (более 198 см³) 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% соответственно). Исследователи предположили, что значение MTV, определяемое при исходной ПЭТ/КТ до начала лечения, позволит скорректировать лечебную тактику у пациентов с ранней стадией ЛХ [15]. В других, более поздних исследованиях 2015 г. (n=59) и 2018 г. (n=267) у больных также с ранними стадиями ЛХ, при использовании того же значения отсечки фона

($SUV_{max} \geq 2,5$), были определены другие прогностические пороговые значения MTV, равные 432 мВ и 268 мВ соответственно. Оба исследования, несмотря на существенную разницу выявленных прогностических пороговых значений, также демонстрируют значимую корреляцию между MTV и ВВП [6, 13].

Французские авторы Cottreau A.S. et al. изучали исходные значения TMTV у 258 больных ЛХ, также с ранними стадиями заболевания, но при использовании фиксированного относительного значения отсечки фона (41% от SUV_{max}) для оконтуривания патологических очагов. Результаты показали, что полученные значения TMTV также имели прогностическое значение для ВВП и ОВ. Прогностическое пороговое значение TMTV равнялось 147 см³: пятилетняя ВВП у пациентов с исходным TMTV более 147 см³ составила 71%, а в подгруппе больных с меньшим значением TMTV – 92% [14].

В настоящем исследовании в анализируемую группу включены больные с ранними и распространенными стадиями кЛХ и, соответственно, с широким диапазоном значений исходных объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV и TLG). Тем не менее, значимых различий указанных показателей в подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным течением или рецидивом выявлено не было (табл. №2).

Полученные показатели выживаемости без прогрессирования (рис. 5) закономерно значимо отличаются от «привычных» показателей выживаемости больных с кЛХ после первой линии химиотерапии. Отличия легко объясняются целью исследования, которая подразумевает анализ специально подобранной группы больных, в которой соотношение пациентов с ремиссией заболевания и с рефрактерным течением или рецидивом существенно выше, чем в общей популяции.

Литературные данные свидетельствуют, что метод расчета MTV и TLG, основанный на относительном пороговом значении 41% от SUV_{max} , показал хорошую воспроизводимость и был рекомендован Европейской ассоциацией ядерной медицины (EANM) для измерения TMTV солидных опухолей и поэтому также начал применяться у больных ЛХ [5, 16]. В исследовании Albano et al. на группе из 123 пациентов ЛХ пожилого возраста для расчета MTV и TLG использовалось указанное значение отсечки фона – 41% от SUV_{max} . При однофакторном и многофакторном анализе было подтверждено прогностическое значение MTV и TLG для выживаемости без прогрессирования, однако для общей выживаемости оба показателя не име-

ли прогностического значения [17].

В настоящем исследовании получены схожие результаты: при однофакторном анализе параметр MTV с использованием порогового значения отсечки фона 41% от SUV_{max} также коррелировал с выживаемостью без прогрессирования. Однако, показатель TLG при пороговом значении отсечки фона 41% от SUV_{max} , а также оба показателя объемных ПЭТ-биомаркеров при использовании других значений отсечки фона ($SUV_{max} \geq 2,5$ и $SUV_{max} \geq 4,0$), не показали значимую связь с вероятностью возникновения рецидива.

В литературе возможные методики расчета MTV и TLG подразделяются на 2 группы: на основе пороговых значений и на основе алгоритмов [18]. Методы, основанные на алгоритмах, являются более трудоемкими и, вероятно поэтому, их применение ограничено единичными исследованиями. Методы расчета MTV и TLG, основанные на пороговых значениях, менее трудоемки и в научных исследованиях используются значительно чаще.

В настоящем исследовании для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров применялось программное обеспечение syngo.via (Siemens), которое дает возможность рассчитывать MTV и TLG с использованием пороговых значений: фиксированных абсолютных (например, $SUV_{max} \geq 2,5$), фиксированных относительных (например, 41 % от SUV_{max} в патологическом очаге), фоновых (например, SUV_{mean} (средний стандартизованный уровень накопления РФП) в печени + 2 стандартных отклонения) и адаптивных, при которых используется соотношение опухоль/фон (например, $0,15 \times SUV_{mean}$ опухоли + SUV_{mean} в прилежащих тканях) [5, 18].

Метод расчета MTV и TLG с использованием для всех патологических очагов фиксированных значений отсечки фона является одним из наиболее часто описываемых в литературе и демонстрирует высокую информативность при объемных образованиях с гомогенным накоплением ¹⁸F-ФДГ, которое характерно, в том числе, и для кЛХ [18]. Именно поэтому, в настоящем исследовании для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров был выбран указанный метод.

В предыдущей статье, посвященной данному вопросу, мы упоминали, что при применении автоматического метода расчета объемных ПЭТ-биомаркеров часть патологических очагов небольших размеров и с интенсивностью накопления препарата ниже заданного порогового значения оставались не включенными в подсчет MTV и TLG. Дру-

гие авторы так же указывают на аналогичную проблему, однако считают, что указанное ограничение метода расчета MTV и TLG не влияет на определение прогноза заболевания [13, 19].

Ограничением настоящего исследования является короткий период наблюдения значительной части пациентов анализируемой группы. Возможно, более длительный период наблюдения позволит выявить статистически значимые различия исходных объемных ПЭТ-биомаркеров в подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным течением или рецидивом.

Заключение.

Первоначальные результаты показали, что у больных кЛХ исходный показатель MTV, рассчитанный с использованием отсечки фона 41% от SUVmax в патологическом очаге, оказался единственным значением, которое коррелировало с выживаемостью без

прогрессирования. При использовании других значений отсечки фона – SUVmax≥2,5, SUVmax≥4,0 – данной корреляции выявлено не было.

При указанном периоде наблюдения в подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным течением или рецидивом исходные значения MTV и TLG статистически значимо не различались.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение прогностических возможностей исходных объемных ПЭТ-биомаркеров при кЛХ.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

References:

1. Mhlanga J, Chirindel A, Lodge M, Wahl R, Subramaniam R. Quantitative PET/CT in clinical practice: assessing the agreement of PET tumor indices using different clinical reading platforms. *Nucl Med Commun.* 2018; 39 (2): 154-160. DOI: 0.1097/nnm.0000000000000786
2. Brito A, Mourato F, Santos A, Mosci C, Ramos C, Etchebehere E. Validation of the Semiautomatic Quantification of 18F-Fluoride PET/CT Whole-Body Skeletal Tumor Burden. *J Nucl Med Technol.* 2018; 46 (4): 378-383. DOI: 10.2967/jnmt.118.211474
3. Martín-Saladich Q, Reynés-Llompert G, Sabaté-Llobera A, Palomar-Muñoz A, Domingo-Domènech E, Cortés-Romera M. Comparison of different automatic methods for the delineation of the total metabolic tumor volume in I-II stage Hodgkin Lymphoma. *Sci Rep.* 2020; 10 (1). DOI: 10.1038/s41598-020-69577-9
4. Barrington, SF, Meignan, MA. Time to prepare for risk adaptation in lymphoma by standardising measurement of metabolic tumour burden. *Journal of Nuclear Medicine.* 2019; 60 (8): 1096-1102. DOI: 10.2967/jnumed.119.227249
5. Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2018; 48 (1): 50-66. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2017.09.005
6. Akhtari M, Milgrom S, Pinnix C, Reddy J, Dong W, Smith G., et al. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood.* 2018; 131 (1): 84-94. DOI: 10.1182/blood-2017-04-773838
7. Im HJ, Solaiyappan M, Lee I, Bradshaw T, Daw NC, Navid F, et al. Multi-level Otsu method to define metabolic tumor volume in positron emission tomography. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 8: 373-386/ PMID: 30697457
8. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44: 1969-1983. DOI: 10.1007/s00259-017-3753-x
9. Wang X, Zhao Y, Liu Y, Yang Y, Wu N. Prognostic value of metabolic variables of [18F] FDG PET/CT in surgically resected stage I lung adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (35): e7941. DOI: 10.1097/md.0000000000007941
10. Tamandl D, Fueger B, Haug A, Schmid R, Stift J, Schoppmann S. A, et al. 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. *Clin Nucl Med.* 2019; 44 (1): e13-e21. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002366
11. Choi W, Oh J, Roh J, Kim J, Oh I, Choi S, et al. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict tumor progression and survival after salvage surgery for recurrent oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2019; 41 (6): 1846-1853. DOI: 10.1002/hed.25622
12. Moskowitz A, Schöder H, Gavane S, Thoren K, Fleisher M, Yahalom J., et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017; 130 (20): 2196-2203. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788877
13. Kanoun S, Tal I, Berriolo-Riedinger A, Rossi C, Riedinger JM, Vrigneaud JM, et al. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F] FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0140830. DOI: 10.1371/journal.pone.0140830
14. Cottreau AS, Versari A, Loft A, Casasnovas O, Bellei M, Ricci R, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in early-stage Hodgkin lymphoma in the standard arm of the H10 trial. *Blood.* 2018; 131 (13): 1456-63. DOI: 10.1182/blood-2017-07-795476
15. Song MK, 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. *Cancer Sci.* 2013; 104 (12): 1656-61. DOI: 10.1111/cas.12282
16. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, Luminari S, Fioroni F, Coriani C, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41 (6): 1113-22. DOI: 10.1007/s00259-014-2705-y
17. Albano D, Mazzoletti A, Spallino M, Muzi C, Zilioli VR, Pagani C, et al. Prognostic role of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in elderly HL: a two-center experience in 123 patients. *Ann Hematol.* 2020; 99: 1321-30. DOI: 10.1007/s00277-020-04039-w
18. Im H, Bradshaw T, Solaiyappan M, Cho S. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? *Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 52 (1): 5-15. DOI: 10.1007/s13139-017-0493-6
19. Camacho MR, Etchebehere E, Tardelli N, Delamain MT, Vercosa AFA, Takahashi MES, et al. Validation of a Multi-Foci Segmentation Method for Measuring Metabolic Tumor Volume in Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Nuclear Medicine Technology, J Nucl Med Technol.* 2020; 48 (1): 30-35. DOI: 10.2967/jnmt.119.231118.