

*На правах рукописи*

**Метелкина Мария Васильевна**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОБЪЕМНЫХ ПЭТ-БИОМАРКЕРОВ  
ПРИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА**

3.1.25 Лучевая диагностика

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Москва – 2024

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Асланиди Ираклий Павлович**

**Официальные оппоненты:**

**Станжевский Андрей Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России;

**Ходжибекова Малика Маратовна** – доктор медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной терапии и диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

**Ведущая организация** – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Защита состоится «    » \_\_\_\_\_ 2024 года в «    » часов на заседании диссертационного совета (24.1.204.04) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» по адресу: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» и на сайте [www.med.ru](http://www.med.ru)

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2024 года.

**Ученый секретарь**

**диссертационного совета:**

доктор медицинских наук

**Годжелло Элина Алексеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

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 (Gallamini A., 2006; Gallamini A., 2007; Kobe C., 2008).

Несмотря на достигнутые высокие показатели общей выживаемости, проблема раннего выявления пациентов с высоким риском развития рецидива заболевания или возникновения резистентных форм остается актуальной. 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 радиофармацевтического лекарственного препарата (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 В-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<sub>41%</sub> и TLG<sub>41%</sub>) 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, активно изучаемые в современной мировой научной литературе.

#### **Основные 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<sub>41%</sub> указывают на риск развития неблагоприятного исхода – рефрактерного или рецидивирующего течения – независимо от других прогностических факторов по критериям GHSG.
5. Высокие исходные значения MTV<sub>41%</sub> и TLG<sub>41%</sub> увеличивают вероятность развития рефрактерного течения классической лимфомы

Ходжкина в 4 раза, что вдвое выше, чем при наличии других общепринятых факторов неблагоприятного прогноза.

### **Степень достоверности**

Полученные результаты основаны на достаточном количестве выполненных исследований с использованием современных методов статистической обработки. Итоговые данные и результаты исследования соотносятся с целью работы и поставленными задачами. Сформулированные в диссертации выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

### **Апробация результатов 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 «Онкорadiология, 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 8 работ, включая 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.

Апробация диссертации состоялась на объединенной конференции отдела ядерной диагностики, рентгенодиагностического отдела и лаборатории гематологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой

хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России 15 ноября 2023 года (протокол №16).

### **Личный вклад автора**

Автор принимала непосредственное участие в постановке цели и определении задач исследования, а также самостоятельно анализировала результаты ПЭТ/КТ-исследований, проводила расчет объемных ПЭТ-биомаркеров, изучала и обрабатывала полученные данные. Вклад автора является определяющим и заключается в личном участии на всех этапах исследования: от его практической реализации до обсуждения результатов научных публикациях и докладах, а также их внедрения в практику.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.25 Лучевая диагностика (Медицинские науки).

### **Объем и структура 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).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включено 79 больных с различными стадиями впервые выявленной кЛХ, обследованных в ПЭТ-центре отдела ядерной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2014 по 2022 гг.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст старше 18 лет; наличие впервые выявленной не леченной, верифицированной гистологически и иммуногистохимически кЛХ; наличие результатов ПЭТ/КТ



до начала лечения и после завершения первой линии химиотерапии; период наблюдения за больными в ремиссии не менее 12 месяцев.

В анализируемую группу вошли 45 женщин и 34 мужчины в возрасте от 18 до 63 лет (медиана составила 32 года). Соответственно критериям Немецкой группы по изучению лимфомы Ходжкина (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. В-симптомы и массивное поражение были диагностированы у 36 (46%) и 21 (27%) пациентов соответственно. Медиана наблюдения в анализируемой группе составила 12 месяцев (от 6 до 102 месяцев) от исходного ПЭТ/КТ исследования.

В течении указанного периода у 59 (75%) пациентов сохранялась ремиссия заболевания (31 (52%) – с ранними и 28 (48%) – с распространенными стадиями). У 13 (16%) пациентов анализируемой группы диагностировано рефрактерное течение (4 (30%) – с ранними и 9 (70%) – с распространенными стадиями), у 7 (9%) – рецидив заболевания (3 (43%) – с ранними и 4 (57%) – с распространенными стадиями), случаев смерти выявлено не было. Результаты лечения оценивались на момент последнего контакта с больным.

Рефрактерное течение кЛХ определялось как отсутствие полного метаболического ответа на лечение после завершения химиотерапии первой линии, прогрессирование на фоне терапии первой линии или в течение 90 дней после ее завершения; рецидив – как прогрессирование заболевания в период более 90 дней после получения полного ответа на лечение и завершения терапии первой линии.

Всего в анализируемой группе выполнено и проанализировано 341 ПЭТ/КТ исследование: 79 – до начала лечения, 57 – на раннем этапе 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 ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$ , 41% от  $SUV_{max}$  и  $SUV_{liver}$ ),  $D_{max}$  и  $SUV_{max}$ . Кроме того, 24 больным проведен расчет MTV и TLG двумя методами – ручным и автоматическим, с использованием для каждого двух уровней отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$ ).

Таким образом, общее число измерений объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG,  $D_{max}$ ) и параметра  $SUV_{max}$  составило – 838 значений.

Всем больным ПЭТ/КТ исследование выполнялось по стандартному протоколу. Подготовка к исследованию включала сутки безуглеводной диеты и не менее 6 часов голодания. Исследования проводились в режиме обследования «всего тела», через 90 минут после внутривенного введения  $^{18}F$ -ФДГ с последовательным выполнением КТ и ПЭТ-сканирования (**рис.1**).



**Рисунок 1.** Методика выполнения ПЭТ/КТ в режиме обследования «всего тела»

Обработка результатов проводилась с применением программного обеспечения syngo.via (Siemens).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Сопоставление ручного и автоматического методов выделения патологических очагов

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.

Показатели MTV и TLG рассчитывались двумя методами с использованием двух абсолютных пороговых уровней отсечки фона:  $SUV_{max} \geq 2,5$  и  $SUV_{max} \geq 4,0$ .

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  $SUV_{max} \geq 2,5$  –  $357 \pm 428$  см<sup>3</sup> и  $365 \pm 469$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,529$ ), при  $SUV_{max} \geq 4,0$  –  $209 \pm 266$  см<sup>3</sup> и  $215 \pm 285$  см<sup>3</sup> ( $p = 0,279$ ); для TLG при  $SUV_{max} \geq 2,5$  –  $1849 \pm 2080$  и  $1870 \pm 2168$  ( $p = 0,578$ ), при  $SUV_{max} \geq 4,0$  –  $1352 \pm 1621$  и  $1356 \pm 1628$  ( $p = 0,845$ ) 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. 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 <sup>18</sup>F-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.

***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.*

**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.

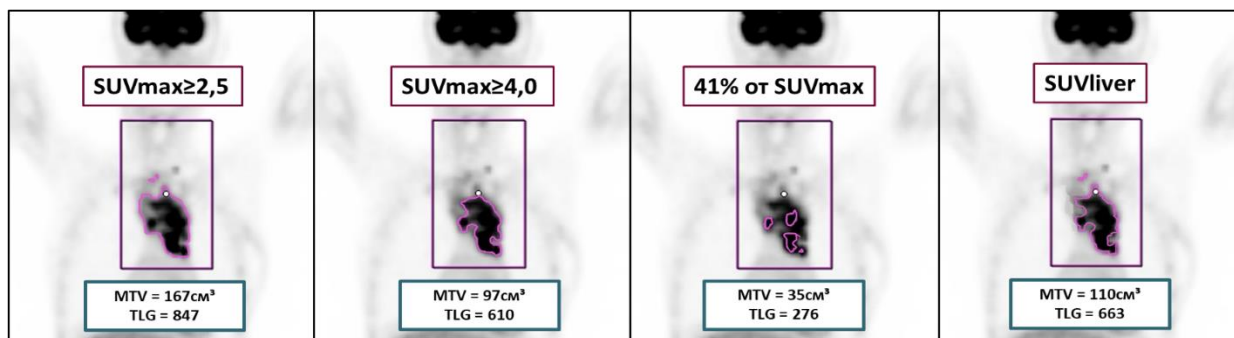
Учитывая полученные ранее результаты, показатели MTV и TLG рассчитывались автоматическим методом, с использованием четырех пороговых уровней отсечки фона:

- двух абсолютных –  $SUV_{max} \geq 2,5$  ( $MTV_{2,5}$ ,  $TLG_{2,5}$ ) и  $SUV_{max} \geq 4,0$  ( $MTV_{4,0}$ ,  $TLG_{4,0}$ );
- одного относительного – 41% от SUVmax ( $MTV_{41\%}$ ,  $TLG_{41\%}$ );
- одного фонового –  $1,5 \times SUV_{meanLiver} + 2$  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.

Разница в оконтуривании патологических очагов и полученных значениях объемных ПЭТ-биомаркеров при использовании различных уровней отсечки фона представлена на **рисунке 2**.



**Рисунок 2.** Пример выделения патологических очагов для расчета MTV и TLG автоматическим методом с использованием четырех уровней отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$ , 41% от  $SUV_{max}$  и  $SUV_{liver}$ ) у пациентки с кЛХ, ПАст., с поражением медиастинальных лимфоузлов

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 ( $n=20$ ). Средние значения и диапазон показателей, полученные в указанных подгруппах, представлены в **таблице 1**.

**Таблица 1.** Полученные значения объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и  $SUV_{max}$  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 <sub>2,5</sub>	293 см <sup>3</sup> (2,6-1756)	625 см <sup>3</sup> (42-2366)	<b>0,041*</b>
TLG <sub>2,5</sub>	1501 (9,9-11254)	2901 (163-11658)	<b>0,026*</b>
MTV <sub>4,0</sub>	156 см <sup>3</sup> (0,9-1063)	306 см <sup>3</sup> (8-1346)	0,193
TLG <sub>4,0</sub>	1055 (4,4-9892)	1873 (41-8420)	0,141
MTV <sub>41%</sub>	175 см <sup>3</sup> (2,9-1228)	415 см <sup>3</sup> (30-1440)	<b>0,012*</b>
TLG <sub>41%</sub>	988 (10,6-6579)	1914 (126-7702)	<b>0,009*</b>
MTV <sub>liver</sub>	344 см <sup>3</sup> (2,7-3512)	750 см <sup>3</sup> (26-3493)	<b>0,041*</b>
TLG <sub>liver</sub>	1584 (10,2-11653)	3155 (85-14016)	<b>0,030*</b>
Dmax	26,3 см (5,5-71,5)	28,7 см (9,4-68,6)	0,795
SUV <sub>max</sub>	14,2 (3,9-25,5)	12,9 (6,4-26,3)	0,187

\* – статистически значимое различие показателей ( $p < 0,05$ ).

*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 ( $SUV_{max} \geq 2,5$ , 41% от  $SUV_{max}$  и  $SUV_{liver}$ ).*

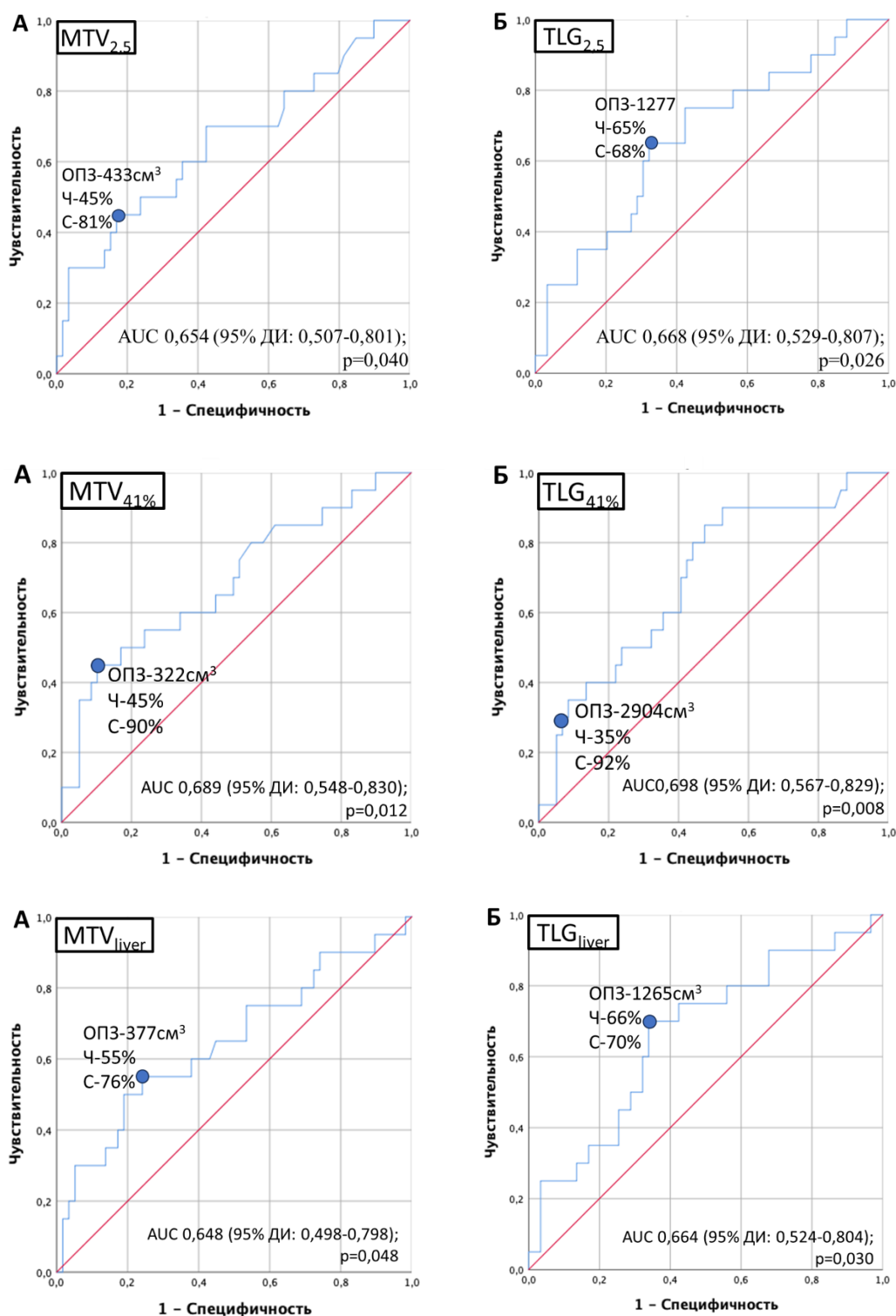
**Определение оптимальных пороговых значений объемных ПЭТ-биомаркеров и параметра  $SUV_{max}$  при прогнозировании вероятности исхода у пациентов с кЛХ**

С целью оценки влияния высоких и низких значений, рассматриваемых исходных объемных ПЭТ-биомаркеров на ожидаемую бессобытийную выживаемость проведен ROC-анализ (рис.3) и определены оптимальные пороговые значения MTV и TLG при трех уровнях отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$ , 41% от  $SUV_{max}$  и  $SUV_{liver}$ ). В анализ включены все пациенты анализируемой группы (n=79).

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

- $SUV_{max} \geq 2,5$  – 433 см<sup>3</sup> и 1277;
- 41% от  $SUV_{max}$  – 322 см<sup>3</sup> и 2904;
- $SUV_{liver}$  – 377 см<sup>3</sup> и 1265 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 ( $SUV_{max} \geq 2,5$ , 41% от  $SUV_{max}$  и  $SUV_{liver}$ ). 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  $SUV_{max}$  (рис.3).*



**Рисунок 3.** Результаты ROC-анализа для определения оптимальных пороговых значений MTV (А) и TLG (Б) с целью прогнозирования исхода кЛХ при трех уровнях отсечки фона (SUVmax $\geq$ 2,5, 41% от SUVmax и SUVliver).

### Анализ подгруппы больных со II стадией кЛХ (n=44)

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

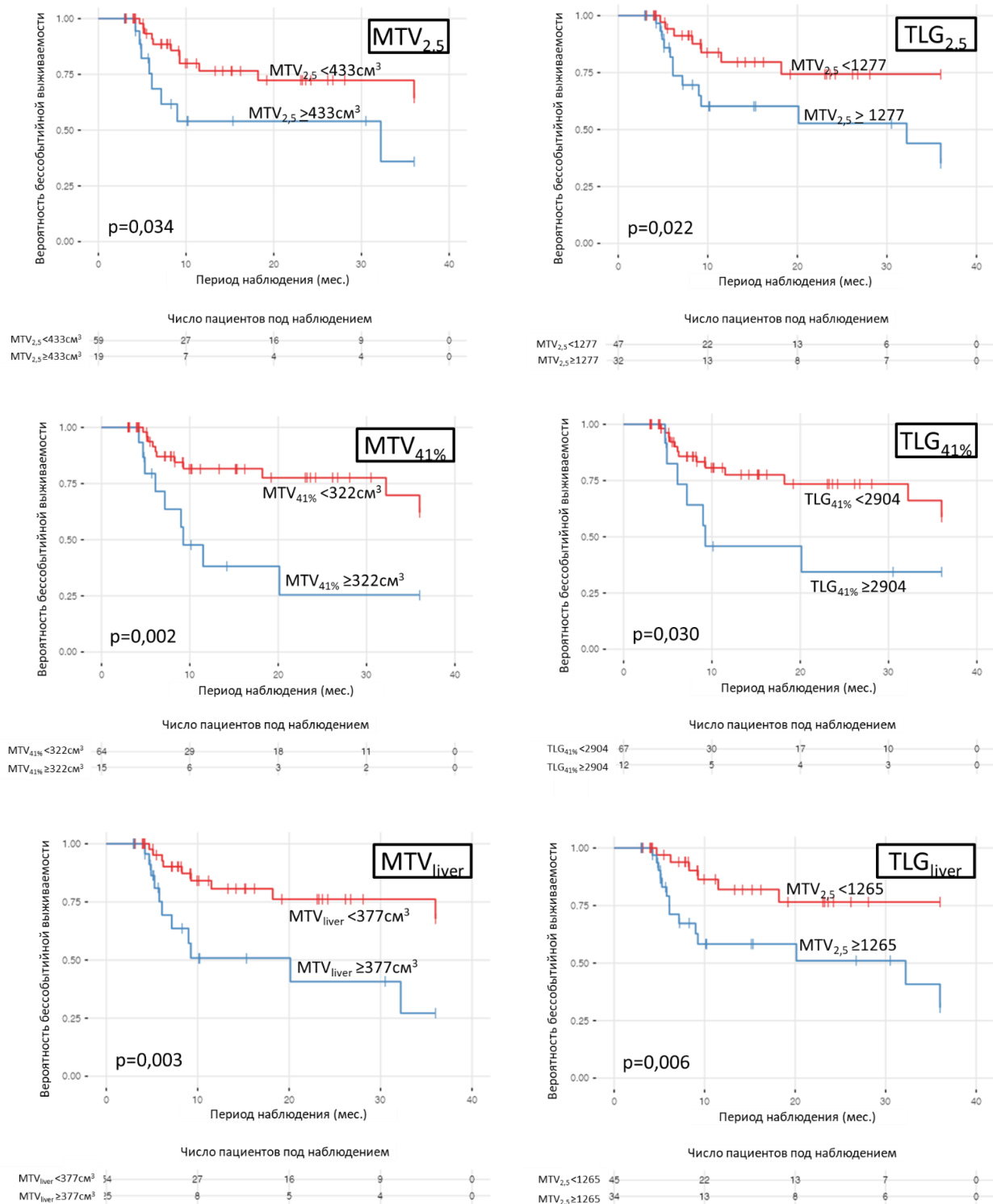
значений объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и SUVmax у больных с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением выявлено не было ( $p>0,05$ ) и дальнейший изолированный анализ данной подгруппы больных не проводился.

#### **Анализ бессобытийной выживаемости**

Анализ ожидаемой бессобытийной выживаемости проведен методом Каплана-Мейера, 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%). 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.

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 значениям, относительно порога. Построены кривые выживаемости и проведен поиск различий между ними с применением log-rank теста (рис. 4).





**Рисунок 4.** Кривые бессобытийной выживаемости по методу Каплана-Майера (n=79) в зависимости от полученных пороговых значений для MTV и TLG при использовании трех уровней отсечки фона SUV<sub>max</sub> ≥ 2,5, 41% от SUV<sub>max</sub> и SUV<sub>liver</sub>.

Данные о бессобытийной выживаемости за 1-, 2- и 3-летние сроки наблюдения отображены в **таблице 2**.

**Таблица 2.** 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 <sub>2,5</sub>	<433 см <sup>3</sup>	79,8%(95%ДИ:67,3-94,8%)	79,8%(95%ДИ:67,3-94,8%)	0,116
	≥433 см <sup>3</sup>	66,5%(95%ДИ:44,2-100,0%)	49,9%(95%ДИ:24,8-100,0%)	
TLG <sub>2,5</sub>	<1277	84,9%(95%ДИ:72,1-100,0%)	84,9%(95%ДИ:72,1-100,0%)	<b>0,038*</b>
	≥1277	64,9%(95%ДИ:46,0-90,2%)	53,8%(95%ДИ:33,0-87,8%)	
MTV <sub>41%</sub>	<322 см <sup>3</sup>	86,2%(95%ДИ:75,7-98,3%)	86,2%(95%ДИ:75,7-98,3%)	<b>0,012*</b>
	≥322 см <sup>3</sup>	52,9%(95%ДИ:30,8-90,9%)	39,7%(95%ДИ:18,1-86,8%)	
TLG <sub>41%</sub>	<2904	86,6%(95%ДИ:75,0-99,9%)	86,6%(95%ДИ:75,0-99,9%)	<b>0,040*</b>
	≥2904	60,6%(95%ДИ:40,7-90,2%)	50,5%(95%ДИ:29,6-86,2%)	
MTV <sub>liver</sub>	<377 см <sup>3</sup>	84,1%(95%ДИ:71,9-98,3%)	84,1%(95%ДИ:71,9-98,3%)	<b>0,023*</b>
	≥377 см <sup>3</sup>	59,9%(95%ДИ:39,2-91,4%)	47,9%(95%ДИ:26,0-88,1%)	
TLG <sub>liver</sub>	<1265	87,8%(95%ДИ:75,5-100,0%)	87,8%(95%ДИ:75,5-100,0%)	<b>0,009*</b>
	≥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).

*По результатам анализа найдена значимая связь неблагоприятного исхода с высокими значениями TLG при SUV<sub>max</sub>≥2,5 (p=0,038), MTV и TLG при 41% от SUV<sub>max</sub> (p=0,012 и p=0,040 соответственно), MTV и TLG при SUV<sub>liver</sub> (p=0,023 и p=0,009 соответственно).*

**Оценка влияния исходных значений объемных ПЭТ-биомаркеров на риск возникновения неблагоприятного исхода с построением однофакторных и многофакторных моделей**

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 (табл. 3). В многофакторный анализ в качестве базового параметра включался критерий GHSg, для этого он был

преобразован в бинарную переменную в зависимости от прогноза: благоприятного и неблагоприятного.

**Таблица 3.** Результаты оценки влияния полученных исходных значений объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV, TLG, Dmax) и SUVmax на риск неблагоприятного исхода методом регрессии Кокса с построением однофакторных и многофакторных моделей (n=79)

Параметры	ОР (нескорректированное) однофакторный анализ	p	ОР (скорректированное: параметр+GSHG) многофакторный анализ	p
MTV <sub>2,5</sub>	1,09 (95%ДИ: 1,01-1,17)	<b>0,019*</b>	-	-
TLG <sub>2,5</sub>	1,01 (95%ДИ: 1,00-1,03)	0,051	-	-
MTV <sub>41%</sub>	1,15 (95%ДИ: 1,03-1,28)	<b>0,013*</b>	1,12 (95%ДИ: 1,00-1,26)	<b>0,049*</b>
TLG <sub>41%</sub>	1,02 (95%ДИ: 1,00-1,05)	0,052	-	-
MTV <sub>liver</sub>	1,04 (95%ДИ: 1,00-1,09)	0,054	-	-
TLG <sub>liver</sub>	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).

*Полученные результаты свидетельствуют о влиянии исходного значения MTV<sub>41%</sub> на риски развития неблагоприятного исхода как при однофакторном, так и при многофакторном анализе независимо от критериев GSHG.*

**Оценка взаимосвязи общепринятых факторов неблагоприятного прогноза с высокими исходными значениями MTV<sub>41%</sub>**

Следующим этапом изучалась взаимосвязь между общепринятыми прогностическими факторами и высокими исходными значениями MTV<sub>41%</sub> ( $\geq 322 \text{ см}^3$ ) – ПЭТ-биомаркера, который ранее продемонстрировал независимое влияние на неблагоприятный исход. Для этого проведено сравнение частоты встречаемости указанных параметров у пациентов с высокими значениями MTV<sub>41%</sub> (табл. 4).

**Таблица 4.** 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 ( $\geq 322 \text{ см}^3$ ) и низкими ( $< 322 \text{ см}^3$ ) значениями MTV<sub>41%</sub> (n=79)

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

*Полученные результаты демонстрируют, что высокие значения MTV<sub>41%</sub> значимо связаны с наличием В-симптомов (p<0,001), экстранодального поражения (p<0,001), поражения более трех лимфатических областей (p<0,001), а также неблагоприятным прогнозом по критериям GHSG (p=0,016).*

**Оценка влияния исходных факторов неблагоприятного прогноза, в том числе объемных ПЭТ-биомаркеров, на вероятность рефрактерного течения КЛХ**

И заключительным этапом отдельно проведена оценка влияния всех исходных факторов неблагоприятного прогноза, на вероятность рефрактерного течения заболевания (в анализируемой группе оно диагностировано у 13/79 (16%) больных). С этой целью проведен однофакторный анализ бинарной логистической регрессии, где в качестве предсказывающей переменной был положительный или отрицательный ПЭТ-ответ на первую линию терапии по критериям Deauville (табл. 5).

**Таблица 5.** Результаты оценки влияния исходных критериев неблагоприятного прогноза, в том числе объемных ПЭТ-биомаркеров, на вероятность рефрактерного течения КЛХ (n=79)

Параметр	ОШ (95%ДИ)	р
<b>В-симптомы</b>	0,99 (0,32-3,06)	0,988
<b>Массивное поражение</b>	1,38 (0,41-4,63)	0,599
<b>Экстранодальное поражение</b>	1,50 (0,45-5,09)	0,513
<b>Поражение 3-х и более лимфатических коллекторов</b>	1,67 (0,54-5,17)	0,374
<b>Прогноз согласно GHSG</b>	1,44 (0,41-5,05)	0,569
<b>MTV<sub>2,5</sub>≥433 см<sup>3</sup></b>	2,56 (0,77-8,51)	0,124
<b>TLG<sub>2,5</sub>≥1277</b>	2,67 (0,84-8,46)	0,094
<b>MTV<sub>41%</sub>≥322 см<sup>3</sup></b>	4,07 (1,17-14,23)	<b>0,028*</b>
<b>TLG<sub>41%</sub>≥2904</b>	4,07 (1,08-15,39)	<b>0,039*</b>
<b>MTV<sub>liver</sub>≥377 см<sup>3</sup></b>	3,16 (0,99-10,04)	0,051
<b>TLG<sub>liver</sub>≥1265</b>	3,33 (1,02-10,92)	<b>0,047*</b>
<i>Примечание.</i> ОШ - отношение шансов. * – статистически значимое различие показателей (p<0,05).		

*Получено, что исходно высокие значения MTV<sub>41%</sub> и TLG<sub>41%</sub> повышают шансы на вероятность развития рефрактерного течения КЛХ в 4 раза, что вдвое выше, чем при наличии других общепринятых 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 SUV<sub>max</sub>.

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 – SUV<sub>max</sub>≥2,5, 41% от SUV<sub>max</sub> и SUV<sub>liver</sub>.

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 см<sup>3</sup>), при  $TLG_{41\%}$  – 51% против 87% (пороговое значение – 2904), при  $MTV_{liver}$  – 48% против 84% (пороговое значение – 377 см<sup>3</sup>), при  $TLG_{liver}$  – 51% против 88% (пороговое значение – 1265) соответственно.

4. Найдена значимая связь неблагоприятного исхода с высокими значениями TLG при  $SUV_{max} \geq 2,5$ , MTV и TLG при 41% от  $SUV_{max}$ , MTV и TLG при  $SUV_{liver}$  ( $p < 0,05$ ).

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 и 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. Для определения прогноза классической лимфомы Ходжкина при расчете 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 –  $SUV_{max} \geq 2,5$ , 41% от  $SUV_{max}$  и  $SUV_{liver}$ , однако оптимальным уровнем является 41% от  $SUV_{max}$ .

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  $SUV_{max} \geq 4,0$ , а также показатель  $D_{max}$  для определения неблагоприятного прогноза классической Лимфомы Ходжкина использовать нецелесообразно.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Асланиди, И.П. Объемные ПЭТ-биомаркеры при лимфоме Ходжкина. Первый опыт автоматического и ручного методов оценки. / Асланиди И.П., **Метелкина М.В.**, Мухортова О.В., Пурсанова Д.М., Шурупова И.В., Манукова В.А. // REJR 2022; 12(1):80-88.

2. **Метелкина, М.В.** 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., 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. // REJR 2022; 12(4):106-117.

3. **Метелкина, М.В.** Высокие значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров как предикторы неблагоприятного прогноза классической лимфомы Ходжкина. / Метелкина М.В., Асланиди И.П., Мухортова О.В., Пурсанова Д.М., Шурупова И.В., Манукова В.А., Трифонова Т.А., Чекалов А.М. // Медицинская визуализация. 2023;27(3):152-161.

4. Асланиди И.П., **Метелкина М.В.**, Мухортова О.В., Пурсанова Д.М., Шурупова И.В., Манукова В.А., Агафонова И.А. Сопоставление различных методов подсчета объемных ПЭТ-биомаркеров при лимфоме Ходжкина. Первоначальный опыт. Тезисы V Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 18-20 февраля 2022г., Москва: С. 29.

5. Асланиди И.П., **Метелкина М.В.**, Мухортова О.В., Пурсанова Д.М., Шурупова И.В., Манукова В.А., Самойлова А.А. Первоначальный опыт оценки прогностического значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров при лимфоме Ходжкина. Тезисы Всероссийского конгресса "ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА - 2022" 2–3 декабря 2022г., Санкт-Петербург: С. 11

6. **Метелкина М.В.**, Асланиди И.П., Мухортова О.В., Пурсанова Д.М., Шурупова И.В., Манукова В.А., Трифонова Т.А., Шпирко В.О. Определение пороговых прогностических значений исходных объемных ПЭТ-биомаркеров – общего метаболического объема опухоли (MTV) и общего уровня гликолиза (TLG) – у больных лимфомой Ходжкина. Тезисы VI Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 10-12 февраля 2023г., Москва: С. 80-81.

7. **Метелкина М.В.**, Мухортова О.В., Шурупова И.В., Манукова В.А., Трифонова Т.А., Асланиди И.П. Значение исходных объемных ПЭТ-биомаркеров для прогноза лимфомы Ходжкина. Тезисы Научно-практический рецензируемый журнал ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ XIV Международный конгресс "Невский радиологический форум-2023", 7-8 апреля 2023г., Санкт-Петербург: С. 228-229.

8. **Метелкина М.В.**, Асланиди И.П., Мухортова О.В., Пурсанова Д.М., Шурупова И.В., Манукова В.А., Трифонова Т.А. Объемные ПЭТ-биомаркеры, как факторы прогноза классической лимфомы Ходжкина. Тезисы XVII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023», 30 мая-01 июня 2023г., Москва: С. 125.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>кЛХ</b>	– классическая лимфома Ходжкина
<b>ЛХ</b>	– лимфома Ходжкина
<b>ОПЗ</b>	– оптимальное прогностическое значение
<b>ПХТ</b>	– полихимиотерапия
<b>ПЭТ/КТ</b>	– позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
<b>РФЛП</b>	– радиофармацевтический лекарственный препарат
<b>18F-ФДГ</b>	– фтордезоксиглюкоза, меченная 18-фтором
<b>Bulky disease</b>	– массивное опухолевое поражение
<b>Dmax</b>	– расстояние между двумя максимально удаленными патологическими очагами
<b>GHSG</b>	– Germany Hodgkin Study Group – Немецкая группа по изучению лимфомы Ходжкина
<b>MTV</b>	– total metabolic tumor volume / metabolic tumor volume – общий метаболический объем опухоли
<b>TLG</b>	– total lesion glycolysis – общий уровень гликолиза
<b>MTV<sub>x</sub>/TLG<sub>x</sub></b>	– metabolic tumor volume – общий метаболический объем опухоли / total lesion glycolysis – общий уровень гликолиза; <b>x</b> – используемый уровень отсечки фона
<b>SUVmax</b>	– максимальный стандартизованный уровень накопления РФЛП