

П.Д. Демешко, О.А. Каленик, К.В. Поддубный, О.А. Гиземова

Прогностическое значение метаболического объема опухоли по данным 18-ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Беларусь

Цель исследования. Изучение прогностической роли количественных показателей оценки метаболической активности процесса у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Материал и методы. Материалом для исследования послужили данные 47 пациентов, проходивших обследование и лечение в период 2017–2018 гг. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова по поводу ДВКЛ. Позитронно-эмиссионную томографию с 2-дезоксифтор-глюкозой, совмещенную с компьютерной томографией (18-ФДГ-ПЭТ/КТ) всем пациентам выполняли до начала лечения по стандартной методике. Общий метаболический объем (ОМО) опухоли получали путем суммирования всех метаболически активных объемов (порог отсечения 41% SUV_{max} , $OMO_{41\%SUV_{max}}$), фиксировали метаболические объемы наибольшего очага ($МОНО_{41\%SUV_{max}}$). Конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП). Для изучения прогностических свойств количественных показателей 18-ФДГ-ПЭТ/КТ применен метод построения ROC-кривых с определением площадей под ними (AUC), оценка потенциального влияния различных факторов на ВБП выполнена с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. AUC для $OMO_{41\%SUV_{max}}$ 0,673 ($p_{auc}=0,04$), оптимальная точка разделения соответствовала $OMO_{41\%SUV_{max}} > 600 \text{ см}^3$, AUC для $МОНО_{41\%SUV_{max}}$ 0,656 см^3 (оптимальная точка разделения $> 275 \text{ см}^3$). По данным многофакторного анализа независимое прогностическое значение имела только группа прогноза на основе международного прогностического индекса (МПИ), $МОНО_{41\%SUV_{max}}$ продемонстрировал пограничное значение статистической значимости ($p=0,057$). У пациентов с МПИ 0-2 получена существенная разница в показателе ВБП в зависимости от объема опухолевой нагрузки: 3-летняя ВБП при $МОНО_{41\%SUV_{max}}$ менее 275 см^3 составила $89,5 \pm 7,0\%$ (медиана выживаемости не достиг-

нута), при $МОНО_{41\%SUV_{max}}$ более 275 см^3 3-летняя ВБП была равна $53,8 \pm 13,8\%$ (медиана — 17,7 мес) ($p=0,01$).

Заключение. $МОНО_{41\%SUV_{max}}$ как суррогатный показатель ОМО (наряду с МПИ) позволяет стратифицировать пациентов с ДВКЛ на группы риска прогрессирования после иммунохимиотерапии.

Ключевые слова: 18-ФДГ-ПЭТ/КТ, диффузная В-крупноклеточная лимфома, метаболический объем опухоли, метаболические объемы наибольшего очага

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным гистологическим типом агрессивных лимфом. Стандартом лечения этой нозологической формы опухоли на протяжении последних двух десятилетий во всех странах мира является химиотерапия в режиме R-CHOP (ритуксимаб+винкристилин+доксорубин+циклофосфамид+преднизолон) или при наличии противопоказаний к ритуксимабу — в режиме CHOP, однако частота рецидивов остается высокой (до 30%) и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [1–4].

Оценка риска рецидива при первоначальном стадировании в настоящее время основана на прогностических шкалах, таких как Международный прогностический индекс (МПИ), который в эпоху ритуксимаба регулярно пересматривается [5–8]. Были описаны и другие прогностические факторы, такие как профили GCB (germinal center B-cell) и ABC (activated B-cell) [9], наличие экспрессии или реаранжировки генов *MYC*, *BCL2* или *BCL6* [10], но их значение для определения тактики лечения остается дискуссионным. Стандартным подходом к определению опухолевой нагрузки долгое время использовалось измерение максимального поперечного диаметра (МПД) самого большого очага поражения, выявляемого при компьютерной томографии (КТ), при этом его размер более 10 см (так называемое массивное пораже-

ние, «bulky disease») при ДВКЛ считался одним из основных неблагоприятных прогностических факторов [11–13].

Позитронно-эмиссионная томография с 2-дезоксидефторглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (18-ФДГ-ПЭТ/КТ) в настоящее время нашла широкое применение на различных этапах стадирования и лечения злокачественных лимфом. Ее использование для первоначальной оценки степени распространенности опухолевого процесса, в процессе лечения и определения уровня метаболического ответа после окончания терапии на основе стандартизированных критериев интерпретации (шкала Deauville) рекомендовано Международной конференцией по злокачественным лимфомам 2014 г. [12, 14, 15].

В настоящее время продолжается изучение прогностической роли количественных показателей, таких как максимальный уровень стандартного значения поглощения (SUV_{max}), метаболического объема наибольшего очага поражения (МОНО) и общего гликолитического объема опухоли (total lesion glycolysis — ОГОО), но общий метаболический объем опухоли (ОМО) по-прежнему является наиболее подходящим параметром для оценки общей опухолевой нагрузки. Его прогностическое значение при ДВКЛ было подтверждено в ряде публикаций независимо от использованного метода измерения показателя и порога сегментации [16, 17]. В частности, в ретроспективных исследованиях было показано, что ОМО является независимым фактором наряду с МПИ и анатомическим объемом поражения [18, 19]. Вместе с тем, в настоящее время не существует стандартизированных методов измерения указанных показателей. Определение ОМО, ОГОО, МОНО возможно как с использованием порога отсечения в виде процента от SUV_{max} , так и основании порогового значения самого SUV_{max} .

Целью настоящего исследования являлось изучение прогностической роли количественных показателей оценки метаболической активности процесса у пациентов с впервые выявленной ДВКЛ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные 47 пациентов, проходивших обследование и лечение в период 2017–2018 гг. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова по поводу ДВКЛ. Критериями включения в исследование являлись: возраст ≥ 18 лет; гистологически подтвержденная, ранее не леченная ДВКЛ; показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) от 0 до 3 баллов; ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 мес. В исследование не включались пациенты с лимфомой центральной нервной системы (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатели	Значение
Число пациентов	47
Пол (мужской/женский)	22/25
Возраст:	
медиана (разброс значений), годы	55 (21–77)
≥ 60 лет, абс., (%)	17 (36,2)
Стадия заболевания, абс., (%):	
I–II	14 (29,8)
III–IV	33 (70,2)
Физический статус (ECOG):	
≥ 2 , абс., (%)	2 (4,3)
< 2 , абс., (%)	45 (95,7)
МПИ абс., (%):	
0–2	32 (68,1)
3–5	15 (31,9)
Наличие массивного поражения, абс., (%)	32 (68,1)
Наличие экстранодального поражения, абс., (%)	34 (72,3)

Все пациенты получали курсы стандартной химиотерапии в режиме R-CHOP с дополнительным применением интерлейкина-2 (ИЛ-2) согласно разработанному ранее методу лечения [20]. В 1-й день каждого цикла пациенты получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м², во 2-й день — циклофосфамид 750 мг/м², доксорубицин 50 мг/м² и винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг). Преднизолон в дозе 60 мг/м² (но не более 100 мг) с приемом per os назначался в 1–5-й дни с постепенной отменой в течение 3 последующих дней. Дополнительно к режиму R-CHOP пациенты получали подкожно ИЛ-2 («Ронколейкин», Биотех, Россия) по 1 000 000 МЕ один раз в сутки с 1-го по 5-й день. Курсы лечения повторялись каждые 3 нед. В зависимости от распространенности опухолевого процесса пациенты получили от 4 до 8 курсов иммунохимиотерапии.

Методика проведения и интерпретации результатов 18-ФДГ-ПЭТ/КТ. 18-ФДГ-ПЭТ/КТ всем пациентам выполняли до начала лечения по стандартной методике. ПЭТ/КТ исследования выполнялись с использованием гибридных сканеров Discovery IQ и Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, США). Подготовку пациента проводили в соответствии с принятой в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова методикой: ограничение приема пищи на протяжении не менее 6 часов, физической активности — на протяжении суток до исследования; уровень гликемии перед исследованием не должен превышать 8 ммоль/л. Активность вводимого радиофармпрепарата определялась из расчета 3–4 МБк/кг массы тела пациента. Экспозиция после введения РФП составляла 60 мин.

ПЭТ/КТ исследование представляло собой низкодозовое бесконтрастное КТ-сканирование с последующим ПЭТ-сканированием в статическом режиме сбора данных на 7–9 последовательных уровнях, количество которых зависело от роста пациента. Продолжительность эмиссионного сканирования одного уровня составляла 2 мин. Зона сканирования — от орбитомеатальной линии до средней трети бедер. Коррекция аттенуации ПЭТ-сканов осуществлялась по данным нативной КТ. Реконструкции ПЭТ изображений выполнялись автоматически с использованием OSEM-алгоритма.

Первоначальная интерпретация изображений осуществлялась на рабочей станции Advanced Workstation (GE ADW 4.6). Изображения оценивались по визуальным и

полуколичественным критериям. Анатомическое картирование обеспечивалось при автоматическом совмещении ПЭТ и КТ сканов (fusion-изображения). Визуальная оценка очагов, подозрительных в отношении злокачественного поражения, проводилась в сравнении с фоновым накоплением РФП в неизмененных окружающих тканях, а также в сравнении с симметричными областями. Для полуколичественного анализа применялся показатель SUV (стандартизованный уровень накопления), фиксировали значение SUV_{max} в наиболее метаболически активном очаге поражения, а также максимальный поперечный диаметр наибольшего очага (наличие массивного поражения констатировали при МПД >10 см).

Проведение количественной оценки осуществляли с помощью находящегося в свободном доступе программного пакета LIFEX (www.lifexsoft.org). После автоматического оконтуривания всех очагов поражения проводили ручную корректировку объемов интереса для исключения зон физиологического гиперметаболизма (мозг, сердце, печень, почки и мочевой пузырь). ОМО получали путем суммации всех метаболически активных объемов, при этом использовали порог отсечения 41% SUV_{max} (ОМО_{41% SUV_{max}}). Кроме этого, отдельно фиксировали метаболические объемы наибольшего очага (МОНО_{41% SUV_{max}}). ОГОО определяли как сумму произведений метаболических объемов и их средних SUV (ОГОО_{41% SUV_{max}}), отдельно рассчитывали гликолитические объемы наибольшего очага (ГОНО_{41% SUV_{max}}).

Статистический анализ. Проверка на нормальность распределения количественных признаков осуществлена по критериям Шапиро-Уилка (W. Shapiro-Wilk). Конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая рассчитывалась как время от первого дня начала лечения до развития рецидива или прогрессирования заболевания. Для оценки выживаемости использовался метод Каплан—Мейера, сравнение ВБП в подгруппах проводили с помощью log-rank теста с целью изучения прогностических свойств количественных показателей 18-ФДГ-ПЭТ/КТ применен метод построения ROC-кривых с определением площадей под ними (AUC), их статистической значимости (p), 95% ДИ и оптимальных точек разделения значений показателей (при $p_{auc} < 0,05$). В качестве бинарного признака использован факт наличия/отсутствия рецидива заболевания за весь период наблюдения.

Для оценки потенциального влияния различных факторов на ВБП выполнен моновариантный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. В мультивариантную модель были включены показатели с наиболее значимым влиянием на выживаемость в монофакторном анализе ($p < 0,1$). Для изученных факторов вычислены относительный риск (ОР), его 95% ДИ и статистическая значимость (p_{cox}).

Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V. 10. и SPSS v.17. Исследование было разрешено Этическим комитетом (протокол № 15 от 10.11.2021 г.). Было получено информированное согласие пациентов на исследование.

Результаты исследования

За период наблюдения, медиана которого составила 26,6 мес, прогрессирование заболевания зарегистрировано у 18 пациентов, медиана ВБП достигнута не была, показатель 3-летней ВБП в общей когорте составил $69,6 \pm 6,8\%$.

При анализе результатов 18-ФДГ-ПЭТ/КТ медиана значения SUV_{max} составила 22,6 г/см³ (Q1-3: 14,9–29,8). Данные об анализируемых показателях представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты количественной оценки показателей

Показатель	Значение
	Медиана (Q1-3)
SUV_{max} , г/см ³	22,6 (14,9–29,8)
Общий метаболический объем _{41%SUV_{max}} , см ³	279,0 (64,0–691,0)
Метаболический объем наибольшего очага _{41%SUV_{max}} , см ³	252,0 (38,0–506,6)
Общий гликолитический объем опухоли _{41% SUV_{max}} , см ³	2168,9 (654,1–6591,5)
Гликолитический объем наибольшего очага _{41% SUV_{max}} , см ³	1840,0 (359,0–6413,0)

Результаты ROC-анализа количественных 18-ФДГ-ПЭТ/КТ показателей представлены в табл. 3.

Как следует из представленных данных, наибольшая площадь под операционной кривой принадлежала ОМО_{41% SUV_{max}} и составила 0,673 ($p_{auc} = 0,04$), оптимальная точка разделения соответствовала ОМО_{41% SUV_{max}} >600 см³.

Для МОНО_{41% SUV_{max}} AUC также продемонстрировала практически сходные результаты и составила 0,656 см³. Учитывая данный факт, был проведен корреляционный анализ, в результате которого установлена тесная ассоциация между признаками ОМО_{41% SUV_{max}} и МОНО_{41% SUV_{max}} — коэффициент корреляции Спирмана $r = 0,937$, $p < 0,001$.

По данным монофакторного анализа между переменными статистически значимое влияние на риск развития прогрессирования после терапии оказывали значение МПИ и МОНО (табл. 4).

Графики кривых ВБП, полученных по методу Каплан—Мейера в зависимости от двух факторов, представлены на рис. 1 и 2.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа

Показатель	AUC	95% ДИ	p_{auc}	Оптимальная точка разделения значений показателя
SUV_{max} , г/см ³	0,515	0,365–0,663	0,8	–
Общий метаболический объем _{41%SUV_{max}} , см ³	0,673	0,521–0,803	0,04	>600
Метаболический объем наибольшего очага _{41%SUV_{max}} , см ³	0,656	0,503–0,788	0,04	>275
Общий гликолитический объем опухоли _{41% SUV_{max}} , см ³	0,626	0,473–0,763	0,1	–
Гликолитический объем наибольшего очага _{41% SUV_{max}} , см ³	0,607	0,454–0,746	0,2	–

Таблица 4. Однофакторный анализ между переменными в предсказании выживаемости без прогрессирования

Переменные	ОР	95% ДИ	p
Возраст (моложе 60 лет против 60 и старше)	0,9	0,335–2,614	0,9
Пол	0,8	0,334–2,4	0,8
Стадия заболевания (II против III–IV)	1,9	0,545–6,719	0,3
Международный прогностический индекс: (0-2 против 3-5)	2,9	1,082–7,731	0,03
Наличие массивного поражения	1,4	0,467–4,500	0,2
Общий метаболический объем $^{41}\text{SUV}_{\text{max}}$ (менее 600 см^3 против 600 см^3 и более)	2,280	0,847–5,951	0,09
Метаболический объем наибольшего очага $^{41}\text{SUV}_{\text{max}}$ (менее 275 см^3 против 275 см^3 и более)	2,8	1,061–7,815	0,04

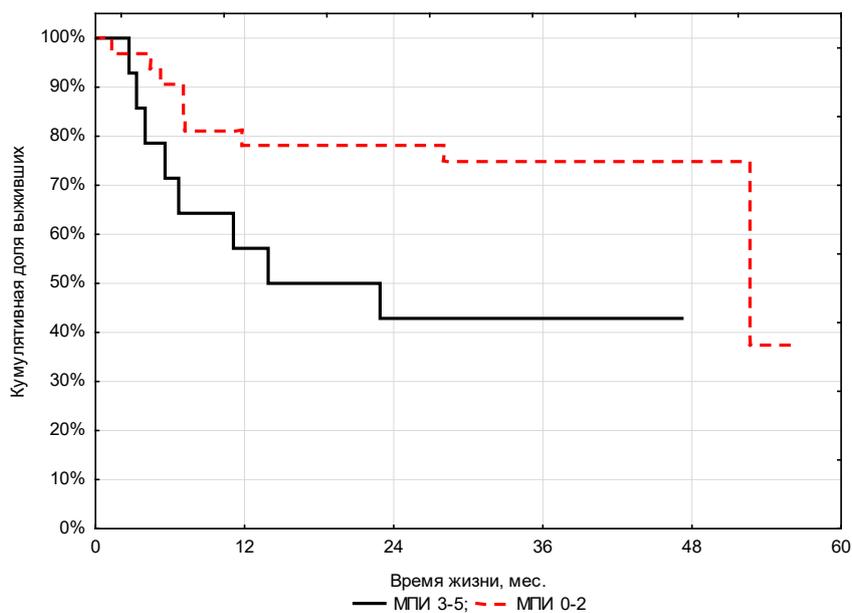


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в общей когорте пациентов в зависимости от Международного прогностического индекса (МПИ)

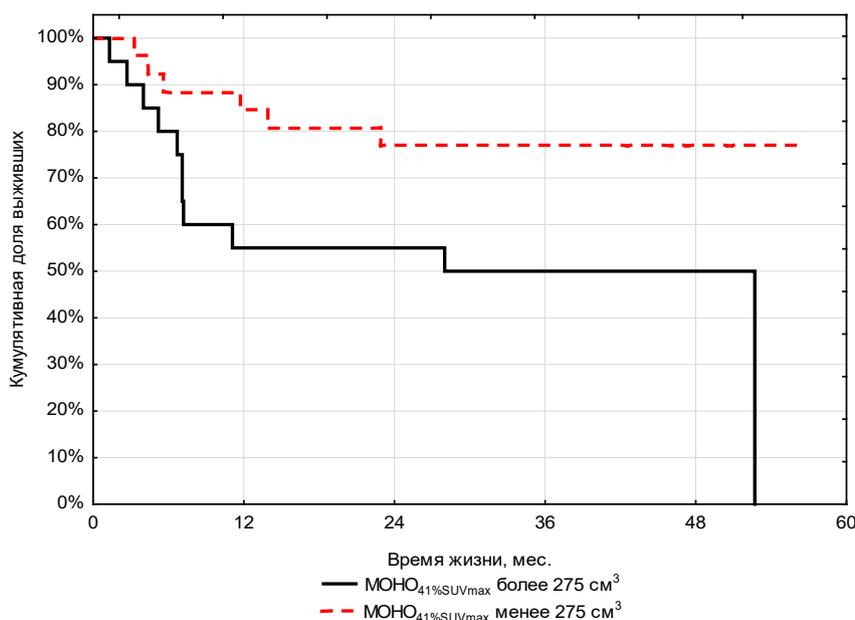


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в общей когорте пациентов в зависимости от метаболического объема наибольшего очага (MOHO) $^{41}\text{SUV}_{\text{max}}$

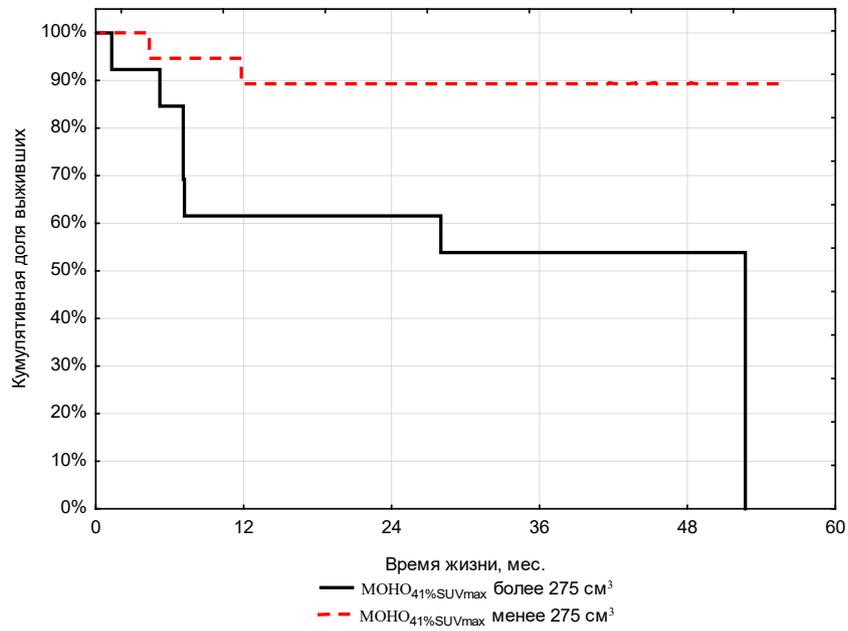


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от метаболического объема наибольшего очага (МОНО)_{41%SU_Vmax} у пациентов с МПИ 0-2

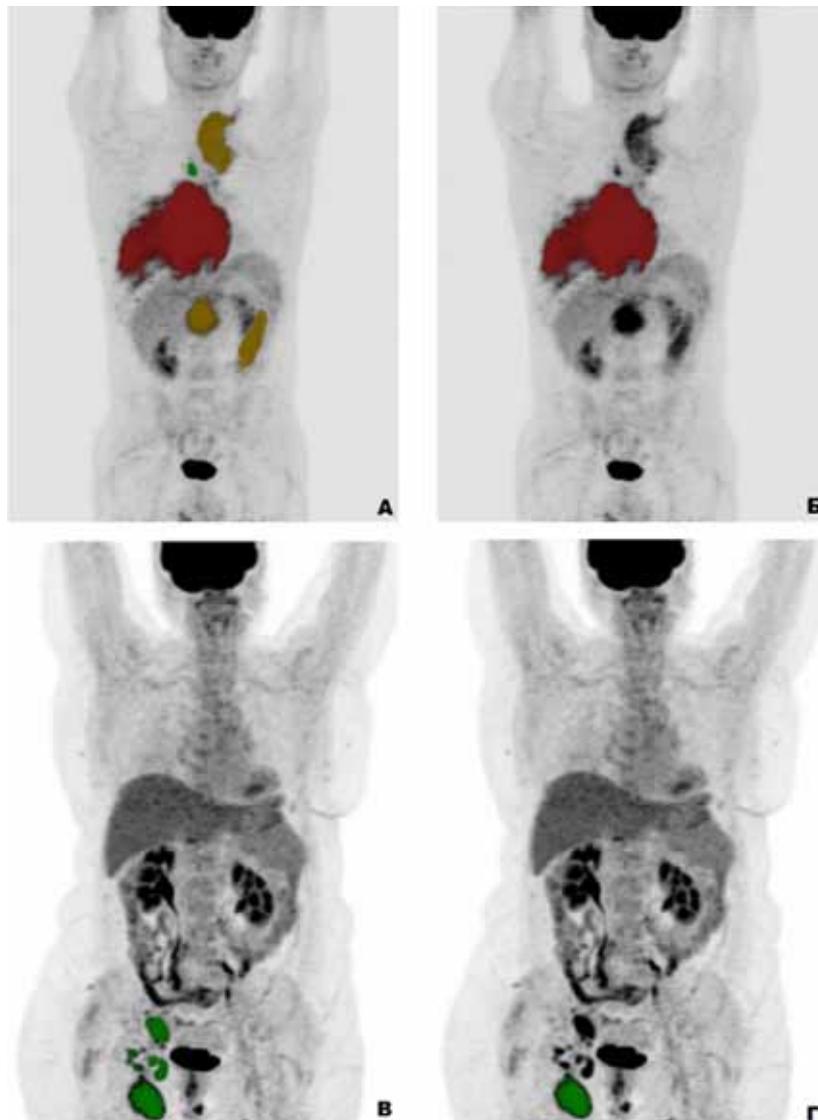


Рис. 4. Клинические примеры вариантов метаболических объемов. А, Б — ОМО=1090 см³ и МОНО=910 см³; В, Г — ОМО=64 см³ и МОНО=40 см³

В случае наличия МПИ 0-2 медиана выживаемости составила 17,7 мес, 3-летняя ВБП составила 75,0±7,7%. Напротив, у пациентов с МПИ 3-5 аналогичные отдаленные показатели оказались значительно ниже: медиана выживаемости составила 11,0 мес, 3-летняя ВБП — 42,9±13,2% (p=0,02).

При относительно низкой опухолевой нагрузке (МОНО_{41%SUVmax} менее 275 см³) медиана выживаемости не достигнута, 3-летняя ВБП статистически значимо превосходила таковую для подгруппы пациентов с МОНО_{41%SUVmax} более 275 см³ и составила соответственно 76,9±8,3% и 50,0±11,2% (p=0,03).

По данным многофакторного анализа независимое прогностическое значение имела только группа прогноза на основе МПИ (табл. 5).

Таблица 5. Многофакторный анализ между переменными в предсказании выживаемости без прогрессирования (метод принудительного включения предикторов)

Переменные	ОР	95% ДИ	p
Международный прогностический индекс: (0–2 против 3–5)	2,7	0,982–7,00	0,044
Метаболический объем наибольшего очага _{41%SUVmax} : (менее 275 см ³ против) 275 см ³ и более	2,6	0,973–7,222	0,057
Общий метаболический объем _{41%SUVmax} : (менее 600 см ³ против 600 см ³ и более)	2,576	0,298–22,23	0,4

Принимая во внимание, что объем опухолевой нагрузки оцененный по показателю МОНО_{41%SUVmax} в мультивариантном анализе продемонстрировал пограничное значение статистической значимости (p=0,057), отдельно проведен подгрупповой анализ выживаемости в зависимости от МПИ и МОНО_{41%SUVmax}. Было выявлено, что у пациентов с неблагоприятным прогнозом (МПИ 3-5) ВБП статистически значимо не различалась: 3-летняя ВБП пациентов с МОНО_{41%SUVmax} менее 275 см³ и 275 см³ и более составила соответственно 42,9±18,7% и 41,2±18,8% (p=0,8).

Напротив, у пациентов с МПИ 0-2 получена существенная разница в показателе ВБП в зависимости от объема опухолевой нагрузки: 3-летняя ВБП пациентов данной подгруппы с МОНО_{41%SUVmax} менее 275 см³ составила 89,5±7,0% (медиана выживаемости не достигнута), в то время как при МОНО_{41%SUVmax} более 275 см³ 3-летняя ВБП была равна 53,8±13,8% (медиана — 17,7 мес) (p=0,01) (рис. 3).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали предиктивную роль метабо-

лического объема опухоли, определяемого по 18-ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с ДВКЛ до начала терапии. Несмотря на то, что по данным многофакторного анализа риск развития прогрессирования процесса был статистически значимо ассоциирован только с группой прогноза, определяемой по МПИ, при подгрупповом анализе у пациентов с благоприятным прогнозом (МПИ 0-2) результаты лечения значительно различались в зависимости от метаболического объема опухоли.

Суррогатные маркеры опухолевой нагрузки перед началом терапии обычно используются для разделения пациентов на различные прогностические группы. К ним относятся: стадия заболевания по Анн-Арбор, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови (оба фактора учитываются при определении МПИ) и объем опухоли. Вместе с тем, стадия Анн-Арбор — это оценка степени распространенности заболевания, но не его объема. Например, большая масса опухоли (>1000 см³), вовлекающая одну лимфатическую зону, будет определяться как болезнь I стадии. Уровни ЛДГ отражают скорость роста опухоли. В то же время большие некротические опухоли, как правило, демонстрируют повышенный уровень ЛДГ, но доля жизнеспособных клеток в них может быть низкой. Стандартное определение массивности поражения («bulky disease») предполагает одномерное измерение наибольшей массы при обычной рентгенографии (соотношение диаметра средостения и грудной клетки >0,33) или КТ (более 10 см в наибольшем диаметре). Следовательно, данный подход может недооценивать общую опухолевую нагрузку у пациентов с диффузным заболеванием. Из-за этих ограничений трехмерное измерение опухолевой нагрузки показывает лучшую прогностическую ценность [21].

Измеряемый по 18-ФДГ-ПЭТ/КТ метаболический объем является показателем объема жизнеспособной опухолевой ткани и точнее отражает опухолевую нагрузку, чем анатомическая визуализация. Он успешно применялся при солидных опухолях, например, при раке легких, головы и шеи [22, 23], но также и при ДВКЛ [24, 25]. В частности, М.К. Song и соавт. оценили данные 169 пациентов с ДВКЛ II/III стадии без экстранодального поражения [24]. Оптимальное значение отсечения ОМО для прогнозирования выживаемости составляло 220 см³, что намного ниже, чем значение отсечения в 600 см³, определенное в нашем исследовании. Этот факт может быть объяснен различиями между популяциями: в исследовании М.К. Song и соавт. большинство пациентов имели II стадию заболевания (59%), в то время как в настоящей когорте была более высокая доля пациентов с III–IV стадией забо-

левания (70%). Сопоставимые результаты продемонстрированы в работе G. Delaby и соавт. [26], включавшем 55% пациентов с III–IV стадией ДВКЛ. В указанном исследовании медиана ОМО составила 128 см³, а оптимальная точка разделения — 147 см³. В то же время результаты, аналогичные нашим, были показаны в исследовании M. Sasanelli и соавт. [27], включавшем 114 пациентов с ДВКЛ, 82% из которых имели III–IV стадию. Согласно полученным авторами данным, медиана ОМО составила 315 см³ (в настоящем исследовании — 279 см³), а оптимальная точка разделения — 550 см³.

В настоящем исследовании не было получено прогностического значения общего гликолитического объема опухоли относительно ВВП в отличие от результатов S.A. Esfahani и соавт. [25], которые обнаружили, что ОГОО до начала терапии был единственным предиктором ВВП с оптимальным значением отсечения 705 см³. Данный факт можно объяснить недостатками в методике расчета ОГОО, предполагающей применение средних значений SUV, на вычисление которого могут оказывать влияние многие физиологические и технические факторы [28]. В отличие от него, ОМО не зависит от этих факторов, так как рассчитывается на основании процента максимального поглощения, независимо от единицы измерения.

Поскольку на сегодняшний день не существует программного обеспечения, позволяющего полностью автоматизировать процесс оконтуривания целевых очагов, основным недостатком методики определения ОМО является ее трудозатратность, особенно у пациентов с распространенным заболеванием. В то же время, независимо от общей опухолевой нагрузки, наличие массивного поражения, определяемого анатомическим диаметром наибольшего поражения, всегда считалось плохим прогностическим фактором [12]. Учитывая данный факт и основываясь на результатах исследования M. Sasanelli и соавт. [27], дополнительно была оценена прогностическая ценность метаболического объема самого крупного очага поражения. Указанный показатель проще и быстрее вычисляется, чем ОМО, и поэтому он может быть использован в рутинной практике в качестве суррогатного маркера ОМО.

Согласно полученным нами данным МОНО сильно коррелировал с ОМО (коэффициент корреляции Спирмана $r=0,937$, $p<0,001$) (рис. 4).

Несмотря на то, что МОНО не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с риском прогрессирования по данным многофакторного анализа Кокса ($p=0,057$), нами была выявлена существенная разница в ВВП у пациентов из группы благоприятного прогноза (МПИ

0-2) при использовании точки разделения показателя равной 275 см³ (3-летняя ВВП при уровнях МОНО менее и более 275 см³ составила соответственно 89,5% и 53,8%), что может найти применение при определении лечебной тактики, в частности для интенсификации химиотерапии.

Заключение

В заключение следует отметить, что полученные нами данные свидетельствуют о перспективности использования измеренного с помощью 18-ФДГ-ПЭТ/КТ общего метаболического объема опухоли (а также метаболического объема наибольшего очага как суррогатного показателя) у пациентов с ДВКЛ в качестве одного из прогностических факторов с целью оптимизации подходов к выбору режима химиотерапии, что, однако, требует валидации в проспективном исследовании.

Вклад авторов:

Демешко П.Д. — анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Каленик О.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Поддубный К.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Гизмова О.А. — написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma // *N Engl J Med*. 2002;346(4):235–242. doi:10.1056/NEJMoa011795
2. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management // *Am J Hematol*. 2021;96(5):617–629. doi:10.1002/ajh.26151
3. Crump M. Management of relapsed diffuse large B-cell lymphoma // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(6):1195–1213. doi:10.1016/j.hoc.2016.07.004
4. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia // *JCO*. 2005;23(22):5027–5033. doi:10.1200/JCO.2005.09.137
5. Bari A, Marcheselli L, Sacchi S et al. Prognostic models for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a never-ending story // *Ann Oncol*. 2010;21(7):1486–1491. doi:10.1093/annonc/mdp531

6. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI // *Blood*. 2020;135(23):2041–2048. doi:10.1182/blood.2019002729
7. Song JL, Wei XL, Zhang YK et al. The prognostic value of the international prognostic index, the national comprehensive cancer network IPI and the age-adjusted IPI in diffuse large B cell lymphoma // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018;39(9):739–744. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.09.007
8. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment // *Am J Hematol*. 2019;94(5):604–616. doi:10.1002/ajh.25460
9. Boltežar L, Prevodnik VK, Perme MP et al. Comparison of the algorithms classifying the ABC and GCB subtypes in diffuse large B-cell lymphoma // *Oncol Lett*. 2018;15(5):6903–6912. doi:10.3892/ol.2018.8243
10. Cho YA, Hyeon J, Lee H et al. MYC single-hit large B-cell lymphoma: clinicopathologic difference from MYC-negative large B-cell lymphoma and MYC double-hit/triple-hit lymphoma // *Hum Pathol*. 2021;113:9–19. doi:10.1016/j.humpath.2021.03.006
11. Milgrom SA, Dabaja BS, Mikhaeel NG. Advanced-stage Hodgkin lymphoma: have effective therapy and modern imaging changed the significance of bulky disease? // *Leuk Lymphoma*. 2021;62(7):1554–1562. doi:10.1080/10428194.2021.1881515
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification // *JCO*. 2014;32(27):3059–3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
13. Tokola S, Kuitunen H, Turpeenniemi-Hujanen T, Kuitinen O. Significance of bulky mass and residual tumor-treated with or without consolidative radiotherapy to the risk of relapse in DLBCL patients // *Cancer Med*. 2020;9(6):1966–1977. doi:10.1002/cam4.2798
14. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group // *JCO*. 2014;32(27):3048–3058. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229
15. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy // *Blood*. 2016;128(21):2489–2496. doi:10.1182/blood-2016-05-718528
16. 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
17. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: a meta-analysis // *PLoS One*. 2019;14:e0210224. doi:10.1371/journal.pone.0210224
18. Shagera QA, Cheon GJ, Koh Y et al. Prognostic value of metabolic tumour volume on baseline 18F-FDG PET/CT in addition to NCCN-IPI in patients with diffuse large B-cell lymphoma: further stratification of the group with a high-risk NCCN-IPI // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(7):1417–1427. doi:10.1007/s00259-019-04309-4
19. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL // *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2016;43(7):1209–1219. doi:10.1007/s00259-016-3315-7
20. Каленик О.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Возможности интерлейкина-2 в терапии В-клеточных неходжкинских лимфом // *Инновационные технологии в медицине*. 2016;4(1–2):29–39 [Kalenik VA, Zhavrid EA, Sachivko NV. Possibilities of interleukin-2 in the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphomas // *Innovative technologies in medicine*. 2016;4(1–2):29–39 (In Russ.)].
21. 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
22. Li C, Tian Y, Shen Y et al. Utility of volumetric metabolic parameters on preoperative FDG PET/CT for predicting tumor lymphovascular invasion in non-small cell lung cancer // *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(6):1433–1443. doi:10.2214/AJR.21.25814
23. Rijo-Cedeo J, Mucientes J, Seijas Marcos S et al. Adding value to tumor staging in head and neck cancer: The role of metabolic parameters as prognostic factors // *Head Neck*. 2021;43(8):2477–2487. doi:10.1002/hed.26725
24. Song MK, Chung JS, Shin HJ et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement // *Ann Hematol*. 2012;91:697–703. doi:10.1007/s00277-011-1357-2
25. Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF et al. Baseline total lesion glycolysis measured with (18)FFD PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study // *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;3:272–81.
26. Delaby G, Hubaut MA, Morschhauser F et al. Prognostic value of the metabolic bulk volume in patients with diffuse large B-cell lymphoma on baseline (18)F-FDG PET-CT // *Lymphoma*. 2020;61(7):1584–1591. doi:10.1080/10428194.2020.1728750
27. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(11):2017–22. doi:10.1007/s00259-014-2822-7
28. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis // *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:11S–20S. doi:10.2967/jnumed.108.057182

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.

*P.D. Dziameshka, V.A. Kalenik, K.V. Paddubny,
V.A. Hizemava*

The prognostic value of the metabolic tumor volume calculated from baseline 18FDG PET/CT in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Background: study of the prognostic role of quantitative indicators for assessing the metabolic activity of the process in patients with newly diagnosed in patient with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Patients and methods: metabolic bulk volume (MBV), defined as the metabolic volume of the largest lesion, was retrospectively investigated in 47 patients with DLBCL who underwent baseline pre-treatment ^{18}F FDG PET-CT at N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus.

Results: semi-automatically segmented (41% SUVmax) total metabolic tumor volume (TMTV) and MBV underwent receiver operating characteristic analysis, identifying optimal thresholds of 600 cm^3 for the TMTV and 275 cm^3 for the MBV. According to Cox monovariate analysis, the International prognostic index (IPI) and MBV were pre-

dictors for progression-free survival (PFS) (HR 2.9 and 2.8, respectively). At multivariate analysis only IPI was independent predictors for PFS (HR 2.7). In subgroup with low IPI (0–2) higher MBV level was strongly associated with worse prognosis: a 3-year PFS rates in patients with $\text{MBV} > 275 \text{ cm}^3$ and $\leq 275 \text{ cm}^3$ were 53,8% and 89,5%, respectively ($p=0.01$).

Conclusion: the baseline MBV can be an efficient tool for the risk stratification of aggressive lymphoma.

Key words: PET-CT, diffuse large B-cell lymphoma, total metabolic tumor volume, metabolic bulk volume

Сведения об авторах

Демешко Павел Дмитриевич, д-р мед. наук, доцент, главный научный сотрудник, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной, pdemeshko@icloud.com

Каленик Ольга Александровна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной, olga.a.kalenik@mail.ru

Поддубный Кирилл Витальевич, врач-рентгенолог, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной, kiryl.paddubny@gmail.com

Гиземова Ольга Анатольевна, врач радиационный онколог, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, Республика Беларусь, Минский район, аг. Лесной, gizemova@mail.ru

Dziameshka Pavel, D.M.S., chief researcher, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk, Belarus, 223040, pdemeshko@icloud.com

Kalenik Volha, liaging researcher, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk, Belarus, 223040, olga.a.kalenik@mail.ru

Paddubny Kirill, radiologist, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk, Belarus, 223040, kiryl.paddubny@gmail.com

Hizemava Volha, radiation oncologist, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk, Belarus, 223040