



ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1343>

## Высокие значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров как предикторы неблагоприятного прогноза классической лимфомы Ходжкина

© Метелкина М.В.<sup>1\*</sup>, Асланиди И.П.<sup>1</sup>, Мухортова О.В.<sup>1</sup>, Пурсанова Д.М.<sup>1</sup>,  
Шурупова И.В.<sup>1</sup>, Манукова В.А.<sup>1</sup>, Трифонова Т.А.<sup>1</sup>, Чекалов А.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева” Минздрава России; 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135, Российская Федерация

<sup>2</sup> Клиника “НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой”; 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Российская Федерация

**Цель исследования:** анализ прогностического значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров – общего метаболического объема опухоли (MTV) и общего уровня гликолиза (TLG) – при классической лимфоме Ходжкина (кЛХ) и определение их оптимальных пороговых прогностических значений.

**Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты ПЭТ/КТ-исследований 62 пациентов с впервые выявленной кЛХ. Период наблюдения составил от 6 до 61 мес после исходного ПЭТ/КТ-исследования. В течение указанного периода у 41 (66%) пациента сохранялась ремиссия заболевания, у 10 (16%) пациентов диагностировано рефрактерное течение, у 11 (18%) – рецидив. Показатели MTV и TLG рассчитывались автоматическим методом с использованием для каждого трех значений отсечки фона: двух абсолютных –  $SUV_{max} \geq 2,5$  и  $SUV_{max} \geq 4,0$  и одного относительного – 41% от  $SUV_{max}$ .

**Результаты.** Для расчета пороговых прогностических значений MTV и TLG группа была разделена на две подгруппы: 1-я – с ремиссией заболевания в течение периода наблюдения ( $n = 41$ ); 2-я – с рефрактерным или рецидивирующим течением ( $n = 21$ ). В указанных подгруппах были выявлены статистически значимые различия между показателями MTV и TLG при двух используемых значениях отсечки фона –  $SUV_{max} \geq 2,5$  и 41% от  $SUV_{max}$  ( $p < 0,05$ ). При использовании отсечки фона –  $SUV_{max} \geq 4,0$  – значимых различий между указанными показателями в подгруппах получено не было.

При однофакторном анализе параметры MTV и TLG с использованием трех пороговых значений отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$  и 41% от  $SUV_{max}$ ) коррелировали с выживаемостью без прогрессирования.

**Заключение.** При кЛХ высокие значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров MTV и TLG, рассчитанные с использованием различных порогов отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$  и 41% от  $SUV_{max}$ ), ассоциируются с неблагоприятным прогнозом – высокой вероятностью рефрактерного течения заболевания или возникновения рецидива.

Оптимальные прогностические пороговые значения MTV и TLG в анализируемой группе составили: при  $SUV_{max} \geq 2,5$  – 204 см<sup>3</sup> и 961, при 41% от  $SUV_{max}$  – 105 см<sup>3</sup> и 620 соответственно.

**Ключевые слова:** ПЭТ/КТ, <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкоза, классическая лимфома Ходжкина, тотальный метаболический объем опухоли, общий уровень гликолиза

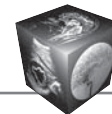
**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Метелкина М.В., Асланиди И.П., Мухортова О.В., Пурсанова Д.М., Шурупова И.В., Манукова В.А., Трифонова Т.А., Чекалов А.М. Высокие значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров как предикторы неблагоприятного прогноза классической лимфомы Ходжкина. *Медицинская визуализация*. 2023; 27 (3): 152–161. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1343>

Поступила в редакцию: 09.03.2023.

Принята к печати: 06.06.2023.

Опубликована online: 17.07.2023.



# High values of baseline volumetric PET biomarkers in classical Hodgkin's lymphoma as predictors of unfavourable prognosis

© Maria V. Metelkina<sup>1\*</sup>, Irakli P. Aslanidis<sup>1</sup>, Olga V. Mukhortova<sup>1</sup>, Diana M. Pursanova<sup>1</sup>, Irina V. Shurupova<sup>1</sup>, Veronika A. Manukova<sup>1</sup>, Tatyana A. Trifonova<sup>1</sup>, Andrey M. Chekalov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation; 135, Roublyevskoe shosse, Moscow 121552, Russian Federation

<sup>2</sup> R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; 6–8, L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022, Russian Federation

**Purpose:** To analyse 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) and determine their optimal threshold values for prognosis.

**Material and methods.** This retrospective study included 62 cHL patients with different stages who underwent staging with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. The follow-up period was from 6 to 61 months after the baseline PET/CT, 41 patients remained in remission, 10 patients had refractory course, 11 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 ( $n = 41$ ) and refractory course or relapse ( $n = 21$ ), statistically significant differences between MTV and TLG with the two thresholds were found –  $SUV_{max} \geq 2.5$  and 41% of  $SUV_{max}$  ( $p < 0.05$ ). When using threshold of  $SUV_{max} \geq 4.0$  statistically differences between the mean of MTV and TLG were not detected.

Univariate analysis revealed correlation between progression-free survival and volumetric PET biomarkers (MTV and TLG) with three thresholds ( $SUV_{max} \geq 2.5$ ,  $SUV_{max} \geq 4.0$ , and 41% of  $SUV_{max}$ ).

**Conclusion.** In cHL high values of initial volumetric PET biomarkers – MTV and TLG – calculated with three thresholds ( $SUV_{max} \geq 2.5$ ,  $SUV_{max} \geq 4.0$ , and 41% of  $SUV_{max}$ ) are associated with unfavourable prognosis – a high probability of refractory disease course or relapse.

The optimal prognostic thresholds values of MTV and TLG in the analysed group were determined respectively:  $SUV_{max} \geq 2.5$  – 204 cm<sup>3</sup> and 961, at 41% of  $SUV_{max}$  – 105 cm<sup>3</sup> and 620.

**Keywords:** PET/CT, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, Hodgkin's lymphoma (cHL), total metabolic tumor volume (MTV), total lesion glycolysis (TLG)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

**For citation:** Metelkina M.V., Aslanidis I.P., Mukhortova O.V., Pursanova D.M., Shurupova I.V., Manukova V.A., Trifonova T.A., Chekalov A.M. High values of baseline volumetric PET biomarkers in classical Hodgkin's lymphoma as predictors of unfavourable prognosis. *Medical Visualization*. 2023; 27 (3): 152–161. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1343>

**Received:** 09.03.2023.

**Accepted for publication:** 06.06.2023.

**Published online:** 17.07.2023.

## Введение

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) – заболевания, которое к настоящему времени стало одним из наиболее курательных среди злокачественных опухолей [1]. Внедрение в клиническую практику современной гибридной технологии ПЭТ/КТ имело важное значение для повышения эффективности лечения [2–5]. Однако, несмотря на достигнутые показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при ЛХ,

у 15–30% пациентов возникают рецидивы и резистентные формы заболевания. Это диктует необходимость поиска более точных прогностических факторов, позволяющих еще на этапе диагностики выявить пациентов высокого риска.

Для определения прогноза при ЛХ наиболее широко используются шкалы Европейской организации по изучению и лечению рака/Ассоциации по изучению лимфомы (EORTC/GELA) и Немецкой группы по изучению болезни Ходжкина (GHSG). Каждая из шкал выделяет три прогностические



группы: “ранние стадии с благоприятным прогнозом” – 20–30% больных ЛХ с общей выживаемостью до 98% и частотой рецидивов менее 5%, “ранние стадии с неблагоприятным прогнозом” – 40–50% пациентов с общей выживаемостью до 94% и частотой рецидивов 10–15% и “распространенные стадии” – 30% пациентов с общей выживаемостью 80–87% и частотой рецидивов 15–30%. Шкалы EORTC и GHSG являются стандартом для стратификации риска при первичной диагностике ЛХ [6, 7].

Однако в настоящее время для определения прогноза заболевания широко изучается возможность применения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров. 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 и общий уровень гликолиза (TLG) – произведение MTV и  $SUV_{mean}$  в общем объеме опухоли, характеризует агрессивность опухоли.

Несколько исследований продемонстрировали высокую прогностическую ценность MTV и TLG у больных кЛХ [8–12]. Однако в опубликованной

литературе используются различные программы для расчета MTV и TLG, а также различные критерии для оконтуривания патологических очагов [13, 14]. В настоящее время методики вычисления данных параметров не стандартизированы, поэтому полученные оптимальные пороговые прогностические значения существенно различаются, что затрудняет возможность применения объемных ПЭТ-биомаркеров в клинической практике.

**Цель исследования:** анализ исходных объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV и TLG) при кЛХ и определение их оптимальных пороговых прогностических значений.

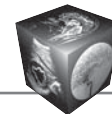
### Материал и методы

Ретроспективно были проанализированы результаты ПЭТ/КТ-исследований, выполненных 62 пациентам с ранними (n = 28) и распространенными (n = 34) стадиями впервые выявленной кЛХ.

В анализируемую группу (n = 62) вошло 33 женщины и 29 мужчин; средний возраст составил 33 (18–63) года: 18 (29%) пациентов с ранней стадией и благоприятным прогнозом заболевания соответственно критериям GHSG, 10 (16%) с ранней стадией и неблагоприятным прогнозом,

**Таблица 1.** Исходная характеристика пациентов (n = 62)  
**Table 1.** Baseline patient characteristics (n = 62)

Показатель Parameters	n (%)	Средние значения Averages
Возраст Age		33 (18–63) года 33 (18–63) years
Период наблюдения Follow up period		18 (6–61) мес 18 (6–61) months
Мужчины / Sex male	29 (47%)	
Женщины / Sex female	33 (53%)	
В-симптомы / B-symptoms Bulky disease	24 (39%) 17 (27%)	
Стадии по Ann Arbor / Ann Arbor stage:		
II	33 (53%)	
III	13 (21%)	
IV	16 (26%)	
Прогностическая группа по критериям GHSG / GHSG prognostic group:		
ранняя стадия с благоприятным прогнозом / early favorable stages	18 (29%)	
ранняя стадия с неблагоприятным прогнозом / early unfavorable stages	10 (16%)	
распространенная стадия / advanced stages	34 (55%)	
Гистологический вариант кЛХ / Histological type :		
нодулярный склероз (I и II типа) / nodular sclerosis (I and II types)	58 (94%)	
смешанно-клеточный вариант / mixed cellularity	2 (3%)	
лимфоидное преобладание / lymphocyte rich	2 (3%)	



а также 34 (55%) пациента с распространенными стадиями. Во всех случаях диагноз был верифицирован гистологически. В-симптомы и массивное поражение средостения (bulky disease) были диагностированы у 24 (39%) и 17 (27%) 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 прогнозом 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 ( $n = 62$ ) составил 18 (6–61) мес от исходного ПЭТ/КТ-исследования.

В течение указанного периода у 41 (66%) пациента сохранялась ремиссия заболевания, у 10 (16%) пациентов диагностировано рефрактерное течение, у 11 (18%) – рецидив, случаев смерти выявлено не было.

Всем больным ПЭТ/КТ-исследование выполнялось по стандартному протоколу перед началом лечения и после завершения терапии первой линии.

Подготовка к исследованию включала сутки безуглеводной диеты и не менее 6 ч голодания. Исследования проводились на совмещенном ПЭТ/КТ-томографе (Biograph-64, Siemens) после гидратации (пероральный прием 1–1,5 л воды), через 90 мин после внутривенного введения 175–200 МБк  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) в режиме обследования “всего тела” (от уровня глазниц до верхней трети бедра включительно). Последовательно выполнялись рентгеновская КТ и ПЭТ-сканирование. КТ-сканирование проводилось в низкодозном режиме (120 кВ и 70–120 мА), ПЭТ-сканирование – в каудокраниальном направлении, по 3 мин на каждое положение стола сканера. Реконструкция ПЭТ-данных осуществлялась по итерационному алгоритму OSEM (2 итерации и 14 подмножеств).

Обработка результатов ПЭТ/КТ-исследований проводилась с применением коммерческого программного обеспечения syngo.via (Siemens). Показатели MTV и TLG рассчитывались автоматическим методом мультифокальной сегментации с использованием трех пороговых значений отсечки фона: двух абсолютных –  $\text{SUV}_{\text{max}}$  (максимальный стандартизованный уровень накопления

радиофармпрепарата)  $\geq 2,5$  и  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 4,0$  и одного относительного – 41% от  $\text{SUV}_{\text{max}}$  в патологическом очаге.

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 [14, 15]. Все выделенные очаги просматривались и затем в ручном режиме проводилось исключение ошибочно выбранных зон с физиологическим накоплением препарата (таких как небные миндалины, почки, мочевого пузыря или мочеточники). В оставленных патологических очагах вычисление MTV и TLG осуществлялось автоматически: MTV – как сумма всех выбранных патологических очагов; TLG – как произведение MTV и  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  в общем объеме опухолевой массы.

Костный мозг и селезенка считались вовлеченными в патологический процесс и соответственно включались в расчет MTV и TLG в том случае, если определялось их очаговое поражение [16]. Диффузное интенсивное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в паренхиме селезенки, превышающее на 150% фоновое накопление в печени, также расценивалось как патологическое [16, 17].

#### 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 значений показателей MTV и TLG в подгруппах больных проводился с использованием критерия Манна–Уитни; однофакторный анализ выживаемости – с помощью регрессии Кокса. С целью определения оптимальных пороговых значений MTV и TLG для прогнозирования вероятности рецидива КЛХ был проведен ROC-анализ.

#### Результаты

В анализируемой группе больных в целом ( $n = 62$ ) средние значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров, рассчитанные автоматическим методом с использованием для каждого трех пороговых значений отсечки фона ( $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 2,5$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 4,0$  и 41% от  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ), составили: для MTV при пороговом значении  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 2,5$  – 359 (2,6–2366)  $\text{cm}^3$ , при  $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 4,0$  – 177 (0,9–1346)  $\text{cm}^3$ , при 41% от  $\text{SUV}_{\text{max}}$  – 229 (2,9–1440)  $\text{cm}^3$ ; для TLG

**Таблица 2.** Средние значения MTV и TLG в 1-й и 2-й подгруппах больных (применялись три пороговых значения отсечки фона:  $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$  и 41% от  $SUV_{max}$ )**Table 2.** Average values of MTV and TLG in 1st and 2nd subgroups using three thresholds ( $SUV_{max} \geq 2.5$ ,  $SUV_{max} \geq 4.0$  and 41% of  $SUV_{max}$ )

Подгруппа больных Subgroups cHL	$SUV_{max} \geq 2.5$		$SUV_{max} \geq 4.0$		41% от $SUV_{max}$	
	MTV	TLG	MTV	TLG	MTV	TLG
1-я – с ремиссией заболевания Disease remission (n = 41)	227 см <sup>3</sup> (2.6–886)	109 (9.9–4404)	107 см <sup>3</sup> (0.9–458)	718 (4.4–3985)	143 см <sup>3</sup> (2.9–1228)	743 (10.6–3251)
2-я – с рефрактерным или рецидивирующим течением Refractory course or relapse (n = 21)	618 см <sup>3</sup> (7–2366)	3097 (27–11658)	316 см <sup>3</sup> (2.3–1346)	2125 (11,3–9892)	401 см <sup>3</sup> (30–1440)	2029 (92–7702)
p	0.049	0.028	0.169	0.163	0.015	0.012

**Таблица 3.** Результаты однофакторного анализа с помощью регрессии Кокса**Table 3.** Results of univariate Cox regression analysis

Параметр Parameter		ОР (95% ДИ) HR (95% CI)	p
$SUV_{max} \geq 2.5$	MTV	1.9 (1.02–1.17)	0.010
	TLG	1.02 (1.00–1.03)	0.011
$SUV_{max} \geq 4.0$	MTV	1.14 (1.02–1.28)	0.024
	TLG	1.2 (1.00–1.04)	0.029
41% от $SUV_{max}$	MTV	1.13 (1.03–1.24)	0.013
	TLG	1.3 (1.01–1.05)	0.009

Примечание. ОР – отношение рисков. ДИ – доверительный интервал.

Note. HR – hazard ratio. CI – confidence interval.

при  $SUV_{max} \geq 2,5$  – 1772 (9,9–11658), при  $SUV_{max} \geq 4,0$  – 1194 (4,4–9892), при 41% от  $SUV_{max}$  – 1178 (10,6–7702).

Для расчета пороговых прогностических значений MTV и TLG группа была разделена на две подгруппы: 1-я – с ремиссией заболевания (n = 41); 2-я – с рефрактерным или рецидивирующим течением (n = 21).

В указанных подгруппах были выявлены статистически значимые различия между показателями MTV и TLG при двух используемых значениях отсечки фона –  $SUV_{max} \geq 2,5$  и 41% от  $SUV_{max}$  (p < 0,05). При использовании значения отсечки фона –  $SUV_{max} \geq 4,0$  – значимых различий между указанными показателями в 1-й и 2-й подгруппах получено не было. Средние значения показателей представлены в табл. 2.

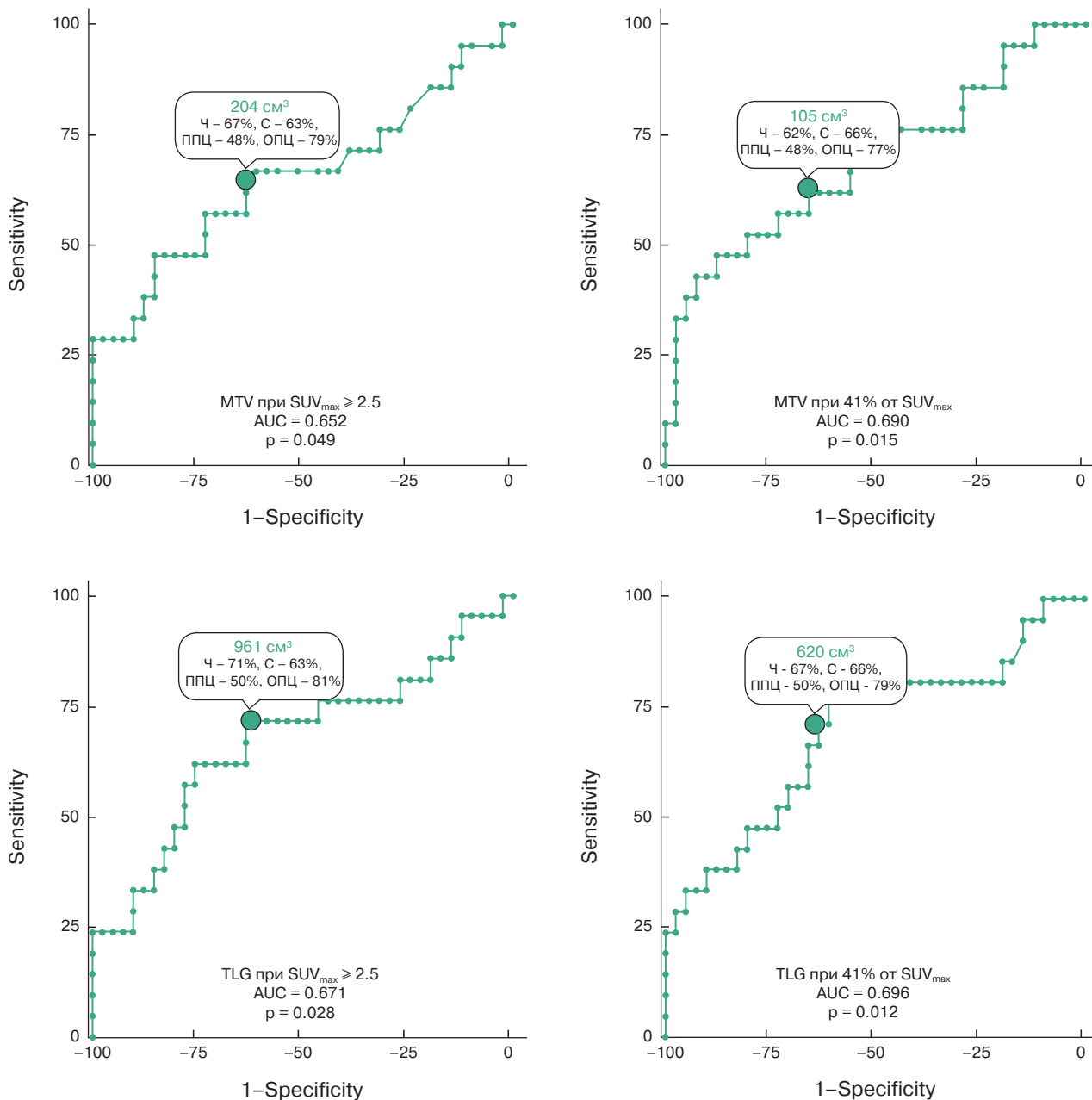
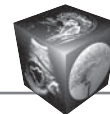
При однофакторном анализе параметры MTV и TLG с использованием трех пороговых значений

отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$  и 41% от  $SUV_{max}$ ) коррелировали с выживаемостью без прогрессирования. При увеличении каждого из показателей на 100 единиц отмечалось статистически значимое увеличение риска вероятности развития рецидива (p < 0,05) (табл. 3).

Для определения оптимальных пороговых значений MTV и TLG для прогнозирования вероятности рецидива КЛХ был проведен ROC-анализ, пороговые значения составили: при  $SUV_{max} \geq 2,5$  – 204 см<sup>3</sup> и 961, при 41% от  $SUV_{max}$  – 105 см<sup>3</sup> и 620 (см. рисунок).

Для MTV и TLG при  $SUV_{max} \geq 2,5$  чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность составили – 67, 63, 48, 79% и 71, 63, 50, 81% соответственно; при 41% от  $SUV_{max}$  – 62, 66, 48, 77% и 67, 66, 50, 79% соответственно.





**Рисунок.** Результаты ROC-анализа для определения оптимальных прогностических пороговых значений MTV и TLG при КЛХ с двумя различными значениями отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$  и 41% от  $SUV_{max}$ ). AUC – площадь под кривой.

**Figure.** ROC curves of MTV and TLG with two different thresholds: ( $SUV_{max} \geq 2,5$  and 41% of  $SUV_{max}$ ) for cHL prognosis. AUC – area under curve.



## Обсуждение

Поиск точных прогностических факторов, позволяющих до начала лечения идентифицировать пациентов высокого риска развития рецидивов заболевания и возникновения резистентных форм, является одной из основных задач современной гематологии.

В настоящее время в мировой литературе активно изучаются объемные ПЭТ-биомаркеры и их прогностическое значение при различных онкологических и гематологических заболеваниях [11–20]. Это представляется особенно актуальным для больных КЛХ, у которых ПЭТ-адаптированная стратегия лечения вошла в широкую клиническую практику, поэтому ранняя стратификация риска в данной группе пациентов крайне важна.

Результаты опубликованных исследований демонстрируют, что при КЛХ исходные объемные ПЭТ-биомаркеры могут применяться для определения прогноза заболевания [20–22]. Однако, как указывалось ранее, методики вычисления MTV и TLG в настоящее время не стандартизированы – используются различные программы для их расчета и критерии для оконтуривания патологических очагов [23, 24]. Это приводит к широкому разбросу выявленных прогностических пороговых значений объемных ПЭТ-биомаркеров и затрудняет возможность применения указанных показателей в клинической практике [13, 14].

В одном из ранних исследований М.К. Song и соавт. на группе из 127 больных только с начальными стадиями ЛХ показали, что высокие исходные значения MTV свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Для оконтуривания патологических очагов использовалось фиксированное абсолютное значение отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ), пороговое прогностическое значение MTV составило  $198 \text{ см}^3$ . Показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов со значениями MTV выше и ниже порогового значения существенно различались (66,7 и 71,1% и 96,3 и 97,6%;  $p < 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно) [25]. В более поздних исследованиях 2015 г. ( $n = 59$ ) и 2018 г. ( $n = 267$ ) также на группе больных с ранними стадиями ЛХ при использовании того же значения отсечки фона для оконтуривания патологических очагов ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ) были определены другие прогностические пороговые значения MTV, равные 432 и 268 мл соответственно. Полученные авторами результаты также демонстрировали значимую корреляцию между MTV и ВБП [13, 17].

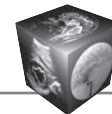
Результаты исследования французских авторов A.S. Cottreau и соавт. показали, что исходные

значения MTV также имеют прогностическое значение для ВБП и ОВ. В исследуемую группу вошло 258 больных с ранними стадиями ЛХ, для расчета MTV использовалось фиксированное относительное значение отсечки фона (41% от  $SUV_{max}$ ), прогностическое пороговое значение составило  $147 \text{ см}^3$ . Пятилетняя ВБП у пациентов с исходными значениями MTV выше и ниже порогового составила 71 и 92% соответственно ( $p < 0,0001$ ) [22].

D. Albano и соавт. в исследовании 2020 г. изучали прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров в геронтологической группе из 123 больных ЛХ. Для расчета MTV и TLG также использовалось относительное значение отсечки фона – 41% от  $SUV_{max}$ . Результаты исследования показали, что при однофакторном и многофакторном анализе MTV и TLG имели прогностическое значение для выживаемости без прогрессирования ВБП, однако для ОВ оба показателя прогностического значения не имели [16].

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) [12, 26, 27]. Данный вопрос мы более подробно рассматривали в ранее опубликованных работах [23, 24]. Для расчета оптимальных пороговых прогностических значений MTV и TLG были выбраны три различных значения отсечки фона для оконтуривания патологических очагов, которые наиболее часто используются при ЛХ другими исследователями:  $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$  и 41% от  $SUV_{max}$  [13, 16, 17, 22, 25].

В анализируемую группу настоящего исследования были включены больные с ранними ( $n = 28$ ) и распространенными ( $n = 34$ ) стадиями впервые выявленной КЛХ и соответственно с широким диапазоном значений исходных объемных ПЭТ-биомаркеров (MTV и TLG). При сравнении их средних значений в подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением при двух значениях отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$  и 41% от  $SUV_{max}$ ) были получены статически значимые различия. Однако при использовании значения  $SUV_{max} \geq 4,0$  значимых различий в подгруппах больных с ранними стадиями



и рефрактерным или рецидивирующим течением выявлено не было. Таким образом, по нашим данным, значение отсечки фона –  $SUV_{max} \geq 4,0$  – является менее предпочтительным для расчета объемных ПЭТ-биомаркеров при КЛХ.

Полученные нами результаты согласуются с опубликованными в других исследованиях и свидетельствуют, что при однофакторном анализе параметры MTV и TLG с использованием трех различных пороговых значений отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$  и 41% от  $SUV_{max}$ ) имеют значимую связь с вероятностью возникновения рецидива при сопоставимых диагностических показателях чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности (см. рисунок). На данной группе больных были получены следующие оптимальные прогностические пороговые значения MTV и TLG: при отсечке фона  $SUV_{max} \geq 2,5$  – 204 см<sup>3</sup> и 961, при 41% от  $SUV_{max}$  – 105 см<sup>3</sup> и 620 соответственно.

Таким образом, представленные в обсуждении данные демонстрируют значительные различия и широкий диапазон выявленных оптимальных пороговых прогностических значений MTV и TLG, полученные в клинически сопоставимых группах больных. Это еще раз подтверждает необходимость стандартизации методики определения объемных ПЭТ-биомаркеров и дальнейшего изучения их прогностического значения для возможности использования в клинической практике.

## Заключение

При КЛХ высокие значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров – MTV и TLG, рассчитанные с использованием трех пороговых значений отсечки фона ( $SUV_{max} \geq 2,5$ ,  $SUV_{max} \geq 4,0$  и 41% от  $SUV_{max}$ ), ассоциируются с неблагоприятным прогнозом – высокой вероятностью рефрактерного течения заболевания или возникновения рецидива.

В подгруппах больных с ремиссией заболевания и рефрактерным или рецидивирующим течением были получены статистически значимые различия исходных значений MTV и TLG при использовании двух значений отсечки фона  $SUV_{max} \geq 2,5$  и 41% от  $SUV_{max}$ . При использовании  $SUV_{max} \geq 4,0$  значимых различий между показателями выявлено не было.

Оптимальные пороговые прогностические значения MTV и TLG составили: при отсечке фона  $SUV_{max} \geq 2,5$  – 204 см<sup>3</sup> и 961, при 41% от  $SUV_{max}$  – 105 см<sup>3</sup> и 620 соответственно.

Несмотря на очевидное прогностическое значение объемных ПЭТ-биомаркеров при КЛХ, для

возможности их применения в клинической практике требуются дальнейшие исследования.

## Участие авторов

Метелкина М.В. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, сбор и обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Асланиди И.П. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Мухортова О.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Пурсанова Д.М. – обзор публикаций по теме статьи, концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Шурупова И.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных.

Манукова В.А. – анализ и интерпретация полученных данных, сбор и обработка данных.

Трифонова Т.А. – сбор и обработка данных.

Чекалов А.М. – сбор и обработка данных.

## Authors' participation

Metelkina M.V. – concept and design of the study, conducting research, collection and analysis of data, review of publications, statistical analysis, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Aslanidis I.P. – concept and design of the study, approval of the final version of the article.

Mukhortova O.V. – concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Pursanova D.M. – review of publications, concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data.

Shurupova I.V. – concept and design of the study, analysis and interpretation of the obtained data.

Manukova V.A. – analysis and interpretation of the obtained data, collection and analysis of data.

Trifonova T.A. – collection and analysis of data.

Chekalov A.M. – collection and analysis of data.

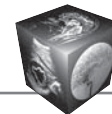
## Список литературы [References]

1. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review. 1975–2016. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/). Accessed April 9, 2020.
2. Kobe C., Dietlein M., Franklin J. et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced stage





- Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008; 112: 3989–3994. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-155820>
3. Weihrauch M.R., Re D., Bischoff S. et al. Whole-body positron emission tomography using  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann. Hematol.* 2002; 81: 20–5. <https://doi.org/10.1007/s00277-001-0390-y>
  4. Gallamini A., Rigacci L., Merli F. et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2006; 91: 475–481. PMID: 16585014
  5. Gallamini A., Hutchings M., Rigacci L. et al. Early interim 2- $^{18}\text{F}$ fluoro- 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3746–3752. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.6525>
  6. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7 (11): 1630–1636. <https://doi.org/10.1200/jco.1989.7.11.1630>
  7. Демина Е.А., Тумян Г.С., Унукова Е.Н., Кондратьева Н.Е., Бородкина А.Г., Зайцева Т.И., Мелузова О.М., Ширяев С.В. Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения. *Онкогематология*. 2007; 2: 24–30. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2007-0-2-24-30>
  - Demina E.A., Tumyan G.S., Unukova E.N. et al. Modern treatment programs for primary Hodgkin's lymphoma and reasons of treatment failure. *Oncohematology*. 2007; 2: 24–30. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2007-0-2-24-30> (In Russian)
  8. Mhlanga J., Chirindel A., Lodge M. et al. 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. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000786>
  9. Brito A., Mourato F., Santos A. et al. Validation of the Semiautomatic Quantification of  $^{18}\text{F}$ -Fluoride PET/CT Whole-Body Skeletal Tumor Burden. *J. Nucl. Med. Technol.* 2018; 46 (4): 378–383. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.211474>
  10. Martín-Saladich Q., Reynés-Llompart G., Sabaté-Llobera A. et al. 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). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69577-9>
  11. Barrington S.F., Meignan M.A. Time to prepare for risk adaptation in lymphoma by standardising measurement of metabolic tumour burden. *J. Nucl. Med.* 2019; 60 (8): 1096–1102. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227249>
  12. Kostakoglu L., Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. *Semin. Nucl. Med.* 2018; 48 (1): 50–66. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.09.005>
  13. Akhtari M., Milgrom S., Pinnix C. et al. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation. *Blood*. 2018; 131 (1): 84–94. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-773838>
  14. Im H.J., Solaiyappan M., Lee I. 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
  15. Salavati A., Duan F., Snyder B.S. 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. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3753-x>
  16. Albano D., Mazzeletti A., Spallino M. et al. Prognostic role of baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT metabolic parameters in elderly HL: a two-center experience in 123 patients. *Ann. Hematol.* 2020; 99: 1321–1330. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04039-w>
  17. Kanoun S., Tal I., Berriolo-Riedinger A. et al. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline  $^{18}\text{F}$  FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0140830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140830>
  18. Wang X., Zhao Y., Liu Y. et al. Prognostic value of metabolic variables of  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT in surgically resected stage I lung adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (35): e7941. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000007941>
  19. Tamandl D., Fueger B., Haug A. et al. Diagnostic Algorithm That Combines Quantitative  $^{18}\text{F}$ -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. <https://doi.org/10.1097/rln.0000000000002366>
  20. Choi W., Oh J., Roh J. 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. <https://doi.org/10.1002/hed.25622>
  21. Moskowitz A., Schöder H., Gavane S. et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017; 130 (20): 2196–2203. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788877>
  22. Cottreau A.S., Versari A., Loft A. 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): 1456–1463. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-795476>
  23. Асланиди И.П., Метелкина М.В., Мухортова О.В., Пурсанова Д.М., Шурупова И.В., Манукова В.А. Объемные ПЭТ-биомаркеры при лимфоме Ходжкина. Первый опыт автоматического и ручного методов оценки. *REJR*. 2022; 12 (1): 80–88. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-1-80-88>
  - Aslanidis I.P., Metelkina M.V., Mukhortova O.V. et al. Volumetric PET-biomarkers in Hodgkin's lymphoma. The initial experience of automatic and manual methods of evaluation. *REJR*. 2022; 12 (1): 80–88. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-1-80-88> (In Russian)
  24. 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. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-4-106-116>
- Metelkina M.V., Mukhortova O.V., Aslanidis I.P. et al. 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. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-4-106-116> (In Russian)
25. Song M.K., Chung J.S., Lee J.J. 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): 1656–1661. <https://doi.org/10.1111/cas.12282>
26. 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. <https://doi.org/10.1007/s13139-017-0493-6>
27. Camacho M.R., Etchebehere E., Tardelli N. et al. Validation of a Multi-Foci Segmentation Method for Measuring Metabolic Tumor Volume in Hodgkin's Lymphoma. *J. Nucl. Med. Technol*. 2020; 48 (1): 30–35. <https://doi.org/10.2967/jnmt.119.231118>

**Для корреспонденции\***: Метелкина Мария Васильевна – e-mail: metelkina.masha@yandex.ru

**Мария Васильевна Метелкина** – младший научный сотрудник отдела ядерной диагностики, врач-рентгенолог ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-1831-0675>

**Иракий Павлович Асланиди** – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела ядерной диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики, врач-радиолог ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-6386-2378>

**Ольга Валентиновна Мухортова** – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела ядерной диагностики, профессор кафедры лучевой диагностики, врач-радиолог ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7716-5896>

**Диана Манолисовна Пурсанова** – доктор мед. наук, старший научный сотрудник отдела ядерной диагностики, врач-радиолог ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1846-0115>

**Ирина Владимировна Шурупова** – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник, профессор кафедры лучевой диагностики, врач-радиолог ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-2154-474X>

**Вероника Алексеевна Манукова** – канд. мед. наук, врач-радиолог ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9157-6077>

**Татьяна Аркадьевна Трифонова** – канд. мед. наук, заведующая отделением радионуклидных методов исследования отдела ядерной диагностики, врач-радиолог ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9727-4213>

**Андрей Михайлович Чекалов** – аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии, врач-гематолог “НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой”, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-4923-6773>

**Contact\***: Maria V. Metelkina – e-mail: metelkina.masha@yandex.ru

**Maria V. Metelkina** – Junior Researcher of the Nuclear Medicine Department, Radiologist, A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-1831-0675>

**Irakli P. Aslanidis** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Nuclear Medicine Department, Head of the Department of Radiodiagnosis, Radiologist, A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-6386-2378>

**Olga V. Mukhortova** – Doct. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Nuclear Medicine Department, Professor of the Department of Radiodiagnosis, Radiologist, A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7716-5896>

**Diana M. Pursanova** – Doct. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Nuclear Medicine Department, Radiologist, A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-1846-0115>

**Irina V. Shurupova** – Doct. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Nuclear Medicine Department, Professor of the Department of Radiodiagnosis, Radiologist, A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-2154-474X>

**Veronika A. Manukova** – Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9157-6077>

**Tatyana A. Trifonova** – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radionuclide Research Methods of the Nuclear Medicine Department, Radiologist, A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9727-4213>

**Andrey M. Chekalov** – PhD Student of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, hematologist, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, St. Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-4923-6773>