CC BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-119-128

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОБЩЕГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОБЪЕМА ОПУХОЛИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

А.А. Вовченко[1, 2], А.Б. Галицына[1, 2], Н.А. Фалалеева[1, 2], М.М. Ходжибекова[3], В.А. Шуваев[1, 2], Д.А. Манаенков[1], С.А. Иванов[1, 2]

[1]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;
[2]Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 249039 Обнинск, тер. Студгородок, 1;
[3]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Артем Андреевич Вовченко *dr.vovchenkoartem@gmail.com*

Введение. *Метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume, MTV) – недостаточно изученный параметр позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), вызывающий все больший интерес в современной онкологии в последние годы. Представляется важным применение MTV как прогностического маркера при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ).*
Цель исследования *– проанализировать результаты терапии пациентов с ДВККЛ и выявить их взаимосвязь с MTV, определяемым по данным ПЭТ/КТ до начала лечения, после 2 и 6 курсов терапии.*
Материалы и методы. *В проспективное исследование вошли 80 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ДВККЛ, которые проходили лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2021 по 2024 г. Все пациенты получили терапию с использованием схем R-CHOP (66,25 %) и R-CHOP-подобных режимов (33,75 %). Каждому из пациентов проводили 3 ПЭТ/КТ-исследования с регистрацией MTV – на этапе стадирования, после 2-го и 6-го курсов лечения. Медиана наблюдения составила 19,5 (4,97–45,53) мес. Показатели выживаемости рассчитывали с применением методики Каплана–Майера, пороговые значения MTV – с помощью ROC-анализа с учетом индекса Юдена.*
Результаты. *При инициальной ПЭТ/КТ пороговое значение MTV составило 37,12 см^3 (p = 0,006). У пациентов со значением MTV выше порогового статистически значимо чаще наблюдались неудачи классической терапии 1-й линии. Пороговое значение MTV при ПЭТ/КТ после 2 курсов лечения составило 19,15 см^3 (p = 0,032), при ПЭТ/КТ после 6 курсов – 8,73 см^3 (p = 0,028). У пациентов со значением MTV выше порогового по результатам исследований, проведенных после 2 и 6 курсов, также статистически значимо более часто констатировали случаи прогрессирования заболевания.*
Выводы. *MTV является новым прогностическим фактором в современной онкологической практике и должен оцениваться у всех пациентов с ДВККЛ и учитываться при принятии решений, касающихся тактики терапии.*

Ключевые слова**:** *диффузная В-крупноклеточная лимфома, метаболический объем опухоли, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией*

Для цитирования: *Вовченко А.А., Галицына А.Б., Фалалеева Н.А. и др. Прогностическая ценность общего метаболического объема опухоли в прогнозировании ответа на терапию у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. MD-Onco 2024;4(4):119–28.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-119-128

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE TUMOR METABOLIC VOLUME IN PREDICTING THE RESPONSE TO THERAPY IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

A.A. Vovchenko[1, 2], A.B. Galitsyna[1, 2], N.A. Falaleeva[1, 2], M.M. Khodzhibekova[3], V.A. Shuvaev[1, 2], D.A. Manaenkov[1], S.A. Ivanov[1, 2]

[1]A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;
[2]Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University "MEPhI"; 1 Studgorodok Territory, Obninsk 249039, Russia;

CC BY 4.0

[3]P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Artem Andreevich Vovchenko dr.vovchenkoartem@gmail.com

Background. *Metabolic tumor volume (MTV) is an insufficiently studied parameter of positron emission tomography, combined with computer tomography (PET/CT), which has been gaining increasing interest in modern oncology in recent years. It is important to use MTV as a prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).*

Aim. *To analyze the results of therapy in patients with DLBCL and to identify their relationship with MTV, determined by PET/CT data before the start of treatment, after 2 and 6 courses of therapy.*

Materials and methods*. The prospective study included 80 patients with a morphologically verified diagnosis of DLBCL who were treated at the A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center from 2021 to 2024. All patients underwent therapy using R-CHOP regimens (66.25 %) and R-CHOP-like regimens (33.75 %). Each of the patients underwent 3 PET/CT studies with MTV registration – at the staging stage, after 2 and after 6 treatment courses. The median follow-up was 19.5 (4.97–45.53) months. The survival rate was calculated using the Kaplan–Mayer technique, the MTV threshold values were calculated using ROC analysis taking into account the Yuden index.*

Results. *On the initial PET/CT, the threshold value of MTV was 37.12 cm^3 ($p = 0.006$). In patients with a value above the threshold, failures of classical first-line therapy were statistically significantly more common. The threshold value of MTV in PET/CT after 2 courses of treatment was 19.15 cm^3 ($p = 0.032$), in PET/CT after 6 courses – 8.73 cm^3 ($p = 0.028$). In patients with an MTV value above the threshold, according to the results of PET/CT performed after the 2nd and 6th courses, cases of disease progression were also statistically significantly more frequent.*

Conclusion. *MTV is a new prognostic factor in modern oncological practice and should be evaluated in all patients with DLBCL and taken into account when making decisions regarding therapy tactics.*

Keywords**:** *diffuse large B-cell lymphoma, metabolic tumor volume, positron emission tomography, combined with computer tomography*

For citation**:** *Vovchenko A.A., Galitsyna A.B., Falaleeva N.A. et al. The prognostic value of the tumor metabolic volume in predicting the response to therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. MD-Onco 2024;4(4):119–28. (In Russ.).*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-119-128

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – наиболее распространенный тип лимфомы во всем мире [1, 2]. Это агрессивное, но потенциально излечимое злокачественное новообразование. Частота излечения особенно высока на начальных стадиях заболевания, при этом 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) достигает 80–85 %. У пациентов с прогрессирующим заболеванием или распространенным процессом 5-летняя ВБП составляет ≈50 % [3]. «Золотым стандартом» 1-й линии терапии до настоящего времени остается режим R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), обеспечивающий 5-летнюю безрецидивную выживаемость (БРВ) до 90 % у пациентов с локальными стадиями заболевания и до 60 % – с распространенным процессом. Несмотря на высокую эффективность и сравнительно небольшую токсичность лечения по схеме R-CHOP, почти у половины больных развиваются рецидивы [4].

Прогноз у пациентов с ДВККЛ оценивают с помощью Международного прогностического индекса (МПИ), который был введен в 1993 г., т. е. до начала применения ритуксимаба, и включал такие параметры, как возраст, функциональный статус по шкале ECOG, стадия по шкале Ann Arbour, уровень сывороточной лактатдегидрогеназы и наличие экстранодальных зон поражения [5]. С тех пор достижения в области диагностики и терапии улучшили результаты лечения при ДВККЛ, особенно у пациентов групп высокого риска [6, 7]. Таким образом, хотя МПИ по-прежнему используется, его способность предсказывать неэффективность лечения снизилась. Корректировки, направленные на сокращение числа прогностических групп (R-IPI), увеличение возрастного порога с 60 до 70 лет и применение множественных оценок для компонентов МПИ (NCCN-IPI), привели к незначительным улучшениям в оценке прогноза [8–11]. Недавний отчет показал, что индекс NCCN-IPI продемонстрировал наилучшие результаты, однако 5-летняя общая выживаемость в самой неблагоприятной прогностической группе по-прежнему составляла 49 % [12].

K. Manohar и соавт. сравнили 3 различные методики оценки ответа на терапию у пациентов с агрессивными неходжинскими лимфомами при заключительной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Авторы использовали критерии МПИ, шкалу Deauville и критерий Gallamini, чтобы определить, какой критерий наилучшим образом указывает на результат. Согласно полученным данным, критерии Gallamini и Deauville являются более достоверными предикторами, нежели МПИ. В этом исследовании также было обнаружено, что минимальное остаточное поглощение фтордезоксиглюкозы (ФДГ), выявленное при ПЭТ/КТ, не связано с большей вероятностью рецидива [13]. M. Martelli и др. в своей работе, посвященной первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме, обнаружили, что оценка по шкале Deauville в большей степени коррелирует с исходом, нежели МПИ [14]. Поскольку первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома долгое время входила в структуру ДВККЛ вследствие схожих характеристик, можно предположить,

CC BY 4.0

что результаты для ДВККЛ будут схожими. Наконец, использование шкалы Deauville вместо МПИ было включено в различные профессиональные рекомендации в 2014 г. в классификации Лугано, поскольку эта шкала обладает улучшенной воспроизводимостью и корреляцией с результатами [15, 16].

Однако следует отметить, что шкала Deauville учитывает лишь стандартизированный уровень захвата (SUV), который может не в полной мере отражать течение опухолевого процесса.

Метаболический объем опухоли (metabolic tumor value, MTV), рассчитанный с использованием ПЭТ/КТ, является прогностически значимым при нескольких подтипах лимфом, включая ДВККЛ [17, 18]. MTV отражает объем жизнеспособной опухолевой массы с наиболее интенсивным поглощением радиофармпрепарата. По сообщениям ряда авторов, MTV не зависит от МПИ при прогнозировании ВБП и ОВ, хотя в 1 отчете MTV коррелировал со всеми факторами МПИ, за исключением возраста [19, 20]. В настоящее время точно не известно, как конкретно MTV связан с исходами терапии у пациентов с ДВККЛ.

Цель исследования – проанализировать результаты терапии пациентов с ДВККЛ и выявить их взаимосвязь с MTV, определяемым по данным ПЭТ/КТ до начала лечения (MTV1), после 2 курсов (MTV2) и после 6 курсов (MTV3) терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование вошли 80 пациентов с ДВККЛ, которые находились на лечении в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба с марта 2021 г. по январь 2024 г. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, включающее все современные общепринятые методы диагностики онкогематологических заболеваний. Средний возраст пациентов составил 53,3 (26–77) года, среди них преобладали женщины – 56,25 % (45 женщин, 35 мужчин). У подавляющего числа пациентов была установлена IV стадия заболевания: I стадия – у 6 (7,5 %) пациентов, II стадия – у 13 (16,25 %), III стадия – у 9 (11,25 %), IV стадия – у 52 (65 %) (табл. 1).

Мы оценили эффективность проведенной терапии у больных ДВККЛ и сопоставили эти данные с современными характеристиками, доступными для определения с помощью ПЭТ/КТ. Большинство пациентов (53 (66,25%)) получили терапию по схеме R-CHOP, остальные 27 (33,75 %) пациентов – с использованием R-CHOP-подобных режимов. Лечение завершено в полном объеме у всех пациентов. Медиана наблюдения составила 19,5 (4,97–45,53) мес.

Морфологическую диагностику ДВККЛ проводили в отделении патологической анатомии МРНЦ им. А.Ф. Цыба по результатам гистологического исследования опухолевой ткани в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения 2017 г.

Таблица 1. *Характеристика пациентов (n = 80)*
Table 1. *Patients' characteristics (n = 80)*

Характеристика Characteristic	Значение Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	53,3 (26–77)
Пол, *n* (%): Sex, *n* (%): женский female мужской male	 45 (56,25) 35 (43,75)
Стадия, *n* (%): Stage, *n* (%): I II III IV	 6 (7,50) 13 (16,25) 9 (11,25) 52 (65,00)
Экстранодальное поражение, *n* (%): Extranodal lesions, *n* (%): есть present нет absent	 34 (42,5) 46 (57,5)
Молекулярный тип, *n* (%): Molecular type, *n* (%): GCB non-GCB	 7 (8,75) 73 (91,25)
Поражение костного мозга, *n* (%): Bone marrow lesions, *n* (%): есть present нет absent	 32 (40) 48 (60)

Для установления степени распространения опухолевого процесса использовали классификацию, принятую в Ann Arbor (1971 г.) и дополненную в Cotswald (1989 г.). Всем пациентам исходно проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ с определением MTV, на основании которой была установлена стадия заболевания. Помимо этого, по окончании 2-го и 6-го курсов терапии по основной схеме лечения пациентам также выполняли ПЭТ/КТ-исследования, на основании которых была сформулирована оценка ответа на терапию. Суммарный MTV определяли ручной методикой путем поочередного измерения метаболического объема каждого из очагов, после чего проводили их суммирование. В итоге были получены значения MTV для каждого пациента в результате каждого из исследований – на этапе стадирования, после 2 и 6 курсов терапии.

Оценку ответа на проводимую терапию после 2 и 6 курсов проводили на основании шкалы Deauville по результатам ПЭТ/КТ. Исход терапии 1-й линии трактовали следующим образом:

CC BY 4.0

- ремиссия – отсутствие признаков прогрессирования заболевания, инструментально и/или морфологически подтвержденных, на момент обработки материала;
- прогрессирование – наличие признаков прогрессирования заболевания, инструментально и/или морфологически подтвержденных, установленных в первые 6 мес и более наблюдения от окончания лечения;
- рецидив – наличие признаков прогрессирования заболевания, инструментально и/или морфологически подтвержденных, установленных более чем через 6 мес наблюдения от окончания лечения.

Прогрессирование и рецидив заболевания трактовали как неудачу терапии 1-й линии.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием программы SPSS Statistics версии 17.0 для Windows. Статистический анализ длительности ВБП и БРВ проводили по методике Каплана–Майера.

Для определения информативности методов, используемых при обследовании больных ДВККЛ, использовали следующие операционные характеристики: чувствительность, специфичность. Для вычисления этих показателей применяли ROC-анализ. Оценку выживаемости проводили методом Каплана–Майера. Для оценки статистической достоверности рассчитанных критериев применяли показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости (p). Различия считали статистически значимыми при p <0,050.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость. За время наблюдения при медиане 19,55 мес ОВ составила 92,5 %. Умерли 6 пациентов – все вследствие прогрессирования основного заболевания. У 2 из 6 пациентов было констатировано прогрессирование ДВККЛ вследствие неэффективности 1-й линии терапии (ОВ 4,9 и 10,6 мес соответственно).

Выживаемость без прогрессирования составила 76,3 %. За время наблюдения было установлено 3 случая прогрессирования и 16 случаев рецидива ДВККЛ.

Среднее время до прогрессирования составило 4,9 мес. Однако отсутствие ответа на терапию у всех пациентов было констатировано уже во время промежуточного ПЭТ/КТ-исследования – после 2 циклов терапии: прирост MTV по сравнению с данными ПЭТ/КТ до начала терапии составил в среднем 9,7 %. Всем пациентам проводили контрольное исследование по окончании лечения с помощью ПЭТ/КТ. У всех пациентов отмечен прирост MTV в среднем на 22,3 % по сравнению с промежуточным исследованием (после 2-го курса) и на 34,3 % – по сравнению с первичным исследованием (до начала лечения).

Данные результаты свидетельствуют о том, что для конкретных пациентов стандартная терапия 1-й линии при ДВККЛ изначально не была оптимальной. Нами проведен анализ случаев прогрессирования заболевания согласно принятым в настоящее время критериям МПИ. Статус по шкале ECOG у всех 3 пациентов был ≤3. Лишь 1 пациент был старше 60 лет и относился к группе высокого риска, другие 2 пациента относились к группам промежуточно-низкого и промежуточно-высокого риска. Таким образом, до начала терапии эти пациенты не вошли в группу неблагоприятного прогноза.

Тем не менее средний уровень MTV до начала терапии в подгруппе пациентов с установленным прогрессированием составил 63,7 (22,62–117,83) см^3, что является показателем высокой активности опухолевого процесса в организме. Примечательно, что у всех пациентов по данным промежуточной ПЭТ/КТ отмечался рост MTV, и его среднее значение после 2-го курса иммунохимиотерапии составило уже 69,07 (32,0–120,32) см^3. Однако оценка по шкале Deauville, напротив, продемонстрировала отсутствие ответа на терапию лишь у 1 пациента (5 баллов), у 2 других пациентов ответ был расценен как частичный (4 балла).

Данные результаты позволяют на этапах первичной диагностики и промежуточной оценки ответа на терапию выявить пациентов, у которых, несмотря на невысокий МПИ и оценку по шкале Deauville, будет низкая эффективность проводимого лечения.

Среднее время до возникновения рецидива с момента начала терапии составило 10,37 (6,13–26,63) мес. Таким образом, чаще рецидивы происходят в 1-й год после окончания терапии.

Мы изучили случаи рецидивов у пациентов с целью выяснить, что могло повлиять на исход. Среди пациентов, у которых был констатирован рецидив заболевания, преобладали женщины: 10 (62,5 %) женщин и 6 (37,5 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил 55 (28–77) лет, 8 (50 %) пациентов были старше 60 лет. У большинства пациентов (12 (75%)) установлена IV стадия заболевания, у 4 (25 %) – II стадия. Результаты оценки общего соматического состояния пациентов по шкале ECOG были следующими: 0 баллов – у 1 (6,25 %) пациента, 1 балл – у 6 (37,5 %), 2 балла – у 7 (43,75 %), 3 балла – у 2 (12,5 %). Уровень лактатдегидрогеназы до начала терапии был повышен у 13 (81,25 %) пациентов. Согласно МПИ, в подгруппе пациентов с установленными в дальнейшем рецидивами к группе низкого риска относился 1 пациент (6,25 %), промежуточно-низкого риска – 2 (12,5 %) пациента, промежуточно-высокого – 4 (25 %) пациента, высокого риска – 9 (56,25 %) пациентов.

Однако промежуточные результаты ПЭТ/КТ у большинства пациентов с установленным впоследствии рецидивом не продемонстрировали отсутствия эффекта терапии. Так, у 10 (62,5 %) пациентов был отмечен полный метаболический ответ по шкале Deauville, 4 (25 %) пациентов – частичный метаболический ответ, а отсутствие ответа зафиксировано лишь

CC BY 4.0

у 2 (12,5 %) пациентов. Среднее значение MTV у таких пациентов составило 128,55 (11,73–1245,01) см^3 при первичной ПЭТ/КТ и 44,54 (0,0–166,49) см^3 – при промежуточной ПЭТ/КТ (после 2-го курса лечения). В отличие от пациентов с установленным в дальнейшем прогрессированием заболевания, в данной подгруппе пациентов прослеживается четкая динамика уменьшения размеров и метаболической активности опухоли с момента начала терапии, тем не менее к моменту ее окончания у пациентов средний MTV составил 21 (0,0–31,91) см^3. Данные результаты говорят о том, что, несмотря на то что при промежуточном ПЭТ/КТ-исследовании MTV уменьшился почти в 3 раза, при окончательном исследовании (после терапии) MTV все еще продолжал оставаться на достаточно высоком уровне.

Значение параметра MTV по данным первичной ПЭТ/КТ до начала лечения как предиктор прогноза эффективности терапии 1-й линии у пациентов с ДВККЛ. На данный момент ПЭТ/КТ до начала терапии ДВККЛ является общепринятым стандартом обследования согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Всем пациентам перед началом лечения проводили ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ для оценки распространенности процесса. Основной целью в рамках нашего исследования на данном этапе было установить MTV, который позволил бы уже в рамках первичной диагностики предпринять попытку выделить пациентов с заведомо менее благоприятным прогнозом.

По результатам оценки, наименьший MTV1 был 1,2 см^3, наибольший – 1245,01 см^3, среднее значение MTV1 составило 68,24 см^3. Мы сравнили полученные значения MTV с показателями ВБП и БРВ больных ДВККЛ с помощью ROC-анализа. Исходя из полученных результатов, при сравнении MTV1 в зависимости от событий были установлены статистически значимые различия ($p = 0,04$). Площадь под ROC-кривой составила 0,646 ± 0,076 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,497–0,795).

Пороговое значение MTV1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 37,120 см^3. Событие прогнозировалось при значении MTV1 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 73,7 и 63,9 % соответственно.

Полученные результаты позволяют выдвинуть гипотезу о том, что у пациентов, у которых при первичном ПЭТ/КТ-исследовании MTV составил >37,12 см^3, вероятность наступления события в дальнейшем – прогрессирования или рецидива – статистически значимо выше. Данная теория позволяет условно разделить всех пациентов на 2 группы на основании порогового значения MTV1.

Таким образом, у 36 (45 %) пациентов при первичной ПЭТ/КТ отмечен уровень MTV выше порогового значения, а у 44 (55 %) пациентов – ниже порогового значения. С помощью анализа выживаемости по методу Каплана–Майера мы сравнили 2 подгруппы на предмет подтверждения выдвинутой гипотезы о минимальном пороговом значении MTV1 и его влиянии на ВБП (рис. 1, *а*) и БРВ (рис. 1, *б*).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверности выдвинутой гипотезы. Таким образом, пациенты, у которых перед началом лечения уровень MTV выше 37,12 см^3, имеют высокий риск развития неудачного исхода терапии 1-й линии. Эти результаты могут быть полезны при выборе оптимальной схемы терапии,

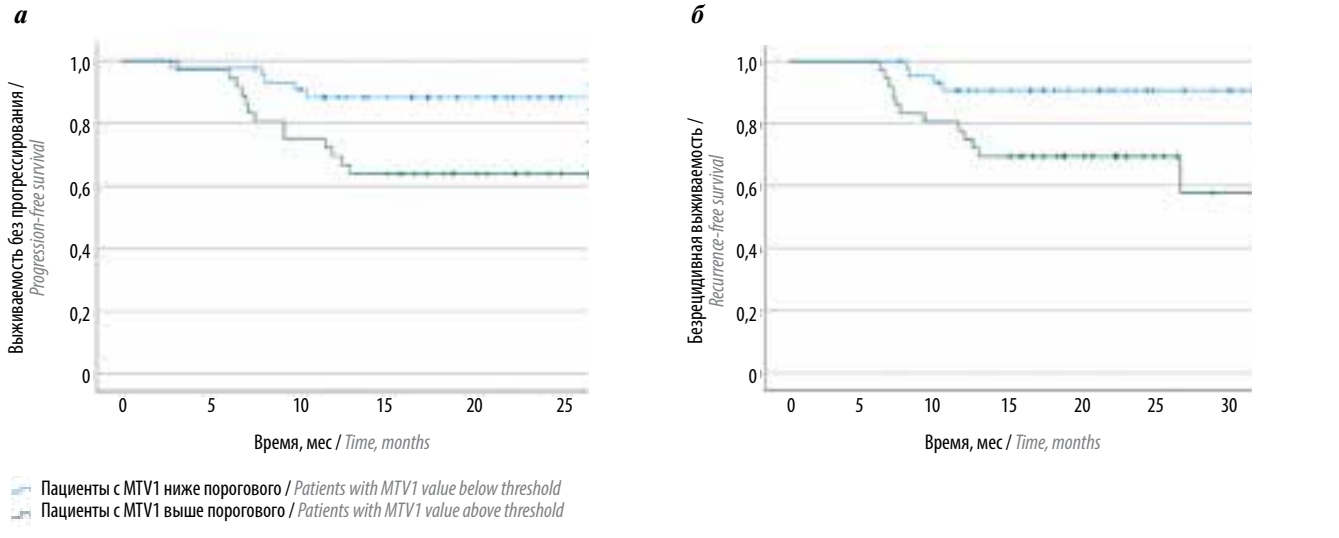

Рис. 1. *Анализ выживаемости по методу Каплана–Майера: а – выживаемость без прогрессирования при градации пациентов по минимальному пороговому значению MTV, полученному по данным инициального исследования (MTV1) (p = 0,006); б – безрецидивная выживаемость в зависимости от MTV1 (p = 0,01). Здесь и на рис. 2–4: MTV – метаболический объем опухоли*

Fig. 1. *Kaplan–Mayer survival analysis: a – progression-free survival for patient grading per the minimal threshold value MTV, identified according to the data of the initial study (MTV1) (p = 0.006); a – recurrence-free survival depending on MTV1 (p = 0.01). Here and on Fig. 2–4: MTV – metabolic tumor value*

CC BY 4.0

поскольку для пациентов с заведомо более высокой вероятностью неудачи 1-й линии лечения стандартная терапия ДВККЛ 1-й линии, скорее всего, не является подходящей.

Оценка MTV при первичной ПЭТ/КТ, по-видимому, является весомым прогностическим критерием и должна быть оценена перед началом лечения.

Значение параметра MTV по данным промежуточной ПЭТ/КТ после 2-го курса лечения как предиктор прогноза эффективности терапии 1-й линии у пациентов с ДВККЛ. По данным ПЭТ/КТ после 2-го курса терапии полного ответа (1–3 балла по шкале Deauville) удалось достичь у 61 (76,25 %) пациента, частичного ответа (4 балла по шкале Deauville) – у 14 (17,5 %) пациентов, отсутствие ответа (5 баллов по шкале Deauville) установлено у 5 (6,25 %) пациентов. Соответственно, примерно у 24 % пациентов ответ на терапию после 2-го курса был недостаточным или вовсе отсутствовал согласно оценке по шкале Deauville.

Трактовка частичного ответа лечащим врачом во многом зависит от клинической картины и объема поражения лимфомой. На данный момент единого мнения об оценке MTV и его изменениях в ответ на терапию нет. В нашем исследовании в общей когорте пациентов средний уровень MTV до лечения составил 68,24 (1,2–1245,01) см^3, а после 2-го курса – 23,3 (0–166,49) см^3. В среднем при достижении положительной динамики в течении заболевания (по шкале Deauville с расчетом SUV) MTV по данным повторной ПЭТ/КТ снижается на 50,88 (0,16–1118,13) см^3. В том случае, если динамика отрицательная, MTV увеличивается в среднем на 21,05 (2,49–93,48) см^3.

Прогнозирование дальнейших результатов терапии возможно при выявлении единого порогового значения MTV2, которое может помочь клиницисту в подборе адекватной персонифицированной дальнейшей терапии. Проанализировав результаты ответа исследуемой группы пациентов по данным промежуточной ПЭТ/КТ (после 2-го курса лечения), мы выявили, что минимальным пороговым значением MTV2, при превышении которого у пациента возрастает вероятность неудачи дальнейшей терапии, является 19,15 см^3.

При сравнении показателей MTV2 в зависимости от события были установлены статистически значимые различия (p = 0,032). Площадь под ROC-кривой составила 0,663 ± 0,075 (95 % ДИ 0,515–0,810).

На основании данного порогового значения мы распределили всех пациентов на 2 группы. В одну группу вошли пациенты со значением MTV2 ниже порогового значения, в другую – со значением MTV2 выше порогового. Таким образом, у 25 (31,25 %) пациентов MTV2 был больше порогового значения, у 55 (68,75 %) – ниже. На основании этого проведен анализ ВБП (рис. 2, *а*) и БРВ (рис. 2, *б*) в обеих группах по методу Каплана–Майера.

Полученная модель является статистически значимой, что говорит о правомерности выдвинутой гипотезы.

Таким образом, показатель MTV после 2-го курса иммунохимиотерапии позволяет выполнить качественную оценку эффективности проводимого лечения. Те пациенты, у которых выявлен прирост MTV по сравнению с данными первичной ПЭТ/КТ, вероятно, могут быть расценены как пациенты с резистентной к данной схеме опухолью и недостаточным ответом на лечение. Это принципиально важный момент для определения дальнейшей схемы терапии у таких пациентов – согласно полученным нами результатам, продолжение

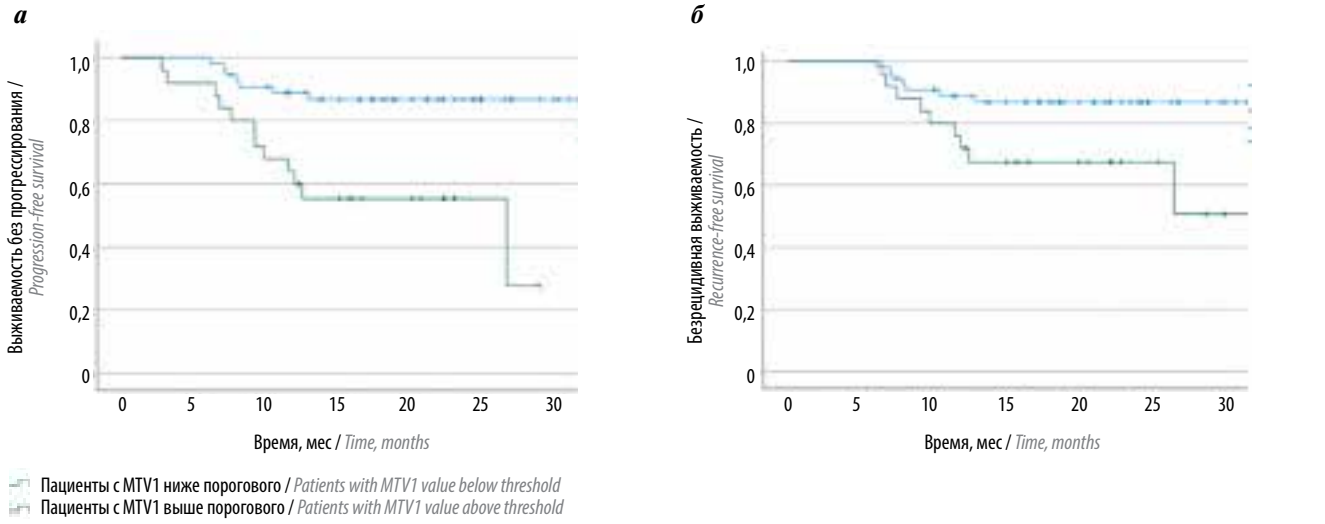

Рис. 2. *Анализ выживаемости по методу Каплана–Майера: а – выживаемость без прогрессирования при градации пациентов по минимальному пороговому значению MTV, полученному по данным исследования после 2-го курса терапии (MTV2) (p <0,001); б – безрецидивная выживаемость в зависимости от MTV2 (p = 0,021)*

Fig. 2. *Kaplan–Mayer survival analysis: a – progression-free survival for patient grading per the minimal threshold value of MTV, identified according to the study after 2nd cours of therapy (MTV2) (p <0.001); a – recurrence-free survival depending on MTV2 (p = 0.021)*

CC BY 4.0

лечения по заведомо неэффективной схеме лишь приведет к токсическому воздействию на организм пациента и упущению времени из-за лечения, которое, к сожалению, не будет результативным.

Стоит отметить, что оценка по шкале Deauville отражает изменение захвата ^{18}F-ФДГ на основании SUV, но не включает оценку изменений MTV. Среди пациентов, у которых впоследствии был констатирован рецидив, при промежуточном ПЭТ/КТ-исследовании были обнаружены интересные результаты: так, у 2 пациентов с частичным ответом согласно шкале Deauville произошло увеличение MTV на 19 и 128 % соответственно, а еще у 2 пациентов с полным ответом на терапию уровень MTV сохранялся выше 100 см^3. Таким образом, недостаточно опираться только на данные SUV и оценку ответа на терапию по шкале Deauville, необходимо принимать во внимание показатель MTV, способный во многом изменить представление о течении заболевания у конкретного пациента.

Клиническое применение ПЭТ/КТ после 6-го курса иммунохимиотерапии. Вышеописанные результаты в полной мере позволяют создать представление о необходимости оценки MTV при первичном и промежуточном ПЭТ/КТ-исследованиях для формирования подгрупп пациентов с повышенным риском неудачного исхода терапии. На данный момент проведение заключительного ПЭТ/КТ-исследования после 6-го курса лечения отражено в клинических рекомендациях в качестве метода, позволяющего оценить ответ на лечение и решить вопрос о необходимости дальнейшей лучевой терапии. Стандартно такая оценка проводится на основании изменения SUV в динамике в соответствии со шкалой Deauville.

Мы провели анализ результатов ПЭТ/КТ после окончания терапии и установили, что средний MTV3 для всей группы пациентов составил 12,73 см^3. Однако при изолированной оценке MTV3 у тех пациентов, у которых впоследствии были констатированы рецидив и прогрессирование, мы определили, что средний показатель MTV3 был выше почти в 2,5 раза и составил 30,01 см^3. Примечательно, что у пациентов без указанных событий (рецидив, прогрессирование) после окончания терапии средний MTV3 составил лишь 7,35 см^3.

Соответственно, остаточный MTV после окончания терапии также может выступать предиктором дальнейшего прогноза для пациента. Мы провели анализ ВБП и БРВ в зависимости от уровня MTV после 6-го курса иммунохимиотерапии.

Площадь под ROC-кривой составила 0,652 ± 0,076 (95 % ДИ 0,504–0,801). Полученная модель была статистически значимой (p = 0,028). Пороговое значение MTV3 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 8,73 см^3. Событие прогнозировалось при значении MTV3 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 52,6 и 82,0 % соответственно.

На основании данного значения мы распределили пациентов на 2 группы с целью проверки выдвинутой гипотезы. В первую группу вошли пациенты, у которых MTV по окончании терапии был ниже 8,73 см^3, в другую, соответственно, – пациенты со значением MTV выше порогового (рис. 3).

Полученные результаты являются статистически значимыми (p = 0,002, p = 0,04) и демонстрируют правомерность выдвинутой гипотезы. Таким образом,

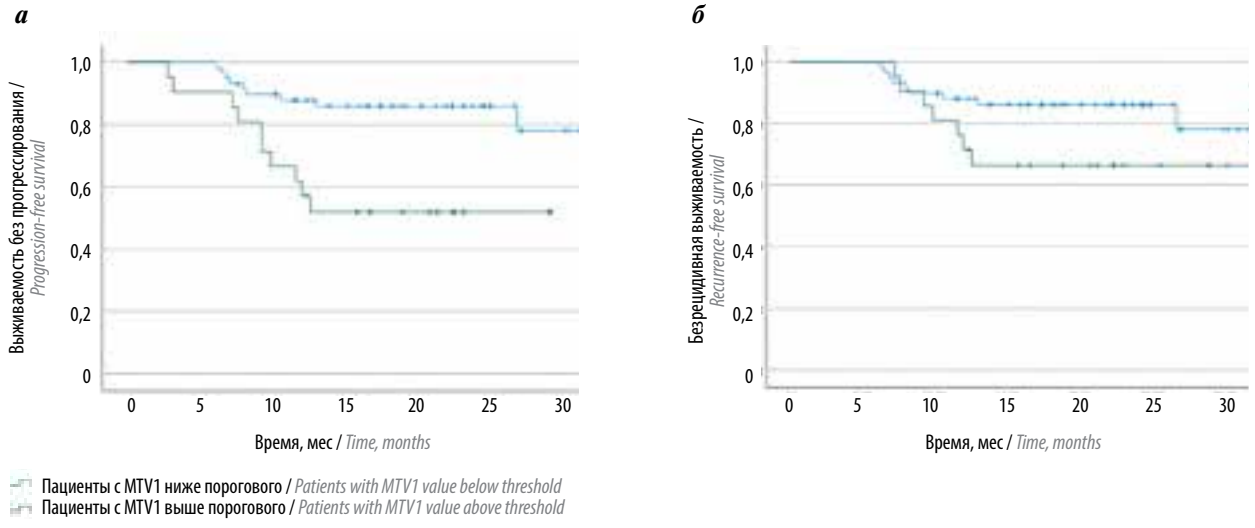

Рис. 3. *Анализ выживаемости по методу Каплана–Майера: а – выживаемость без прогрессирования при градации пациентов по минимальному пороговому значению MTV, полученному по данным исследования после 6-го курса терапии (MTV3) (p = 0,002); б – безрецидивная выживаемость в зависимости от MTV3 (p = 0,04)*

Fig. 3. *Kaplan–Mayer survival analysis: a – progression-free survival for patient grading per the minimal threshold value of MTV, identified according to the study after 6 courses of therapy (MTV3) (p = 0.002); a – recurrence-free survival depending on MTV3 (p = 0.04)*

CC BY 4.0

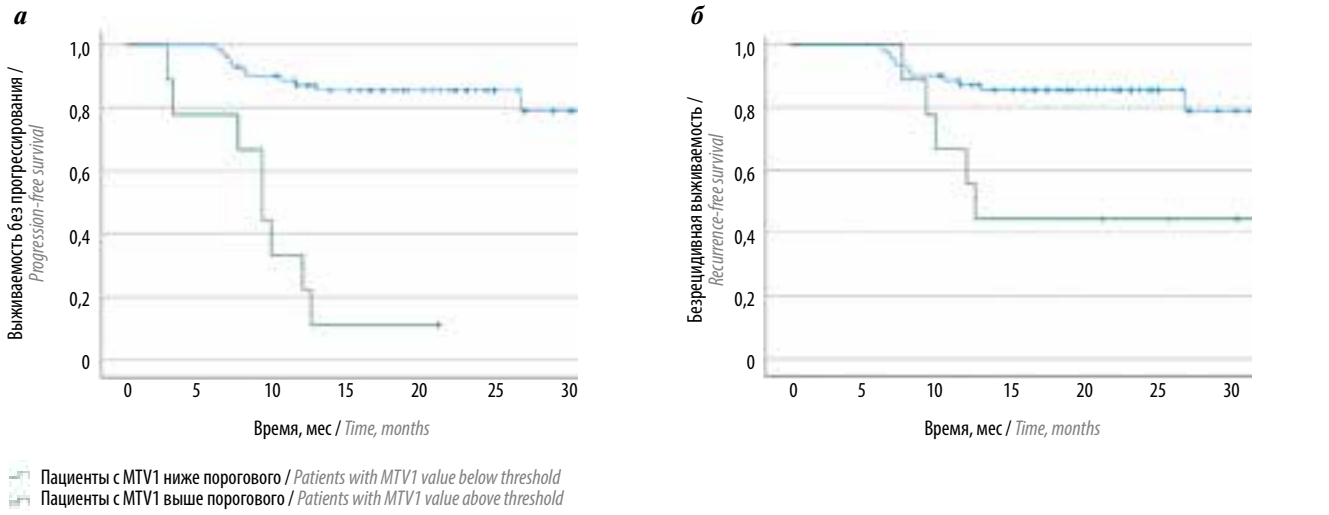

Рис. 4. *Анализ выживаемости в зависимости от сокращения MTV после 2-го курса лечения: а – выживаемость без прогрессирования (p ≤0,001); б – безрецидивная выживаемость (p = 0,007)*

Fig. 4. *Survival depending in MTV decrease after 2nd course of treatment: a – progression-free survival (p ≤0.001); б – recurrence-free survival (p = 0.007)*

если у пациента при ПЭТ/КТ по окончании лечения зарегистрирован остаточный MTV >8,73 см^3, это статистически значимо повышает у него риски развития прогрессирования или рецидива в дальнейшем. Следует отметить, что оценка остаточного MTV по аналогии с промежуточной оценкой этого параметра должна быть проведена отдельно от ответа на терапию по шкале Deauville. Среди всех пациентов, у которых в дальнейшем были установлены прогрессирование или рецидив, при оценке ответа на лечение по шкале Deauville у 15 (78,9 %) был констатирован полный ответ и у 1 (5,3 %) – частичный.

Клиническая значимость оценки MTV по данным ПЭТ/КТ по окончании терапии заключается в повышенной настороженности в отношении MTV выше установленного нами порогового значения с целью раннего выявления рецидива или прогрессирования. Имеет смысл обратить внимание пациента на необходимость тщательного контроля и наблюдения за состоянием в первые 2 года после окончания лечения.

Клиническое применение показателя сокращения MTV после 2-го курса лечения. На основании имеющихся у нас данных о результатах терапии мы можем определить, как сокращение MTV после 2-го курса иммунохимиотерапии влияет на развитие события в дальнейшем. Для этого мы вычислили изменение MTV между первым и промежуточным ПЭТ/КТ-исследованиями в абсолютных значениях, затем перевели полученные значения в процентное отношение, чтобы получить относительно универсальные результаты расчета, после чего мы провели анализ взаимосвязи между изменением MTV и показателями выживаемости.

Площадь под ROC-кривой составила 0,666 ± 0,067 (95 % ДИ 0,535–0,797). Полученная модель была статистически значимой (p = 0,028). Пороговое значение сокращения MTV в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 3,7 %. Событие прогнозировалось при значении сокращения MTV ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 42,1 и 100 % соответственно.

Таким образом, мы видим, что при сокращении MTV2 (данные промежуточной ПЭТ/КТ) по сравнению с MTV1 (первичное исследование) менее чем на 3,7 % статистически значимо возрастает вероятность развития события (рецидива или прогрессирования) в дальнейшем.

На основании полученного порогового значения для проверки гипотезы мы условно разбили всех пациентов на 2 группы. В первую группу включили пациентов, у которых сокращение MTV после промежуточной ПЭТ/КТ было больше, чем на 3,7 %, во вторую группу, – соответственно, меньше, чем на 3,7 %. Мы изучили влияние сокращения MTV на ВБП (рис. 4, *а*) и БРВ (рис. 4, *б*).

Таким образом, мы видим статистически значимую зависимость между процентом уменьшения MTV после 2-го курса лечения и показателями выживаемости (ВБП и БРВ) у пациентов с ДВККЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования с применением методик ROC-анализа для обнаружения порогового значения MTV и построения кривых Каплана–Майера для подтверждения выдвигаемых гипотез установлено, что значение MTV статистически значимо влияет на прогноз течения заболевания у пациентов с ДВККЛ на всех этапах лечения. Применение данного прогностического маркера необходимо при подборе адекватной персонифицированной терапии.

CC BY 4.0

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Revised 4th edn. Lyon: IARC, 2017.
2. Li S., Young K.H., Medeiros L.J. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology 2018;50(1):74–87. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.006
3. Martelli M., Ferreri A.J., Agostinelli C. et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2013;87(2):146–71. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.009
4. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28(27):4184–90. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618
5. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329(14):987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402
6. Sehn L.H., 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. J Clin Oncol 2005;23(22):5027–33. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.137
7. Metser U., Prica A., Hodgson D.C. et al.: Effect of PET/CT on the management and outcomes of participants with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma: a multicenter registry. Radiology 2019;290(2):488–95. DOI: 10.1148/radiol.2018181519
8. Sehn L.H., Berry B., Chhanabhai M. et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007;109(5):1857–61. DOI: 10.1182/blood-2006-08-038257
9. Gang A.O., Pedersen M., d'Amore F. et al. A clinically based prognostic index for diffuse large B-cell lymphoma with a cut-off at 70 years of age significantly improves prognostic stratification: population-based analysis from the Danish lymphoma registry. Leuk Lymphoma 2015;56(9):2556–62. DOI: 10.3109/10428194.2015.1010078
10. Mikhaeel N.G. Is 70 the new 60? New international prognostic index with an older age cut-off for diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2015;56(9):2487–8. DOI: 10.3109/10428194.2015.1022771
11. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. An enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014;123(6):837–42. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524108
12. Ruppert A.S., Dixon J.G., 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):2041–8. DOI: 10.1182/blood.2019002729
13. Manohar K., Mittal B.R., Raja S. et al. Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-1 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma 2013;54(4):714–9. DOI: 10.3109/10428194.2012.717693
14. Martelli M., Ceriani L., Zucca E. et al. [18 F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. J Clin Oncol 2014;32(17):1769–75. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7524
15. Cheson B.D. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. Chin Clin Oncol 2015;4(1):5. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.11.03
16. Coughlan M., Elstrom R. The use of FDG-PET in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): predicting outcome following first line therapy. Cancer Imaging 2014;14(1):34. DOI: 10.1186/s40644-014-0034-9
17. Schmitz C., Hüttmann A., Muller S.P. et al. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: post-hoc analysis from the PETAL trial. Eur J Cancer 2020;124:25–36. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.09.027
18. Ilyas H., Mikhaeel N.G., Dunn J.T. et al. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45(7):1142–54. DOI: 10.1007/s00259-018-3953-z
19. Barrington S.F., Meignan M. Time to prepare for risk adaptation in lymphoma by standardizing measurement of metabolic tumor burden. J Nucl Med 2019;60(8):1096–102. DOI: 10.2967/jnumed.119.227249
20. Meignan M., Cottereau A.S., Versari A. et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies. J Clin Oncol 2016;34(30):3618–26. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.9440

Вклад авторов
А.А. Вовченко, А.Б. Галицына, Н.А. Фалалеева, М.М. Ходжибекова, В.А. Шуваев, Д.А. Манаенков, С.А. Иванов: разработка концепции исследования, сбор и анализ данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.
Authors' contributions
A.A. Vovchenko, A.B. Galitsyna, N.A. Falaleeva, M.M. Khodzhibekova, V.A. Shuvaev, D.A. Manaenkov, S.A. Ivanov: research concept development, data collection and analysis, writing and editing of the article, approving of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.А. Вовченко / A.A. Vovchenko: https://orcid.org/0009-0009-6911-3322
А.Б. Галицына / A.B. Galitsyna: https://orcid.org/0009-0009-0188-8420
Н.А. Фалалеева / N.A. Falaleeva: https://orcid.org/0000-0002-0023-4216
В.А. Шуваев / V.A. Shuvaev: https://orcid.org/0000-0003-3536-0770
Д.А. Манаенков / D.A. Manaenkov: https://orcid.org/0009-0007-9269-7405
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: https://orcid.org/0000-0001-7689-6032

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

CC BY 4.0

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено комитетом по биоэтике МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 13.09.2024. **Принята к публикации:** 25.10.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.
Article submitted: 13.09.2024. **Accepted for publication:** 25.10.2024. **Published online:** 00.00.0000.