

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ИМЕНИ
ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Дунайкин Максим Михайлович

**Диагностическое и прогностическое значение количественных параметров
ПЭТ/КТ у детей с лимфомой Ходжкина**

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ликарь Юрий Николаевич

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ: ВЫЯВЛЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ (ОТ ВИЗУАЛЬНОЙ ШКАЛЫ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ), МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ	17
1.1. Эпидемиология лимфомы Ходжкина у детей	17
1.2. Биологические подтипы лимфомы Ходжкина у детей	18
1.3. Стадирование лимфомы Ходжкина	20
1.4. Современные достижения в лечении и потребность в риск-адаптивной терапии	23
1.5. Лучевые методы диагностики при лимфоме Ходжкина	27
1.5.1. Ультразвуковое исследование	27
1.5.2. Компьютерная томография	27
1.5.3. Магнитно-резонансная томография	29
1.5.4. Радионуклидные методы	29
1.6. Первичное стадирование лимфомы Ходжкина с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией.....	31
1.6.1. Диагностическая роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ¹⁸ F-дезоксиглюкозой в выявлении поражения костного мозга у детей с лимфомой Ходжкина.....	33
1.7. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией при оценке раннего ответа на терапию	36
1.7.1. Визуальная шкала Deauville для оценки ответа на терапию	40

1.7.2. Оценка ответа по шкале Deauville с использованием количественного показателя	42
1.8. Метаболические параметры позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией	46
1.8.1. Полуколичественные метаболические параметры позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией.....	46
1.8.2. Стандартизация и гармонизация протоколов сканирования	48
1.8.3. Количественные метаболические параметры позитронно-эмиссионной томографии	51
1.8.4. Методы сегментации	52
1.8.5. Прогностическая ценность различных методов сегментации.....	53
1.8.6. Метаболические параметры позитронно-эмиссионной томографии у взрослых и детей с лимфомой Ходжкина: основа риск-адаптивной терапии и прогностическое значение.....	55
1.8.7. Метаболические параметры опухолевой диссеминации	61
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	67
2.1. Клиническая характеристика больных, критерии включения и исключения из исследования	67
2.2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.....	72
2.2.1. Оценка костномозгового поражения по результатам инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией.....	72
2.2.2. Количественный и визуальный анализ изображений, включающий визуальную и количественную оценки по шкале Deauville	73
2.2.3. Визуальная оценка по Deauville score	74
2.2.4. Количественная оценка по Deauville score	74
2.2.5. Количественный анализ метаболических параметров позитронно-эмиссионной томографии	75

2.2.6. Определение массивного опухолевого поражения (Bulky disease)	78
2.2.7. Анализ изображений с определением метаболических параметров диссеминации	78
2.3. Статистический анализ	80
2.3.1. Статистический анализ при выявлении поражения костного мозга	80
2.3.2. Статистический анализ метаболических параметров позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией.....	81
2.3.3. Статистический анализ метаболических параметров диссеминации.....	82
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	84
3.1. Результаты сравнения чувствительности и специфичности позитронно- эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18F-дезоксиглюкозой и биопсии костного мозга в определении поражения костного мозга у детей с лимфомой Ходжкина	84
3.2. Результаты сравнительной оценки визуального и количественного методов оценки по шкале Deauville	88
3.3. Результаты оценки прогностической ценности метаболических параметров при инициальной и промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18F-дезоксиглюкозой у детей с лимфомой Ходжкина.....	92
3.4. Результаты оценки прогностической ценности метаболических параметров диссеминации опухоли инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18F-дезоксиглюкозой у детей с лимфомой Ходжкина.....	96
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у детей с частотой около 6 % [1] с общей 5-летней выживаемостью около 90% [2]. Однако, излечившиеся от ЛХ дети имеют большую вероятность развития вторичных опухолей, патологии сердечно-сосудистой системы и щитовидной железы, нарушений фертильности, что влияет на долгосрочную выживаемость и качество жизни пациентов [3; 4]. Использование риск-адаптивной терапии с деэскалацией химиотерапии и/или отказ от проведения ЛТ (лучевой терапии) у групп пациентов с локализованными формами ЛХ и хорошим ранним ответом позволяет достичь ремиссии с одновременным уменьшением частоты поздних побочных эффектов [5]. Для возможности проведения риск-адаптивной терапии принципиальное значение имеет наличие достоверных прогностических маркеров. В настоящее время одним из методов, демонстрирующих прогностическое значение при проведении риск-адаптивной терапии, является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с 18-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) [6].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, играет огромную роль на всех этапах ведения пациентов с ЛХ включая инициальную диагностику, оценку раннего ответа, оценку ответа на лечение, рестадирование при рецидиве заболевания.

Выполнение инициальной ПЭТ/КТ позволяет достоверно оценить распространенность процесса, так по результатам ПЭТ/КТ в 20-30% происходит изменение стадии заболевания [7]. Следует отметить, что достоверная оценка наличия или отсутствия поражения костного мозга имеет важное значение для стадирования. В ряде исследований, большинство из которых выполнены у взрослых пациентов с ЛХ, было показано, что инициальная ПЭТ/КТ может с высокой диагностической точностью определить отсутствие/наличие

костномозгового поражения [8–10]. В небольшом количестве зарубежных публикаций показаны преимущества ПЭТ/КТ над биопсией костного мозга у детей с лимфомой [9; 11; 12], но по настоящее время БКМ продолжает выполняться у большинства детей с ЛХ в Российской Федерации. Определение диагностической точности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении костномозгового поражения у детей с ЛХ поможет отказаться от проведения инвазивной процедуры БКМ. Неинвазивное определение костномозгового поражения с помощью ПЭТ/КТ у детей с ЛХ может стать прекрасной альтернативой биопсии костного мозга (БКМ).

Важнейшей контрольной точкой/прогностическим фактором при проведении риск-адаптивной терапии у пациентов с ЛХ является промежуточная ПЭТ/КТ, позволяющее оценить ранний ответ на лечение, после 2-х блоков химиотерапии. Так, пациентам с хорошим ранним ответом возможно провести деэскалацию дальнейшей терапии и тем самым снизить риск развития отдаленных побочных эффектов связанных с лечением при сохранении шансов достижения ремиссии [13]. Общепринятой оценкой результатов промежуточной ПЭТ/КТ является визуальная оценка по 5-ти бальной шкале Deauville (Deauville score (DS)) [14]. К сожалению, предложенная визуальная оценка подвержена неточностям, что может приводить как к занижению, так и завышению балла по DS и как следствие к принятию неверных клинических решений [15]. Для более точной оценки результатов промежуточной ПЭТ/КТ, в помощь к визуальной оценке по DS, Hasenclever et al., 2014 было предложено использовать количественную оценку ПЭТ (quantitatively PET (qPET)) [16], что требует наличия специального программного обеспечения. Высокая стоимость такого программного продукта, ограниченная доступность на территории РФ диктует необходимость определения как частоты расхождений между визуальной DS и количественной DS оценками результатов промежуточной ПЭТ/КТ, так и факторов, проводящих к увеличению числа этих расхождений.

Несмотря на благоприятный прогноз у детей с ЛХ, получающих современную комбинированную терапию, встречаются как случаи прогрессии, так

и рецидива заболевания. Возможность выявить пациентов «ультравысокого риска» с плохим ответом на лечение еще на этапе стадирования и/или ранней оценки на терапию, при проведении риск-адаптивной терапии, имеет большое клиническое значение. Существующие в настоящее время критерии определения рисков у детей с ЛХ не всегда позволяют выявить таких пациентов, что диктует необходимость поиска новых прогностических факторов. В последнее десятилетие очень широко изучаются количественные ПЭТ/КТ параметры и их прогностическая роль при многих онкологических заболеваниях. У взрослых пациентов с лимфомами была показана прогностическая роль количественных ПЭТ/КТ параметров таких как метаболический объем опухоли (MTV – суммарный объем опухолевой ткани, демонстрирующей накопление ^{18}F -ФДГ выше заданных пороговых значений) и общая гликолитическая активность опухоли (TLG – отражающий не только объем но и интенсивность метаболизма опухолевой ткани, рассчитывается как произведение $\text{MTV} \times \text{SUV}_{\text{mean}}$, где SUV (standardized uptake value) – стандартизированный уровень накопления радиофармпрепарата в ткани, рассчитываемый как отношение его концентрации в исследуемом объеме к введенной активности, нормализованной на массу тела пациента, mean – усредненные значения) [17–19]. У детей прогностическая роль количественных ПЭТ/КТ параметров при лимфомах пока мало изучена и остается предметом дискуссий [20; 21]. В единственном опубликованном метаанализе [22], включавшем 309 детей с лимфомой было показано, что использование количественных ПЭТ/КТ параметров имеет прогностическое значение. Кроме метаболических маркеров опухолевой нагрузки (MTV, TLG), демонстрирующих свою прогностическую значимость, в настоящее время активно изучаются метаболические параметры диссеминации (D_{max} и его производные), отражающие способность ЛХ формировать анатомически отдаленные очаги. Следует отметить, что данные параметры отражающие расстояния между двумя наиболее удаленными друг от друга очагами с патологической метаболической активностью, также демонстрируют свою прогностическую значимость у взрослых пациентов [23–25]. В тоже время относительная простота практического применения и

меньшая вариабельность при использовании различных протоколов сканирования и параметров реконструкции делает дальнейшее изучение метаболических параметров диссеминации особенно актуальным. Таким образом определение количественных ПЭТ/КТ параметров у детей с ЛХ как на этапе инициального стадирования, так и при оценке раннего ответа и выявление корреляции между значениями этих параметров и ранним метаболическим ответом на терапию является очень актуальной задачей для клинической практики.

Степень разработанности темы исследования

Высокая диагностическая и прогностическая ценность ПЭТ/КТ при лимфоме Ходжкина подтверждена многочисленными исследованиями, что позволило включить данный метод в современные международные рекомендации и использовать его в протоколах риск-адаптивной терапии, к сожалению данные для детей более ограничены, так как большинство работ выполнено у взрослых. В ряде исследований показано, что ПЭТ/КТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении костномозгового поражения и может рассматриваться как альтернатива биопсии костного мозга [8–10]. Однако педиатрические исследования по данной тематике немногочисленны, основаны на небольших выборках и не позволяют окончательно определить место ПЭТ/КТ в алгоритме стадирования детей с лимфомой Ходжкина.

Ключевое значение в современных протоколах лечения лимфомы Ходжкина имеет промежуточная ПЭТ/КТ, позволяющая оценить ранний метаболический ответ на терапию и принять решение о деэскалации или интенсификации лечения. Общепринятым методом интерпретации результатов является визуальная оценка по пятибалльной шкале Deauville. Вместе с тем рядом авторов показано, что визуальная оценка характеризуется определенной субъективностью и межнаблюдательной вариабельностью, особенно при разграничении 3 и 4 баллов [15]. Для повышения объективности была предложена количественная оценка qPET [16], однако вопросы клинической целесообразности ее применения, частоты

расхождений с визуальной оценкой и факторов, обуславливающих такие расхождения, особенно в педиатрической практике, остаются недостаточно изученными.

Активно изучается прогностическое значение количественных метаболических параметров ПЭТ/КТ, отражающих опухолевую нагрузку, исследования у взрослых пациентов продемонстрировали их связь с эффективностью лечения. Вместе с тем результаты исследований остаются неоднозначными вследствие небольшого объема выборок, различий в методах сегментации, используемых порогах выделения опухолевого объема и отсутствия стандартизированных методик количественного анализа. Проведенный метаанализ педиатрических исследований подтвердил перспективность использования количественных метаболических параметров у детей, однако указал на необходимость дальнейших исследований для определения их клинической значимости [22].

Относительно новым направлением является изучение параметров пространственной диссеминации опухолевого процесса, характеризующих анатомическое распространение опухоли. В исследованиях, выполненных преимущественно у взрослых пациентов, показано, что данные параметры обладают самостоятельной прогностической ценностью [23–25]. Однако сведения об их применении у детей с лимфомой Ходжкина единичны. Практически отсутствуют данные о воспроизводимости этих показателей при использовании различных методов сегментации, а также о возможности применения нормализованных параметров $D_{\max}$ в педиатрической популяции.

Несмотря на значительный объем исследований, посвященных применению ПЭТ/КТ при лимфоме Ходжкина у детей, ряд важных вопросов остается нерешенным. Недостаточно изучены диагностические возможности ПЭТ/КТ в выявлении поражения костного мозга у детей и возможность отказа от рутинной биопсии костного мозга. Требуется дальнейшего изучения клиническая значимость расхождений между визуальной и количественной оценками по шкале Deauville. Не определена прогностическая роль количественных метаболических параметров

и параметров диссеминации опухолевого процесса у детей с лимфомой Ходжкина, а также их воспроизводимость при использовании различных методов сегментации. Недостаточная разработанность комплексного подхода к использованию диагностических возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у детей с лимфомой Ходжкина обусловила необходимость проведения настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: оптимизировать диагностический протокол у детей с лимфомой Ходжкина, интегрируя данные инициальной и промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, визуальную и количественную оценки по шкале Deauville, количественные параметры ПЭТ для улучшения стратификации риска и тактики ведения пациентов

Задачи исследования:

1. Определить диагностическую ценность инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении костномозгового поражения у детей с лимфомой Ходжкина (сравнение с биопсией костного мозга как референтным методом).

2. Установить частоту и характер расхождений между визуальной (vDS) и количественной (qDS) оценками по шкале Deauville при оценке раннего ответа на терапию по результатам промежуточной ПЭТ/КТ и выявить факторы, ассоциированные с несоответствиями.

3. Оценить прогностическое значение метаболических параметров инициальной и промежуточной ПЭТ/КТ, их связь с исходом лечения и выживаемостью у детей с лимфомой Ходжкина.

4. Выполнить многофакторный анализ для выявления независимых предикторов неблагоприятных исходов, включая количественные метаболические параметры ПЭТ и bulky disease.

5. Оценить прогностическую значимость метаболических параметров диссеминации опухолевого процесса у детей с лимфомой Ходжкина, а также воспроизводимость и согласованность параметров, полученных на основе ручной и автоматизированной сегментации очагов.

Научная новизна

В данной работе впервые в Российской Федерации:

1. Комплексно оценена диагностическая роль инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении костномозгового поражения у детей с лимфомой Ходжкина, при сопоставлении результатов с биопсией костного мозга как референтным методом.

2. Системно изучены расхождения между визуальной и количественной оценками по шкале Deauville при оценке раннего ответа; сформулированы практические рекомендации, направленные на снижение числа таких расхождений при использовании визуальной оценки.

3. Выполнена первая педиатрическая работа по оценке метаболических параметров ПЭТ/КТ. Установлена прогностическая значимость количественных метаболических параметров (MTV, TLG, $D_{\max}$) при инициальной и промежуточной ПЭТ/КТ у детей с лимфомой Ходжкина.

4. Определена корреляция между количественными параметрами диссеминации опухолевого процесса, нормированными на рост и площадь поверхности тела, полученными при ручной и полуавтоматической сегментации.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Использование инициальной ПЭТ/КТ для оценки костномозгового поражения у детей с лимфомой Ходжкина позволяет избежать инвазивной процедуры биопсии костного мозга, использование анестезиологического пособия, а также снижает нагрузку и сопутствующие расходы на врачей и оборудование.

2. Возможность сравнения изображений промежуточной ПЭТ/КТ с изображениями инициальной ПЭТ/КТ, и наличие у радиолога доступа к релевантной клинической информации позволяет с высокой точностью выполнить визуальную оценку по шкале Deauville и определить метаболическую ремиссию ($DS \leq 3$) или отсутствие таковой ($DS \geq 3$). Использование программного продукта для количественной qPET целесообразно лишь в очень редких, сомнительных случаях (DS3/DS4).

3. Определение количественных метаболических ПЭТ/КТ параметров при инициальном и промежуточном исследованиях у детей с лимфомой Ходжкина может помочь как при первичной стратификации пациентов по группам риска, так и в более точной оценке раннего ответа на терапию; что способствует оптимизации протокола лечения при использовании риск-адаптивной терапии, сокращению вероятности развития отдаленных осложнений при сохранении шансов достижения ремиссии.

Методология и методы исследования

В основу теоретической части и методологии исследовательской работы легли данные, представленные в отечественных и зарубежных работах в области ядерной медицины, лучевой диагностики и онкологии, а также опыт различных мировых групп по изучению прогностической и диагностической значимости методов ядерной медицины у пациентов с лимфомами в целом и у детей с ЛХ в частности.

В работе использованы высокотехнологичные методы ядерной медицины, среди которых ключевым методом стала ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, являющаяся одним из основных методов диагностики на всех этапах лечения детей с ЛХ [6].

Для обработки изображений использованы различные виды специального программного обеспечения, такие как Hybrid viewer (HERMES Medical Solutions, Stockholm, Sweden) и LIFEx version 7.6 (Nioche al., 2018) [26].

Личный вклад автора

Автором работы проведен детальный анализ научной литературы по теме исследования, разработана концепция и структура исследования, собрана исследуемая когорта пациентов, сформированы базы данных по каждому из направлений диссертационной работы, проведен анализ полученных данных, проведена сегментация ПЭТ/КТ изображений для получения метаболических параметров (MTV, TLG, D_{max}). Автором проведена оценка диагностической эффективности инициальной ПЭТ/КТ в выявлении поражения костного мозга у детей с ЛХ, точности визуальной оценки по DS и прогностической роли количественных ПЭТ параметров, осуществлено внедрение в практику отделения радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» вышеуказанных методов. Автором написаны статьи по теме диссертационного исследования, подготовлен текст диссертации, разработаны практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Инициальная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у детей с лимфомой Ходжкина позволяет достоверно определить наличие костномозгового поражения и является прекрасной неинвазивной альтернативой биопсии костного мозга.

2. При наличии изображений инициальной ПЭТ/КТ и выписки из истории болезни общепринятая визуальная оценка по шкале Deauville обладает высокой диагностической точностью, воспроизводимостью, и как правило не приводит к занижению балла при сравнении с количественной оценкой.

3. Количественные метаболические ПЭТ/КТ параметры у детей с лимфомой Ходжкина обладают прогностической значимостью и могут быть использованы для правильной стратификации пациентов на группы риска как на этапе инициального исследования, так и при оценке раннего ответа на терапию. Наличие bulky disease является самостоятельным фактором риска

рецидива/прогрессии, которое должно учитываться при планировании деэскалации/эскалации терапии, включая решение о проведении лучевой терапии.

4. Метаболические параметры диссеминации, нормированные на рост пациента, у детей лимфомой Ходжкина обладают прогностической значимостью и позволяют выделять группу низкого риска рецидива/прогрессии. Метаболические параметры диссеминации, полученные на основе ручной и автоматизированной сегментации, демонстрируют высокую взаимную корреляцию, что позволяет рассматривать эти методики как взаимозаменяемые.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует Паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика, а именно:

п. 1 — диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики;

п. 3 — определение информативности отдельных параметров и их сочетаний для углубленного изучения диагностики, эффективности лечения и исхода заболеваний с помощью методов лучевой диагностики;

п. 5 — создание методов стандартизации и оптимизации процессов при применении технических средств и программ получения медицинских изображений или другой информации, получаемой с помощью методов лучевой диагностики;

п. 9 — развитие и изучение возможностей гибридных технологий лучевой диагностики для повышения диагностической информативности и своевременного выявления патологических процессов.

Степень достоверности и апробация результатов

Обоснованность и достоверность выводов, сформулированных в результате исследовательской работы, подтверждены детальным изучением научной литературы по теме исследования, сбором и анализом обширного массива данных с использованием соответствующей методологии, использованием общепринятых методов диагностики, таких как ПЭТ/КТ, БКМ, применением методов статистического анализа данных и достаточным объемом выборки. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на всероссийских конгрессах и конференциях, семинарах: Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология» 2024, 2025 (Москва); Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 2024, 2025, 2026 (Москва); Юбилейный национальный конгресс по детской гематологии, онкологии и иммунологии «35 лет вместе» 2026 (Москва); Школа-семинар по диагностике и лечению злокачественных лимфом у детей 2024 (Москва). Апробация диссертации проведена на совместном заседании экспертных комиссий по онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, протокол №2 от 27.01.2026 г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 4 научных работы, из них 1 – в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 2 в Перечне ВАК, в которых опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, 1 иная публикация по результатам исследования. В работах в достаточном объеме отражены результаты проведенного исследования, обсуждаемые на всероссийских научно-практических конференциях и симпозиумах.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, раздел материалов и методов, главу, посвященную результатам, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список литературы включает в себя 12 отечественных и 142 зарубежных источника. Текст диссертационной работы проиллюстрирован 23 рисунками и содержит 9 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РОЛЬ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ: ВЫЯВЛЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ (ОТ ВИЗУАЛЬНОЙ ШКАЛЫ К КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ), МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ

1.1. Эпидемиология лимфомы Ходжкина у детей

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у детей с частотой около 6 % [1] и общей 5-летней выживаемостью около 90% [2]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ЛХ регистрируются в странах с высоким уровнем социально-экономического развития, что обусловлено своевременной диагностикой и доступом к специализированной медицинской помощи. Число ежегодных смертей сохранялось на стабильном уровне и составило 35 946 (95% доверительный интервал – ДИ, 27 329–39 412) смертей в 1990 году и 32 560 (95% ДИ, 27 644 – 38 086) смертей в 2017 году соответственно, при этом доля ежегодной смертности среди молодых людей постоянно снижалась [27].

По данным Международного онкологического регистра, представленного Международным агентством по изучению рака (IARC, International Agency for Research on Cancer), для возрастной группы 15–19 лет лимфомы были наиболее распространенными видами рака во всех регионах [28].

Анализ заболеваемости ЛХ по данным Национального детского онкологического регистра США (NCCR — National Childhood Cancer Registry) также подтверждает наличие отчётливого возрастного пика в подростковой подгруппе. Согласно представленным данным в возрастной группе до 5 лет заболеваемость ЛХ остаётся крайне низкой. Начиная с 10 лет наблюдается резкий рост частоты выявления, достигающий максимальных значений в возрасте 17–19

лет для обоих полов, что свидетельствует о выраженной возрастной зависимости заболеваемости [29].

Современные данные по заболеваемости ЛХ в Российской Федерации (РФ) представлены ограниченно и часто охватывают все возрастные группы без выделения педиатрических пациентов. Согласно данным международного регистра Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) в РФ на 2022 г заболеваемость ЛХ составила 8,2 на 100 000 населения для всех возрастных групп [30].

Установленные эпидемиологические особенности лимфомы Ходжкина и ее наиболее частая встречаемость у подростков обуславливают важность персонализированных стратегий терапии.

1.2. Биологические подтипы лимфомы Ходжкина у детей

ЛХ у детей классифицируется согласно 5-му изданию классификации гематолимфоидных опухолей Всемирной организации здравоохранения (WHO-NAEM5, 2022 – World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours, 5th edition) и Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) [31]. В настоящее время выделяются две основные формы: классическая ЛХ и ЛХ с преобладанием лимфоцитов. [32]

Классическая ЛХ (cHL, classic Hodgkin lymphoma), встречается наиболее часто (примерно 95% случаев) и включает четыре гистологических подтипа [33]:

1. Подтип с нодулярным склерозом (NS–cHL)

NS–cHL — наиболее частый подтип у детей и подростков (60–80 %)[34]. Гистологически он характеризуется фиброзными коллагеновыми тяжами и лакунарными Reed–Sternberg клетками. Зачастую локализуется в средостении с вовлечением шейных и подключичных узлов, а В-симптомы отмечаются у 10–40 % пациентов. Ассоциация с Эштейн–Барр вирусом (Epstein–Barr virus, EBV) при этом типе у подростков составляет 20–35 % [35].

2. Подтип смешанно-клеточный (МС–сНЛ)

МС–сНЛ чаще наблюдается у детей младше 10 лет и отличается высокой распространенностью EBV (70–80 %)[36], ярко выраженными В-симптомами также агрессивным началом заболевания.

3. Подтип с лимфоидным преобладанием (LR–сНЛ)19

LR–сНЛ — редкий вариант (примерно 5 %), чаще всего представлен стадиями I–II с поддиафрагмальной локализацией; пациенты редко имеют массивное опухолевое поражение (bulky tumor), В-симптомы, медиастинальное или экстранодальное поражение; по сравнению с другими подтипами сНЛ чаще встречаются поздние рецидивы, которые, однако, характеризуются низкой агрессивностью. Ассоциация с EBV обнаруживается в 50 % случаев.

4. Подтип с лимфоидным истощением (LD–сНЛ)

LD–сНЛ — наиболее редкий (< 1–2 %) подтип, с наихудшим клиническим течением и прогнозом. В большинстве случаев это стадия III–IV, с наличием В-симптомов и поражения костного мозга [34].

В условиях применения современных терапевтических протоколов различия в пятилетней выживаемости для всех подтипов классической ЛХ практически нивелировались, в связи с чем утрачена прогностическая ценность данного деления, введенного еще в классификации Rye (1965 г) [37]. Несмотря на это, WHO НАЕМ5 по-прежнему рекомендует их использование, поскольку конкретные подтипы связаны с различными клиническими особенностями и лежащими в их основе биологическими факторами, а также для поддержки эпидемиологических и трансляционных исследований [38].

Отдельной нозологической формой является нодулярная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов (NLPHL, nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), которая согласно WHO рассматривается как В-клеточная лимфома со специфическим фенотипом LP-клеток (LP, lymphocyte predominant) и особенностями раннего течения и прогноза. [39]

Распространенность NLPHL составляет 5–10 % случаев, характеризуется наличием LP-клеток и фенотипом CD20+, CD15–, CD30–; преимущественно

встречается с локализованными I–II стадиями и отсутствием В-симптомов. Редко ассоциирована с EBV [36]. Показатели пятилетней выживаемости схожи с таковыми для сНЛ, однако существует повышенный риск поздних рецидивов и трансформации в агрессивную В-лимфому [40].

1.3. Стадирование лимфомы Ходжкина

Клиническая стадия ЛХ традиционно рассматривается как один из ключевых прогностических факторов, определяющих выбор терапевтической тактики и объём лечения. На протяжении последних десятилетий система стадирования претерпела значительные изменения, отражающие прогресс как в клинической онкогематологии, так и в области лучевой диагностики.

В 1971 году в Анн-Арбор (США) была принята классификация Ann Arbor (AJCC Stage Groups), основанная на оценке анатомического распространения опухолевого процесса, с учетом количества вовлеченных анатомических областей и их локализации относительно диафрагмы. Также была введена концепция экстранодального заболевания, распространяющегося в смежные с пораженными лимфатическими узлами органы («Е» - экстралимфатическое вовлечение, контактирующее с узлом), чтобы отличить локальное распространение на экстранодальные участки от истинного экстранодального поражения.

Классификация предусматривает деление на четыре клинические стадии:

Стадия I — поражение одной лимфатической области (I) или одного экстранодального органа/участка (IE).

Стадия II — поражение двух и более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II), или ограниченное распространение на смежный экстранодальный орган/участок (IIE).

Стадия III — поражение лимфатических областей по обе стороны диафрагмы (III), возможно с вовлечением селезёнки (IIIS) и/или локальным экстранодальным распространением (IIIE, IIIES).

Стадия IV — диссеминированное или множественное поражение одного или нескольких экстранодальных органов (костного мозга, печени, лёгких и др.) вне зависимости от вовлечения лимфатических узлов.

Дополнительно учитывается наличие у пациентов определенных клинических симптомов («В» симптомы: лихорадка, потеря веса, ночная потливость), Наличие или отсутствие системных симптомов определяло принадлежность пациента к категории «В» или «А» соответственно.[41].

В последующей модификации Cotswold, классификация Ann Arbor была уточнена и расширена, а основные дополнения включали:

Отдельно было выделено понятие массивного опухолевого поражения «bulky disease» (>10 см диаметром или >1/3 ширины грудной клетки, обозначается как «Х»). Кроме того, КТ была официально включена в обязательный перечень методов визуализации при стадировании, для оценки внутригрудных и поддиафрагмальных лимфоузлов во время первичного стадирования и посттерапевтического контроля; поражение селезенки или печени наряду с лабораторными методами требует обязательного подтверждения данными визуализации. [42]

До применения ПЭТ/КТ классификация Ann Arbor в модификации Cotswold обеспечивала достаточно точную и воспроизводимую оценку стадии и последующего ответа на лечение.

Однако, после внедрения и широкого распространения ПЭТ/КТ, стало ясно, что остаточная опухолевая ткань, визуализируемая на КТ после терапии, далеко не всегда является жизнеспособной; кроме того, ПЭТ/КТ продемонстрировала способность выявлять при инициальной диагностике пораженные лимфатические узлы сомнительные при КТ и костномозговое поражение. Эти изменения в диагностическом подходе были учтены в виде критериев Lugano в 2011 году, впоследствии ставшими международными и общепринятыми. [43]

При этом визуальная интерпретация ПЭТ сопровождалась высокой вариабельностью, поэтому с целью стандартизации оценки ответа на лечение, в систему Lugano была включена ранее предложенная 5-бальная шкала Deauville.

Шкала основана на визуальном сравнении интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах с ее физиологическим накоплением в пуле крови на уровне средостения и печени (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка интенсивности накопления в резидуальных очагах по 5-бальной шкале Deauville

Баллы Deauville	Критерий оценки накопления ^{18}F-ФДГ
1	Отсутствие патологического накопления ^{18}F -ФДГ в предполагаемых очагах поражения
2	Накопление ^{18}F -ФДГ в очаге заболевания не превышает физиологическую активность в медиастинальном пуле крови
3	Накопление ^{18}F -ФДГ выше уровня медиастинального кровотока, но не превышает физиологическую активность печени
4	Накопление ^{18}F -ФДГ умеренно превышает физиологическую активность печени
5	Накопление ^{18}F -ФДГ значительно превышает активность в печени и/или выявляются новые очаги патологической метаболической активности

Такой подход позволил унифицировать интерпретацию ПЭТ как в клинической практике, так и в рамках многоцентровых исследований, и в настоящее время является основой для адаптивных стратегий лечения, включая деэскалацию или интенсификацию терапии в зависимости от ответа. [44]

На основании шкалы Deauville в классификации Lugano определяют категории ответа на терапию в том числе для классической ЛХ (Таблица 2) [43].

Следует отметить, что DS 3 в стандартной клинической интерпретации обычно расценивается как полный метаболический ответ, однако в некоторых

исследованиях, особенно при деэскалации терапии, этот балл могли трактовать более осторожно как пограничный или недостаточный ответ [43].

Таблица 2 – Категории ответа на терапию на основании интенсивности накопления в резидуальных очагах по 5-бальной шкале Deauville

Ответ на терапию	Критерий ответа на основании ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ
Полный метаболический ответ (Complete Metabolic Response, CMR)	DS 1-3, независимо от наличия остаточной опухолевой массы на КТ
Частичный метаболический ответ (Partial Metabolic Response, PMR)	DS 4-5 при уменьшении интенсивности накопления по сравнению с инициальным исследованием
Отсутствие метаболического ответа / стабильное заболевание (No Metabolic Response, NMR / Stable Disease)	DS 4-5 без существенной динамики патологической метаболической активности относительно исходного уровня
Прогрессирование заболевания (Progressive Metabolic Disease, PMD)	DS 4–5 при увеличении интенсивности патологического накопления и/или появлении новых очагов, соответствующих лимфоме

1.4. Современные достижения в лечении и потребность в риск-адаптивной терапии

За последние десятилетия подходы к лечению классической ЛХ у детей и подростков претерпели значительную эволюцию, в результате которой от заболевания с крайне неблагоприятным прогнозом стало высокоизлечимой нозологией с уровнем выживаемости, превышающим 90% [29; 45; 46].

В середине XX века лечение основывалось преимущественно на высокодозной лучевой терапии, было показано подходы с высокими дозами

лучевой терапии (ЛТ) могут приводить к длительным ремиссиям и даже излечению отдельных пациентов, что стало первым доказательством курабельности заболевания. В 1960–1970-е годы использование расширенных полей облучения в дозах около 35–44 Гр позволило значительно улучшить результаты лечения, однако эффективность терапии при распространенных стадиях оставалась ограниченной и сопровождалась неприемлемой долговременной токсичностью [47].

Поворотной точкой стало внедрение комбинированной химиотерапии: классический режим МОРР (мехлоретамин, винкристин, прокарбазин и преднизон) продемонстрировал возможность длительных ремиссий и фактической курабельности у части пациентов с распространенной болезнью [48].

В последующие десятилетия результаты лечения продолжали улучшаться благодаря внедрению новых лекарственных режимов ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и его модификаций, а также совершенствованию поддерживающей терапии [49].

В последние годы Brentuximab vedotin (конъюгат цитотоксического агента с моноклональным антителом к CD30, который экспрессируется на клетках Рид-Штернберга при классической ЛХ) занял важное место в терапии как при рецидивирующем и рефрактерном течении, так и в составе первой линии лечения у пациентов высокого риска. В исследовании ANOD1331 у детей и подростков с ЛХ высокого риска добавление препарата к стандартной химиотерапии привело к увеличению 3-летней бессобытийной выживаемости до 92,1% по сравнению с 82,5% при стандартной терапии (отношение рисков – ОР 0,41; $p < 0,001$) без существенного увеличения токсичности [50].

Таки образом к настоящему времени ЛХ является одной из наиболее курабельных злокачественных опухолей детского возраста. В условиях столь благоприятных исходов основное внимание в настоящее время сместилось на минимизацию отдаленных осложнений, связанных с лечением, которые существенно снижают качество жизни у таких пациентов и включают вторичные злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания [51–54]. Девочки в возрасте 10 лет и старше, а также молодые женщины, прошедшие лучевую терапию

грудной клетки по поводу ЛХ, имеют высокий относительный и абсолютный риск рака молочной железы [55].

Основные международные исследовательские группы, в том числе (COG, Children's Oncology – США) и Европейской группы по лечению детской ЛХ (EuroNet-PHL, European Network–Paediatric Hodgkin Lymphoma Group), разработали терапевтические протоколы, в основе которых лежат принципы риск-адаптивного лечения [56].

Современные методы риск-стратифицированной и ответ-адаптированной терапии обеспечили высокий уровень эффективности лечения. При анализе 1 907 пациентов в возрасте от 1 до 21 года с классической ЛХ, участвовавших в клинических исследованиях группы COG, проведенных в 2002–2012 гг., было показано, что пятилетняя общая выживаемость (ОВ) у детей младше 15 лет составила 99 %, в то время как у подростков в возрасте 15 лет и старше — 96 % ($p=0,0012$); пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) — 86 % и 80 % соответственно ($p=0,0038$) [45].

Ключевым элементом для всех этих методик стала ранняя оценка ответа на химиотерапию с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, когда у пациентов с полным метаболическим ответом (оценка ≤ 3 по шкале Deauville) не проводят лучевую терапию или проводят в минимальных дозах, и есть возможность деэскалировать химиотерапию, что существенно снижает риск отдаленной токсичности [56].

С целью оценки возможности выборочного отказа от ЛТ было проведено исследование CCG 5942 / COG: при медиане наблюдения 7,7 года IFRT (involved-field RT, лучевая терапия вовлеченных зон) улучшала бессобытийную выживаемость (БСВ), но при этом не повлияла на общую выживаемость (ОВ); 10-летняя БСВ составила 91,2% в группе получившей IFRT против 82,9% без дальнейшей лучевой терапии ($p=0,004$), при отсутствии различий ОВ ($p=0,50$) [57].

На основании результатов многоцентрового исследования EuroNet-PHL-C1 был реализован принцип риск-адаптивной терапии у детей и подростков с промежуточной и распространенной стадиями классической ЛХ. У пациентов, продемонстрировавших полный метаболический ответ после 2 курсов

индукционной химиотерапии ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубицин), проведение последующей лучевой терапии было признано избыточным. В данной когорте отказ от облучения не сопровождался снижением эффективности лечения: среди 39% пациентов (513 из 1313), не получавших лучевую терапию, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 90,1% (95% ДИ: 87,4–92,3), что сопоставимо с показателями в группе, получавшей облучение 87,1% (95% ДИ: 84,7–89,5). В то же время после рандомизации протоколов консолидации 5-летняя БСВ была 89,9% (95% ДИ 87,1–92,8) при COPP (циклофосфамид, винкристин, преднизон, прокарбазин) vs 86,1% (82,9–89,4) при COPDAC (дакарбазин вместо прокарбазина); сравнительная разница в БСВ COPDAC–COPP составила –3,7% (–8,0 до 0,6). Авторы подчёркивают: COPDAC может быть менее эффективен, но существенно менее гонадотоксичен, что возвращает к поиску баланса между контролем болезни и поздними побочными эффектами [58]. Несмотря на многообещающий подход, анализ крупного клинического исследования с участием 1712 пациентов младше 22 лет с ЛХ, выявил, что основанная на раннем ответе стратегия лечения, не всегда позволяет сократить интенсивность терапии и сработала лишь в подгруппе больных, демонстрировавших быстрый и значительный ответ после 2 блоков химиотерапии (RER, Rapid Early Responder). Отказ от ЛТ для RER не сопровождался ухудшением результатов лечения: 4-летняя БСВ составила 87,9% при применении ЛТ и 84,3% при её отсутствии ($p = 0,11$). Однако данный подход не сработал для пациентов с менее выраженным ранним ответом на терапию (SER, Slow Early Responder), (оценка >3 по шкале Deauville) или при меньшей степени уменьшения объема опухоли [59]. В тоже время данные EuroNet-PHL-C1 показывают, что достижение заранее заданного порога БСВ при отказе от ЛТ не гарантировано даже при «адекватном» ответе [58]. Таким образом ключевой задачей проведения риск-адаптивной терапии у таких пациентов остается уточнение критериев адекватного ответа и факторов риска рецидива, вероятно для этого потребуются дополнительные прогностические маркеры, одними из которых могут стать количественные параметры ПЭТ/КТ.

1.5. Лучевые методы диагностики при лимфоме Ходжкина

1.5.1. Ультразвуковое исследование

Согласно современным международным клиническим рекомендациям, включая модифицированную классификацию Ann Arbor и критерии Lugano (2014), WHO НАЕМ5 (2022), ультразвуковое исследование (УЗИ) благодаря своей доступности, отсутствию ионизирующего излучения и высокой чувствительности при выявлении патологически изменённых узлов рекомендуется в качестве первого этапа морфологической оценки у пациентов с подозрением на ЛХ, а также используется при посттерапевтическом наблюдении для динамической оценки остаточных лимфоузлов в анатомически доступных зонах [32; 43; 60].

Вместе с тем ограниченные возможности метода при оценке глубоко расположенных структур определяют необходимость использования мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) для получения полноценной анатомической информации о распространенности опухолевого процесса [60].

1.5.2. Компьютерная томография

В соответствии с рекомендациями Lugano (2014) а также клиническими руководствами Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) [13; 43; 61], компьютерная томография (КТ) остаётся ключевым методом анатомической визуализации при ЛХ как на этапе первичного стадирования, так и при динамическом наблюдении за эффективностью проводимой терапии. Высокое пространственное разрешение КТ обеспечивает детальную оценку размеров, формы, плотности и локализации патологически изменённых лимфатических узлов и экстралимфатических очагов. Особенно значимо применение КТ для оценки

поражения средостения, ворот печени и забрюшинного пространства, где УЗИ или магнитно-резонансная томография (МРТ) обладают меньшей информативностью.

Согласно классификации Lugano, КТ выполняет ключевую роль в первичной анатомической оценке, включая определение размеров лимфоидных конгломератов «bulky disease», а также при уточнении распространённости процесса в пределах региональных и отдаленных лимфатических узлов [43].

Дополнительное клиническое значение КТ заключается в её незаменимости при планировании инвазивных вмешательств (например, биопсий) и лучевой терапии, благодаря возможности точной топометрической оценки; в рекомендациях ESMO подчеркивается, что КТ с внутривенным контрастированием с захватом анатомических областей грудной и брюшной полости, а также шеи, входит в обязательный минимум обследования при первичной диагностике заболевания и может быть необходима в дополнение к ПЭТ/КТ при планировании лучевой терапии [13]. Рекомендации NCCN подтверждают значимость КТ в качестве метода анатомической оценки лимфатических узлов, особенно в ситуациях, когда метаболическая визуализация ПЭТ/КТ недоступна или ограничена техническими или финансовыми факторами [61].

В ретроспективном исследовании Maccioni et al., (2021), посвящённом оценке методов визуализации при лимфомах, в том числе ЛХ, КТ продемонстрировал высокую диагностическую эффективность при выявлении поражённых лимфатических узлов: чувствительность составила – 84,5 %, специфичность – 94,4 %, а общая точность – 91 %. Метод обеспечивал корректное стадирование по системе Ann Arbor в 97 % случаев и позволял надёжно оценивать количество и размеры патологических очагов, включая «bulky disease». Однако КТ показала более низкую чувствительность при выявлении экстранодальных поражений (обнаружено 84 из 98 очагов), особенно при наличии костномозгового поражения. В этом же исследовании МРТ всего тела продемонстрировала превосходство над КТ: чувствительность составила – 95 %, специфичность – 98,9 %, а общая точность – 95,6 %. МРТ выявила большее количество как поражённых лимфатических узлов (478 против 438 при КТ), так и экстранодальных поражений (92 против 84),

особенно в костном мозге, благодаря включению диффузионно-взвешенных последовательностей (DWI, diffusion-weighted imaging), чувствительных к повышенной клеточности опухолевой ткани; несмотря на имеющиеся расхождения согласие при стадировании между МРТ и КТ было высоким ($\kappa = 0,955$). Учитывая отсутствие ионизирующего излучения и высокую точность, МРТ рассматривается как перспективная альтернатива визуализации при ЛХ, особенно у детей и молодых пациентов [62].

1.5.3. Магнитно-резонансная томография

При всей привлекательности МРТ как неионизирующего метода, золотым стандартом инициальной диагностики и ответа на лечение остается ПЭТ/КТ, его роль отмечена классификации Lugano и шкале Deauville; В исследовании Shapira-Zaltsberg et al. (2020), при ранней оценке ответа на терапию и рестадировании показатели чувствительности и специфичности для определения остаточной болезни оставались умеренными: чувствительность – 77 %, специфичность – 68 %, что значительно уступает рекомендованным стандартам. У 30 % пациентов данные МРТ не совпадали с результатами ПЭТ/КТ, что было обусловлено ложноположительными находками; также отмечалась слабая корреляция между коэффициентами ADC и абсолютным изменением SUV в остаточных очагах при инициальном и контрольном исследованиях (0,348). Таким образом, WB-MRI остаётся ненадёжной методикой для оценки ответов на терапию у пациентов с ЛХ и в настоящее время не может заменить ПЭТ/КТ, даже при наличии DWI-протокола [43].

1.5.4. Радионуклидные методы

Сцинтиграфия с цитратом галлия-67 (^{67}Ga) исторически являлась ключевым методом функциональной визуализации при ЛХ. Впервые накопление ^{67}Ga в пораженных лимфоузлах было отмечено еще в конце 1960-х, и в последующие

десятилетия сканирование с ^{67}Ga широко применялось для стадирования, оценки остаточных опухолевых масс и мониторинга рецидивов у больных ЛХ. Согласно обзору Sanders et al., (1999) сцинтиграфия с ^{67}Ga имела достаточно высокую чувствительность и специфичность у первичных пациентов с лимфомами (включая ЛХ), при дополнительном использовании однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) эти показатели достигали 90 %; персистирующее накопление радиофармпрепарата в остаточной опухолевой массе, было ассоциировано с высокой вероятностью остаточного заболевания и неблагоприятным прогнозом [63].

После внедрения в клиническую практику ПЭТ (а в дальнейшем и ПЭТ/КТ) с ^{18}F -ФДГ стало очевидным, что данный метод значительно превосходит сцинтиграфию с ^{67}Ga . В проспективном исследовании Kostakoglu et al., (2002) ПЭТ оказался положительным при выявлении 126 очагов поражения у 51 пациента, в то время как сканирование с ^{67}Ga позволило выявить лишь 81 очаг у 41 пациента. Использование ПЭТ позволило выявить более распространенную стадию заболевания у 13 пациентов, из которых у 10 пациентов опухолевые очаги на сцинтиграфии были полностью пропущены, отмечается, что размеры ^{67}Ga -негативных образований варьировали от 0,6 до 14 см. [64]

У детей и подростков, по данным Bar-Sever et al., (2005), ПЭТ продемонстрировал лучшую чувствительность (87 % против 79 %) и более высокую точность в оценке поражения селезенки (0,91 против 0,61; $p = 0,012$), инфрадиафрагмального (0,89 против 0,75; $p = 0,042$) и общего поражения (0,95 против 0,91; $p = 0,039$) [65].

Помимо большей чувствительности и специфичности ПЭТ обладает лучшим пространственным разрешением, меньшим временем проведения исследования и отсутствием длительного ожидания, необходимого при сцинтиграфии с ^{67}Ga (до 72 часов после введения) [66].

Обладая множеством преимуществ с начала 2000-х годов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ начинает постепенно заменять сцинтиграфию ^{67}Ga , став общепринятым золотым

стандартом на всех ключевых этапах: стадирование, оценка раннего ответа на терапию, посттерапевтический контроль и выявление рецидивов.

1.6. Первичное стадирование лимфомы Ходжкина с использованием позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

Точное первичное стадирование ЛХ представляет собой ключевой этап в диагностике, определяющий как предварительный объем лечения, так и прогноз заболевания. ПЭТ/КТ обеспечивает высокую чувствительность и специфичность при выявлении как лимфатических, так и экстранодальных очагов поражения, что принципиально важно для корректного определения стадии по классификации Ann Arbor и обоснованного принятия терапевтических решений. В современных международных рекомендациях, включая классификацию Лугано, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является ключевым компонентом первичного обследования пациентов с лимфомами накапливающими ^{18}F -ФДГ, в том числе и ЛХ [43].

ЛХ характеризуется последовательным вовлечением анатомически смежных лимфатических зон, при этом распространение по обе стороны диафрагмы, как и экстранодальное поражение достоверно ассоциированы с худшим прогнозом и первичное стадирование пациентов с ЛХ основано на данной модели типичного распространения [67]. Поэтому, для достоверного определения всех патологических очагов, исследования одной анатомической зоны явно недостаточно; в своей работе Zytoon A., et al., (2020) показали более высокую чувствительность 96,6%, специфичность 98,8% и общую точность 99% ПЭТ/КТ чем КТ с контрастированием чувствительность, специфичность и общая точность которого составила 87,5%, 85,7% и 88%, соответственно [68]. При этом, расхождения между модальностями при первичном стадировании были выявлены у 23 %, а использование ПЭТ/КТ повысило стадию заболевания у 17 % пациентов, в том числе повышение с I-II до III-IV стадии было отмечено у 12 %, а для 6 % стадия напротив была снижена.

Схожие результаты получили Ricard F., et al., (2014), комбинированная интерпретация КТ и ПЭТ-КТ в их работе, показала лучшую диагностическую значимость по сравнению с результатами только КТ изображений при оценке узловых образований (826 очагов поражения, чувствительность 99% против 85%, $P < 0,05$); экстранодальных очагов (649 очагов поражения, чувствительность 88% против 78%); и интрамедуллярных очагов (один анализ на пациента, чувствительность 50% против 27%). Как результат, комбинированная интерпретация КТ и ПЭТ/КТ исследований привела к повышению стадии по Ann Arbor у 15 % пациентов, с изменением схемы лечения в 10 % [69].

В работе Luminari S. et al., (2013) включавшей 142 пациентов с фолликулярной лимфомой ПЭТ выявила как большее количество поражений лимфатических узлов у 32 % (46 из 142) пациентов, так и большее количество очагов экстранодального поражения [70].

На сегодняшний день КТ является неотъемлемой частью комбинированного ПЭТ/КТ протокола, поэтому введение внутривенного контрастного препарата при выполнении ПЭТ/КТ исследования, может снизить конечную дозу облучения у онкологических пациентов при сохранении сходной с многофазной КТ диагностической точности, делая проведение последней избыточным [71].

В ретроспективном исследовании Angelopoulou et al. (2017) с участием 162 пациентов с ЛХ, результаты ПЭТ/КТ позволили пересмотреть стадию заболевания у 22% пациентов, преимущественно за счёт выявления дополнительных экстранодальных очагов, при этом у 6% потребовалось изменение терапевтической тактики; значимое влияние результаты ПЭТ/КТ оказали и на планирование лучевой терапии зон поражения (Involved-Site Radiation Therapy, ISRT), где объём был скорректирован в 59% случаев (33 из 66 пациентов) [72]. Michelis et al. (2011) наглядно продемонстрировали случай, когда результаты ПЭТ/КТ, выполненного после КТ, позволили скорректировать стадию заболевания с IB на IVB. [73]

Оптимизацию планирования лучевой терапии на зоны поражения при использовании ПЭТ/КТ подтвердило и исследование Figura et al. (2017), в котором выполнение инициального исследования обеспечило снижение частоты рецидивов

за пределами полей облучения, а также достоверное повышение безрецидивной выживаемости (БВ). В группе, где инициальное ПЭТ/КТ не проводилось, риск рецидива был достоверно выше (4-летняя БВ – 67% против 97%, $p = 0,001$).[74]

Вопрос экономической обоснованности внедрения инициального ПЭТ/КТ в протокол лечения больных ЛХ был рассмотрен Cercì et al. (2011). В исследовании на когорте из 210 пациентов продемонстрировано, что включение ПЭТ/КТ в диагностический протокол повышает чувствительность с 87,3% до 97,9%, приводя к пересмотру стадии заболевания у 32% пациентов и изменению лечебной тактики в 15% случаев; экономический анализ показал приемлемый коэффициент эффективности затрат, подтверждая целесообразность широкого внедрения ПЭТ/КТ в клиническую практику [75].

В педиатрической практике также было показано преимущество ПЭТ/КТ и данный метод широко применяется при стадировании как ЛХ, так и неходжкинских лимфом. В обзоре Qiu et al. (2013) авторы продемонстрировали превосходство ПЭТ/КТ над традиционными методами визуализации и биопсией костного мозга. Так использование ПЭТ/КТ позволило выявить дополнительные очаги поражения, что обеспечивало более точное стадирование, оптимизацию планирования локальной лучевой терапии и раннюю оценку терапевтического ответа, но авторами была подчеркнута необходимость дальнейших исследований, учитывая малый объем выборки и ее разнородность [76].

1.6.1. Диагностическая роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F -дезоксиглюкозой в выявлении поражения костного мозга у детей с лимфомой Ходжкина

Определение поражения костного мозга (КМ) при ЛХ имеет принципиальное значение для определения стадии заболевания и выбора терапевтической тактики. В соответствии с рекомендациями международной классификации Lugano (2014), ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является стандартом для первичного стадирования при лимфомах накапливающих ^{18}F -ФДГ так как позволяет отказаться от инвазивной

процедуры БКМ при отсутствии очагов патологической метаболической активности в КМ [43].

Тем не менее, несмотря на высокую диагностическую информативность ПЭТ/КТ, в Российской Федерации БКМ продолжает применяться в рутинной клинической практике у детей с ЛХ. Данные о возможности дискретного поражения КМ при ЛХ стали появляться еще до эпохи широкого внедрения ПЭТ/КТ. Wang et al., (2002) в своей работе продемонстрировали, что двусторонняя биопсия КМ из гребней подвздошной кости повышает чувствительность диагностики, выявляя поражение у 9,9 % пациентов с ЛХ; при этом дискордантность результатов биопсии между сторонами достигала 39 %, что подтверждало дискретный характер поражения, а значит и возможность получения ложноотрицательного результата [77]. Еще одним из аргументов в пользу дальнейшего снижения роли БКМ являются потенциальные осложнения. По данным Bain (2006) из более чем 20 000 процедур, выполненных в течение года и зарегистрированных в британском национальном аудите, серьезные осложнения были отмечены лишь в 0,074 % случаев [78], но даже минимальные риски, сопряжённые с инвазивным вмешательством, требуют переоценки диагностических алгоритмов в пользу неинвазивных методик.

Современные исследования подтверждают высокую диагностическую эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в определении костномозгового поражения. В метаанализе, проведенном Adams et al. (2014), включившем 7 исследований и 654 пациентов с диагностированной диффузной крупноклеточной В-лимфомой (ДБККЛ), интегральная чувствительность метода при сравнении с биопсией как золотым стандартом, составила 96,9 % при специфичности 99,7 %, что подтверждает его высокую достоверность при первичном стадировании. При этом суммарная доля ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ-позитивных пациентов с отрицательными результатами БКМ среди всех пациентов составила 12,5% (95% ДИ 8,4-17,3%) [79]. Аналогичные данные были получены в исследовании Chen-Liang et al. (2015), где для 140 случаев ЛХ чувствительность, отрицательная прогностическая ценность и

точность ПЭТ/КТ составили 96,7, 99,3 и 99,3%, в то время как для БКМ только 32,3, 83,8 и 85%, соответственно [9].

При выполнении односторонней БКМ расхождения в сравнении с ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ еще более значительны. Cortés-Romera et al. (2014) в своей работе включавшей 84 пациентов с ДБКЛ и 63 с ЛХ показали, что по результатам инициального ПЭТ/КТ удалось обнаружить поражение КМ в 26 % случаев, в то время как БКМ позволила выявить поражение только у 14 %. Чувствительность, специфичность, точность, а также положительная и отрицательная прогностическая ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в определении поражения КМ составили 95 %, 86 %, 87 %, 54 % и 99 % соответственно [11].

Несмотря на высокую диагностическую эффективность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по данным литературы у взрослых пациентов, данные о применении метода для определения поражения КМ детей с ЛХ, остаются ограниченными как по количеству исследований, так и по объему выборок. Так, в работе Zapata et al. (2018), включавшей 69 детей с различными онкологическими заболеваниями (в том числе ЛХ) у 34 пациентов поражение КМ было выявлено с помощью ПЭТ/КТ (при этом БКМ выявила поражение только у 18 пациентов) чувствительность и отрицательная прогностическая ценность ПЭТ/КТ при выявлении инфильтрации костного мозга достигли 100 %; несмотря на обнадеживающие результаты, выборка исследования была разнородна и ограничена [80].

В исследовании Purz S. et al. у 175 пациентов с классической ЛХ стадий выше ПА методом БКМ поражение КМ было выявлено только у 7 человек, все из которых также имели патологические изменения КМ на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В то же время методом ПЭТ/КТ была выявлена опухолевая инфильтрация КМ у 45 пациентов, из них в 32 случаях с характерным многоочаговым паттерном; в 38 из 39 случаев наблюдался регресс выявленных очагов после химиотерапии. Авторы дополнительно отметили, что не было ни одного пациента с данными, позволяющими предположить костномозговое поражение по результатам МРТ или КТ, и отрицательным результатом ПЭТ/КТ [10].

В систематическом обзоре и метаанализе Li и et al. (2021), являющемся одним из крупнейших на сегодняшний день исследований, посвященных данной проблеме у детей, были проанализированы 9 работ, включивших совокупно 1640 педиатрических пациентов, из которых 326 имели подтвержденную опухолевую инфильтрацию костного мозга по результатам морфологического исследования [81]. Большинство включенных исследований имели ретроспективный дизайн и были выполнены с использованием различных протоколов ПЭТ/КТ и методик БКМ, что ограничивало сопоставимость и статистическую надёжность обобщённых результатов. Тем не менее, согласно данным метаанализа, интегральная чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F ДГ при выявлении поражения костного мозга у детей с лимфомами составила 97 % (95 % ДИ: 93–99 %), а специфичность – 99 % (95 % ДИ: 98–99 %). При этом традиционная БКМ продемонстрировала значительно более низкие показатели чувствительности, равные 44 % (95 % ДИ: 34–55 %), при высокой специфичности, достигающей 100 % (95 % ДИ: 92–100 %). Следует подчеркнуть, что, несмотря на полученные позитивные результаты, авторы отмечают малочисленность доступных для анализа исследований, ограниченность доказательной базы для педиатрической популяции и наличие значительной статистической гетерогенности определяют необходимость дальнейших проспективных многоцентровых исследований.

1.7. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией при оценке раннего ответа на терапию

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после двух курсов терапии (промежуточный ПЭТ/КТ, iPET) в настоящее время признана ключевым методом оценки раннего ответа на терапию у пациентов с ЛХ и является необходимой при проведении риск-адаптивной терапии. Данная методика обеспечивает достоверную оценку метаболической активности остаточной опухоли и позволяет своевременно корректировать терапевтическую тактику. Общепринятым международным

стандартом оценки раннего ответа на терапию является визуальная оценка результатов iPET с использованием 5-бальной шкалы Deauville [43].

С целью объективной оценки возможностей iPET как прогностического инструмента был проведён систематический обзор и мета-анализ под редакцией Aldin et al. (2019), опубликованный в рамках базы данных Cochrane. В данной работе рассматривалась способность iPET прогнозировать общую и безрецидивную выживаемость у ранее нелеченых взрослых пациентов с классической ЛХ, получавших терапию первой линии. В обзор были включены 23 оригинальных исследования, суммарно 7335 пациентов с различными стадиями ЛХ. Преобладающее большинство пациентов получали химиотерапию по стандартной схеме адриамицин+блеомицин+винбластин+декарбазин (ABVD), согласно критериям включения обзора, терапия не модифицировалась в зависимости от результатов iPET. Мета-анализ объединенных данных 9 исследований, включавших 1802 пациентов, продемонстрировал, что наличие отрицательного результата iPET достоверно коррелирует с улучшением общей выживаемости (ОВ). Вычисленное обобщённое отношение рисков (ОР) составило 5,09 (95% ДИ; 2,64–9,81), что свидетельствует о пятикратном увеличении вероятности летального исхода у пациентов с положительным статусом по сравнению с ПЭТ-негативными пациентами. Прогностическая значимость iPET для безрецидивной выживаемости (БРВ) оказалась менее убедительной. Анализ 14 исследований с участием 2079 пациентов показал, что ОР составило 4,90 (95% ДИ: 3,47–6,90), что демонстрирует увеличение риска прогрессирования заболевания или смерти более чем в четыре раза у пациентов с PET-положительным статусом, при этом качество доказательств для этого показателя классифицировано как «очень низкое» ввиду высокой гетерогенности и методологических ограничений включенных исследований [82].

По данным многоцентрового исследования Semary et al., (2024), группы детей с DS 3 и DS 1–2 имели сопоставимую БСВ: 91,5% и 91,9% соответственно. В то же время у пациентов с DS 4–5 отмечалось снижение БСВ до 80,4% ($p = 0,001$).

Многофакторный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость положительного iPET (DS 4–5) с коэффициентом риска 5,3 ($p = 0,003$) [83].

В исследовании Al-Ibraheem et al., (2022), проведенном на 245 взрослых пациентах, положительный результат iPET (Deauville Score ≥ 4) достоверно ассоциировался с ухудшением ОВ и БСВ: ОР составило 4,57 (95% ДИ 1,77—11,82; $p < 0,002$) и 6,62 (95% ДИ 3,65—12,02; $p = 0,001$) соответственно. Следует отметить, что авторы также сравнили iPET после 2-х блоков с результатами iPET после 4-х блоков, и при этом не выявили существенных различий в прогностической ценности для БСВ и ОВ между ними [84]. Вышеприведенные результаты наглядно демонстрируют прогностическую роль оценки раннего ответа на терапию с помощью ПЭТ/КТ у пациентов с ЛХ и возможность использования данного критерия при проведении риск-адаптивной терапии.

Общая 5-летняя выживаемость детей и подростков с ЛХ составляет около 90%, к сожалению, прекрасные результаты лечения пациентов с ЛХ могут быть скомпрометированы поздними побочными эффектами и осложнениями как непосредственно от проводимой химиотерапии, так и ее комбинации с лучевой терапией [46].

При длительном наблюдении у детей и подростков, излеченных от ЛХ, определяется повышенный риск тяжелых поздних осложнений, и, вероятно именно риск-адаптивная терапия с возможностью деэскалации уже после 2 блоков, может помочь их избежать. По данным Castellino et al. (2011) и Morton et al. (2014), наиболее распространенными поздними осложнениями являлись вторичные злокачественные опухоли (особенно раки молочной железы, легких, опухоли щитовидной железы, острые нелимфоцитарные лейкозы), кардиотоксичность и эндокринные нарушения. Именно адекватный ответ по данным iPET в настоящее время позволяет сократить избыточную терапию при сохранении сопоставимых результатов общей и бессобытийной выживаемости [4; 85; 86].

Giulino-Roth et al., (2021) отмечает, что при современных протоколах риск-адаптированного лечения у детей и подростков с ЛХ риск вторичных злокачественных новообразований на горизонте 10 лет невысокий, но

статистически связан прежде всего с применением лучевой терапии и алкилирующих агентов, авторы подчеркивают, что для точной оценки риска возникновения солидных опухолей требуется более длительное последующее наблюдение [87].

На кардиоваскулярные осложнения прежде всего влияют кумулятивная доза антрациклина (доксорубицина) и облучение средостения/грудной клетки; Lo et al., (2024) проанализировав четыре последовательных исследования COG (2002–2022) отметили снижение расчётной 30-летней кумулятивной заболеваемости с тяжёлыми кардиоваскулярными событиями с $\approx 10\%$ в ранних протоколах до $\approx 6\%$ в самых поздних, что произошло на фоне уменьшения доли медиастинального облучения и внедрения кардиопротекторов которые по оценкам исследователей компенсировали увеличение дозы доксорубицина [88].

В исследовании Mauz-Körholz et al., (2023) с участием пациентов протокола EuroNet-PHL-C1 исключение лучевой терапии у детей и подростков с локализованными стадиями ЛХ и адекватным морфологическим и метаболическим ответом после двух курсов ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин) позволяло снизить частоту отдалённых нарушений функции щитовидной железы при сравнении с группой, получавшей лучевую терапию [89].

Radford et al. (2015) показали, что у пациентов с ЛХ стадий IA–IIA и отрицательными результатами ПЭТ после 3 курсов ABVD, отказ от лучевой терапии не приводил к клинически значимому снижению 3-летней БВ при сравнении с группой получившей ЛТ: 90,8% и 94,6% соответственно [90].

Следует отметить, что при высокой достоверности и несомненной пользе для пациентов, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, как и любой метод имеет свои ограничения. Известно, что классическая ЛХ отличается гетерогенной клеточной и метаболической архитектурой: так злокачественные клетки Ходжкина и Рид–Штернберга (HRS) составляют менее 5 % клеточной массы опухоли, тогда как преобладают клетки микроокружения, в том числе опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) и инфильтрирующие Т-лимфоциты, активно участвующие в патогенезе заболевания. Mikkilineni et al., (2017) показали, что значительный вклад

в метаболизм глюкозы при классической ЛХ вносят ТАМ, участвующие в аэробном гликолизе и соответственно дополнительно повышающие значение стандартизованного накопления (SUV) в очагах пациентов с ЛХ; напротив клетки HRS сохраняющие высокую активность митохондрий и экспрессию белков, участвующих в окислительном фосфорилировании в ряде случаев могут потреблять меньше глюкозы и, следовательно, показывать слабый или умеренный сигнал на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при сохранении жизнеспособности [91]. Таким образом следует помнить о возможности как ложноотрицательных результатов (при доминировании митохондриального метаболизма в опухолевом клоне), так и ложноположительных результатов (при накоплении ^{18}F -ФДГ клетками микроокружения воспалительной природы) при интерпретации изображений ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Использование балльной оценки шкалы Deauville и призвано снизить частоту ложноположительных и отрицательных интерпретаций.

1.7.1. Визуальная шкала Deauville для оценки ответа на терапию

Метаболическая активность опухоли при ЛХ стандартно оценивается визуально с помощью пятибалльной шкалы Deauville Score (DS). Данная визуальная шкала была предложена на первом международном семинаре по ЛХ в г. Довиль, Франция и принята в клинических рекомендациях для оценки ответа на терапию для всех лимфом накапливающих ^{18}F -ФДГ, в том числе при классической ЛХ [92].

Балльная оценка по шкале Deauville определяется сравнением интенсивности накопления ^{18}F -ФДГ опухолевыми очагами относительно физиологического захвата в стандартизованных референтных зонах – крупных сосудах средостения (пул крови) и печени.

Для очагов с аномальным захватом, вероятно не связанным с лимфомой (например, воспалительного характера) используется обозначение "X"

На практике при промежуточном ПЭТ, выполняется после 2 блоков химиотерапии, баллы 1–3 полному метаболическому ответу (ПЭТ-негативность), а 4–5 – как неполный метаболический ответ (ПЭТ-позитивность).

При стандартном лечении порогом ПЭТ-позитивности чаще служит DS 4 (то есть DS 1–3 расцениваются как отрицательный результат) [93; 94].

Однако, чтобы избежать риска недостаточного лечения, в некоторых исследованиях для определения ПЭТ-негативности или «полного» ответа на индукционную терапию используется DS 2 и менее [95]. Таким образом, шкала Deauville гибка в применении и позволяет устанавливать порог положительного результата в зависимости от целей терапии и допустимого риска [92].

Следует подчеркнуть, что визуальный характер определения DS влечет определенную субъективность при оценке. Валидационное исследование Kluge et al., (2016) показало приемлемое совпадение оценок различных специалистов радиологов в крайних категориях DS 1 и DS 5, но гораздо меньшую согласованность при выставлении промежуточных баллов. Вероятность того, что два независимых эксперта присвоят идентичный балл по шкале Deauville одному и тому же исследованию, составила лишь 42%. Наихудшая согласованность наблюдалась для DS 2 (совпадение 25%) и DS 3 (36%). Даже при бинарной интерпретации (разделение только на PET-негативный и PET-позитивный) результат зависит от выбранного порога. Если считать позитивным уже DS 3 (порог между 2 и 3), то общая конкордантность между оценками радиологов составит 67%, тогда как при пороге между DS 3 и 4 согласованность более высока – 86%. Глобальный коэффициент κ для точного совпадения по пятибалльной шкале составляет всего 0,24, что соответствует слабому согласию. При объединении категорий до бинарной (например, DS 1–3 vs DS 4–5) κ повышается до 0,56, что отражает умеренное или хорошее соответствие [15].

В другом исследовании Georgi et al., (2023) проведён анализ вариабельности баллов DS при визуальной оценке iPET у пациентов с ЛХ. Изучены данные 441 ПЭТ-исследования, выполненного после 2 циклов химиотерапии в рамках протокола RAPID. Оценку по шкале Deauville проводили два независимых

специалиста, после чего анализировались причины расхождений. В 22 % случаев выявлены расхождения в оценке DS, причем в 11 % из них расхождения превышали 1 балл, что потенциально влияет на клинические решения. Основными причинами таких расхождений авторы отметили ошибочную трактовку физиологических очагов повышенного накопления ФДГ в области бурого жира, сложности в дифференциации малых по размеру остаточных изменений, расхождения в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых изменений, а также оптические искажения, вызванные контрастом фона [96].

В совокупности, хотя шкала Deauville является общепризнанным стандартом оценки ПЭТ-ответа, ее визуальный характер накладывает ограничения по объективности и согласованности оценок.

1.7.2. Оценка ответа по шкале Deauville с использованием количественного показателя

qPET (quantitative PET, количественный ПЭТ) – это полуавтоматический количественный показатель, предложенный в 2014 году группой из Лейпцига как дополнение к шкале Deauville. Целью было повышение объективности оценки раннего ответа за счет частичной автоматизации оценки DS, уменьшающей влияние оптических искажений из-за человеческого фактора. Методика qPET основана на измерении отношения $SUV_{peak}^{18F-ФДГ}$ в максимально интенсивном очаге опухоли к SUV_{mean} в стандартном объеме референсного органа – печени [16].

Существенным отличием от простого измерения SUV_{max} является специально предложенный способ расчета SUV_{peak} для повышения воспроизводимости. Поскольку у пациентов с лимфомой Ходжкина самые «горячие» очаги на iPET часто имеют малые размеры, было установлено, что стандартный объем области интереса (ROI) в 1 мл для SUV_{peak} (как в критериях PERCIST для солидных опухолей) здесь не подходит. Поэтому Hasenclever et al., (2014) ввели новое определение SUV_{peak} как среднего значения в самом «горячем» вокселе и прилежащих к нему трех наиболее интенсивных вокселях, предполагая,

что 4 связанных вокселя должно быть достаточно, чтобы сгладить случайные колебания SUV_{max} и учесть очаги небольших размеров и с низкой метаболической активностью. Для оценки фонового уровня в печени qPET использует стандартную трёхмерную ROI объёмом 30 мл в центре правой доли печени (размером $30 \times 30 \times 15$ мм), что обеспечивает воспроизводимое SUV_{mean} (коэффициент вариации $\sim 3\%$). Для измерения SUV_{mean} в пуле крови использовали прямоугольную ROI объёмом 13,5 мл с пропорциями 1:1:2, расположенную строго по центру сосуда с обязательным исключением участков первичного опухолевого поражения. Все дальнейшие измерения автоматически выполняются программным алгоритмом (например, реализованным на рабочих станциях Hermes) без влияния наблюдателя на выбор конкретных пикселей. Таким образом, qPET предоставляет количественный индекс, исключающий необходимость визуального сравнения оттенков на изображении и связанных с этим ошибок восприятия [16].

Оценку провели на большой когорте пациентов (898 детей с ЛХ, которым был выполнен промежуточный ПЭТ после 2 блоков химиотерапии). Каждому исследованию были присвоены как визуальные баллы DS, так и рассчитанные численные значения qPET, что и позволило установить пороговые значения qPET, соответствующие каждому категориальному баллу шкалы Deauville:

- $qPET < 0,95 \rightarrow$ соответствует DS 2 (метаболизм не выше уровня средостения);
- $qPET \ 0,95 - 1,3 \rightarrow$ соответствует DS 3 (между средостением и печенью);
- $qPET \ 1,3 - 2,0 \rightarrow$ соответствует DS 4 (умеренно выше печени);
- $qPET \geq 2,0 \rightarrow$ соответствует DS 5 (значительно выше печени).

Таким образом, хотя qPET вычисляется количественно, его шкала непосредственно привязана к привычным грациям DS: например, $qPET = 1,47$ на практике означает, что интенсивность остаточной опухоли в 1,47 раза выше SUV_{mean} в средней печени, что попадает в диапазон DS 4 (Рисунок 1).

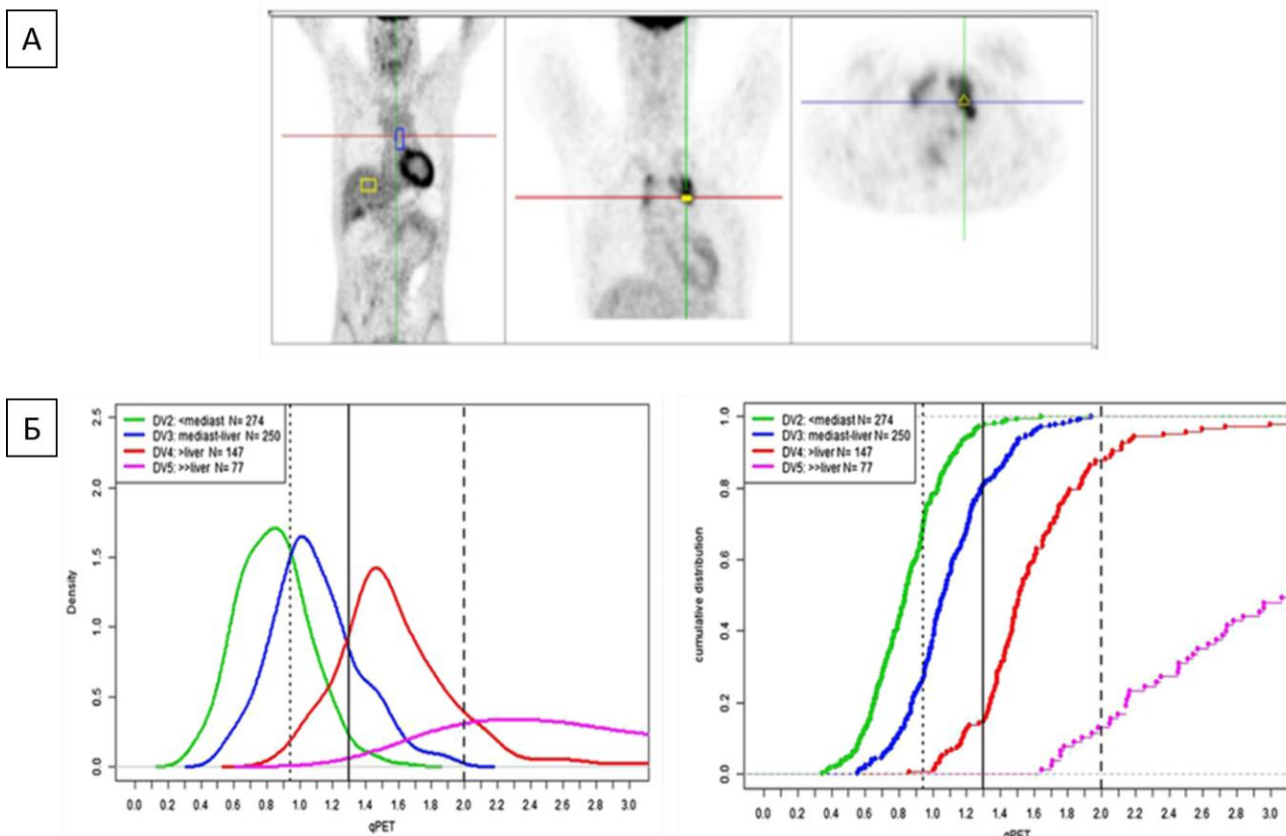


Рисунок 1 – Методика и результаты из работы Hasenclever D et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014, принятой за основу метода qPET:

А) левое изображение – прямоугольные VOI объёмом 30 мл в печени и 13,5 мл в средостении; правое и центральное изображения – остаточные опухолевые очаги, отмечены воксель с максимальным накоплением и четыре «самых ярких» соседних вокселя;

Б) соответствие численных значений qPET и баллов шкалы Deauville: левое изображение – плотности распределения; правое изображения – кумулятивная функция распределения, указаны пороговые значения qPET, разделяющие категории Deauville при приблизительно симметричных расхождениях: qPET = 0,95 (пунктирная линия), qPET = 1,3 (сплошная линия), qPET = 2,0 (штриховая линия), которые соответственно разграничивают категории 2 vs 3, 3 vs 4 и 4 vs 5

Ключевым преимуществом qPET является более объективная и воспроизводимая оценка, особенно для пограничных случаев. qPET устраняет субъективную «серую зону» и исключает вариации в восприятии между DS 3 и DS 4, предоставляя число, на основании которого можно вводить единый порог для разных наблюдателей и центров.

Ожидается, что стандартное вычисление qPET снизит расхождения между визуальной оценкой радиологами, поскольку влияние различий при выборе референсных областей в печени и средостении на конечный результат автоматизированных вычислений незначительно.

Следует отметить, что у взрослых пациентов с лимфомой также исследуется роль qPET. В своей работе Georgi et al. (2020) подтвердили применимость пороговых значений qPET, полученных на детской выборке, для взрослых пациентов с локализованными стадиями. Соответствие между vDS и qDS было высоким и составило 86% (383 из 445 пациентов). В 62 случаях, когда наблюдалось несоответствие, vDS и qDS отличались только на один балл. Наибольший сдвиг в баллах наблюдался между DS 2 и DS 3. Так, 33 из 153 пациентов с vDS 2 имели qDS 3, тогда как 11 из 72 пациентов с vDS 3 имели qDS 2. Эти результаты открывают путь к внедрению qPET в будущие протоколы, позволяя унифицировать критерии о решении дальнейшей эскалации или деэскалации терапии на основе количественного стандарта вместо субъективной визуальной оценки [97].

Другим примером прогностической ценности данного метода, является исследование, представленное Kurch et al., (2019) на основании данных 93 пациентов, получающих терапию по протоколу GPOH-HD2002. В данном исследовании пациенты со значениями qPET $\geq 2,0$ или vDS 5 имели показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) 44% и 50% соответственно. Тогда как у пациентов со значениями qPET $< 2,0$ или vDS 1 – 4 показатели 5-летней PFS составили 90% и 80% соответственно. Интересно, что цифра 90% для qPET $\geq 2,0$ даже превышает 80% для группы DS 1–4, хотя номинально оба критерия описывают практически ту же совокупность больных. Это тонкое различие объясняется тем, что qPET более точно дифференцирует подгруппу qDS 5 от vDS и избавляет группу благоприятного ответа от самых сомнительных случаев, повышая её прогностическую однородность [98].

В настоящее время визуальная шкала Deauville остаётся необходимым инструментом оценки ответа пациентов с ЛХ, однако количественный индекс qPET повышает ее объективность и может служить ценным дополнением, особенно в

рамках риск-адаптивных протоколов терапии. Методика qPET показала себя достаточно простой и быстрой в применении, но требует специального программного обеспечения (на момент внедрения – доступна только на платформе Hermes). Ожидается, что дальнейшие исследования и адаптация qPET к различным протоколам лечения приведут к более точной стратификации пациентов и оптимизации баланса между интенсивностью лечения и токсичностью.

1.8. Метаболические параметры позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

1.8.1. Полуколичественные метаболические параметры позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

Полуколичественные параметры ПЭТ/КТ в настоящее время являются основными методами оценки метаболической активности опухолевых образований в рутинной практике, однако их точность потенциально ограничена техническими и методологическими факторами.

Стандартизированный уровень накопления (SUV) представляет собой безразмерную величину: отношение концентрации радиоактивности в тканях в момент времени в определенной области интереса (ROI) и введенной дозы радиоактивности на килограмм массы тела пациента:

Значения накопления иногда нормируются на безжировую массу тела (lean body mass, LBM) или площадь поверхности тела (body surface area, BSA) но чаще всего используется масса тела пациента, поскольку ее легко рассчитать, и она легко воспроизводима.

Повторяемость и воспроизводимость SUV являются ключевыми условиями его использования как биомаркера для динамического наблюдения, оценки ответа на терапию и прогноза у онкологических пациентов и для достижения этой цели в настоящее время предложено несколько основных методик [99]:

SUV_{max} – значение стандартного накопления в одном пикселе, максимальное в пределах ROI, характеризуется высокой воспроизводимостью и простотой измерения, не зависит от размеров и формы ROI, но чувствителен к статистическому шуму изображения, таким образом обладая наибольшей технической вариабельностью.

SUV_{mean} – усредненная величина активности в пределах заданной ROI, менее чувствительна к шуму, но зависит от точности определения ROI и подвержена значительной вариабельности при повторных измерениях.

SUV_{peak} – усреднённое значение в фиксированном объёме вокруг наиболее активного вокселя или группы вокселей (существуют различные определения), является компромиссом между снижением шума и воспроизводимостью, однако требует стандартизации метода; для мелких патологических очагов данный параметр может уступать SUV_{max} в точности оценки распределения радиофармпрепарата [100].

В англоязычной литературе изменчивость количественных и качественных параметров на протяжении времени отмечается как «longitudinal variability» – разброс значений полуколичественных показателей таких как SUV, размеры очага, параметры метаболического объёма (MTV), или гликолитической активности опухоли (TLG), полученных на разных ПЭТ/КТ исследованиях у одного и того же пациента, который обследуется в процессе динамического наблюдения. Разброс параметров может быть значительным, по данным многоцентрового исследования Doot et al. (2014), расхождения между SUV при динамических измерениях могут колебаться от -11% до +59% [101].

В руководствах EANM и SNMMI отмечается, что на SUV могут влиять как физиологические параметры пациента на момент исследования, так и факторы непосредственно связанные с выполнением процедуры, все эти аспекты требуют стандартизации с целью достижения минимальной изменчивости результатов [102; 103].

Доставка ^{18}F -ФДГ в клетки осуществляется через GLUT транспортеры и гипергликемия конкурентно снижает накопление опухолевыми клетками, что

ведет к искусственному занижению SUV. Поэтому перед введением ^{18}F -ФДГ необходим контроль глюкозы в крови, допустимые значения как для взрослых пациентов, так и для детей составляют менее 11,1 ммоль/л (200 мг/дл), при этом для проспективных и мультицентровых исследованиях рекомендован более строгий порог: 7–8,3 ммоль/л (126–150 мг/дл). При сахарном диабете требуется исключить введение быстродействующего инсулина за 4–6 часов до процедуры с целью предотвращения повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в мышечной ткани.

Накопление ^{18}F -ФДГ продолжается в течение фазы распределения/накопления, поэтому временной интервал также оказывает значимое влияние на SUV. Рекомендованный интервал составляет 60 ± 5 минут. Для серийных, проспективных и мультицентровых исследований обязательна точная фиксация времени введения и времени начала сканирования. Мышечная ткань обладает более высоким уровнем накопления по сравнению с жировой, поэтому изменения соотношения мышечной и жировой ткани влияют на накопление ^{18}F -ФДГ, с целью стандартизации может быть выполнена коррекция на LBM (SUL – стандартизированный уровень накопления, нормализованный на безжировую массу тела).

Для снижения функционального накопления в мышцах за 24 часа до процедуры исключается физическая активность. С целью минимизации накопления в буром жире температура помещения не должна быть низкой (рекомендовано более $24\text{ }^{\circ}\text{C}$), при необходимости и отсутствии противопоказаний возможно медикаментозное снижение захвата ^{18}F -ФДГ в буром жире приемом (пропранолола).

1.8.2. Стандартизация и гармонизация протоколов сканирования

Гармонизация количественных параметров ПЭТ представляет собой одну из важнейших задач современной ядерной медицины, направленную на повышение воспроизводимости полуколичественных показателей, таких как SUV, и обеспечение сопоставимости данных как в рамках мультицентровых клинических

исследований, так и при динамическом наблюдении одного пациента. Существенное влияние на вариабельность SUV оказывают технические факторы, такие как регулярность и особенности калибровки оборудования, стандартизация и правильная подготовка пациента, время накопления РФЛП, параметры реконструкции изображений и методы определения ROI и др [104].

Статистическая вариабельность полуколичественных показателей ПЭТ/КТ, обусловлена физическими ограничениями метода и сохраняется даже при использовании стандартизированных протоколах сканирования и подготовки пациентов. В экспериментальном исследовании De Luca et al. (2022), выполненном на фантомной модели с очагами диаметром от 10 до 37 мм, установлено, что относительная стандартная неопределённость измерений составляла 5–6 % для мелких объектов и менее 2 % для крупных, что подчеркивает необходимость учёта технической вариабельности SUV при интерпретации динамики опухолевого метаболизма, особенно при анализе мелких очагов или зон с низким уровнем накопления ^{18}F -ФДГ [105].

При оценке влияния различных параметров реконструкции изображений на количественные характеристики ПЭТ Yan et al. (2015) установили, что количество итераций, характеристики сглаживающего фильтра (FWHM), размер вокселя (Grid Size) оказывают значимое влияние на значения SUV_{mean} , SUV_{peak} , но в большей степени на SUV_{max} [106].

На основании анализа 50 опухолей Jaskowiak et al., установили, что число итераций при реконструкции значительно влияет на количественные параметры ПЭТ. Так, для усредненного SUV (SUV_{avg}) наиболее значимые различия фиксируются между 1 и 2, а также между 2 и 3 итеративными реконструкциями, при этом, начиная с 5 итерации SUV_{avg} достигал плато, тогда как значения SUV_{max} напротив прогрессивно увеличивались при каждой последующей реконструкции. С учетом того, что для клинического применения стандартно используется от 2 до 5 итераций при числе подмножеств проекционных данных (subsets) в диапазоне от 8 до 28, для обеспечения сопоставимости результатов, требуется строгая стандартизация протоколов [107]. Этой цели служат международные системы

стандартизации, среди которых ведущими являются программы аккредитации EARL (EANM Research Ltd., Европа) и рекомендации RSNA/QIBA (Северная Америка).

Стандарты EARL предполагают обязательное использование контроля с помощью фантомов и оценкой коэффициентов восстановления (Recovery Coefficients, RC) для сфер различного диаметра с целью снижения межсистемной вариабельности SUV.

Переход от первой версии требований (EARL1) к обновленным стандартам (EARL2) был обусловлен необходимостью адаптации к возможностям современных цифровых ПЭТ/КТ систем с улучшенным пространственным разрешением [108].

Анализ более 2500 фантомных исследований, проведенных в рамках программы аккредитации EARL, показал, что доля несоответствий по показателям SUV_{mean} и SUV_{max} снизилась с 30 % до 12 % и с 23 % до 9 % соответственно. Средние значения отклонения SUV (SUV_{bias}) сохранялись в пределах ± 5 %, а RC для крупных сфер оставались в пределах ± 10 %, для малых до ± 20 %. Эти данные подтверждают, что аккредитация EARL способствует стандартизации полуколичественных показателей ПЭТ/КТ и снижает техническую вариабельность независимо от типа оборудования [109].

При использовании гибридных ПЭТ/МР систем стандартизация количественных параметров ПЭТ осложняется из-за ограничений МР-коррекции ослабления (MR-AC), включая недостаточную точность моделирования костей и фантомов, что вызывает систематические ошибки SUV.

Сходные проблемы возникают при работе с радиофармпрепаратами, отличными по физическим характеристикам от ^{18}F (например, ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{124}I), что требует дополнительной адаптации методик. В этих условиях необходима регулярная актуализация международных стандартов с учётом внедрения цифровых ПЭТ/КТ систем, протоколов тотального сканирования и ПЭТ/МР технологий [108].

1.8.3. Количественные метаболические параметры позитронно-эмиссионной томографии

Метаболический объем опухоли (Metabolic Tumor Volume, MTV) количественно отражает совокупный метаболически активный опухолевый объем. Определяется как суммарный объем опухолевой ткани, с накоплением РФЛП, превышающим заданные пороговые значения SUV.

Общая гликолитическая активность опухоли (Total Lesion Glycolysis, TLG) является производным показателем, TLG отражает совокупный уровень гликолиза, учитывая одновременно размеры опухоли и интенсивность накопления РФЛП. Он рассчитывается как произведение MTV на SUV_{mean} в данном объеме, при множественных очагах TLG суммируется по всем выявленным опухолевым образованиям.

Показатели MTV и TLG рассматриваются как количественные метаболические биомаркеры и независимые прогностические параметры при различных злокачественных новообразованиях, включая лимфомы, рак легкого, рак тела матки и ряд других солидных опухолей [110; 111]. Выполненные ранее исследования показали, что высокий исходный уровень MTV или TLG ассоциируется с худшими показателями ВБП и ОВ, что делает их перспективными маркерами для стратификации риска и адаптации терапии у онкологических пациентов [112–115]. Несмотря на важную прогностическую значимость, оценка MTV и TLG на регулярной основе в клинической практике осложняется методологическими трудностями, связанными как с неоднозначностью подходов к сегментации опухоли на ПЭТ-изображениях, так с высокой трудозатратностью для врача радиолога из отсутствия возможности автоматической обработки данных [116; 117]. Получаемые значения MTV и TLG зависят от выбранного метода выделения метаболически активных областей, что затрудняет сравнение результатов между исследованиями и центрами. В связи с этим особое внимание уделяется разработке и стандартизации методов сегментации, их воспроизводимости в клинической практике [116; 118].

1.8.4. Методы сегментации

В настоящее время выделяют три основных подхода к сегментации MTV:

1. Методы с фиксированным порогом (threshold-based)

Наиболее широко применяются схемы, основанные на установлении фиксированного порога SUV для включения в расчет MTV. Наиболее часто используются:

- относительный порог - 41% от $SUV_{\max}$ патологического очага, рекомендовано для солидных опухолей на основании данных экспериментов с фантомами;

- абсолютный порог — например, $SUV \geq 2,5$ или $SUV \geq 4,0$, что активно используется при лимфомах.

Выбор порогового значения при расчете будет существенно влиять на итоговый MTV: чем ниже порог, тем больше будет включено в объем. Так, применение абсолютного порога $SUV \geq 2,5$ приводит к систематическому увеличению MTV по сравнению с использованием 41% $SUV_{\max}$ у одних и тех же пациентов [112]. Все перечисленные методы обладают сопоставимой прогностической значимостью, однако из-за отсутствия единого стандарта каждому способу соответствует своё пороговое значение MTV для стратификации риска. [113]

Простота и скорость использования зависят от выбранного метода. Например, Iyas et al. (2018) показали, что использование порога $SUV \geq 2,5$ является наиболее быстрым и воспроизводимым, тогда как метод 41% $SUV_{\max}$ требует большего времени и экспертного контроля [113].

2. Градиентные методы (gradient-based)

Градиентные алгоритмы определяют границы опухоли по изменению интенсивности сигнала на её периферии, что позволяет точнее локализовать истинные размеры опухолевого образования. В исследовании Sridhar et al. (2014) было установлено, что градиентный метод показал наилучшее соответствие между

MTV и фактическим объемом опухоли по данным гистологического анализа по сравнению с фиксированными пороговыми значениями [119].

Недостатками градиентных методов остаётся чувствительность к шумам изображения и необходимость использования специализированного программного обеспечения, что ограничивает их широкое внедрение.

3. Методы на основе искусственного интеллекта (AI-based)

Современные модели глубокого обучения, включая сверточные нейросети (Convolutional neural network, CNN), разрабатываются для автоматизированной сегментации MTV. Предложенная в работе Revaller et al. (2022) AI-модель для расчёта MTV при лимфомах, показывала согласованность результатов независимо от варианта сегментации. Преимуществом AI-подходов является снижение влияния человеческого фактора и возможность комплексного анализа мультимодальных данных ПЭТ/КТ [120]. Однако для широкого клинического применения AI-сегментации требуются большие обучающие выборки, многоцентровая валидация и в настоящее время эти методы находятся на стадии апробации.

1.8.5. Прогностическая ценность различных методов сегментации

Показатели MTV и TLG представляют собой клинически значимые количественные параметры, интегрирующие метаболическую активность и объём опухоли. Стандартизация методов их расчёта остаётся ключевым условием воспроизводимости и надёжности результатов. Международные консенсусные рекомендации (PETRA, EANM) акцентируют необходимость внедрения унифицированных протоколов.

Многочисленные исследования показали, что несмотря на вариативность абсолютных значений MTV при разных методах сегментации, прогностическая ценность остается стабильной при корректном использовании подхода. Например, Cottureau et al. (2017) показали эквивалентную прогностическую значимость MTV,

рассчитанного как по фиксированным, так и по адаптивным порогам, у пациентов с периферическими Т-клеточными лимфомами [121].

Pyas et al. (2018) в исследовании на 147 пациентах с ДБКЛ сравнили три метода отсечки: 41% SUV_{max} , $SUV \geq 2,5$ и адаптивный порог на основе SUV_{mean} (по критериям PERCIST). Все методы демонстрировали сопоставимую прогностическую ценность для 5-летней ВБП и ОВ. При этом порог MTV, разделяющий пациентов на группы высокого и низкого риска, различался и составил для метода 41% SUV_{max} около 400 мл, а для метода $SUV \geq 2,5$ около 166 мл, что подчеркивает необходимость строгой стандартизации выбранного метода для последующего использования количественных значений прогностических порогов [113].

Barrington et al. (2021) в рамках консорциума PETRA рекомендовали метод с порогом $SUV \geq 4,0$ или комбинированный подход как наиболее практичные и воспроизводимые для расчёта MTV при ДБКЛ [122].

Driessen et al. (2022) также рекомендовали порог $SUV \geq 4,0$ для автоматической сегментации, как требующий наименьшей последующей ручной коррекции со стороны врача радиолога [123].

Ferrández et al. (2022), также отметили, что при расчёте MTV сегментация фиксированным порогом $SUV \geq 4,0$ наименее чувствительна к изменениям параметров реконструкции [124].

Воспроизводимость методики была отмечена по результатам многоцентрового исследования Boellaard et al. (2024), выполненного на 60 ПЭТ-исследованиях при ЛХ. Полученные значения MTV рассчитанные по протоколу с порогом $SUV \geq 4,0$, совпадали у разных экспертов: в 87% случаев расхождения были в пределах 10%, что подтверждает возможность стандартизации подходов [125].

Также имеются данные о высокой воспроизводимости показателей MTV и TLG при использовании относительных порогов. Paidpally et al. (2014) при исследовании 111 опухолей зафиксировали коэффициент внутриклассовой

корреляции (ICC) около 0,99 для MTV и TLG при использовании порогов 40% и 50% SUV_{max} [126].

1.8.6. Метаболические параметры позитронно-эмиссионной томографии у взрослых и детей с лимфомой Ходжкина: основа риск-адаптивной терапии и прогностическое значение

Современные достижения химио- и лучевой терапии обеспечили высокий уровень излечения, достигающий, по данным отдельных исследований, 90% для классических форм ЛХ. Необходимость раннего выявления групп высокого риска, что обусловлено стремлением минимизировать агрессивность терапии для пациентов с благоприятным прогнозом и, напротив, своевременно интенсифицировать лечение у больных с ожидаемым неблагоприятным исходом, остается важной задачей. Исследования последних лет показывают, что объем опухоли, в том числе «bulky tumor», по данным инициального ПЭТ/КТ связан с неблагоприятными исходами при ЛХ и может служить независимым прогностическим фактором БСВ [127].

При локализованных стадиях ЛХ объем метаболически активной ткани опухоли на момент инициальной диагностики ассоциирован с риском рецидива наряду с классическими факторами риска. Так, Moo-Kon Song et al. (2013) в ретроспективном анализе включавшем 127 пациентов с локализованными стадиями ЛХ определили пороговое значение MTV равное 198 см³, при использовании сегментации очагов с абсолютным порогом отсечения $SUV \geq 2,5$. ВБП и ОВ для пациентов с высоким MTV (≥ 198 см³) составила 66,7% и 71,1%, а для пациентов с низким MTV (< 198 см³) 96,3% и 97,6% соответственно [17].

В рамках рандомизированного протокола EORTC/Lysa/FIL H10 у пациентов с локализованными стадиями (I-II) ЛХ наиболее сильным предиктором исхода оказалась суммарная гликолитическая активность опухоли (TLG) [128]. В работе было показано, что полученные значения $TLG_{41\%} \sim 420$ см³ и более ассоциированы со значительно более низкой 5-летней ВБП (76% против 92% при низком TLG) и

более низкой 5-летней ОВ (88% против 96% при низком TLG). При многофакторном анализе только TLG сохранял статистически значимое влияние на ВБП и ОВ, превосходя по прогностической точности MTV. Комбинация базового TLG с результатом ранней ПЭТ-оценки (после 2 циклов ABVD) позволила выделить группы риска: например, при сочетании высокого TLG и позитивной промежуточной ПЭТ 5-летняя ВБП составила всего ~57%, тогда как у пациентов с низким TLG и негативной ПЭТ – около 92%. Эти данные подчеркивают, что TLG может быть ценным независимым прогностическим фактором, улучшая стратификацию риска особенно в комбинации с данными раннего ответа по ПЭТ [128].

При распространенных стадиях (III–IV) ЛХ прогностическое значение MTV также было подтверждено в ряде работ. S. Kanoun et al. (2014), сообщили, что $MTV_{41\%} \geq 225$ мл ассоциирован с ухудшением 4-летней ВБП: 42% против 85% у пациентов с MTV ниже данного порога ($p=0,001$). В многофакторном Сох-анализе, включавшем также наличие «bulky tumor», только $MTV_{41\%} \geq 225$ мл сохранил значимость как независимый предиктор ВБП. Таким образом, инициальное $MTV_{41\%}$ оказалось более информативным для прогнозирования исхода, чем классическое понятие «bulky tumor» по КТ [127].

В исследовании Pinochet et al. (2021), включавшем 179 пациентов с ЛХ IIВ–IV стадий, лечившихся по протоколам ABVD или BEACOPP подтвердили независимую прогностическую значимость исходного $MTV_{41\%}$: при пороговых значениях ~217 см³ для общей группы. Высокие значения MTV были взаимосвязаны со снижением 5-летней ВБП (64% против 77% у пациентов с MTV ниже данного порога). Интересно, что при раздельном анализе по подгруппам терапии значения оптимального $MTV_{41\%}$ в подгруппе пациентов, получавших стандартный режим ABVD сохранялось без изменений, тогда как в группе, лечившейся эскалированным BEACOPP оптимальная точка отсечения $MTV_{41\%}$ составила ~331 см³ [129].

Недавно опубликованное исследование Mohite et al. (2023), на выборке 100 больных с распространенными стадиями ЛХ (III–IV) дополнительно подкрепило

эти выводы. Авторы рассчитали суммарный MTV_{2,5} и определили оптимальный порог отсечения как ~1038 см³. Пациенты с таким экстремально высоким инициальным MTV имели крайне неудовлетворительные результаты: 5-летняя БСВ составила около 35% против 89% в группе с низким MTV_{2,5} (<1038 см³), $p < 0,001$. В многофакторном анализе предикторами БСВ из всех клинических и ПЭТ-параметров остался только MTV_{2,5} ≥ 1038 см³ до начала лечения ($p = 0,03$) [130].

Таким образом, метаболическая опухолевая нагрузка на момент первичного стадирования является самостоятельным прогностическим фактором у взрослых пациентов с ЛХ, причем её значимость подтверждается как при локализованных, так и при распространенных стадиях заболевания вне зависимости от методики выбора пороговых значений [131].

У детей и подростков, несмотря на общую высокую эффективность терапии ЛХ остается необходимость в точной стратификации риска и раннем выявлении пациентов с вероятностью неблагоприятного течения заболевания, в связи с этим также растёт интерес к применению количественных метаболических параметров ПЭТ, таких как MTV и TLG, в качестве прогностических маркеров. Однако, исследований, оценивающих прогностическую значимость количественных показателей в педиатрической практике существенно меньше.

В работе J. Rogasch et al. (2018), в группе из 50 детей (медиана 14,8 лет) было показано, что высокий инициальный MTV предсказывает неадекватный ответ на индукционную химиотерапию. С использованием фон-адаптивной методики (50% от SUV_{peak} очага) были рассчитаны пороговые объемы для разных групп риска: в группе с высоким риском MTV > 410 мл ассоциировался с 90% вероятностью неудовлетворительного раннего ответа, тогда как при MTV ниже 410 мл – лишь 27%. В группах с низким и средним рисками – значения MTV > 80 мл и > 160 мл были связаны с более высокой частотой плохого ответа [51].

В исследовании Milgrom et al. (2021) были включены 86 пациентов детского и подросткового возраста (≤21 года) из подгруппы с промежуточным риском исследования COG ANOD0031, получавших одинаковое лечение (4 курса ABVE-

РС с последующей лучевой терапией). Инициально для каждого пациента были определены значения MTV и TLG на основе 15 различных порогов отсечения в том числе относительно накопления в пуле крови (BP) и в печени (Lv). По результатам одновариантного анализа Кокса 6 метаболических параметров ПЭТ/КТ достоверно ассоциировались со снижением БСВ ($MTV_{20\%SUV_{max}}$, $MTV_{1.5Lv}$, $MTV_{1.5Lv+2SD}$, MTV_{2BP} , $TLG_{60\%SUV_{max}}$, TLG_{2BP}). При анализе Каплана–Мейера пациенты с наибольшей опухолевой нагрузкой имели существенно худшую БСВ по сравнению с остальными (во всех случаях $p < 0,029$). В многовариантной модели MTV_{2BP} , рассчитанный при пороге $2 \times SUV_{BP}$ продемонстрировал наиболее сильную связь с исходами ($p < 0,012$) и имел независимую прогностическую значимость ($p = 0,012$). Относительный риск неблагоприятного события при высоком MTV_{2BP} был чрезвычайно высок ($OR \approx 60$; 95% ДИ 2,5–1464) по сравнению с пациентами с низкой метаболической нагрузкой (подгруппа MTV_{2BP} ниже 85% квантиля). Высокий MTV_{2BP} был достоверно связан с более высокой стадией по Ann Arbor ($P = 0,005$), кроме того, у всех пациентов с высоким MTV_{2BP} наблюдалось «bulky disease». Таким образом, в группе промежуточного риска исходная суммарная MTV с отсечением по удвоенному пулу крови являлась самостоятельным прогностическим фактором БСВ, дополняющим традиционные критерии риска [132].

В последующей работе Milgrom et al., (2023) оценили прогностическую роль инициальных значений MTV, TLG, SUV_{max} и SUV_{peak} на 94 пациентах детского и подросткового возраста из подгруппы высокого риска, тактика лечения которых модифицировалась в зависимости от результатов промежуточного ПЭТ: пациенты с быстрым ранним ответом (rapid early responder, RER) получали менее интенсивную терапию, а с медленным ранним ответом (slow early responder, SER) — получали усиленный режим терапии. По данным анализа БСВ, значимым прогностическим фактором оказался лишь $TLG_{2.5}$. Исходное значение $TLG_{2.5} \geq 1841$ достоверно коррелировало с БСВ в общей когорте ($p = 0,04$) и особенно в подгруппе RER ($p = 0,01$), тогда как у пациентов SER значимого влияния TLG отмечено не было ($p = 0,8$). При значениях $TLG_{2.5}$ ниже выявленного порога

4-летняя БСВ для пациентов RER составила 92%, что подтверждает возможность деэскалации терапии у этих пациентов. Напротив, при $TLG_{2.5} \geq 1841$ 4-летняя БСВ составила всего лишь 60%, что указывает на целесообразность интенсификации лечения даже при хорошем раннем ответе [133].

Reed et al., (2021) представили ретроспективное исследование 69 пациентов с ЛХ (возраст 4–20 лет, медиана ~11 лет; стадии I–IV: 1, 25, 17 и 26 пациентов соответственно), получавших стандартную химиотерапию (6 циклов ABVD) с оценкой ответа по Deauville на заключительном ПЭТ/КТ. Количественный анализ базировался на данных инициального сканирования: вычисляли суммарный метаболический объем всех опухолевых очагов MTV, TLG и SUV_{max} с применением фиксированного $SUV_{2.5}$ или динамического $SUV_{41\%}$ порогов отсека. Медианные значения по когорте составили $MTV = 274$ мл и $TLG \approx 1485$. При оценке связи метаболических параметров с исходом лечения только исходный MTV статистически значимо предсказал достижение полной метаболической ремиссии. Пациенты, у которых по окончании лечения была достигнута полная метаболическая регрессия (Deauville 1–3), имели достоверно ($p = 0,017$) меньший исходный MTV по сравнению с больными с остаточной метаболически активной опухолью (Deauville 4–5). В то же время, при многофакторном анализе независимого прогностического значения MTV и TLG для ВБП/ОВ не выявлено. Таким образом, для этой разнородной когорты показатель MTV оказался ценен главным образом для предсказания непосредственного эффекта терапии (вероятности полной ремиссии по данным ПЭТ), тогда как его связь с долговременной выживаемостью не прослеживалась (возможно, вследствие ограниченной выборки или влияния конкурирующих факторов) [134].

Многоцентровое проспективное исследование AIEOP (Италия), проведенное Lorci et al., (2022) включало 50 пациентов из числа участников международного протокола EuroNet-PHL-C2 (возраст 7–25 лет, медиана ~14,4; стадии II–IV, из них 60% имело «bulky tumor»). Основной целью работы было сравнение различных методик вычисления MTV на ПЭТ/КТ и оценка их прогностической ценности. Для этого у каждого больного выполняли три последовательных сканирования:

инициальное, промежуточное для оценки раннего ответа и заключительный ПЭТ. Объём опухолевых очагов на изображениях определяли, применяя несколько методов сегментации, в том числе: динамический порог 41% от SUV_{max} , абсолютный порог $SUV_{2,5}$, относительный порог на основе отношения SUV_{max} очага к SUV_{mean} печени $>1,5$ (SUV_{liver}). Для каждой методики последовательно рассчитывали MTV и TLG на всех трех исследованиях, также рассчитывалось процентное изменение между PET1, PET2 и PET3. В качестве критерия эффективности лечения использовали пятибалльную шкалу Deauville на позднем исследовании (PET3): пациентов разделяли на группы с полным метаболическим ответом (DS 1–3) и с наличием остаточной патологической активности в опухоли (DS 4–5). Установлено, что вычисленные при порогах $SUV_{2,5}$ и SUV_{liver} параметры MTV и TLG обладают наибольшей прогностической значимостью и показывают достоверную связь с достижением ремиссии: для MTV $p = 0,01$ ($SUV_{2,5}$) и $p = 0,04$ (SUV_{liver}); для TLG $p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно. Данное исследование подчеркивает важность стандартизации методики расчета MTV, так как выбор порога существенно влияет на результаты и прогностическую значимость [20].

В единственном опубликованном по данной тематике метаанализе, включавшем 309 пациентов Likar et al., 2022 показали, что использование количественных ПЭТ/КТ параметров имело важное прогностическое значение и позволяло врачам-онкологам расширить существующие системы оценки рисков за счет включения параметров MTV и TLG для повышения их прогностической эффективности [22].

При этом практически во всех приведенных исследованиях авторы подчеркивают ограниченное число пациентов, гетерогенность выборки и необходимость выработки единой методики расчета для стандартизации волюметрических параметров ПЭТ. В приведенных исследованиях прогностически значимыми оказались как различные количественные параметры и их значения, так и значения, полученные при использовании различных порогов отсека. Все это еще раз подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований для определения истинной прогностической значимости

метаболических параметров ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ как для непосредственных исходов лечения, так и для долгосрочных конечных точек с возможностью прогнозирования выживаемости у детей с ЛХ.

1.8.7. Метаболические параметры опухолевой диссеминации

В связи с трудозатратностью и значительной вариабельностью волюметрических данных в настоящее время активно изучается возможность использования и прогностическая ценность других радиомических маркеров ПЭТ/КТ, одним из которых является максимальная распространенность опухолевого поражения (maximum tumor dissemination, $D_{\max}$). В отличие от MTV, TLG или bulky tumor данный параметр отражает не столько суммарную опухолевую нагрузку, сколько распространенность поражения и способность опухоли формировать анатомически отдаленные очаги.

Преимуществами $D_{\max}$ являются относительная простота практического применения: измерение расстояния между двумя наиболее удаленными друг от друга очагами с патологической метаболической активностью; меньшая подверженность искажениям и вариабельность при использовании различных протоколов сканирования и параметров реконструкции.

Cottureau et al. в двух последовательных работах (2020 и 2021) одними из первых обратили внимание на возможность практического применения $D_{\max}$: на крупных клинических когортах пациентов с ДВККЛ было показано, что количественные показатели диссеминации опухоли по данным инициального ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладают самостоятельной и воспроизводимой прогностической значимостью, дополняя данные MTV при исходной стратификации риска.

В исследовании LNH073B были проанализированы 95 взрослых пациентов (медиана возраста 46 лет) с распространенными формами ДВККЛ, поровну получавших лечение по схемам R-CHOP или R-ACVBP при отсутствии влияния режима терапии на исходы. Медианные значения MTV и $D_{\max}$ составили 375 см³ и

45 см соответственно. При медиане наблюдения 44 месяца высокие значения MTV и $D_{\max}$ ассоциировались с ВБП и ОВ, однако при многофакторном анализе именно $D_{\max}$ сохранял независимую связь с ВБП, тогда как для ОВ оставались значимыми оба параметра. Использование оптимальных порогов $MTV > 384 \text{ см}^3$ и $D_{\max} > 58 \text{ см}$ позволило выделить три прогностические группы: низкого риска (0 неблагоприятных факторов; 4-летняя ВБП/ОВ 94% и 97%), промежуточного риска (1 фактор; ВБП/ОВ 73% и 88%) и высокого риска (2 фактора; ВБП/ОВ 50% и 53%). По результатам работы авторы пришли к выводу, что совокупный учет метаболического объема и протяженности диссеминации обеспечивает более тонкую стратификацию риска по сравнению с использованием только MTV [23].

В дальнейшем эти выводы были подтверждены и расширены при ретроспективном анализе когорты REMARC, включившем 290 пациентов 60–80 лет (91% с распространенной стадией, у 71% International Prognostic Index ≥ 3), в котором $D_{\max}$ был нормирован на площадь поверхности тела с получением стандартизованного показателя $SD_{\max}$. При пороговом значении $SD_{\max} > 0,32 \text{ м}^{-1}$ у пациентов ($n = 82$) 4-летние ВБП и ОВ составляли 46% и 71% по сравнению с 77% и 87% при $SD_{\max}$ ниже данного порога; для данной когорты высокие значения MTV и $SD_{\max}$ выступали независимыми факторами риска как для ВБП так и для ОВ. Комбинация этих двух прогностических маркеров вновь позволила сформировать три группы риска (0, 1 или 2 неблагоприятных фактора) с 4-летней ВБП 90%, 63% и 41% и 4-летней ОВ 95%, 79% и 66% соответственно. Дополнительно было показано, что наличие как минимум двух из трех признаков (высокий $SD_{\max}$, высокий MTV, ECOG ≥ 2) ассоциировано с повышенной частотой рецидивов в центральной нервной системе [135].

Durmo et al. включили в исследование только пациентов впервые диагностированной классической ЛХ ($n = 155$), пролеченных по схеме ABVD, с наличием исходной ПЭТ/КТ и ≥ 2 ^{18}F -ФДГ позитивных очагов. $D_{\max}$ рассчитывали по трехмерным координатам всех очагов, входящих в метаболический опухолевый объем, и оценивали его влияние на выживаемость без прогрессирования ВБП в общей когорте и подгруппе пациентов с полным метаболическим ответом по iPET.

При выборе разделения групп по медиане $D_{\max} = 20$ см оказался единственным независимым предиктором ВБП (ОР 2,70; 95% ДИ 1,1–6,63; $p=0,03$), причем для iPET-отрицательных пациентов низкие значения $D_{\max}$ ассоциированы с 4-летней ВБП 90,0% (95% ДИ 82,0–98,9) против 72,4% (95% ДИ 61,9–84,6) при высоких значениях $D_{\max}$. Дополнительно проведенный радиогеномный анализ показал, что различия значений $D_{\max}$ в значительной степени связаны изменениями экспрессии генов, преимущественно связанных с клетками микроокружения [136].

Gallamini et al. (2021) оценили роль $D_{\max}$, рассчитанного по исходной ПЭТ/КТ у 331 пациента с ЛХ (стадии IIB–IVB) имевших ПЭТ/КТ негативные результаты после 2 циклов ABVD. Оптимальные пороговые значения составили 16,2 см (AUC 0,62), 3-летняя ВБП составляла 90% (95% ДИ 85–93) при $D_{\max}$ ниже данного порога и 76% (95% ДИ 69–85) при его превышении. В многофакторной модели $D_{\max}$ оставался единственным значимым фактором риска рецидива (ОР 1,46; 95% ДИ 1,06–2,01; $p=0,02$). Комбинация $D_{\max}$ ($\leq/\geq 16,2$ см) с международным прогностическим индексом – IPS (0–1 против ≥ 2) позволила выделить три группы: низкого риска (низкие $D_{\max}$ и IPS, 9% больных, 3-летняя ВБП 100%), промежуточного риска (повышен один из параметров, 60% больных, 3-летняя ВБП 88%) и высокого риска (высокие $D_{\max}$ и IPS, 31% больных, 3-летняя ВБП 72%). По результатам работы авторы подчеркнули усиление прогностической мощности клинического параметра IPS при его интеграции с метаболическим маркером $D_{\max}$ [24].

В ретроспективном исследовании Y. Zhou et al. (2021) по данным исходных ПЭТ/КТ 65 пациентов с ЛХ помимо 47 радиомических признаков с использованием текстурного анализа, дополнительно оценивали $D_{\max}$. Для однофакторного анализа оптимальное пороговое значение для $D_{\max}$ составило 57,4 см (AUC 0,751), в многофакторной модели $D_{\max}$ оказался самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором (ОР 3,64; $p=0,048$) для БСВ на горизонте 2 лет (в отличие от MTV, который имел прогностическое значение только в однофакторном анализе) [137].

В систематическом обзоре Albano et al. (2023) обобщены данные 19 исследований ($n = 3136$), преимущественно с участием пациентов с ДВККЛ ($n = 2296$) и ЛХ ($n = 455$), в которых $D_{\max}$ определялся как максимальное расстояние между двумя наиболее удаленными друг от друга очагами позитивными на исходной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. В большинстве работ высокие значения $D_{\max}$ статистически значимо были ассоциированы с худшей ВБП и ОВ и нередко сохраняли независимую прогностическую роль в многофакторных моделях, тогда как его комбинация с MTV, а в отдельных исследованиях с TLG и промежуточным метаболическим ответом по iPET, позволяла выделять четко разграниченные группы риска. Авторы подчеркивают технические преимущества $D_{\max}$ (возможность автоматизированного расчета по координатам очагов, меньшая чувствительность к вариациям сканеров, протоколов и методик сегментации, высокая воспроизводимость по сравнению с показателями SUV и MTV), но одновременно указывают на существенную гетерогенность методик (разные нозологии, схемы лечения, использование нормированного индекса $SD_{\max}$, широкий диапазон порогов от ≈ 20 до >60 см), препятствующую формулированию единого порогового значения для клинического использования [25].

Одним из наиболее явных недостатков $D_{\max}$ является вариабельность выбора центра очагов: разных программах центр очага может считаться по-разному (геометрический центр, центр масс по SUV и т.п.), также по-разному могут объединяться/делиться конгломераты очагов, все это изменяет параметр $D_{\max}$ при неизменной ПЭТ/КТ-картине.

С целью преодоления данных ограничений, был предложен параметр $D_{\max\text{Vox}}$, оценивающийся как расстояние между наиболее удалёнными друг от друга вокселями всех сегментированных очагов, такой подход меньше зависит от произвольных решений программы или радиолога по сегментации и определению «центра» очага, т.к. оценивается весь объем опухолевой ткани.

В ретроспективном исследовании Aksu et al. (2023) проанализировали исходные ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ 52 пациентов с ЛХ с целью оценить прогностическую роль сочетания параметров объема ($MTV_{4.0}$ и $TLG_{4.0}$) и распространения ($D_{\max}$ и

$D_{\max V_{\text{Ox}}}$) опухоли. Были сформированы интегральные индексы $t\text{MTV}/D_{\max V_{\text{Ox}}}$ и $t\text{TLG}/D_{\max V_{\text{Ox}}}$. Показано, что bulky tumor, $t\text{MTV}$, $t\text{TLG}$ и $t\text{MTV}/D_{\max V_{\text{Ox}}}$ были статистически значимо выше у пациентов с неблагоприятным ранним ответом по $i\text{PET}$; при этом $t\text{MTV} > 190,60$ мл оказался единственным независимым предиктором результата $i\text{PET}$. Индексы $t\text{MTV}/D_{\max V_{\text{Ox}}}$ и $t\text{TLG}/D_{\max V_{\text{Ox}}}$ достоверно различались между группами с прогрессированием/рецидивом и без него, а порог $t\text{MTV}/D_{\max V_{\text{Ox}}} > 7,70$ был единственным параметром, прогнозирующим риск рецидива/прогрессирования [138].

В ретроспективное двухцентровое исследование Samani et al. (2025) включены 104 взрослых пациента с ДВККЛ, пролеченных R-СНОР/подобными режимами после выполнения исходной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и наблюдаемых не менее 5 лет (5-летняя ОВ и ВБП составили 66% и 63%). Целью было оценить новый индекс диссеминации $D_{\max V_{\text{OxMIP}}}$, определяемый как расстояние между наиболее удалёнными друг от друга вокселями всех сегментированных очагов, измеряемое вручную на 2D MIP-изображении в корональной проекции. $D_{\max V_{\text{OxMIP}}}$ показал почти идеальную корреляцию с $D_{\max V_{\text{Ox}}}$ ($R = 0,9985$), высокую межнаблюдательную воспроизводимость и сопоставимые значения с $D_{\max V_{\text{Ox}}}$ при сравнении групп по 5-летней ОВ и ВБП. Комбинация $D_{\max V_{\text{OxMIP}}}$ и MTV позволила выделить три группы риска с градиентом 5-летней ОВ (83%, 69%, 57%) и ВБП (75%, 60%, 44%). Авторы заключают, что $D_{\max V_{\text{OxMIP}}}$ является простым в измерении и воспроизводимым индексом диссеминации с прогностической значимостью, сопоставимой с $D_{\max}$, который при условии дальнейшей проспективной валидации потенциально может заменить более сложные трёхмерные показатели [83].

Таким образом $D_{\max}$ и его производные рассматриваются как перспективные интегральные параметры пространственной диссеминации, которые относительно просты в использовании менее вариабельны при сравнении с другими волюметрическими маркерами. Метаболические параметры распространения опухоли обладают не только независимой прогностической ценностью, но и могут быть комплементарны как к метаболическим параметрам опухолевого объема, так и клиническим прогностическим индексам. При этом проблемами

остаются отсутствие унифицированных пороговых значений и стандартов использования, ограниченная и неоднородная доказательная база.

У взрослых пациентов с лимфомами (ДВККЛ и ЛХ) прогностическая значимость волюметрических показателей максимальной диссеминации по ПЭТ/КТ ($D_{\max}$, $SD_{\max}$, $D_{\max Vox}$, $D_{\max Vox MIP}$) и производных индексов ($tMTV/D_{\max Vox}$) подтверждена рядом независимых работ, тогда как у детей доказательная база остается крайне ограниченной и фрагментарной. В результате выводы о применимости $D_{\max}$ и производных показателей применительно к педиатрической практике валидированы лишь частично при отсутствии верифицированных специально адаптированных пороговых значений и на данный момент носят экстраполяционный характер. Для обоснованного включения волюметрических показателей диссеминации в прогностические модели и протоколы стратифицированной терапии необходимы дальнейшие проспективные многоцентровые исследования, специально ориентированные на детский и подростковый возраст.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных, критерии включения и исключения из исследования

Проведено одноцентровое, ретроспективное исследование педиатрических пациентов с классической ЛХ, которым были выполнены инициальное и промежуточное ПЭТ/КТ-исследования в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, далее Центр) в период с июня 2016 г. по март 2023 (для оценки волюметрических параметров) и по май 2024 г. (для поражения костного мозга). Протокольная терапия и БКМ пациентам, включенным в исследование, выполнялись как в нашем Центре, так и в различных клиниках РФ.

Соответственно целям исследования были проведены 2 выборки пациентов, частично пересекающиеся между собой. Критериями включения для обеих групп было: (а) пациенты младше 18 лет с впервые диагностированной ЛХ; (б) терапия проводилась согласно европейским международным протоколам EuroNet-PHL-C1 или DAL/GPON-HD-2002; (в) выполнены инициальное и промежуточное (после 2 блоков ПХТ) ПЭТ/КТ-исследования, находящиеся в системе архивирования и передачи изображений (PACS) Центра; (г) период наблюдения не менее 6-ти месяцев после начала терапии. Общими критериями исключения при каждом отборе было: отсутствие инициального или промежуточного ПЭТ/КТ-исследования, отсутствие данных о проводимой терапии, стадии и исходах заболевания.

Для сравнительного анализа ПЭТ/КТ и БКМ при выявлении поражения костного мозга обязательным критерием отбора также являлось (д) наличие данных о дате выполнения биопсии костного мозга и ее результате. При этом, в отличие от оценки волюметрических параметров (отобраны ПЭТ/КТ, выполнявшиеся только

в нашем центре), дополнительно анализировались ПЭТ/КТ пациентов, выполненные на различных аппаратах с различными режимами реконструкции.

В рамках нашего исследования было проанализировано 118 ПЭТ/КТ исследований у 118 пациентов с классической ЛХ для определения диагностической роли инициального ПЭТ/КТ в оценке костномозгового поражения (Рисунок 2); и 230 ПЭТ/КТ исследований у 115 пациентов с классической ЛХ для определения точности визуальной оценки промежуточного ПЭТ/КТ по Deauville score и определения прогностической роли количественных инициальных и промежуточных параметров ПЭТ (Рисунок 3).

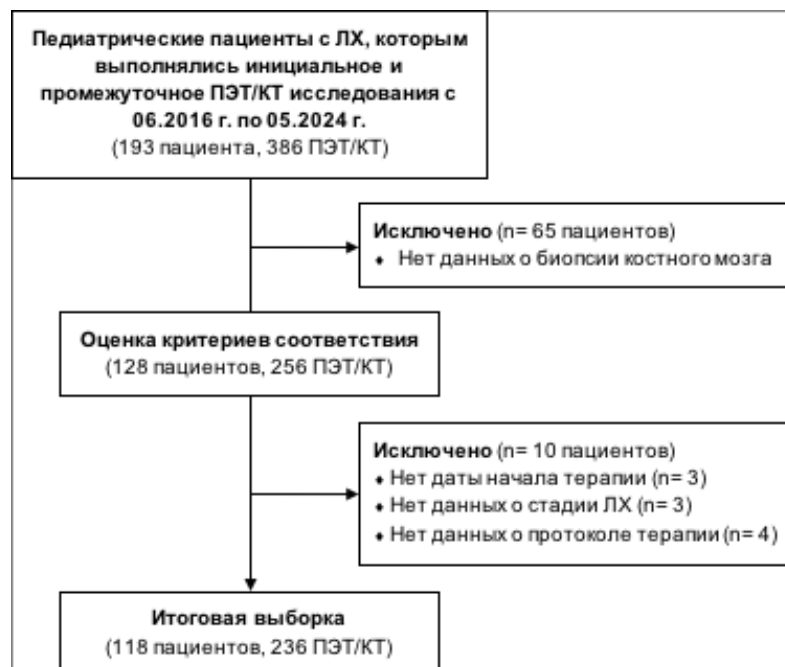


Рисунок 2 – Блок-схема отбора пациентов в исследование для выявления первичного поражения костного мозга

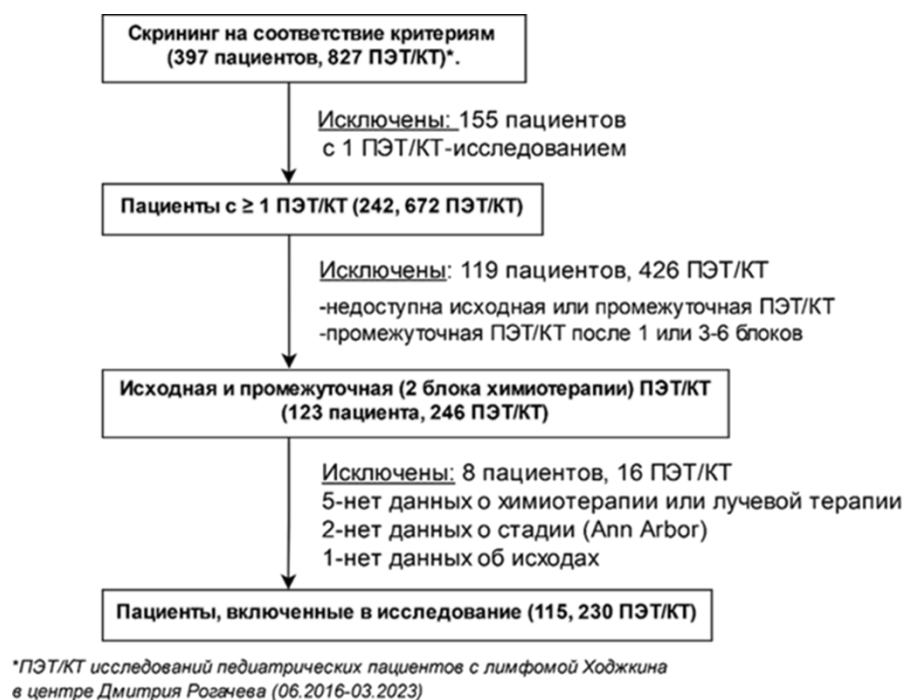


Рисунок 3 – Блок-схема отбора пациентов в исследование для оценки волуметрических параметров и сравнения визуальной и количественной оценок DS

Были проанализированы следующие клинические данные пациентов: пол, возраст, гистологический подтип ЛХ, стадия по системе Ann Arbor, наличие В-симптомов и экстранодального поражения, поражение костного мозга, терапевтическая группа, объем опухоли исходно и после терапии, СОЭ, протокол терапии и лучевая терапия, ответ на химиотерапию (в соответствии с протоколом EuroNet-PHL-C1) и процент уменьшения объема опухоли, период наблюдения и исходы заболевания. Стадирование заболевания проводилось с помощью ПЭТ/КТ, традиционных методов визуализации, клинического осмотра и биопсии костного мозга. Следует отметить, что в некоторых случаях биопсия костного мозга проводилась независимо от результатов ПЭТ/КТ. Наличие массивного опухолевого поражения (bulky disease) определялось как объем опухоли 200 мл и более при инициальном исследовании. В качестве первичной конечной точки была выбрана БСВ, определяемая от начала терапии до даты рецидива/прогрессии (Таблица 3 и Таблица 4).

Таблица 3 – Исходные данные и посттерапевтические характеристики пациентов отобранных для оценки волюметрических параметров и сравнения визуальной и количественной оценок по DS

Характеристика	Значение
Инициальные характеристики	
Возраст (лет), медиана (IQR)	14,2 (10,7-16,3), диапазон 0-17,8
Пол, n (%)	
Женский	65 (56,5)
Мужской	50 (43,5)
Гистологические подтипы, n (%)	
Нодулярный склероз	89 (77,4)
Смешанно-клеточный вариант	10 (8,7)
Лимфоидное преобладание	7 (6,1)
NOS	9 (7,8)
Стадия (Ann Arbor)	
I	1 (0,9)
II	51 (44,3)
III	34 (29,6)
IV	29 (25,2)
В симптомы	59 (51,3)
Экстранодальное поражение	21 (18,3)
Диффузно повышенное накопление в костном мозге (ПЭТ)	41 (35,7)
Очаговое поражение костей по ПЭТ	20 (17,4)
Поражение костного мозга (биопсия), N = 58	3 (5,2),
Терапевтическая группа	
1	15 (13,0)
2	46 (40,0)
3	54 (47,0)
Массивное опухолевое поражение (Bulky disease)	42 (36,5)
Исходный объем опухоли-самый большой объем опухоли (мл), медиана (IQR)	129 (45-282)
СОЭ (мм), медиана (IQR)	43 (19-64)
Терапия	
Протокол лечения	
EuroNet-PHL-C1	99 (86,1)
DAL/GPOH-HD	16 (13,9)
Лучевая терапия	46 (40,0)
Характеристики после лечения	
Ответ на химиотерапию	
Локальная полная ремиссия	34 (29,6)
Локальная неподтвержденная полная ремиссия	49 (42,6)
Локальная частичная ремиссия	27 (23,5)
Локально без изменений	5 (4,3)
Локальное прогрессирование	0 (0)
Уменьшение объема опухоли после терапии (%), медиана (IQR)	-83 (-72-[-93])
Максимальный объем опухоли после терапии (мл), медиана (IQR)	15,0 (2,4-60,0)

Продолжение Таблицы 3

Период наблюдения (месяцы), медиана (IQR)	35 (20-49), диапазон 6-75
Рецидив/прогрессия	16 (13,9), 9 (56,3%) из них получали ЛТ
Умерли	1 (0,9)

Таблица 4 – Исходные данные и посттерапевтические характеристики пациентов при сравнении диагностической точности биопсии и ПЭТ/КТ в выявлении первичного поражения костного мозга

Характеристика	Значение
Инициальные характеристики	
Возраст (лет), медиана (IQR)	14,3 (11,1-16,2), диапазон 0-17
Пол, n (%)	
Женский	52 (44,1)
Мужской	66 (55,9)
Гистологические подтипы, n (%)	
Нодулярный склероз	98 (83,1)
Смешанно-клеточный вариант	8 (6,8)
Лимфоидное преобладание	5 (4,2)
NOS	7 (5,9)
Стадия (Ann Arbor)	
I	1 (0,8)
II	40 (33,9)
III	39 (33,1)
IV	38 (32,2)
В симптомы	73 (61,9)
Экстранодальное поражение	31 (26,3)
Диффузно повышенное накопление в костном мозге (ПЭТ)	64 (54,2)
Очаговое поражение костей по ПЭТ	28 (23,7)
Поражение костного мозга (биопсия)	5 (4,2)
Массивное опухолевое поражение (Bulky disease)	45 (38,2)
Исходный объем опухоли-самый большой объем опухоли (мл), медиана (IQR)	144 (54-302)
СОЭ (мм), медиана (IQR)	48 (27-63)
Терапия	
Протокол лечения	
EuroNet-PHL-C1/2	96 (81,4)
DAL/GPON-HD	22 (18,6)
Лучевая терапия	37 (31,4)

2.2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Инициальное ПЭТ/КТ-исследование выполнялось до начала лечения, а промежуточное ПЭТ/КТ выполняли после окончания 2-х блоков протокольной химиотерапии. Временной интервал для промежуточного ПЭТ/КТ составил от 10 до 19 дней от момента окончания 2-го блока химиотерапии.

Пациенты соблюдали общепринятые правила подготовки к исследованию: голод 6 часов до введения ^{18}F -ФДГ, безуглеводная диета за 24-48 часов, покой, теплая одежда. Все исследования для оценки волюметрических параметров были выполнены на аппарате GE Discovery STE, при сравнительной визуальной оценке поражения костного мозга также оценивались исследования, выполненные на GE Discovery MI; General Electric Healthcare US.

Исследования выполняли приблизительно через 60 минут после внутривенного введения ^{18}F -ФДГ (через периферический или центральный катетер) активностью 5 МБк/кг.

Протокол КТ-исследования выбирался в зависимости от веса пациента. Полученные КТ-изображения с толщиной среза 3,75 мм реконструировали с толщиной среза 1,25 мм.

Протокол ПЭТ-исследования: зона сканирования - от основания черепа до верхней трети бедер; время сбора данных - 3 мин/кровать. Полученные ПЭТ-изображения были реконструированы с использованием итеративного алгоритма, с коррекцией на аттенуацию по данным КТ.

2.2.1. Оценка костномозгового поражения по результатам инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

Проводилась визуально: при наличии характерной картины очагового/ диффузно-очагового распределения РФЛП в скелете и / или интрамедуллярно –

костный мозг расценивался как пораженный. Отдельно отмечались случаи диффузно-повышенного накопления без явных патологических очагов на этом фоне (Рисунок 4).

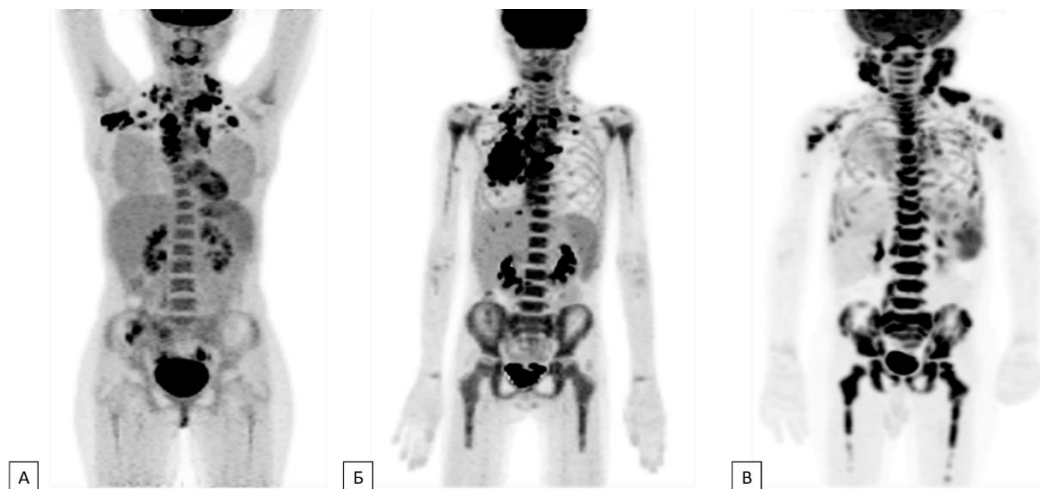


Рисунок 4 – Проекции максимальной интенсивности (MIP) инициальных ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у детей с ЛХ:

- А) физиологическое накопление ^{18}F -ФДГ в костях скелета, очаги патологической метаболической активности выше диафрагмы;
- Б) диффузно-повышенное накопление ^{18}F -ФДГ в костях скелета, очаги патологической метаболической активности выше диафрагмы;
- В) множественные очаги костномозгового поражения на фоне диффузно-очагового, повышенного накопления ^{18}F -ФДГ в костях скелета, очаги патологической метаболической активности выше диафрагмы, поражение селезенки

2.2.2. Количественный и визуальный анализ изображений, включающий визуальную и количественную оценки по шкале Deauville

Инициальные и промежуточные ПЭТ/КТ-изображения включенных в исследование пациентов были доступны в системе PACS Центра. Анализ изображений выполнялся на программном обеспечении Hybrid viewer HERMES Medical Solutions, Stockholm, Sweden).

2.2.3. Визуальная оценка по Deauville score

Визуальная 5-ти бальная оценка по «DS» была выполнена опытным врачом радиологом во время анализа изображений промежуточной ПЭТ/КТ. Для сравнения и оценки ответа на терапию врачу радиологу были доступны изображения инициального ПЭТ/КТ-исследования.

Все исследования были пересмотрены и согласованы с другим врачом радиологом, работающим в отделении. Согласно рекомендациям, 5-ти бальная оценка по «DS» выполнялась для остаточного патологического очага с самой высокой метаболической активностью (Barrington et al., 2014).

2.2.4. Количественная оценка по Deauville score

Ретроспективно все изображения были пересмотрены, а визуально выявленные очаги накопления были оценены по «DS» с использованием количественной оценки ПЭТ/КТ (qPET) [16].

Для количественной оценки применяли программное обеспечение Hybrid3D viewer HERMES Medical Solutions, Stockholm, Sweden. Как и при визуальной оценке, расчет qPET выполнялся на изображениях промежуточного ПЭТ/КТ-исследования для сохраняющихся очагов патологического накопления с самой высокой метаболической активностью (Рисунок 5).

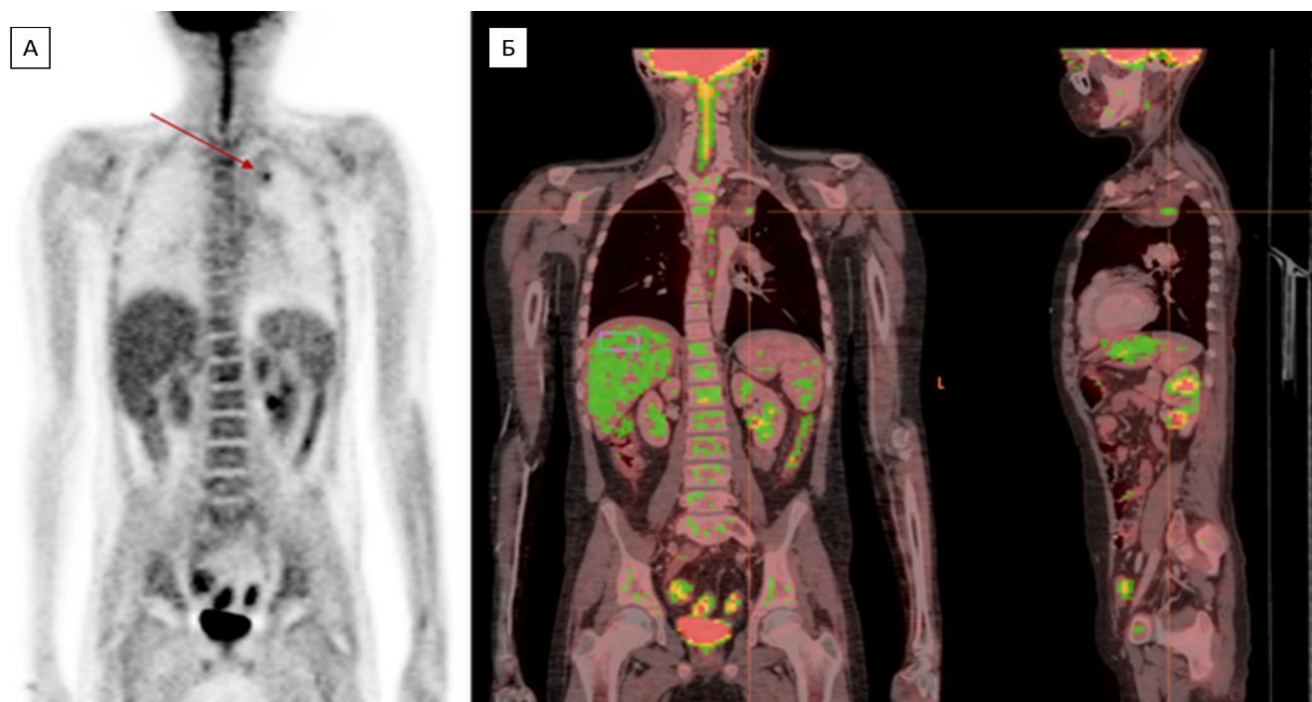


Рисунок 5 – Пример визуальной и количественной оценки накопления в остаточном конгломерате паравазальных / паратрахеальных л/узлов слева на изображениях промежуточного ПЭТ/КТ:

А) на проекции максимальной интенсивности (чаще всего выполняется визуальная оценка по «DS») определяется очаговое накопление в конгломерате л/у (красная стрелка), которое по интенсивности несколько превышает накопление в печени, vDS4;

Б) фронтальные и сагиттальные ПЭТ/КТ совмещенные изображения с дополнительным использованием программного продукта (qPET), показывают, что очаговое накопление в конгломерате л/у (красная стрелка) окрасилось в зеленый цвет, как и накопление в печени. Значит интенсивность накопления данного очага не превышает интенсивности накопления в печени и соответственно при количественной оценке qDS3

2.2.5. Количественный анализ метаболических параметров позитронно-эмиссионной томографии

Сегментация проводилась вручную и полуавтоматически на совмещенных изображениях с последовательным включением в общий объем всех очагов злокачественного поражения. Каждый участок поражения корректировался вручную, чтобы исключить прилегающие к поражению области интенсивного физиологического или реактивного накопления РФЛП.

Несмотря на удовлетворительную воспроизводимость автоматического метода сегментации, доступное нам программное обеспечение требовало значительной постобработки изображений со стороны врача-радиолога, что в большинстве случаев занимало больше времени, чем сегментация вручную. В связи с этим метод ручной сегментации был выбран как предпочтительный

При сегментации очагов поражения на промежуточной ПЭТ/КТ учитывалась распространенность первичного поражения, в объем поражения включаются все ранее пораженные л/узлы и патологические очаги в других органах, даже если они определяются только на КТ-части (ПЭТ-негативны при оценке раннего ответа). Такой подход позволяет дополнительно учитывать остаточные очаги с низкой метаболической активностью при динамическом пороге отсечения (при фиксированном SUV 2,5 как правило будут отсеяны) (Рисунок 6).

Использовались пороги отсечения: фиксированный SUV 2,5 и динамический 41% SUV_{max} очага. Сумма измерений MTV для всех поражений рассчитывали вручную для определения MTV всего тела. TLG рассчитывали для каждого поражения путем умножения полученных значений MTV на значение SUV_{mean} . TLG всего тела рассчитывается вручную как сумма измерений TLG для всех очагов поражения.

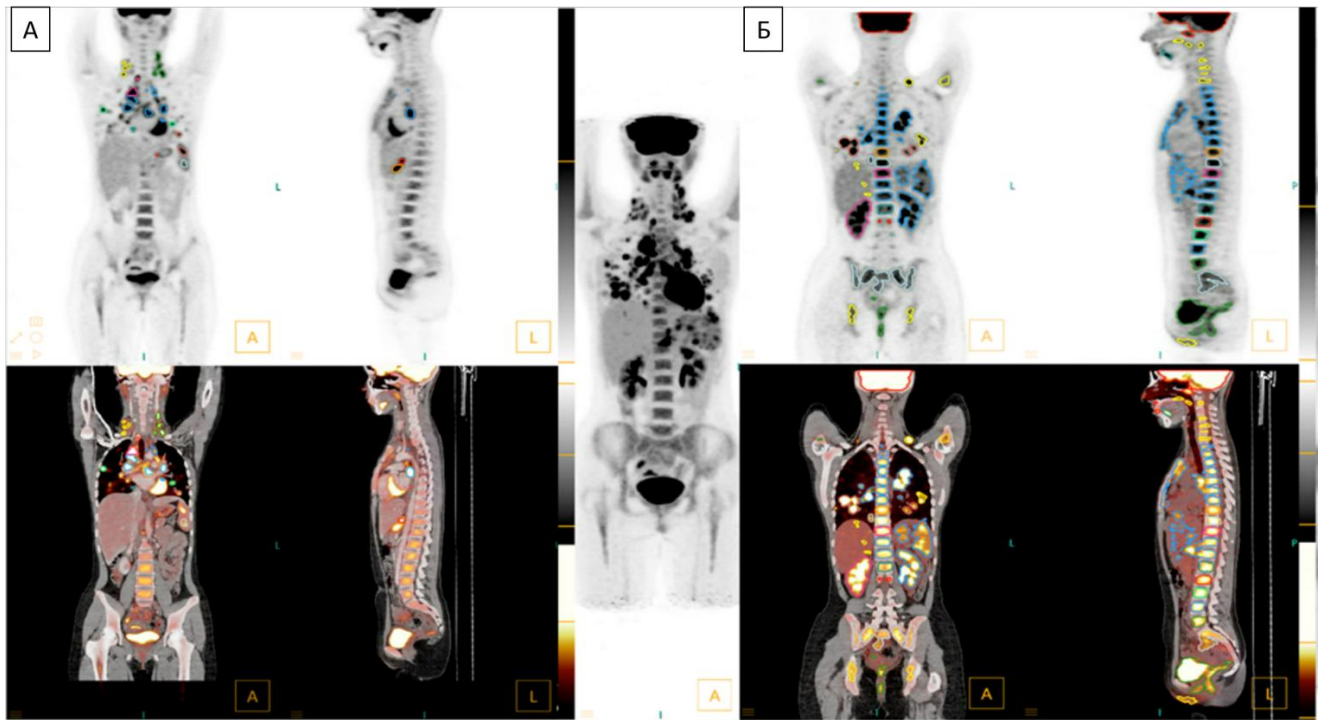


Рисунок 6 – Метод ручной сегментации (А), несмотря на вариабельность и трудозатратность для врача радиолога, позволял дифференцировать физиологическое и патологическое накопление РФЛП; при автоматической обработке того же исследования (Б): в метаболический объем включено как типичное физиологическое накопление (головной мозг, почки, мочевого пузыря), так и однородное накопление в костном мозге, расцененное радиологом как реактивное

Поражения селезенки, печени и костного мозга оценивали визуально при динамическом уровне отсечения SUV. Вовлечение селезенки считалось при диффузном поглощении (минимум 1,5 SUV относительно печени), наличии одиночного образования, милиарных поражениях, узлах на ПЭТ/КТ в соответствии с критериями Лугано.

Аналогичным образом, определяли поражение печени при наличии диффузно повышенного накопления ^{18}F -ФДГ, очагового поражения или милиарных узелков. Вовлечение костного мозга считалось положительным при наличии очагового или мультифокального накопления ^{18}F -ФДГ. Генерализованная активация костного мозга, имеющая клиническое объяснение, не считалась патологическим накоплением.

2.2.6. Определение массивного опухолевого поражения (Bulky disease)

Объем образования/наибольшего конгломерата л/узлов измерялся по трем наибольшим перпендикулярным диаметрам в режиме мультипланарной реконструкции на КТ-части с контрастным усилением ($A \times B \times C / 2$). Наличие bulky disease считали при объеме опухоли более 200 мл, согласно протоколу EuroNet-PHL-C1.

2.2.7. Анализ изображений с определением метаболических параметров диссеминации

Визуальная и полуколичественная оценка полученных ПЭТ/КТ-изображений была выполнена независимо двумя врачами радиологами.

Измерение параметра $D_{\max}$, характеризующего распространенность поражения, выполняли как с использованием программного обеспечения LIFEx v7.6.0. [26], так и ручным методом. Для пациентов с единичным очагом патологического накопления определяли только расстояние между наиболее отдаленными друг от друга вокселями ($D_{\max Vox}$). При наличии у пациента более одного очага поражения определяли $D_{\max Vox}$ и $D_{\max}$ (наибольшее расстояние между изоцентрами наиболее отдаленных патологических очагов) (Рисунок 7).

Для получения значений $D_{\max}$ и $D_{\max Vox}$ с помощью программного обеспечения LIFEx сначала проводилась полуавтоматическая сегментация на совмещенных ПЭТ/КТ-изображениях с фиксированным порогом отсечения $SUV_{\max}=2,5$. Далее, при корректировке вручную из метаболического объема исключались области интенсивного физиологического накопления ^{18}F -ФДГ, и наоборот, могли быть добавлены очаги, расцененные радиологом как патологические, интенсивность накопления в которых не превышала выбранный порог для автоматической сегментации. После выполненной и проверенной сегментации в программе автоматически измерялось расстояние между всеми

парами очагов поражения (включая как нодальные, так и экстранодальные очаги) [26].

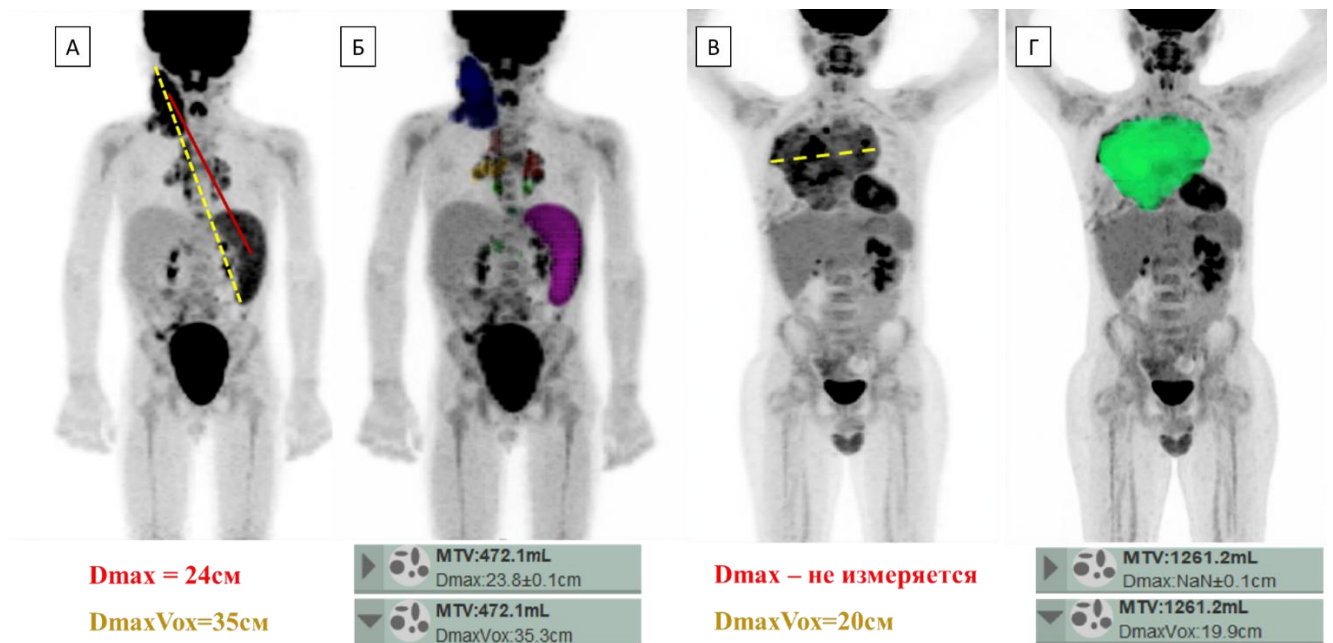


Рисунок 7 – Проекция максимальной интенсивности А, Б – у пациента с множественными очагами поражения; В, Г – у пациента с одним очагом поражения: А – оценка $D_{\max}$ (красная линия) и $D_{\max\text{Vox}}$ (желтая пунктирная линия) выполнена вручную;

Б – сегментация очагов поражения и последующая автоматическая оценка $D_{\max}$ и $D_{\max\text{Vox}}$ выполнена с использованием программы LIFEx;

В – оценка $D_{\max\text{Vox}}$ (желтая пунктирная линия) выполнена вручную;

Г – сегментация образования и оценка $D_{\max\text{Vox}}$ выполнена с использованием программы LIFEx

Следует отметить, что автоматическая сегментация в программе LIFEx не в состоянии дифференцировать физиологическое накопление ^{18}F -ФДГ от патологического, как и разделить прилежащие друг к другу патологические очаги со сходными значениями SUV, которые при корреляции с КТ анатомически принадлежат к различным конгломератам. Для более точного анатомического соответствия такие очаги также корректировались вручную с учетом данных КТ. Ручная корректировка вносит некоторую субъективность при разделе конгломератов, что в свою очередь, приводит к смещению изоцентра очага и, следовательно, некоторому изменению значений $D_{\max}$, но не влияет на значения $D_{\max\text{Vox}}$. С целью стандартизации, при невозможности четкого разграничения

между отдельными очагами, конгломераты лимфатических узлов группировались соответственно анатомическим регионам (шейный и надключичный отдел слева/справа (Л/П); подмышечная область Л/П; средостение; забрюшинное пространство; подвздошная область Л/П; паховая область и бедро Л/П) отдельно выделялись экстранодальные очаги поражения.

Для получения $D_{\max}$ и $D_{\max Vox}$ вручную (manual) использовались только 2 наиболее удаленных патологических очага, выбранных врачом-радиологом при визуальной оценке. Расстояние между очагами измеряли от визуально выбранного изоцентра очага для получения значений $D_{\max}$ и между двумя наиболее отдаленными друг от друга вокселями для получения значений $D_{\max Vox}$ на рабочей станции Hermes (Hermes Medical Solutions).

Для получения нормализованных значений ($SD_{\max}$) отдельно использовались нормализация на площадь поверхности тела (ППТ) и на роста пациентов. ППТ рассчитывалась по формуле Mosteller [25]:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{[\text{рост (см)} \times \text{масса тела (кг)} / 3600]} \quad (1)$$

2.3. Статистический анализ

2.3.1. Статистический анализ при выявлении поражения костного мозга

Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия поражения КМ, оцененного с помощью БКМ и результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Для всей когорты пациентов были отдельно рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностические ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦОР) и точность для ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ относительно референса (БКМ). При этом корректировка ПЦПР, ПЦОР и точности была проведена с учетом распространенности (преваленс) поражения костного мозга (3,91%, на основе анализа всех пациентов до применения критериев отбора). Также оценивался 95% доверительный интервал (95% ДИ) по методу Клоппера-Пирсона.

Согласие между результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и БКМ было оценено с использованием коэффициента каппа Коэна (Cohen's k). Интерпретация Cohen's k проводилась по стандартной классификации: 0–0,2 – слабое согласие, 0,21–0,40 – удовлетворительное, 0,41–0,60 – умеренное, 0,61–0,80 – хорошее, 0,81–1,00 – отличное согласие.

В качестве описательных статистик использовались медиана и межквартильный размах. Для статистического анализа применялись IBM SPSS Statistics v. 29.0 и MedCalc (калькулятор оценки диагностических тестов).

2.3.2. Статистический анализ метаболических параметров позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией

Статистический анализ выполняли с использованием STATA version 17.0 (StataCorp LLC, Texas, USA), IBM SPSS Statistics version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) и MedCalc Statistical Software version 19.6.3 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Для построения блочных диаграмм (boxplots) использовали библиотеки визуализации данных Python — Matplotlib и Seaborn. Для оценки нормальности распределения данных применяли тест Шапиро-Уилка. Непрерывные переменные представляли как медианы с соответствующими межквартильными интервалами (IQR), категориальные переменные представлены как частоты и проценты.

Связь между метаболическими параметрами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и значениями Deauville при раннем ответе оценивали с использованием теста Краскела-Уоллиса для межгрупповых сравнений и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Одиночный регрессионный Соx-анализ проводили для оценки предикторов исходов выживаемости с вычислением ОР и соответствующих 95% доверительных интервалов (ДИ). Далее был проведен многовариантный регрессионный Соx-анализ, включавший возраст, пол, стадию Ann Arbor, гистологический вариант, лучевую терапию, bulky disease, ответ на лечение,

протокол лечения, исходные (baseline) и промежуточные (interim) параметры ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ (SUV_{max} , MTV 2.5, MTV 41%, TLG 2.5, TLG 41%) и Deauville score. Для отбора значимых предикторов в модели применяли метод пошагового прямого включения (forward stepwise).

Кривые выживаемости Каплана-Майера строили в соответствии с интересующими прогностическими факторами (категоризованные SUV_{max} , MTV, TLG и Deauville score) и использовали для анализа БСВ. Для проверки различий между группами по прогностическим факторам применяли логарифмический ранговый критерий (log-rank test). При анализе влияния промежуточных параметров ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ на БСВ использовали контрольные точки с левым усечением (landmark analysis, left truncation) для компенсации систематической ошибки «бессмертного» времени (immortal time bias). Контрольная точка была установлена как промежуточное ПЭТ/КТ после 2-х блоков, посредством усечения влево, было подтверждено отсутствие событий до этой точки.

Оптимальные пороговые значения для исходных и промежуточных параметров ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ определяли на основе индекса Youden – меры суммарной диагностической точности бинарного теста при заданном пороге. Был проведен ROC-анализ для оценки площади под кривой (AUC) и соответствующего 95% ДИ для выявленных предикторов. Чувствительность и специфичность каждого предиктора рассчитывали на основе анализа ROC-кривых. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$ при двустороннем критерии.

2.3.3. Статистический анализ метаболических параметров диссеминации

Статистический анализ проводился с использованием программ STATA версии 18.0 (StataCorp LLC, Техас, США), IBM SPSS Statistics версии 29.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США) и MedCalc® Statistical Software версии 19.6.3 (MedCalc Software Ltd, Остенде, Бельгия). Для построения диаграмм также были использованы библиотеки Python – Matplotlib, Pandas и Seaborn. Для оценки нормальности распределения данных применялся тест Шапиро-Уилка.

Непрерывные переменные представлены в виде медианы с соответствующими межквартильными интервалами (IQR), категориальные переменные представлялись в виде частот и процентов. Межгрупповой анализ для $SD_{\max}$ проводился с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Оптимальные пороговые значения $SD_{\max}$ были определены с использованием индекса Юдена в ROC-анализе. Дополнительно для определенного порогового значения оценивались чувствительность и специфичность, прогностические ценности положительного и отрицательного результатов. Ранговый коэффициент корреляции Спирмана применен для корреляционного анализа.

Кривые бессобытийной выживаемости Каплана-Майера с оценкой log-rank теста были построены для преобразованных показателей $SD_{\max}$. Для оценки предикторов БСВ проводился одномерный и многофакторный анализ с использованием регрессии Кокса с расчетом ОР и их 95% ДИ. Для отбора независимых предикторов БСВ в модели применялся обратный пошаговый метод (критерий Вальда). Для оценки согласованности между показателями $SD_{\max}$, оцененными различными методами, применялся внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC) (модель альфа Кронбаха, двухфакторная смешанная, оценка средних мер). Использовалась следующая классификация ICC: 0,00-0,39 – плохая согласованность, 0,40-0,59 – умеренная согласованность, 0,60-0,74 – хорошая согласованность, 0,75-1,00 – отличная согласованность.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты сравнения чувствительности и специфичности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ¹⁸F-дезоксиглюкозой и биопсии костного мозга в определении поражения костного мозга у детей с лимфомой Ходжкина

По данным биопсии костного мозга у 5 из 118 пациентов (4,2%) было выявлено поражение костного мозга, 113 пациентов были без поражения костного мозга по результатам БКМ. Результаты инициального ПЭТ/КТ позволили выявить патологическое костномозговое поражение у 28 (23,7%) из 118 пациентов. Следует отметить, что у всех 5 пациентов с положительными результатами БКМ были выявлены очаги костномозгового поражения по данным ПЭТ/КТ. В нашем исследовании не было выявлено ни одного случая с положительным результатом БКМ, но отсутствием костномозгового поражения по данным ПЭТ/КТ. Наглядно результаты БКМ и ПЭТ/КТ представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Наличие/отсутствие костномозгового поражения по результатам БКМ и ПЭТ/КТ

ПЭТ/КТ (очаговое накопление)	Биопсия костного мозга (БКМ)		Итог
	Негативная	Положительная	
Негативное	90	0	90
Положительное	23	5	28
Итог	113	5	118

При визуальной оценке двумя независимыми врачами-радиологами костной системы по изображениям инициальной ПЭТ/КТ были получены следующие результаты:

- 1) нормальное физиологическое распределение препарата у 38 (32,2%) пациентов;
- 2) диффузно-повышенное накопление препарата у 64 (54,2%) пациентов;

3) очаги патологической метаболической активности у 28 (23,7%) пациентов, в т.ч. у 12 (10,2%) пациентов было выявлено очаговое поражение на фоне диффузно-повышенного накопления.

Расхождений в интерпретации результатов между радиологами выявлено не было.

По данным нашего исследования чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в выявлении костномозгового поражения составили 100,0% (95% ДИ: 42,8%-100,0%) и 79,7% (95% ДИ: 71,0%-86,6%) соответственно. Прогностическая ценность положительного результата оказалась неудовлетворительно низкой – 16,7% (95% ДИ: 12,2%-22,4%), в то время как прогностическая ценность отрицательного результата была высокой – 100,0% (95% ДИ: 96,0%-100,0%).

Такие значения положительной прогностической значимости объясняются тем, что 16,7% пациентов с очаговым накоплением по данным ПЭТ/КТ имели подтвержденное поражение костного мозга при БКМ (было принято, как референтный метод), тогда как у всех пациентов без очагового накопления отсутствовало поражение по результатам БКМ. Общая диагностическая точность метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составила 80,4% (95% ДИ: 72,1%-87,2%) [139].

Согласие между результатами ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и БКМ являлось удовлетворительным (Cohen's $k = 0,249$, 95% ДИ 0,067-0,431).

Следует отметить, что до верификации вовлечения костного мозга по данным ПЭТ/КТ все пациенты относились к стадиям IIВ–IV. При благоприятном раннем ответе после двух циклов терапии выявленное костномозговое поражение демонстрировало положительную динамику, сопоставимую остальными очагами (Рисунок 8). Напротив, при неудовлетворительном раннем ответе и отсутствии метаболической ремиссии на промежуточной ПЭТ/КТ патологическая метаболическая активность как правило сохранялась в части ранее идентифицированных очагов костномозгового поражения (Рисунок 9).

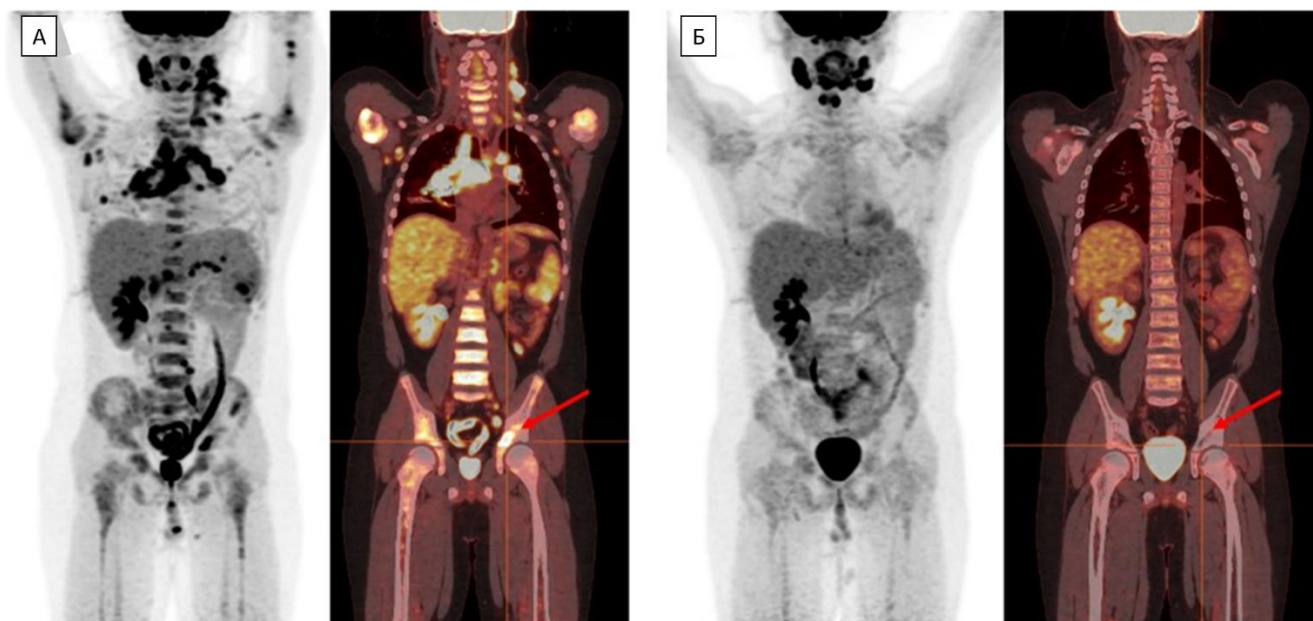


Рисунок 8 – Представлены проекции максимальной интенсивности (MIP) и совмещенные ПЭТ/КТ изображения (фронтальный срез):

А) первичная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у ребенка с ЛХ (до лечения). Определяются множественные очаги патологической метаболической активности выше диафрагмы и костномозговое поражение (один из очагов костномозгового поражения указан красной стрелкой);

Б) промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (после 2-х блоков). Определяется хороший ответ на терапию, признаки метаболической ремиссии с оценкой по шкале Deauville=2

За период наблюдения в группе пациентов с поражением КМ, выявленным по данным БКМ, событий не зарегистрировано (0/5); тогда как в подгруппе с поражением КМ, выявленным только по данным ПЭТ/КТ, события прогрессия (N=2) или рецидив (N=3) отмечены у 5 из 23 пациентов (21,7%).

При сравнении БСВ между двумя группами (БКМ и ПЭТ/КТ против только ПЭТ/КТ) статистически достоверных различий получено не было (ПЭТ⁺/БКМ⁺ =100%, ПЭТ⁺/БКМ⁻ = 70,0%, log-rank p = 0,405) что, вероятнее всего, обусловлено малым объемом выборки (только 5 пациентов с положительными результатами БКМ).

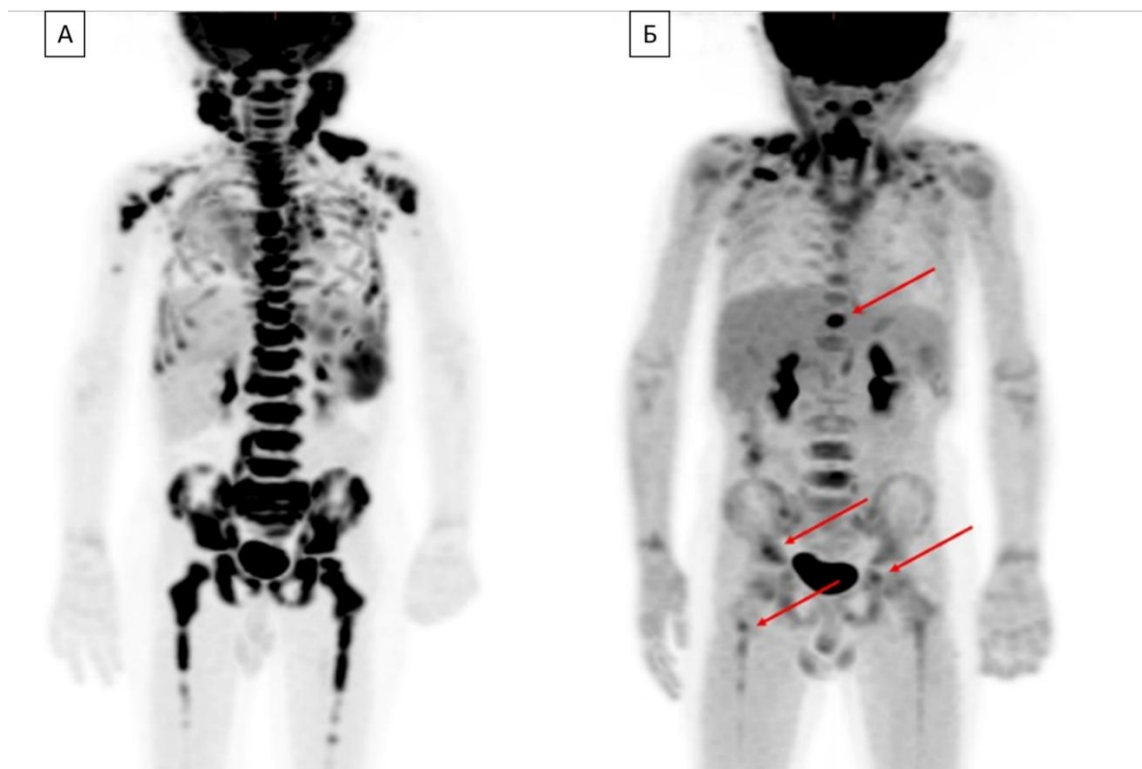


Рисунок 9 – Представлены проекции максимальной интенсивности (MIP) ПЭТ/КТ-исследований:

А) ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у ребенка с ЛХ (до лечения). Определяются множественные очаги патологической метаболической активности выше диафрагмы, поражение селезенки и множественные очаги костномозгового поражения;

Б) промежуточная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у ребенка с ЛХ (после 2-х блоков). Определяется положительная динамика на проведенную терапию, но метаболической ремиссии нет, оценка по шкале Deauville=5. Красными стрелками указаны костномозговые очаги с метаболической активностью, превышающей накопление в печени

Дополнительно была выполнена оценка бессобытийной выживаемости между группами пациентов с выявленным костномозговым поражением по результатам ПЭТ/КТ и без признаков костномозгового поражения (Рисунок 10). Статистически значимых различий в бессобытийной выживаемости у пациентов в зависимости от наличия очагового поражения не выявлено ($p = 0,19$).

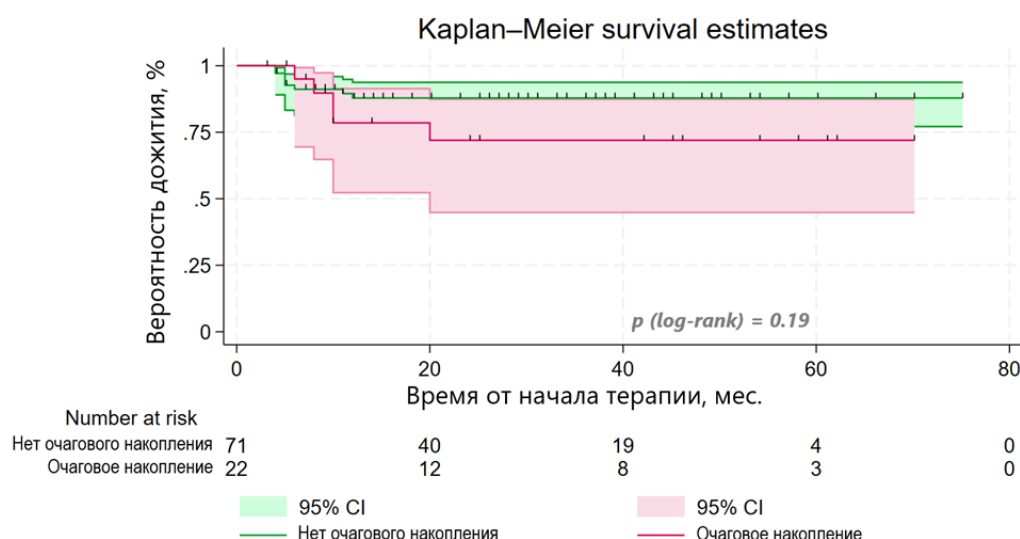


Рисунок 10 – Кривые бессобытийной выживаемости Каплана-Майера

3.2. Результаты сравнительной оценки визуального и количественного методов оценки по шкале Deauville

Использование визуальной оценки приводило к завышению балла Deauville score у 31 пациента (27,0%): 25 пациентов имели 2 балла qDS против 3 баллов по vDS и 6 пациентов – 3 балла qDS против 4 баллов vDS (Таблица 6). Следует отметить, что ни в одном случае не было занижения баллов при визуальной оценке. Оценка коэффициента Каппа Коэна показала умеренную согласованность между визуальной и количественной оценкой: 0,597 (95% ДИ 0,47-0,72). Доля пациентов, получавших лучевую терапию при vDS 2-5, составляла 21,2%, 27,3%, 73,9% и 100%, соответственно. Из 23 пациентов, имевших 4 балла vDS, 13 имели объемную опухолевую массу (56,6%).

Таблица 6 – Сравнение визуальной и количественной оценки по шкале Deauville

	qDS1	qDS2	qDS3	qDS4	qDS5	Сумма	ЛТ
vDS1	0	0	0	0	0	0	-
vDS2	0	19	0	0	0	19	4 (21.1%)
vDS3	0	25	41	0	0	66	18 (27.3%)

Продолжение Таблицы 6

vDS4	0	0	6	17	0	23	17 (73.9%)
vDS5	0	0	0	0	7	7	7 (100%)
Сумма	0	44	47	17	7	115	-

Бессобытийная выживаемость в общей когорте пациентов с ЛХ через 1, 2, 3 и 5 лет составила $88,4 \pm 3,0\%$, $86,3 \pm 3,3\%$, $86,3 \pm 3,3\%$ и $80,6 \pm 6,4\%$, соответственно. В одномерном анализе увеличение оценки vDS по результатам промежуточной ПЭТ/КТ (ОР: 2,63; 95% ДИ 1,47-4,71; $p = 0,001$) было связано с БСВ. При многофакторном анализе с корректировкой на стадию, возраст, пол, СОЭ, объемную опухолевую массу, ответ на химиотерапию, лучевую терапию и протокол терапии оценка по vDS (ОР: 2,49; 95% ДИ 1,26-4,93; $p = 0,009$) и наличие bulky disease (ОР: 3,12; 95% ДИ 1,01-9,64; $p = 0,048$) были независимыми факторами риска рецидива и прогрессирования при ЛХ (Таблица 7) [140].

Таблица 7 – Одномерный и многофакторный регрессионный анализ Кокса (бессобытийная выживаемость)

Параметры	Одномерный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p-value	Скорр. ОР	95% ДИ	p-value
Возраст	1,01	0,99-1,02	0,358			
Пол (реф. мужской)	1,12	0,41-3,02	0,826			
Стадия (Ann Arbor) (III-IV против I-II)	1,08	0,40-2,91	0,874			
В симптомы	2,91	0,94-9,02	0,065			
Экстранодальное поражение	0,67	0,15-2,94	0,594			
Диффузно повышенное накопление в костном мозге (ПЭТ)	2,01	0,75-5,34	0,165			

Продолжение Таблицы 7

Очаговое накопление в костях (ПЭТ)	2,15	0,75-6,21	0,157			
Массивное поражение (bulky disease)	2,44	0,91-6,55	0,077	3,12	1,01-9,64	0,048
Ответ на химиотерапию (реф. локальная полная ремиссия)	1,39	0,45-4,32	0,571			
СОЭ	1,01	0,96-1,02	0,228			
Лучевая терапия	1,90	0,71-5,11	0,202			
Протокол лечения (реф. EuroNet-PHL-C1)	2,13	0,69-6,63	0,191			
Deauville (визуальная оценка)	2,63	1,47-4,71	0,001	2,49	1,26-4,93	0,009

Примечание: ОР - отношение рисков; ДИ - доверительный интервал; CR - полная ремиссия; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; Реф. - референтная категория.

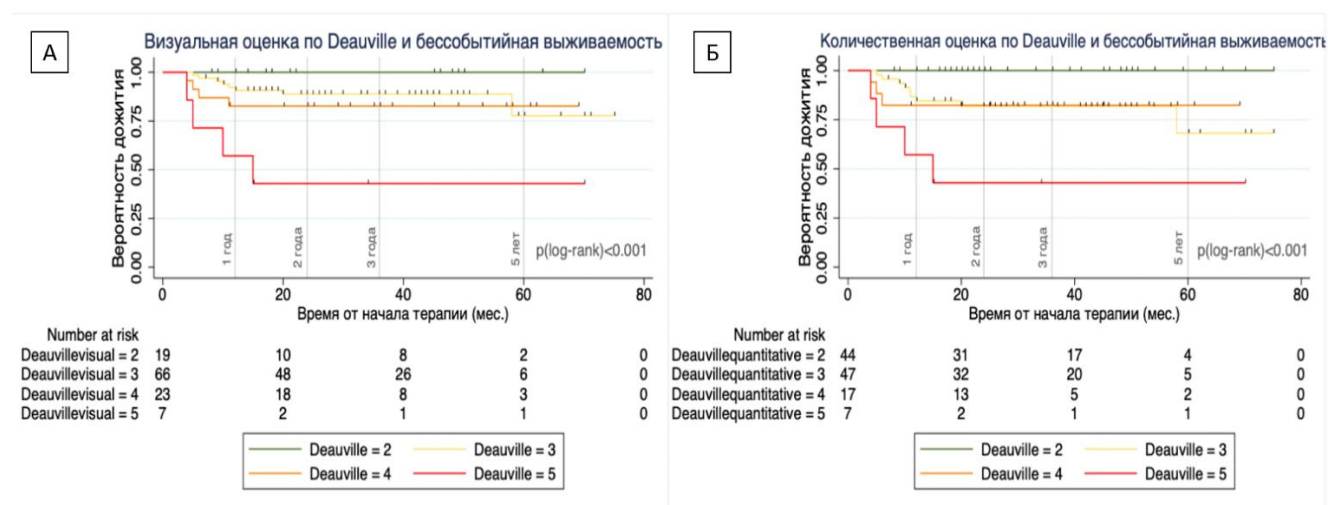


Рисунок 11 – Кривые Каплана-Майера для бессобытийной выживаемости пациентов с ЛХ в подгруппах визуальной (А) количественной (Б) оценки Deauville score

Как визуальная, так и количественная оценки по «DS» были связаны с БСВ в анализе Каплана-Майера $p < 0,001$ (Рисунок 11). Ни одного случая рецидива/прогрессии в группе DS2 не отмечено, в то время как в группе vDS5 2-х летняя БСВ составила $42,9 \pm 18,7\%$ (4 рецидива/прогрессии) [140].

Была выявлена статистически значимая, положительная корреляционная взаимосвязь между оценкой по vDS и лабораторными маркерами СОЭ ($R = 0,218$; 95% ДИ 0,015-0,403, $p = 0,030$). А также между vDS и волюметрическими параметрами, такими как инициальный ($R = 0,246$; 95% ДИ 0,061-0,416, $p = 0,008$) и посттерапевтический объем опухоли по данным КТ ($R = 0,289$; 95% ДИ 0,106-0,453, $p = 0,002$) (Рисунок 12).

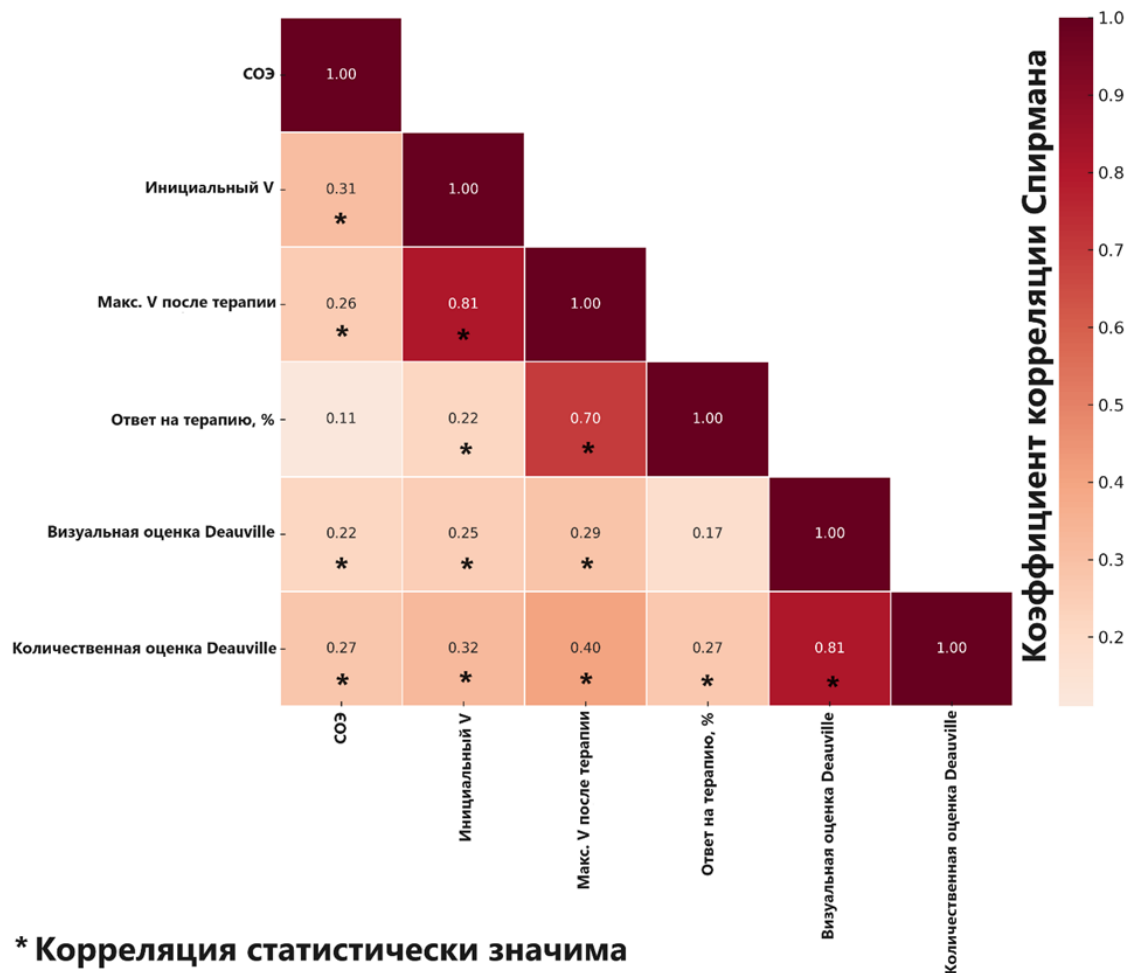


Рисунок 12 – Тепловая карта корреляционной матрицы

3.3. Результаты оценки прогностической ценности метаболических параметров при инициальной и промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ^{18}F -дезоксиглюкозой у детей с лимфомой Ходжкина

Бессобытийная выживаемость в когорте пациентов с ЛХ через 1, 2, 3 и 5 лет составила $88,4 \pm 3,0\%$, $86,3 \pm 3,3\%$, $86,3 \pm 3,3\%$ и $80,6 \pm 6,4\%$ соответственно.

Анализ методом Каплана-Мейера выявил статистически значимую связь между БСВ и высокими инициальными значениями MTV 2,5 ($p = 0,004$), MTV 41% ($p = 0,003$), TLG 2,5 ($p = 0,016$), TLG 41% ($p = 0,003$), промежуточными значениями SUV_{max} , MTV 2,5, MTV 41%, TLG 2,5 и TLG 41% ($p < 0,001$) а также оценкой по шкале Deauville ($p < 0,001$) (Рисунок 13 и Рисунок 14).

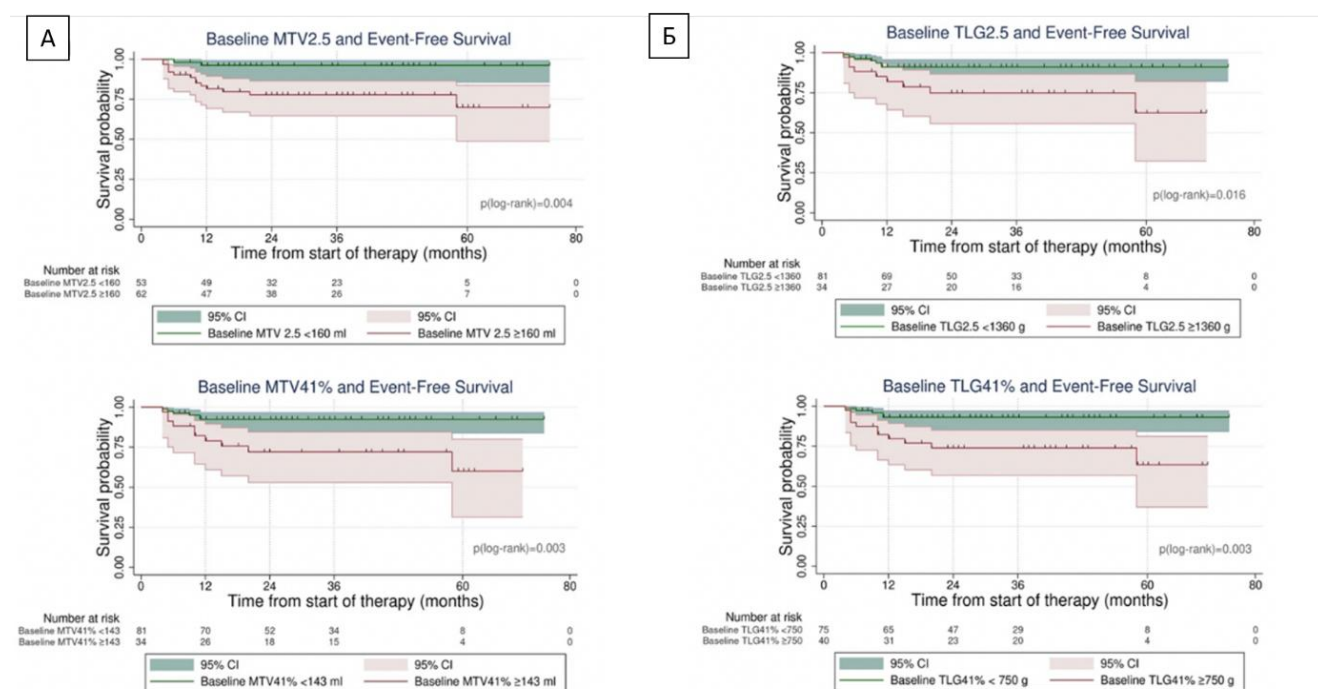


Рисунок 13 – Кривые Каплана-Мейера для бессобытийной выживаемости пациентов с ЛХ в когортах пациентов с низкими/высокими значениями (А) MTV и (Б) TLG при инициальном исследовании

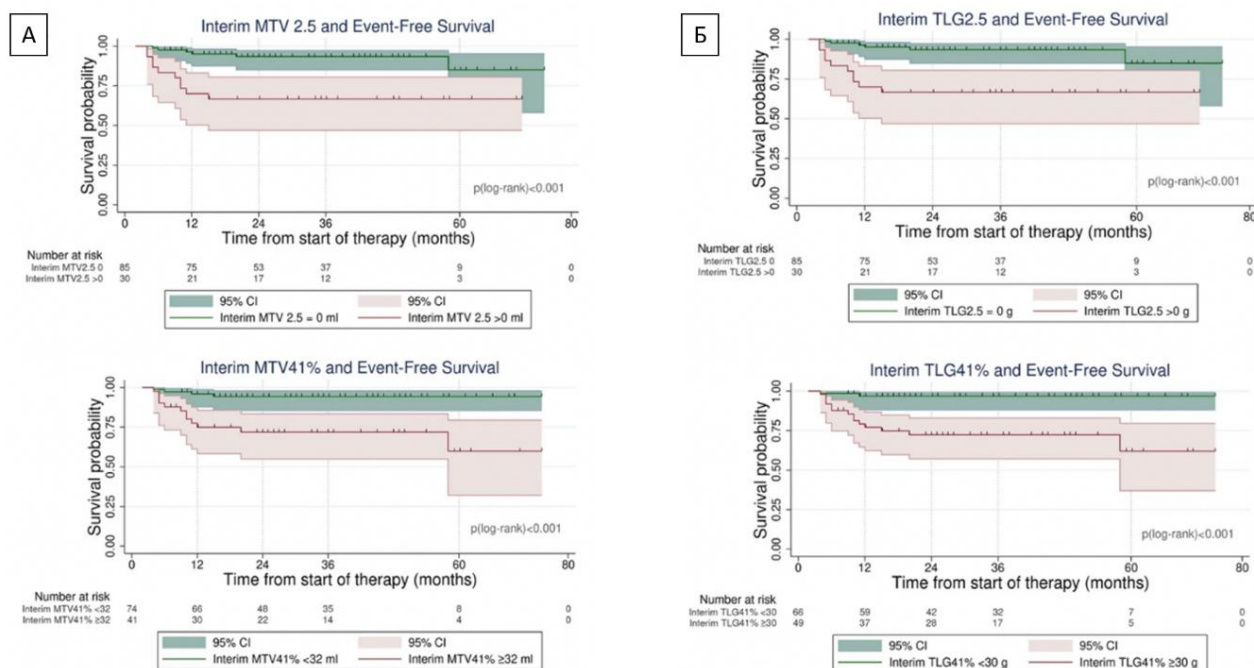


Рисунок 14 – Кривые Каплана-Майера для бессобытийной выживаемости пациентов с ЛХ в когортах пациентов с низкими/высокими значениями (А) MTV и (Б) TLG при промежуточном исследовании

В рамках одномерного анализа высокие значения показателей MTV 2,5, MTV 41%, TLG 2,5 и TLG 41% как при инициальном, так и промежуточном исследованиях, а также высокие значения SUV_{max} промежуточного исследования были связаны с более низкой БСВ и могут служить предикторами ответа на лечение [141].

При этом только промежуточный SUV_{max} был связан с БСВ, тогда как исходный SUV_{max} прогностической значимости не продемонстрировал — вероятно, из-за динамического характера опухолевого метаболизма и ответа на лечение, более адекватно фиксируемых именно на промежуточном этапе. Следовательно, исходная метаболическая активность указывает на наличие опухоли, но не прогнозирует чувствительность к терапии (Рисунок 15).

Исходные и промежуточные значения MTV 2,5, MTV 41%, TLG 2,5 и TLG 41%, а также промежуточный SUV_{max} , были связаны с оценками раннего ответа по шкале Deauville (Рисунок 16).

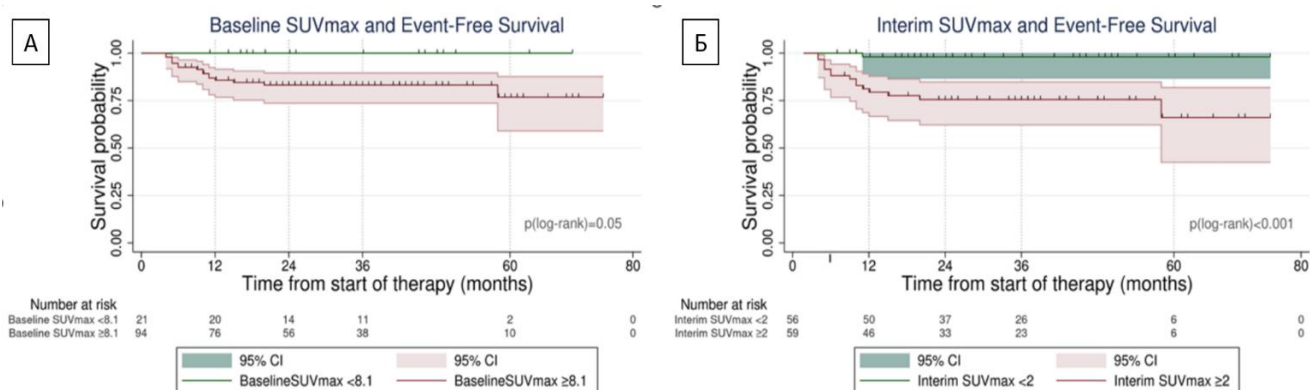


Рисунок 15 – Кривые Каплана-Майера для бессобытийной выживаемости пациентов с ЛХ в когортах пациентов с низкими/высокими значениями SUV_{max} при инициальном (А) и промежуточном (Б) исследованиях

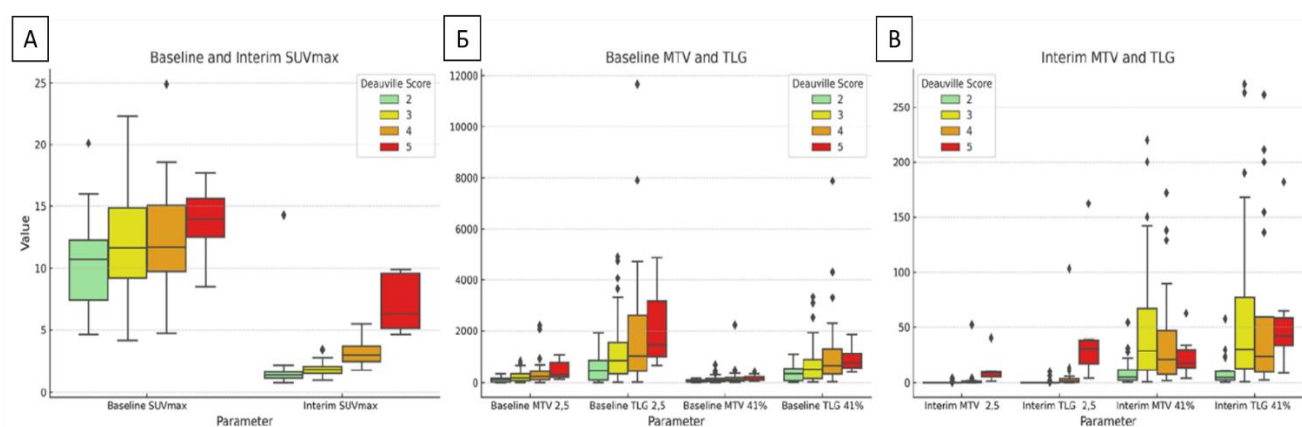


Рисунок 16 – Диаграммы размаха (boxplots) для исходных и промежуточных значений SUV_{max} (А), исходных MTV и TLG (Б) и промежуточных MTV и TLG (В) представлены в зависимости от оценки раннего ответа по шкале Deauville

После дополнительного многофакторного регрессионного анализа Кокса данные промежуточного исследования были определены как независимые факторы риска БСВ у пациентов с ЛХ.

Значения MTV 2,5 > 0 мл (ОР: 3,89; 95% CI 1,40-10,83; $p = 0,009$) и TLG 41% ≥ 30 г (ОР: 7,98; 95% ДИ 1,78-35,62; $p = 0,006$) при оценке раннего ответа достоверно были связаны с худшим исходом (Таблица 8) [141].

Таблица 8 – Одномерный и многофакторный регрессионный анализ Кокса в оценке бессобытийной выживаемости пациентов с низкими/высокими значениями MTV и TLG

Параметры	Одномерный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value
Исходные значения SUV _{max} ≥ 8.1	28.07	0.13–5962	0.223			0.309
Исходные значения MTV 2.5, ml ≥ 160	6.48	1.47–28.56	0.014			0.705
Исходные значения MTV 41%, ml ≥ 143	4.13	1.50–11.39	0.006			0.419
Исходные значения TLG 2.5, g ≥ 1360	3.15	1.17–8.48	0.023			0.978
Исходные значения TLG 41%, g ≥ 750	4.28	1.48–12.33	0.007			0.574
Промежуточные значения SUV _{max} ≥ 2	15.11	2.00–114.44	0.009			0.130
Промежуточные значения MTV 2.5, ml > 0	5.25	1.91–14.44	0.001	3.89	1.40–10.83	0.009
Промежуточные значения MTV 41%, ml ≥ 32	5.79	1.86–17.98	0.002			0.195
Промежуточные значения TLG 2.5, g > 0	5.25	1.91–14.44	0.001			0.999
Промежуточные значения TLG 41%, g ≥ 30	9.95	2.26–43.84	0.002	7.98	1.78–35.62	0.006
Deauville score (Визуальное)	2.63	1.47–4.68	0.001			0.517

3.4. Результаты оценки прогностической ценности метаболических параметров диссеминации опухоли инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с ¹⁸F-дезоксиглюкозой у детей с лимфомой Ходжкина

Параметры $D_{\max}$ и $SD_{\max}$ было возможно оценить у 104 пациентов (исключены пациенты с единственным очагом или конгломератом), в то время как показатели $D_{\max\text{Vox}}$ и $SD_{\max\text{Vox}}$ были оценены у всех 115 пациентов (Таблица 9). Все показатели $D_{\max}$, $SD_{\max}$ и $SD_{\max\text{Vox}}$ были статистически значимо связаны со стадией (все $p < 0,001$) и коррелировали с инициальным уровнем СОЭ (коэф. корреляции r от 0,29 до 0,35, p от 0,006 до $<0,001$). Не было обнаружено статистически значимой связи $D_{\max}$, $SD_{\max}$ и $SD_{\max\text{Vox}}$ с полом, гистологическим подтипом ЛХ, ответом на ПХТ и оценкой по шкале Deauville и наличием объемной опухолевой массы (все $p > 0,05$).

Таблица 9 – Результаты оценки метаболических параметров диссеминации

Параметр	Значение
$SUV_{\max}$ (N, медиана (IQR), мин-макс)	N = 115, 11,6 (9,1-14,9), от 4,2 до 24,9
$D_{\max}$ LifeX (см)	N = 104, 25,0 (12,6-35,4), от 3 до 94
$D_{\max\text{Vox}}$ LifeX (см)	N = 115, 26,3 (16,1-36,5), от 2,3 до 97
$D_{\max}$ Manual (см)	N = 104, 24,6 (11,7-34,7), от 2,7 до 93,4
$D_{\max\text{Vox}}$ Manual (см)	N = 115, 26,3 (15,0-36,5), от 1,9 до 96,7
$SD_{\max}$ [Mosteller] LifeX (см/м2)	N = 104, 18,0 (8,2-25,5), от 1,5 до 82,5
$SD_{\max\text{Vox}}$ [Mosteller] LifeX (см/м2)	N = 115, 18,7 (11-27,5), от 1,9 до 86,2
$SD_{\max}$ [Mosteller] Manual (см/м2)	N = 104, 18,0 (7,6-25,6), от 1,4 до 82,6
$SD_{\max\text{Vox}}$ [Mosteller] Manual (см/м2)	N = 115, 18,9 (10,7-28,5), от 1,6 до 85,5
$SD_{\max}$ [на рост] LifeX	N = 104, 0,16 (0,08-0,23), от 0,02 до 0,55
$SD_{\max\text{Vox}}$ [на рост] LifeX	N = 115, 0,17 (0,1-0,24), от 0,02 до 0,6
$SD_{\max}$ [на рост] Manual	N = 104, 0,16 (0,07-0,22), от 0,01 до 0,55
$SD_{\max\text{Vox}}$ [на рост] Manual	N = 115, 0,17 (0,1-0,24), от 0,01 до 0,59

Не было показано статистически значимой связи с БСВ параметров $SD_{\max}$, для нормализации которых использовалась оценка ППТ. В то же время, показатели $SD_{\max Vox}$, нормированные на рост пациентов, были статистически значимо связаны с БСВ ($p = 0,03$) (Рисунок 17).

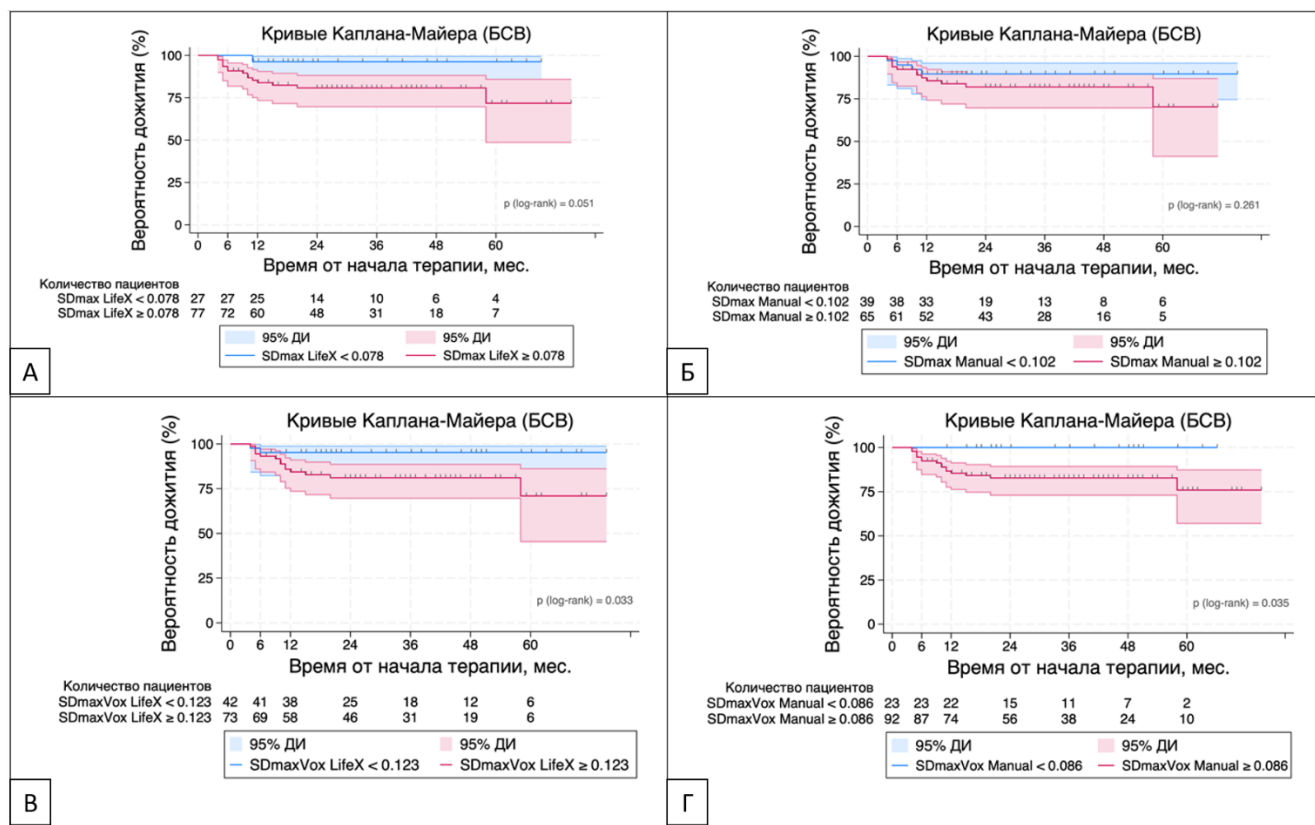


Рисунок 17 – Кривые бессобытийной выживаемости Каплана-Майера.

А, В – нормализованные на рост показатели $D_{\max}$ и $D_{\max Vox}$, оцененные в программе LifeX;

Б, Г – аналогичные показатели, оцененные без использования специализированного программного обеспечения

Оптимальная точка отсечения, определенная в ROC-анализе для $SD_{\max Vox LifeX}$ составила 0,123 (чувствительность: 87,5% [95% ДИ 61,7-98,5], специфичность: 40,4% [95% ДИ 30,7-50,7]), а для показателя $SD_{\max Vox Manual}$ – 0,086 (чувствительность: 100,0% [95% ДИ 79,4-100], специфичность: 23,2% [95% ДИ 15,3-32,8]). Для обоих параметров прогностическая ценность отрицательного результата составила более 95% ($SD_{\max Vox LifeX}$: 95,2% [95% ДИ 84,3-98,7], $SD_{\max Vox Manual}$: 100,0% [95% ДИ 85,2-100,0]), что позволяет использовать $SD_{\max Vox LifeX}$ и

$SD_{\max Vox Manual}$ только для выявления пациентов с ЛХ с низким риском рецидива/прогрессии [142].

В многофакторном регрессионном анализе Кокса при включении $SD_{\max Vox LifeX}$, гистологического подтипа, стадии, СОЭ и наличия объемной опухолевой массы единственным независимым предиктором БСВ являлось наличие объемной опухолевой массы (ОР 3,4, 95% ДИ 1,1-10,3, $p = 0,034$).

Все параметры $SD_{\max}$ и $SD_{\max Vox}$, нормированные на рост пациентов, статистически значимо коррелировали между собой (r более 0,97, все $p < 0,001$) (Рисунок 18). При оценке ICC показатель согласованности между четырьмя параметрами составил 0,998 (95% ДИ 0,989-0,994, $p < 0,001$), что свидетельствует об отличной согласованности всех оценок $SD_{\max}$ друг с другом и о возможности использования любой из них [142].

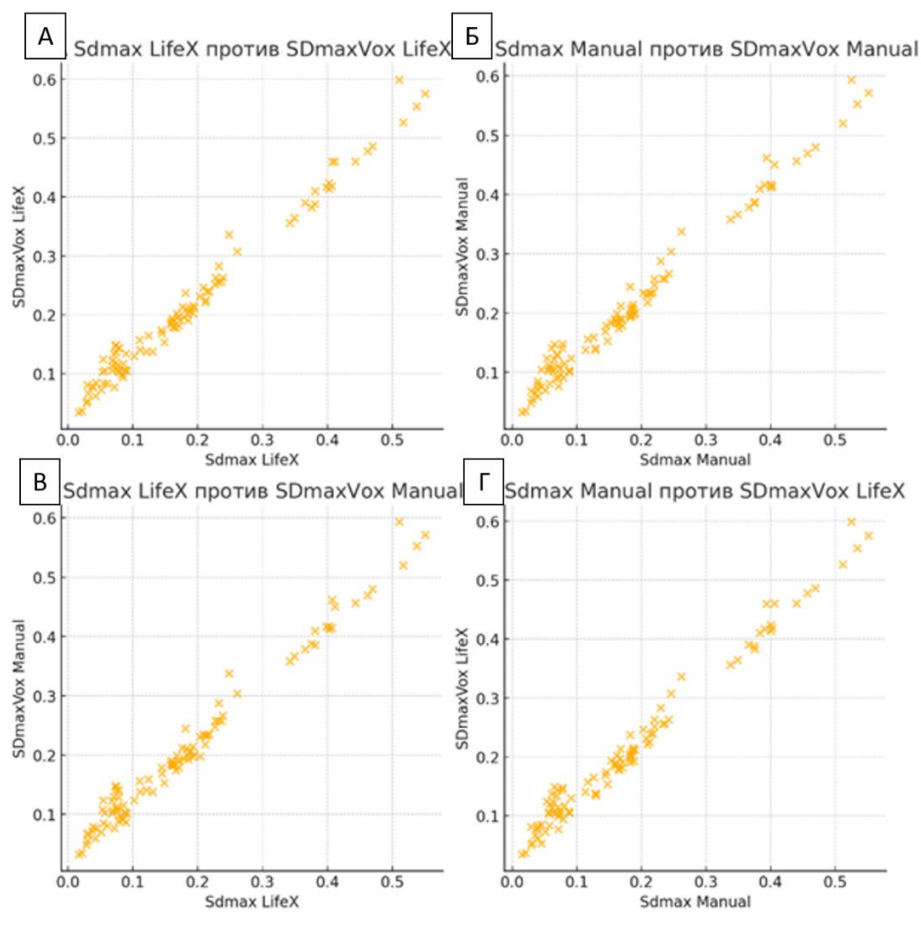


Рисунок 18 – Диаграммы “scatter-plot” – нормализованные на рост показатели $D_{\max}$ и $D_{\max Vox}$, оцененные в программе LifeX и без использования специализированного программного обеспечения

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ применяется на все этапах лечения детей с ЛХ и играет ключевую роль в выборе тактики ведения, так как обладает высокой чувствительностью и специфичностью при сравнении с традиционными методами [7].

Для пациентов с первично диагностированной лимфомой Ходжкина точная и своевременная диагностика костномозгового поражения имеет огромное значение, так как:

- 1) является важной частью стадирования в системе Ann Arbor;
- 2) наличие костномозгового поражения является неблагоприятным прогностическим фактором и влияет на выбор терапии;
- 3) достоверное выявление всех очагов поражения, включая костномозговое, позволяет в дальнейшем правильно оценить ответ на терапию.

Исторически результаты БКМ при ЛХ признавались “золотым стандартом”, что основывалось на допущении равномерной инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками. После широкого внедрения ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для первичного стадирования пациентов с ЛХ, и накопления данных о паттернах и распространенности вовлечения КМ, стало ясно, что дискретный характер поражения КМ при ЛХ является скорее правилом, чем исключением [79; 143]; для увеличения/сохранения чувствительности метода было предложено выполнять БКМ из нескольких точек, как правило в области костей таза. Тем не менее, количество материала достаточно мало и по-прежнему ограничено областью забора, в таком случае выполнение БКМ из гребней подвздошной кости, даже из нескольких точек, далеко не всегда позволяет выявить поражение что дает ложноотрицательный результат (Рисунок 19). Кроме того, процедура БКМ является инвазивной, что является принципиальным для детей и требует дополнительной седации/наркоза.

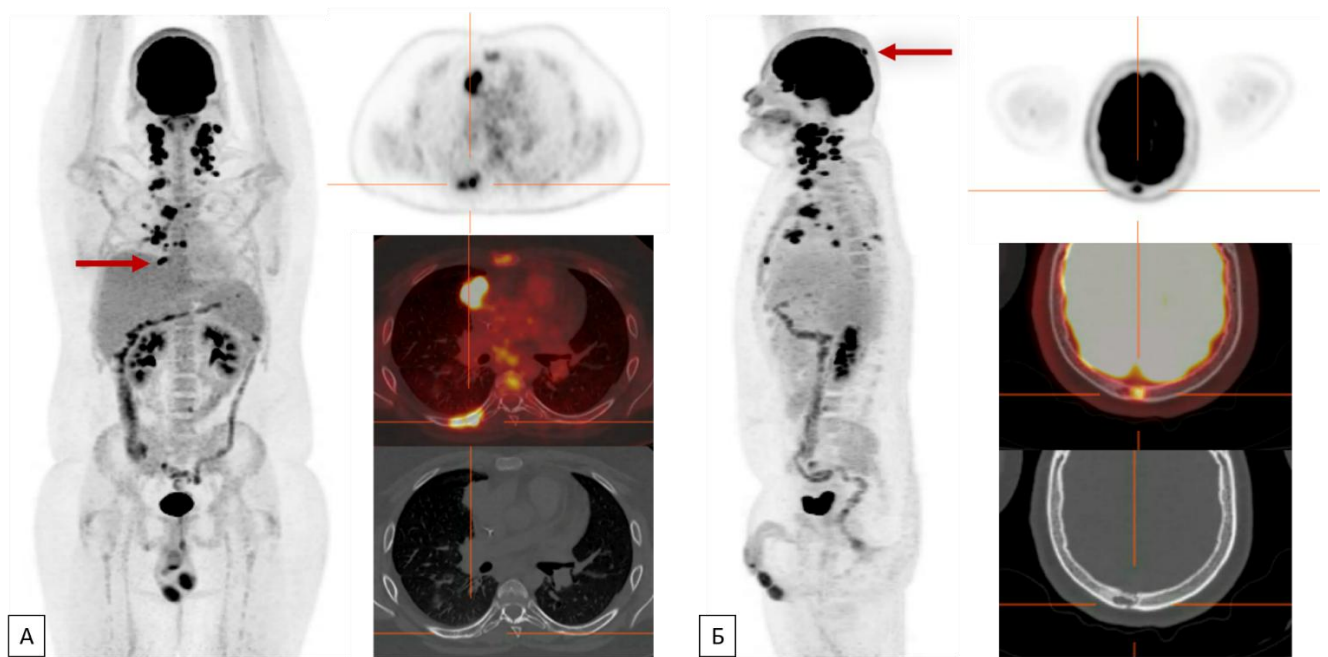


Рисунок 19 – Дискретный характер очагов патологического накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге у пациента с ЛХ: А – задний отрезок ребра, Б – свод черепа: БКМ, выполненная не из очага поражения, а из гребня подвздошных костей (стандартная область для БКМ) будет давать ложноотрицательный результат

Именно поэтому такой привлекательной и востребованной является потенциальная возможность точного и неинвазивного выявления наличия/отсутствия костномозгового поражения с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, позволяющей выполнить оценку всего скелета.

В опубликованных работах ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ демонстрирует свою диагностическую точность и преимущества перед БКМ [9; 11; 79], однако, при всех предполагаемых преимуществах метода, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке костномозгового поражения у детей с лимфомой изучена не так хорошо, как у взрослых.

В нашем исследовании чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР исследования ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ в определении костномозгового поражения при сравнении с БКМ, условно принятой за «золотой стандарт», составила 100,0%, 79,7%, 16,7% и 100%, соответственно с удовлетворительной согласованностью полученных результатов (Cohen's $k = 0,249$). Все пациенты с позитивным результатом БКМ также были позитивны и по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, у 23 пациентов дополнительно было выявлено костномозговое поражение в виде

единичных или множественных дискретных очагов при отрицательных результатах БКМ [139].

В нашем исследовании все пациенты с положительным результатом БКМ имели положительные результаты и по данным инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, что согласуется с опубликованными ранее данными [144].

Результаты нашего исследования подтвердили ранее полученные данные, и подтверждают, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ характеризуется высокой чувствительностью, специфичностью и ПЦОР, демонстрируя высокую эффективность в выявлении костномозгового поражения по сравнению с БКМ, традиционно рассматриваемой в качестве «золотого стандарта». В ситуациях, когда по данным инициальной ПЭТ/КТ определяется физиологическое распределение ^{18}F -ФДГ в костной ткани без признаков патологического накопления, проведение БКМ нецелесообразно. Более того, учитывая преобладание очагового (дискретного) характера поражения костного мозга при ЛХ, забор материала из стандартной точки (гребень подвздошной кости) вне визуализируемого очага с высокой вероятностью приводит к ложноотрицательным результатам, что дополнительно ограничивает диагностическую ценность рутинной БКМ [10; 145; 146].

Следовательно, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может безопасно заменить БКМ при рутинном стадировании педиатрических пациентов с ЛХ и должна быть методом первого выбора при стадировании, а от рутинного проведения БКМ следует отказаться.

Развитие поздних осложнений, вызванных интенсивностью терапии, при современных высоких показателях выживаемости у детей с ЛХ, диктует необходимость применения риск-адаптивной терапии на основании хорошо проверенных прогностических критериев. Одним из прогностических факторов, на основании которых возможен риск-адаптивный подход, является достижение метаболической ремиссии по результатам промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [147-150].

При анализе промежуточного ПЭТ/КТ-исследования для определения метаболической ремиссии широко используется визуальная оценка по 5-ти бальной шкале Deauville [44]. Однако, являясь визуальным, данный метод может быть подвержен расхождениям/несоответствию при оценке различными врачами радиологами. Как было показано в ранее опубликованных работах, основные источники несоответствий при оценке по шкале Deauville (DS) сводятся к следующему:

а) Несогласия, связанные с выявлением очага. Речь идёт о ситуациях, когда один из экспертов не отмечает очаг повышенного накопления РФЛП или признаёт его клинически незначимым. Согласно литературным данным и нашему опыту, случаи истинного «пропуска» очага опытным радиологом единичны; гораздо чаще очаг визуализируется, но интуитивно интерпретируется как доброкачественный и потому не отражается в заключении. Дополнительным фактором риска пропуска очагов, особенно низкой интенсивности, является выраженное физиологическое накопление ^{18}F -ФДГ в бурой жировой ткани. В таких случаях показано повторное исследование с надлежащей подготовкой. Корректная подготовка пациента, наличие для сравнения данных инициальной ПЭТ/КТ, достаточное обучение радиолога и специализация по ЛХ минимизируют расхождения этого типа. В настоящем исследовании данный вид расхождений не анализировался, поскольку все ПЭТ/КТ изначально просматривались двумя радиологами с последующим обсуждением.

б) Несогласия, связанные с интерпретацией выявленного очага. Возникают, когда оба эксперта видят один и тот же очаг, но расходятся во мнении относительно его природы (злокачественная vs воспалительная/реактивная), такой тип расхождений по данным литературы, встречается чаще [96]. В нашем материале интерпретационные расхождения отмечены у двух пациентов: один из радиологов на промежуточной ПЭТ/КТ расценил появившиеся очаги как злокачественные (DS5). После пересмотра с сопоставлением с инициальным исследованием и коллегиального обсуждения очаги квалифицированы как очаги воспалительного/реактивного характера. По появившемся новым очагам выставлен

DSX, по остаточному очагу — DS3. Такое низкое несоответствие в интерпретации выявленных очагов в нашей работе возможно объясняется тем, что врачи прошли единое обучение в отделении, имели доступ к истории болезни пациента и, что очень важно, имели возможность сравнивать изображения промежуточного и инициального ПЭТ/КТ-исследований.

в) Несоответствия, связанные с оценкой интенсивности накопления. В основе — различия визуального восприятия степени метаболической активности очага, выявленного и расцененного радиологом как патологический, что может приводить к вариабельности присвоения категорий DS при близких к пороговым значениях. В нашей работе мы оценили именно этот вариант расхождений.

Используя программное обеспечение Hybrid3D viewer HERMES Medical Solutions, Stockholm, Sweden в нашей работе мы сравнили расхождения между количественной оценкой qDS с помощью программного обеспечения и визуальной оценкой врача радиолога vDS. Все выявленные случаи расхождения в нашем исследовании были связаны с разницей в визуальном восприятии интенсивности накопления выявленного очага, их частота составила 27%, что меньше чем в ранее опубликованных работах [15; 96].

При использовании qDS было отмечено только снижение балла с 4 при vDS до 3 при оценке по qDS у 6 пациентов и с 3 при vDS до 2 при qDS у 25 пациентов, ни в одном случае врач радиолог не занижал баллы при оценке vDS.

Такое различие можно объяснить ретроспективным характером проведенного исследования: при описании промежуточной ПЭТ/КТ после 2-х блоков в каждом случае радиолог имел в наличии как данные инициального исследования, так и историю болезни пациента. Метод визуальной оценки по шкале Deauville при соблюдении вышеописанных условий является достоверным прогностическим маркером, не приводящим к необоснованной деэскалации терапии и/или отмене ЛТ.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на очень интересное наблюдение в нашем исследовании: из 66 пациентов с vDS3 у 24 (36.4%) при инициальном обследовании выявлена «bulky disease». В дальнейшем у 5 из них (20.8%) было

отмечено событие: рецидив/прогрессия, в то время как у 39 из 42 (92.8%) пациентов с vDS3 без наличия большой массы опухоли при инициальном исследовании каких-либо событий в дальнейшем выявлено не было [140].

Дети с ЛХ имеют превосходные результаты 5-летней выживаемости, однако по-прежнему встречаются случаи прогрессии/рецидива заболевания, в том числе у пациентов с метаболической ремиссией DS3 по данным ПЭТ/КТ после 2-х блоков. В связи с чем продолжается поиск дополнительных прогностических параметров, позволяющих дополнительно стратифицировать пациентов, возможно, выявить группу ультравысокого риска уже по данным инициального исследования.

По имеющимся данным волюметрические параметры ПЭТ/КТ являются очень перспективными прогностическими факторами для больных с ЛХ, они изучаются достаточно давно и преимущественно у взрослых, однако трудозатратность метода и отсутствие стандартизации мешают их внедрению в рутинную клиническую практику.

В нашем исследовании метаболические параметры с фиксированными (MTV 2,5 и TLG 2,5) и динамическими (MTV 41% и TLG 41%) методами отсечения, как при инициальном, так и промежуточном исследованиях, а также высокие значения SUV_{max} промежуточного исследования были связаны с более низкой БСВ и могут служить предикторами ответа на лечение.

Полученные результаты в целом согласуются с предшествующими работами по оценке метаболических параметров у детей с ЛХ [20; 132; 133; 151]. При этом на 2023 год, наша работа являлась одной из крупнейших по числу педиатрических пациентов с ЛХ и первой, в которой была проанализирована связь метаболических параметров ПЭТ/КТ при раннем ответе с БСВ и ответом на лечение. При многофакторном анализе MTV и TLG параметры именно промежуточного исследования выступили независимыми факторами риска БСВ, что подчёркивает целесообразность включения количественных ПЭТ-метрик при оценке раннего ответа в риск-адаптированные стратегии терапии у детей с ЛХ [141].

Как уже упоминалось ранее, отдельным неблагоприятным прогностическим фактором по результатам нашего исследования являлся «bulky disease», который

определялся у 9 из 16 (56%) пациентов с последующим рецидивом, в том числе у 5 из 8 (63%) пациентов с метаболической ремиссией, оцененных как DS3 при ПЭТ/КТ оценке раннего ответа после 2-х блоков. Одним из важных моментов, на который следует обратить внимание в подгруппе пациентов с DS3 и рецидивом это то, что у 7 из 8 детей (88%) были отмечены высокие значения MTV 2,5 > 160мл, что может стать важным прогностическим фактором при ведении таких пациентов (Рисунок 20).

Baseline MTV 2,5	Baseline TLG 2,5	Baseline MTV 41%	Baseline TLG 41%	Bulky disease
97,5	393	5,6	199,1	0
160,5	587,7	83,8	366,4	1
164	537	37,8	132,9	0
222	945	464,7	1379	1
249	893	345,8	1036,7	0
332,7	1362,1	149,3	756,6	1
439	1756	153	803,9	1
674	3281	270	1761	1

Рисунок 20 – Метаболические параметры инициального и промежуточного ПЭТ/КТ исследований у пациентов с DS3 и рецидивом, желтым цветом отмечены случаи «bulky disease», при этом для 7 из 8 пациентов инициальный MTV 2,5 превышал 160мл (левый столбец)

Применение $D_{\max}$ в качестве нового биомаркера демонстрирует свою перспективность, но прежде, чем его можно будет использовать в повседневной клинической практике, особенно в педиатрии, требуется дальнейшее его изучение, в том числе использование единой методики оценки. Единое согласованное использование методики оценки параметра должно стать первым шагом, позволяющим более точно сравнивать и воспроизводить результаты различных исследований, а также создавать и валидировать прогностические модели с хорошей точностью. Например, не ясно, влияет ли на значения $D_{\max}$ рост и/или телосложение пациента. Дать окончательный ответ на этот вопрос пока невозможно. Только в некоторых из опубликованных работ была выполнена нормализация $D_{\max}$ на площадь поверхности тела (ППТ) [135; 152; 153], но на

момент проведения нашего исследования мы не нашли ни одной публикации, где бы использовали нормализацию данного параметра на ППТ или рост у детей. В нашей работе была выполнена нормализация полученных значений $D_{\max}$ у детей с ЛХ как на ППТ, так и на рост. Не было получено статистически значимой связи с БСВ параметров $SD_{\max}$, для нормализации которых использовалась оценка ППТ, в отличие от результатов, полученных у взрослых пациентов [135; 152; 153], но показатели $SD_{\max Vox}$, нормированные на рост пациентов, были статистически значимо связаны с БСВ [142]. В некоторых публикациях $D_{\max}$ был не единственным биомаркером, играющим прогностическую роль у пациентов с лимфомой, а сочетался с другими метаболическими параметрами, например MTV, который часто был значимо взаимосвязан с выживаемостью [135; 153]. Поэтому $D_{\max}$ и MTV, как возможно и другие метаболические параметры ПЭТ, могут дополнять друг друга в прогнозировании исхода заболевания. При сравнении с ранее полученными данными по оценке прогностической ценности метаболических параметров при инициальной ПЭТ/КТ исследовании у детей с ЛХ только $SD_{\max Vox}$ имел связь с БСВ, а независимую связь с БСВ по результатам регрессионного анализа Кокса имело только наличие объемной опухолевой массы [142].

Открытым вопросом остается определение порогового значения $D_{\max}$ для прогнозирования выживаемости и лучшей стратификации пациентов. В нашем исследовании мы изучали несколько показателей $D_{\max}$, оцененных как с использованием программного обеспечения LIFEx v7.6.0a, так и ручным методом с нормализацией на ППТ и рост, и определяли пороговые значения. Только $SD_{\max Vox}$ LIFEx и $SD_{\max Vox}$ Manual с нормализацией на рост пациента продемонстрировали взаимосвязь с БСВ, а их пороговые значения составили 0,123 и 0,086, соответственно [142]. В публикациях приводится множество различных пороговых значений, связанных с популяционной выборкой, включая вариант лимфомы и метод измерения $D_{\max}$ с нормализацией и без нормализации на ППТ. Для получения единых/согласованных пороговых значений с возможностью их широкого использования в клинической практике требуется единый подход к методике оценки данного биомаркера, особенно в педиатрической практике.

Одним из недостатков использования $D_{\max}$ может считаться невозможность определения данного параметра у пациентов с единственным очагом поражения. Так, Durmo et al. в своей работе исключили 14 % исходной популяции пациентов по причине наличия единственного очага поражения [136]. Однако у таких пациентов достаточно легко можно определить значения других метаболических параметров таких как MTV, TLG и другие. Второй вариант, у пациентов с одиночным очагом поражения, можно выполнить оценку самого большого диаметра очага поражения с последующей нормализацией на ППТ ($SD_{\max Vox}$) [152]. В нашей работе у всех 115 пациентов, из-которых 11 с единичным очагом поражения, была выполнена оценка $SD_{\max Vox LifeX}$ и $SD_{\max Vox Manual}$ и было показано, что полученные значения, нормализованные на рост пациента, коррелируют с показателями БСВ.

В выполненном нами ретроспективном исследовании впервые были совместно изучены четыре параметра ($SD_{\max LifeX}$, $SD_{\max Vox LifeX}$, $SD_{\max Manual}$ и $SD_{\max Vox Manual}$) оценки распространенности опухолевых очагов, нормализованных на площадь поверхности тела (ППТ) и/или рост и определена их прогностическая значимость у детей с ЛХ. Было показано, что все показатели $SD_{\max Vox}$, нормированные на рост пациентов, были статистически значимо связаны с БСВ. Очень важным результатом, полученным в нашей работе, можно считать тот факт, что при оценке ICC показатель согласованности между четырьмя параметрами составил 0,998 (95% ДИ 0,989-0,994, $p < 0,001$), что свидетельствует об отличной согласованности всех оценок $SD_{\max}$ друг с другом и о возможности использования любой из них. Полученный результат с высокой долей вероятности позволяет сделать вывод, что для оценки параметров $D_{\max}$ и $D_{\max Vox}$ можно обойтись без специализированного программного обеспечения [142]. Безусловно, использование ручного метода оценки $D_{\max}$ будет способствовать более активному изучению данного ПЭТ-биомаркера, но несколько затруднит определение точных пороговых значений из-за визуального выбора изоцентра очага поражения. Полученные нами данные потребуют дальнейшего изучения и оценки на большей выборке пациентов, но предварительные результаты обнадеживают.

Следует отметить несколько ограничений нашей работы. Во-первых, одноцентровый дизайн может ограничивать обобщаемость результатов. Несмотря на предпринятые меры по снижению ошибок выборки — включение всех пациентов, прошедших у нас ПЭТ с июня 2016 г., и «ослепленную» оценку изображений относительно исходов, исключение пациентов без промежуточной ПЭТ/КТ потенциально способно повлиять на применимость выводов в реальной клинической практике. Во-вторых, ретроспективный характер работы не устраняет риск ошибок выборки. В-третьих, относительно малое число событий могло снизить статистическую мощность для выявления ассоциаций; по этой же причине не проводилась оценка общей выживаемости. Кроме того, значительные различия в антропометрических характеристиках пациентов могли повлиять на интерпретацию нормализованных показателей, что могло являться причиной отсутствия связи между SD_{max} (нормализованным на ППТ) и БСВ (в отличие от результатов исследований на взрослых пациентах). Наконец, хотя использовались два лечебных протокола (EuroNet-PHL-C1 и DAL/GPON-HD) и различий по БСВ выявлено не было, само наличие альтернативных схем лечения вносит методологическую гетерогенность. Несмотря на это, полученные результаты не противоречат недавно опубликованным работам, выполненным для данных параметров с аналогичными точками отсечения [133], к сожалению, отсутствие стандартизации между томографами не позволяет провести достоверное сравнение между полученными количественными значениями.

Однако мы придерживались строгой методологии, чтобы гарантировать прозрачность и воспроизводимость результатов; кроме того, основные выводы, представленные в нашей работе, могут быть очень полезны для предложения дальнейших исследований у детей с лимфомами. При дальнейшей гармонизации между ПЭТ/КТ томографами и протоколами различных учреждений, внедрении более совершенных и менее трудозатратных методов автоматической сегментации рутинное использование метаболических параметров как достоверных прогностических маркеров выглядит возможным [109; 154].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный на основании результатов настоящего исследования протокол оптимизации диагностического алгоритма у детей с ЛХ направлен на риск-адаптивное повышение точности стадирования, снижение числа инвазивных диагностических вмешательств, уменьшение вариабельности интерпретации промежуточной ПЭТ/КТ и улучшение стратификации по группам риска за счет комплексного учета визуальных и количественных параметров ПЭТ/КТ.

В основу предлагаемого алгоритма положены результаты анализа 118 инициальных ПЭТ/КТ у 118 пациентов для оценки костномозгового поражения и анализа 230 ПЭТ/КТ-исследований у 115 пациентов для сопоставления результатов визуальной и количественной оценки по шкале Deauville, а также для изучения прогностической роли метаболических параметров.

Всем детям с впервые установленной ЛХ на этапе первичной диагностики должна выполняться инициальная ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Данное исследование следует рассматривать как обязательный элемент современного стадирования, поскольку оно позволяет достоверно оценить распространенность опухолевого процесса, выявить экстранодальные очаги, уточнить наличие bulky disease и определить исходные количественные метаболические параметры, которые могут быть использованы для последующей стратификации по группам риска. Наличие инициального исследования также необходимо для последующей достоверной интерпретации промежуточного ответа на терапию.

С учетом полученных данных целесообразность продолжения рутинного выполнения БКМ у детей с ЛХ в рамках первичного стадирования требует дополнительного обсуждения с клиницистами. В настоящем исследовании ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ продемонстрировала чувствительность 100%, специфичность 79,7% и прогностическую ценность отрицательного результата 100% в выявлении костномозгового поражения. При этом все пациенты с положительным результатом биопсии костного мозга имели также положительные результаты ПЭТ/КТ, а у значительной части больных ПЭТ/КТ дополнительно выявляло

дискретные очаги поражения при отрицательных результат БКМ [139]. Соответственно, на этапе стадирования диагностическая тактика должна быть следующей: при отсутствии признаков костномозгового поражения по данным инициальной ПЭТ/КТ выполнение биопсии костного мозга не показано; при наличии бесспорных очагов патологической метаболической активности в костном мозге выполнение БКМ также не требуется; инвазивная верификация может рассматриваться междисциплинарно только в случаях сомнительного характера костномозгового накопления (Рисунок 21).

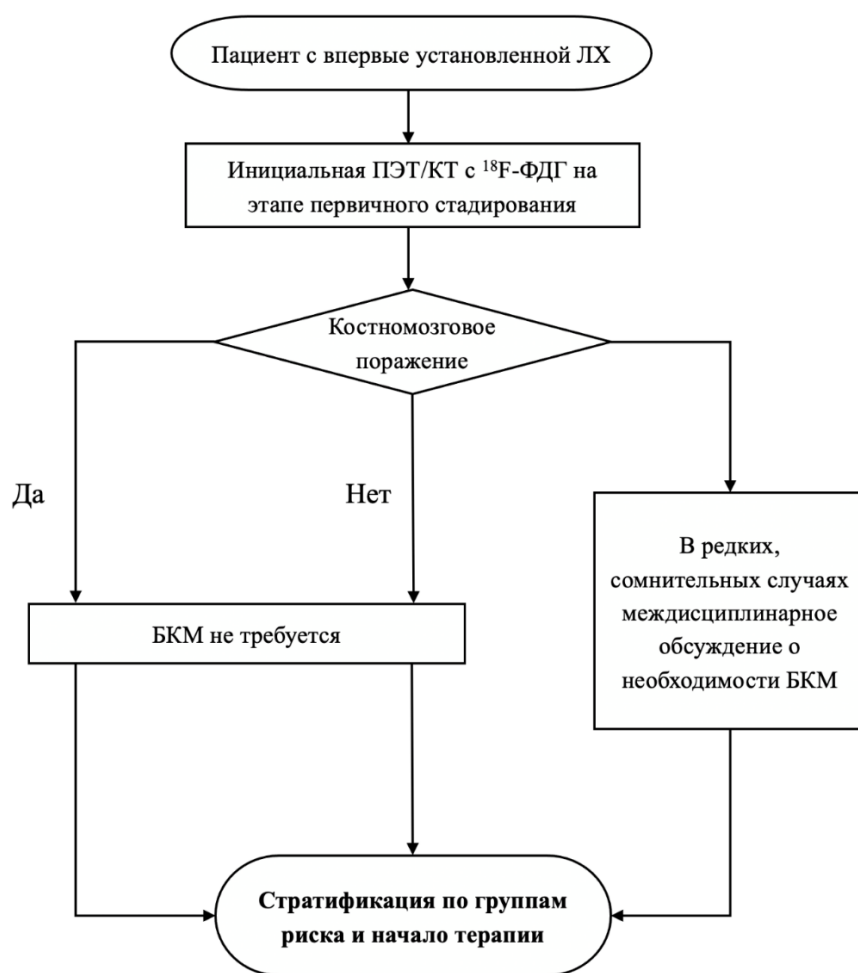


Рисунок 21 – Диагностический алгоритм использования ПЭТ/КТ для выявления инициального поражения костного мозга у пациентов с ЛХ

После двух блоков химиотерапии всем пациентам должно выполняться промежуточное ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Основным методом интерпретации раннего

ответа остается визуальная оценка по 5-балльной шкале Deauville. Однако данная оценка не должна осуществляться изолированно. Возможность сопоставления с данными инициального ПЭТ/КТ и анамнезом пациента является обязательным условием достоверной интерпретации промежуточного исследования. Именно такой подход, по данным настоящей работы, позволяет снизить число ошибочных трактовок.

При этом в нашей работе частота несоответствий между визуальной и количественной оценками по шкале Deauville в исследовании составила 27%, причем во всех случаях отмечалось завышение визуального балла. Это означает, что основной риск визуальной интерпретации в нашем случае был связан не с недооценкой, а с гипердиагностикой остаточной метаболической активности, поэтому, несмотря на расхождения ни в одном случае не произошло необоснованной дэскалации терапии [140].

Однако с учетом возможных отдаленных последствий лечения, в пограничных случаях необходимо стремиться не к автоматической эскалации, а к уточняющей повторной экспертной оценке, в том числе с использованием специального программного обеспечения qPET. При этом количественная оценка qPET не должна использоваться как обязательный рутинный инструмент для всех пациентов и ее применение следует рассматривать не как замену стандартной визуальной шкалы, а как метод разрешения пограничных случаев, комплементарный экспертной оценке, после этого должно проводиться междисциплинарное обсуждение [140].

При наличии инициального ПЭТ/КТ и анамнеза пациента такой подход позволяет избирательно применять метод qPET, например, когда визуальная интерпретация не позволяет уверенно разграничить DS3 и DS4, а итоговая трактовка может повлиять тактику клинициста (Рисунок 22).

Оптимизированный алгоритм не должен ограничиваться бинарным разделением пациентов по одному лишь промежуточному баллу DS. Полученные нами результаты показали, что высокие значения MTV и TLG как при

инициальной, так и при промежуточной ПЭТ/КТ статистически значимо связаны с БСВ и выступают независимыми факторами риска неблагоприятного исхода [141].

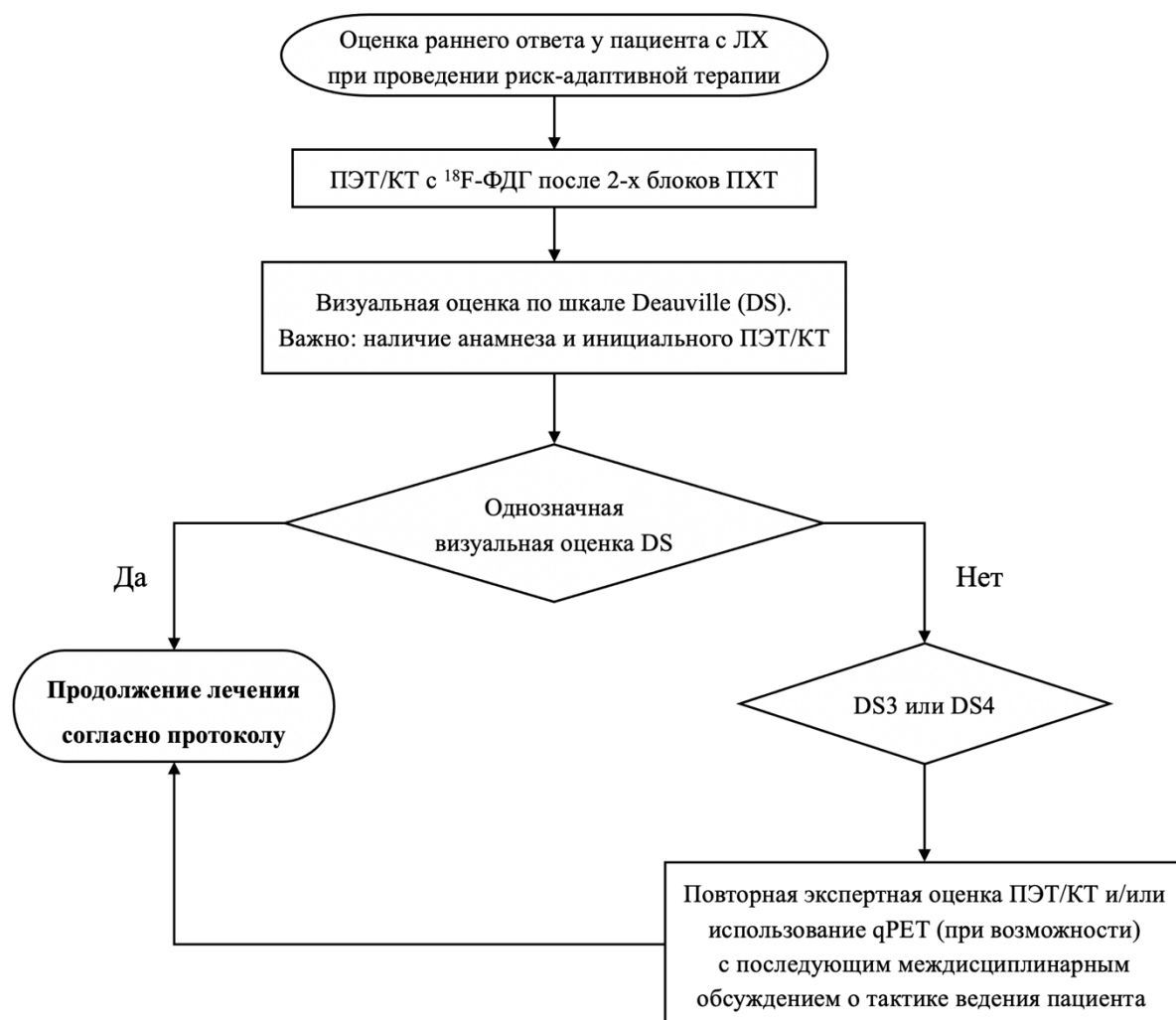


Рисунок 22 – Диагностический алгоритм использования методики qPET для интерпретации шкалы Deauville при оценке ПЭТ/КТ ответа у пациентов с ЛХ

Следовательно, при оценке раннего ответа визуальная шкала может интерпретироваться совместно с количественными метаболическими показателями. При этом отдельного внимания требуют пациенты с оценкой DS3. Несмотря на формально благоприятную трактовку такого результата как метаболической ремиссии, в работе было показано, что часть пациентов дальнейшем имеет события рецидива или прогрессии. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с риском неблагоприятного исхода, являются bulky

disease и высокие количественные показатели метаболической опухолевой нагрузки, комплиментарным и также имеющим прогностическую ценность является показатель распространенности опухоли SD_{maxVox} , нормированный на рост пациентов [140; 142]. Комплексная оценка данных количественных параметров ПЭТ/КТ может помочь клиницистам в проведении риск-адаптивной терапии, особенно у пациентов из высокой группы риска с DS3 (Рисунок 23).

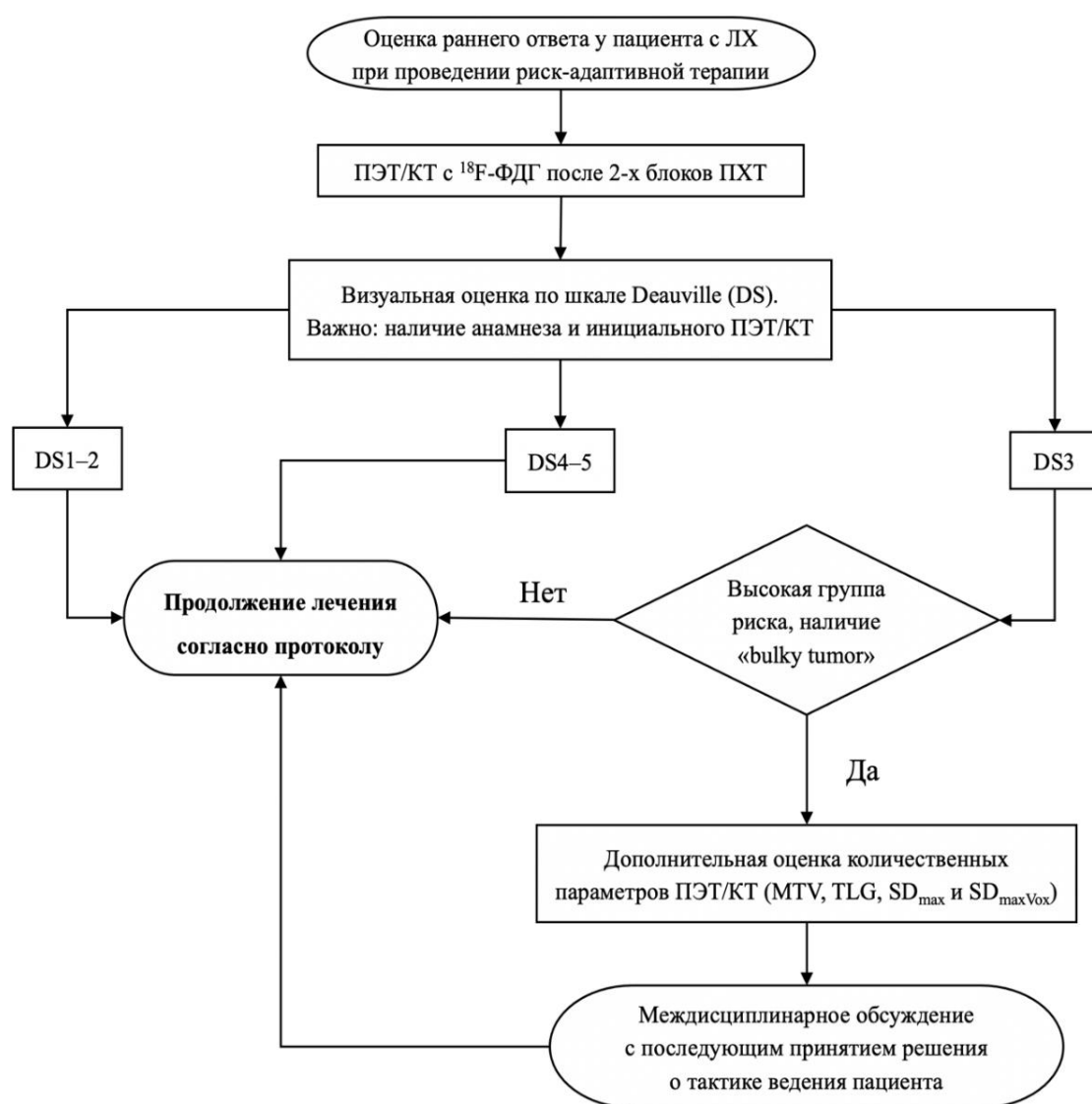


Рисунок 23 – Диагностический алгоритм использования количественных параметров ПЭТ/КТ для более точной оценки рисков пациентов с ЛХ, особенно DS=3, при оценке раннего ответа

Важной для практического применения является продемонстрированная в работе отличная согласованность между метаболическими параметрами диссеминации, полученными при ручной и автоматической сегментации, что дает возможность рутинного использования данной методики.

Таким образом, оптимизация диагностического алгоритма у детей с ЛХ должна основываться не на увеличении числа исследований (в т.ч. инвазивных и/или требующих анестезиологического пособия), а на получении дополнительной информации из уже выполняемых ПЭТ/КТ, дальнейшей интеграции этих данных с клиническими протоколами лечения пациентов для более точной стратификации по группам риска и проведения риск-адаптивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может стать альтернативой биопсии костного мозга, т.к. является неинвазивным методом исследования и обладает высокой чувствительностью и специфичностью (100% и 79,7%) в определении костномозгового поражения у детей с лимфомой Ходжкина, прогностическая ценность отрицательного в нашем исследовании результата составила 100%.

2. Частота несоответствий между визуальной и количественной оценками по шкале Deauville составила 27% и была связана с визуальным восприятием интенсивности накопления в патологических очагах, следует отметить, что во всех случаях радиолог завышал оценку.

3. Наличие результатов инициальной ПЭТ/КТ, доступа к важной информации из истории болезни пациента и обучение радиолога интерпретации промежуточной ПЭТ/КТ у детей с лимфомой Ходжкина позволяет провести достоверную визуальную оценку и уменьшить количество ошибочных интерпретаций.

4. Bulky disease является независимым фактором риска рецидива и прогрессирования при лимфоме Ходжкина (ОР 3,12; 95% ДИ 1,01–9,64; $p=0,048$), инициально определялся у 9 из 16 (56%) пациентов с последующим рецидивом; также определялся у 5 из 8 (63%) пациентов с рецидивом в группе имевшей хороший ответ – DS3 на промежуточной ПЭТ/КТ.

5. Высокие значения MTV и TLG, полученные после обработки данных инициальной и промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, являются достоверными прогностическими факторами как ответа на лечение, так и бессобытийной выживаемостью.

6. Показатели $\text{SD}_{\text{maxVox}}$, нормированные на рост пациентов, были статистически значимо связаны с БСВ, а прогностическая ценность отрицательного результата составила более 95%, что позволяет использовать данный параметр для выявления пациентов с низким риском рецидива/прогрессии при лимфоме Ходжкина.

7. Отличная согласованность ($ICC = 0,998$, 95% ДИ 0,989-0,994, $p < 0,001$) между метаболическими параметрами диссеминации, полученными методами ручной и автоматической сегментации, позволяет использовать любую из методик.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных в работе результатов рекомендуется:

1. Всем детям с впервые выявленной лимфомой Ходжкина выполнять инициальную ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на этапе стадирования. Биопсию костного мозга не следует выполнять детям с лимфомой Ходжкина, если по результатам инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ отсутствуют признаки костномозгового поражения или выявлены бесспорные очаги патологической метаболической активности в костном мозге.

2. Для сведения к минимуму расхождений при интерпретации и достоверной оценки инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, радиолог должен всегда иметь доступ к истории болезни и анамнезу пациента, а при оценке результатов промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (после 2-х блоков химиотерапии) еще и доступные для сравнения изображения инициальной ПЭТ/КТ. При соблюдении данных условий, оценка раннего ответа на терапию не вызывает затруднений, а в тех редких случаях, когда визуальная оценка по шкале Deauville не позволяет дифференцировать DS3 от DS4, и решается вопрос о выполнении лучевой терапии, возможно использование дополнительного программного обеспечения qPET.

3. Следует отказаться от упрощенной формальной трактовки раннего метаболического ответа DS3: при наличии дополнительных неблагоприятных прогностических факторов, в том числе bulky disease и высоких значений MTV, TLG и $D_{\max}$, перед деэскалацией терапии необходима комплексная оценка прогностических рисков клиницистами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

^{18}F -ФДГ – дезоксиглюкоза, меченная изотопом фтора 18

БКМ – биопсия костного мозга

БРВ – безрецидивная выживаемость (RFS, relapse-free survival)

БСВ – бессобытийная выживаемость (EFS, event-free survival)

ВБП – выживаемость без прогрессирования (PFS, progression-free survival)

ДИ – доверительный интервал

КМ – костный мозг

ЛТ – лучевая терапия.

ЛХ – лимфома Ходжкина

ОВ — общая выживаемость (OS, overall survival)

ОР – отношение рисков

ППТ – площадь поверхности тела

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

CR - полная ремиссия

DS – шкала Deauville

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) - пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного

EuroNet-PHL-C1/2 – международное межгрупповое исследование классической лимфомы Ходжкина у детей и подростков

IPS - международная прогностическая шкала, широко используемый индекс стратификации риска развития рецидива при ЛХ

ICC – коэффициент внутриклассовой корреляции

IQR – межквартильный интервал

MTV – метаболический объем опухоли

PACS – системы передачи и архивации DICOM-изображений

qDS – количественная оценка по шкале Deauville

ROI — область интереса

SUV_{max} – стандартизированная максимальная величина поглощения ФДГ

TLG – общая гликолитическая активность опухоли

vDS – визуальная оценка по шкале Deauville

VOI – объем интереса

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hodgkin Lymphoma / N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho [et al.] // SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014 / Bethesda, MD : National Cancer Institute, 2017.
2. Classic Hodgkin lymphoma. / J. Kahn, B. Dabaja, S. Wu [et al.] // Hematological oncology. – 2024. – Vol. 42. – № 6. – P. e3239. DOI: 10.1002/hon.3239.
3. Belsky, J.A. Diagnosis and management of Hodgkin lymphoma in children, adolescents, and young adults / J.A. Belsky, J. Hochberg, L. Giulino-Roth // Best Practice & Research Clinical Haematology. – 2023. – Vol. 36. – № 1. – P. 101445. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101445.
4. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / S.M. Castellino, A.M. Geiger, A.C. Mertens [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117. – № 6. – P. 1806-1816. DOI: 10.1182/blood-2010-04-278796.
5. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma / M. Schaapveld, B.M.P. Aleman, A.M. van Eggermond [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373. – № 26. – P. 2499-2511. DOI: 10.1056/NEJMoa1505949.
6. The role of PET/CT in the modern treatment of Hodgkin lymphoma / J.M. Zaucha, S. Chauvie, R. Zaucha [et al.] // Cancer Treatment Reviews. – 2019. – Vol. 77. – P. 44-56. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.06.002.
7. Cheson, B.D. Role of functional imaging in the management of lymphoma. / B.D. Cheson // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29. – № 14. – P. 1844-1854. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5225.
8. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT / N.G. Schaefer, K. Strobel, C. Taverna [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2007. – Vol. 34. – № 1. – P. 60-67. DOI: 10.1007/s00259-006-0238-8.

9. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. / T.-H. Chen-Liang, T. Martin-Santos, A. Jerez [et al.] // American journal of hematology. – 2015. – Vol. 90. – № 8. – P. 686-90. DOI: 10.1002/ajh.24044.
10. [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement in Children and Adolescents With Hodgkin's Lymphoma / S. Purz, C. Mauz-Körholz, D. Körholz [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29. – № 26. – P. 3523-3528. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.4996.
11. Bone Marrow Evaluation in Initial Staging of Lymphoma / M. Cortés-Romera, A. Sabaté-Llobera, S. Mercadal-Vilchez [et al.] // Clinical Nuclear Medicine. – 2014. – Vol. 39. – № 1. – P. e46-e52. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31828e9504.
12. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis / H.J.A. Adams, T.C. Kwee, B. de Keizer [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2014. – Vol. 41. – № 3. – P. 565-574. DOI: 10.1007/s00259-013-2623-4.
13. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / D.A. Eichenauer, B.M.P. Aleman, M. André [et al.] // Annals of Oncology. – 2018. – Vol. 29. – P. iv19-iv29. DOI: 10.1093/annonc/mdy080.
14. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study / S.F. Barrington, A.A. Kirkwood, A. Franceschetto [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 127. – № 12. – P. 1531-1538. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679407.
15. Inter-Reader Reliability of Early FDG-PET/CT Response Assessment Using the Deauville Scale after 2 Cycles of Intensive Chemotherapy (OEPA) in Hodgkin's Lymphoma / R. Kluge, L. Chavdarova, M. Hoffmann [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11. – № 3. – P. e0149072. DOI: 10.1371/journal.pone.0149072.

16. qPET – a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma / D. Hasenclever, L. Kurch, C. Mauz-Körholz [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2014. – Vol. 41. – № 7. – P. 1301-1308. DOI: 10.1007/s00259-014-2715-9.
17. Metabolic tumor volume by positron emission tomography/computed tomography as a clinical parameter to determine therapeutic modality for early stage Hodgkin's lymphoma / M. Song, J. Chung, J. Lee [et al.] // Cancer Science. – 2013. – Vol. 104. – № 12. – P. 1656-1661. DOI: 10.1111/cas.12282.
18. The contribution of metabolic parameters of FDG PET/CT prior and during therapy of adult patients with lymphomas. / J.C. Prieto Prieto, J.A. Vallejo Casas, E. Hatzimichael [et al.] // Annals of nuclear medicine. – 2020. – Vol. 34. – № 10. – P. 707-717. DOI: 10.1007/s12149-020-01521-3.
19. Predictive value of baseline metabolic tumor volume in early-stage favorable Hodgkin Lymphoma – Data from the prospective, multicenter phase III HD16 trial / L. van Heek, C. Stuka, H. Kaul [et al.] // BMC Cancer. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 672. DOI: 10.1186/s12885-022-09758-z.
20. Prospective Evaluation of Different Methods for Volumetric Analysis on [18F] FDG PET/CT in Pediatric Hodgkin Lymphoma / E. Lopci, C. Elia, B. Catalfamo [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 20. – P. 6223. DOI: 10.3390/jcm11206223.
21. Pacella, S. Prognostic role of metabolic parameters (MTV and TLG) of staging PET/CT in the pediatric population with Hodgkin's lymphoma: an open discussion. / S. Pacella // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2022. – Vol. 50. – № 1. – P. 12-13. DOI: 10.1007/s00259-022-05990-8.
22. Ликарь, Ю.Н. Прогностическая значимость метаболических параметров инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-фтордезоксиглюкозой в оценке выживаемости у детей с лимфомой (метаанализ и обзор литературы) / Ю.Н. Ликарь, М.Я. Ядгаров, Н.В. Мякова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 21. – № 1. – С. 145-154. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-145-154.

23. 18F-FDG PET Dissemination Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Predictive of Outcome. / A.-S. Cottreau, C. Nioche, A.-S. Dirand [et al.] // Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. – 2020. – Vol. 61. – № 1. – P. 40-45. DOI: 10.2967/jnumed.119.229450.
24. A. Lesion Dissemination in Baseline PET/CT (D-MAX) and IPS Score Predict ABVD Treatment Outcome in PET-2 Negative Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma Patients Enrolled in the Prospective GITIL/FIL HD0607 Trial / A. Gallamini, A. Rambaldi, C. Patti [et al.] // Blood. – 2021. – Vol. 138. – № Supplement 1. – P. 2443-2443. DOI: 10.1182/blood-2021-152292.
25. 18F-FDG PET/CT Maximum Tumor Dissemination (Dmax) in Lymphoma: A New Prognostic Factor? / D. Albano, G. Treglia, F. Dondi [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15. – № 9. DOI: 10.3390/cancers15092494.
26. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. / C. Nioche, F. Orlhac, S. Boughdad [et al.] // Cancer research. – 2018. – Vol. 78. – № 16. – P. 4786-4789. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.
27. Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 Global Burden of Disease study / L. Zhou, Y. Deng, N. Li [et al.] // Journal of Hematology & Oncology. – 2019. – Vol. 12. – P. 107. DOI: 10.1186/s13045-019-0799-1.
28. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study / E. Steliarova-Foucher, M. Colombet, L.A.G. Ries [et al.] // The Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18. – № 6. – P. 719-731. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
29. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014 / E. Ward, C. DeSantis, A. Robbins [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2014. – Vol. 64. – № 2. – P. 83-103. DOI: 10.3322/caac.21219.
30. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. – 2024. – Vol. 74. – № 3. – P. 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

31. International statistical classification of diseases and related health problems / World Health Organization. – 10th revision, 5th ed. – Geneva : World Health Organization, 2016. – 3 vol. – ISBN 978-92-4-154916-5.
32. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos [et al.] // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36. – № 7. – P. 1720-1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
33. Kaseb, H. Hodgkin Lymphoma / H. Kaseb, H. M. Babiker // *StatPearls*. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/> (дата обращения: 16.09.2026). – Текст : электронный.
34. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / edited by S. H. Swerdlow, E. Campo, N. L. Harris [et al.]. – Revised 4th ed. – Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2017. – 585 p. – (World Health Organization classification of tumours, ISSN 1020-9948 ; vol. 2). – ISBN 978-92-832-4494-3.
35. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014 / E. Ward, C. DeSantis, A. Robbins [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2014. – Vol. 64. – № 2. – P. 83-103. DOI: 10.3322/caac.21219.
36. EBV Association with Lymphomas and Carcinomas in the Oral Compartment / B.J.H. Ward, D.L. Schaal, E.H. Nkadi [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14. – № 12. – P. 2700. DOI: 10.3390/v14122700.
37. Punnett, A. Hodgkin Lymphoma Across the Age Spectrum: Epidemiology, Therapy, and Late Effects / A. Punnett, R.W. Tsang, D.C. Hodgson // *Seminars in Radiation Oncology*. – 2010. – Vol. 20. – № 1. – P. 30-44. DOI: 10.1016/j.semradonc.2009.09.006.
38. The role of primary lymph node sites in survival and mortality prediction in Hodgkin lymphoma: a SEER population-based retrospective study / A. Ebied, V. Thanh Huan, O.M. Makram [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2018. – Vol. 7. – № 4. – P. 953-965. DOI: 10.1002/cam4.1280.

39. Eichenauer, D.A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma / D.A. Eichenauer, A. Engert // *Blood*. – 2020. – Vol. 136. – № 26. – P. 2987-2993. DOI: 10.1182/blood.2019004044.
40. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis / K.H. Xing, J.M. Connors, A. Lai [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol. 123. – № 23. – P. 3567-3573. DOI: 10.1182/blood-2013-12-541078.
41. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification / P.P. Carbone, H.S. Kaplan, K. Musshoff [et al.] // *Cancer Research*. – 1971. – Vol. 31. – № 11. – P. 1860-1861.
42. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. / T.A. Lister, D. Crowther, S.B. Sutcliffe [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 1989. – Vol. 7. – № 11. – P. 1630-1636. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
43. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification / B.D. Cheson, R.I. Fisher, S.F. Barrington [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 27. – P. 3059-3067. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
44. Report on the First International Workshop on interim-PET scan in lymphoma / M. Meignan, A. Gallamini, M. Meignan [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. – 2009. – Vol. 50. – № 8. – P. 1257-1260. DOI: 10.1080/10428190903040048.
45. Survival by age in paediatric and adolescent patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective pooled analysis of children's oncology group trials / J.M. Kahn, Q. Pei, D.L. Friedman [et al.] // *The Lancet Haematology*. – 2022. – Vol. 9. – P. e49–e57.
46. Kelly, K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index / K.M. Kelly // *Blood*. – 2015. – Vol. 126. – № 22. – P. 2452-2458. DOI: 10.1182/blood-2015-07-641035.

47. Hodgson, D.C. Pediatric Hodgkin Lymphoma: Maximizing Efficacy and Minimizing Toxicity / D.C. Hodgson, M.M. Hudson, L.S. Constine // *Seminars in Radiation Oncology*. – 2007. – Vol. 17. – № 3. – P. 230-242. DOI: 10.1016/j.semradonc.2007.02.009.
48. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. / V.T. DeVita, R.M. Simon, S.M. Hubbard [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 1980. – Vol. 92. – № 5. – P. 587-95. DOI: 10.7326/0003-4819-92-5-587.
49. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. / G. Bonadonna, R. Zucali, S. Monfardini [et al.] // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36. – № 1. – P. 252-259. DOI: 10.1002/1097-0142(197507)36:1<252::aid-cnrcr2820360128>3.0.co;2-7.
50. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma / S.M. Castellino, Q. Pei, S.K. Parsons [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 387. – № 18. – P. 1649-1660. DOI: 10.1056/NEJMoa2206660.
51. Pretherapeutic FDG-PET total metabolic tumor volume predicts response to induction therapy in pediatric Hodgkin's lymphoma / J.M.M. Rogasch, P. Hundsdoerfer, F. Hofheinz [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 521. DOI: 10.1186/s12885-018-4432-4.
52. Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma Treatment / F.A. van Nimwegen, M. Schaapveld, C.P.M. Janus [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 175. – № 6. – P. 1007. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.
53. Risk of solid subsequent malignant neoplasms after childhood Hodgkin lymphoma—Identification of high-risk populations to guide surveillance: A report from the Late Effects Study Group / A.S. Holmqvist, Y. Chen, J. Berano Teh [et al.] // *Cancer*. – 2019. – Vol. 125. – № 8. – P. 1373-1383. DOI: 10.1002/cncr.31807.
54. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study / D.M. Green, W. Liu, W.H. Kutteh [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15. – № 11. – P. 1215-1223. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70408-5.

55. Breast Cancer Risk After Supradiaphragmatic Radiotherapy for Hodgkin's Lymphoma in England and Wales: A National Cohort Study / A.J. Swerdlow, R. Cooke, A. Bates [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30. – № 22. – P. 2745-2752. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8835.
56. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Hodgkin lymphoma / S.M. Castellino, L. Giulino-Roth, P. Harker-Murray [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2023. – Vol. 70. – № S6. DOI: 10.1002/pbc.30580.
57. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma - a report from the Children's Oncology Group. / S.L. Wolden, L. Chen, K.M. Kelly [et al.] // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30. – № 26. – P. 3174-80. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.1819.
58. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial / C. Mauz-K"orholz, J. Landman-Parker, W. Balwierz [et al.] // Lancet Oncology. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 125-137. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8.
59. Patterns of Relapse From a Phase 3 Study of Response-Based Therapy for Intermediate-Risk Hodgkin Lymphoma (AHOD0031): A Report From the Children's Oncology Group / K. V. Dharmarajan, D.L. Friedman, C.L. Schwartz [et al.] // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 2015. – Vol. 92. – № 1. – P. 60-66. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.10.042.
60. Tavarozzi, R. Lymph Node Ultrasound in Lymphoproliferative Disorders: Where Are We Now? / R. Tavarozzi, E. Manzato, A. Lombardi // J Clin Imaging Sci. – 2021. – Vol. 11. – P. 22. DOI: 10.25259/JCIS_16_2021.
61. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / R.T. Hoppe, R.H. Advani, W.Z. Ai [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2020. – Vol. 18. – № 6. – P. 755-781. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0026.

62. MRI versus CT and PET/CT in the Preoperative Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas / F. Maccioni, A. Calabrese, L. Manganaro [et al.] // *Hemato.* – 2021. – Vol. 2. – № 4. – P. 635-644. DOI: 10.3390/hemato2040041.
63. Rehm, P.K. Gallium-67 Scintigraphy in the Management: Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma / P.K. Rehm // *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.* – 1999. – Vol. 14. – № 4. – P. 251-262. DOI: 10.1089/cbr.1999.14.251.
64. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma / L. Kostakoglu, J.P. Leonard, I. Kuji [et al.] // *Cancer.* – 2002. – Vol. 94. – № 4. – P. 879-888. DOI: 10.1002/cncr.10336.
65. Coincidence-detection FDG-PET versus gallium in children and young adults with newly diagnosed Hodgkin's disease / J.N. Rini, R. Núñez, K. Nichols [et al.] // *Pediatric Radiology.* – 2005. – Vol. 35. – № 2. – P. 169-178. DOI: 10.1007/s00247-004-1325-2.
66. Procedure Guideline for Gallium Scintigraphy in Inflammation / J.E. Seabold, C.J. Palestro, M.L. Brown [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine.* – 1997. – Vol. 38. – № 6. – P. 994-997.
67. Dissemination patterns of Hodgkin lymphoma using a probability network model based on [18F]-FDG PET/CT / M. Mouheb, M. Pierre-Jean, C. Fermé [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2023. – Vol. 50. – № 5. – P. 1414-1422. DOI: 10.1007/s00259-022-06086-z.
68. PET/CT and contrast-enhanced CT: making a difference in assessment and staging of patients with lymphoma / A.A. Zytoon, H.H. Mohamed, B.A.A.E. Mostafa [et al.] // *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* – 2020. – Vol. 51. – № 1. – P. 213. DOI: 10.1186/s43055-020-00320-0.
69. PET-CT and diagnostic CT: The synergy of metabolic and morphological data in onco-haematology / F. Ricard, F. Giammarile, C. Tychyj-Pinel [et al.] // *Diagnostic and Interventional Imaging.* – 2014. – Vol. 95. – № 1. – P. 55-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.07.008>.

70. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi / S. Luminari, I. Biasoli, L. Arcaini [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – № 8. – P. 2108-2112. DOI: 10.1093/annonc/mdt137.
71. FDG PET and Split-Bolus Multi-Detector Row CT Fusion Imaging in Oncologic Patients: Preliminary Results / M. Scialpi, I. Palumbo, S. Gravante [et al.] // *Radiology*. – 2016. – Vol. 278. – № 3. – P. 873-880. DOI: 10.1148/radiol.2015150151.
72. Angelopoulou, M.K. The Significance of PET/CT in the Initial Staging of Hodgkin Lymphoma: Experience Outside Clinical Trials / M.K. Angelopoulou, E. Mosa, G.A. Pangalis // *Anticancer Research*. – 2017. – Vol. 37. – № 10. DOI: 10.21873/anticancer.12011.
73. Unusual discrepancy between CT and PET/CT in the initial staging of Hodgkin's lymphoma / F. V. Michelis, D.N. Exarhos, I.A. Tzannou [et al.] // *Acta Oncologica*. – 2011. – Vol. 50. – № 3. – P. 474-476. DOI: 10.3109/0284186X.2010.509735.
74. Importance of baseline PET/CT imaging on radiation field design and relapse rates in patients with Hodgkin lymphoma / N. Figura, S. Flampouri, N.P. Mendenhall [et al.] // *Advances in Radiation Oncology*. – 2017. – Vol. 2. – № 2. – P. 197-203. DOI: 10.1016/j.adro.2017.01.006.
75. Consistency of FDG-PET Accuracy and Cost-Effectiveness in Initial Staging of Patients With Hodgkin Lymphoma Across Jurisdictions / J.J. Cerci, E. Trindade, V. Buccheri [et al.] // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. – 2011. – Vol. 11. – № 4. – P. 314-320. DOI: 10.1016/j.clml.2011.06.006.
76. Qiu, L. The role of 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in the evaluation of pediatric Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma. / L. Qiu, Y. Chen, J. Wu // *Hellenic journal of nuclear medicine*. – 2013. – Vol. 16. – № 3. – P. 230-236. DOI: 10.1967/s0024499100091.
77. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination / J. Wang, L.M. Weiss, K.L. Chang [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94. – № 5. – P. 1522-1531. DOI: 10.1002/cncr.10364.

78. Bain, B.J. Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy - a review of UK data for 2004. / B.J. Bain // *Haematologica*. – 2006. – Vol. 91. – № 9. – P. 1293-1294.
79. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis / H.J.A. Adams, T.C. Kwee, B. de Keizer [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2014. – Vol. 41. – № 3. – P. 565-574. DOI: 10.1007/s00259-013-2623-4.
80. PET/CT versus bone marrow biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in various pediatric malignancies / C.P. Zapata, B. Cuglievan, C.M. Zapata [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2018. – Vol. 65. – № 2. DOI: 10.1002/pbc.26814.
81. FDG-PET/CT versus bone marrow biopsy in bone marrow involvement in newly diagnosed paediatric lymphoma: a systematic review and meta-analysis / Z. Li, C. Li, B. Chen [et al.] // *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 482. DOI: 10.1186/s13018-021-02521-3.
82. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies / A. Aldin, L. Umlauff, L.J. Estcourt [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. DOI: 10.1002/14651858.CD012643.pub2.
83. PET/CT Response Assessment in Pediatric Hodgkin Lymphoma: Does Deauville Score 3 Reflect Negativity? / S. Semary, E. Moussa, M. Salama [et al.] // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. – 2024. – Vol. 46. – № 7. – P. e493-e500. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002943.
84. Interim FDG-PET/CT for therapy monitoring and prognostication in Hodgkin's Lymphoma / A. Al-Ibraheem, F. Anwer, M.E. Juweid [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 17702. DOI: 10.1038/s41598-022-22032-3.
85. Association Between Radiotherapy vs No Radiotherapy Based on Early Response to VAMP Chemotherapy and Survival Among Children With Favorable-Risk Hodgkin Lymphoma / M.L. Metzger, H.J. Weinstein, M.M. Hudson [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307. – № 24. DOI: 10.1001/jama.2012.5847.

86. The Rising Incidence of Second Cancers: Patterns of Occurrence and Identification of Risk Factors for Children and Adults / L.M. Morton, K. Onel, R.E. Curtis [et al.] // American Society of Clinical Oncology Educational Book. – 2014. – № 34. – P. e57-e67. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e57.
87. Subsequent malignant neoplasms among children with Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group / L. Giulino-Roth, Q. Pei, A. Buxton [et al.] // Blood. – 2021. – Vol. 137. – № 11. – P. 1449-1456. DOI: 10.1182/blood.2020007225.
88. Late Cardiac Toxic Effects Associated With Treatment Protocols for Hodgkin Lymphoma in Children / A.C. Lo, A. Liu, Q. Liu [et al.] // JAMA Network Open. – 2024. – Vol. 7. – № 1. – P. e2351062. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.51062.
89. Response-adapted omission of radiotherapy in children and adolescents with early-stage classical Hodgkin lymphoma and an adequate response to vincristine, etoposide, prednisone, and doxorubicin (EuroNet-PHL-C1): a titration study / C. Mauz-Körholz, J. Landman-Parker, A. Fernández-Teijeiro [et al.] // The Lancet Oncology. – 2023. – Vol. 24. – № 3. – P. 252-261. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00019-0.
90. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma / J. Radford, T. Illidge, N. Counsell [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372. – № 17. – P. 1598-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648.
91. Hodgkin lymphoma: A complex metabolic ecosystem with glycolytic reprogramming of the tumor microenvironment / L. Mikkilineni, D. Whitaker-Menezes, M. Domingo-Vidal [et al.] // Seminars in Oncology. – 2017. – Vol. 44. – № 3. – P. 218-225. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.003.
92. Barrington, S.F. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas / S.F. Barrington, R. Kluge // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2017. – Vol. 44. – № S1. – P. 97-110. DOI: 10.1007/s00259-017-3690-8.
93. International Validation Study for Interim PET in ABVD-Treated, Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Interpretation Criteria and Concordance Rate Among Reviewers / A. Biggi, A. Gallamini, S. Chauvie [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2013. – Vol. 54. – № 5. – P. 683-690. DOI: 10.2967/jnumed.112.110890.

94. Comparison of Interim PET Response to Second-Line Versus First-Line Treatment in Classic Hodgkin Lymphoma: Contribution to the Development of Response Criteria for Relapsed or Progressive Disease / R. Kluge, T. Wittig, T.W. Georgi [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2021. – Vol. 62. – № 3. – P. 338-341. DOI: 10.2967/jnumed.120.247924.
95. Blum, K.A. Controversies in the management of early-stage Hodgkin lymphoma / K.A. Blum // Hematology. – 2021. – Vol. 2021. – № 1. – P. 234-239. DOI: 10.1182/hematology.2021000255.
96. Interobserver variability in interim PET assessment in Hodgkin lymphoma—reasons and solutions / T.W. Georgi, L. Kurch, D. Hasenclever [et al.] // PLOS ONE. – 2023. – Vol. 18. – № 3. – P. e0283694. DOI: 10.1371/journal.pone.0283694.
97. Quantitative assessment of interim PET in Hodgkin lymphoma: An evaluation of the qPET method in adult patients in the RAPID trial / T.W. Georgi, L. Kurch, D. Hasenclever [et al.] // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15. – № 4. – P. e0231027. DOI: 10.1371/journal.pone.0231027.
98. Only strongly enhanced residual FDG uptake in early response PET (Deauville 5 or qPET ≥ 2) is prognostic in pediatric Hodgkin lymphoma: Results of the GPOH-HD2002 trial / L. Kurch, D. Hasenclever, R. Kluge [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2019. – Vol. 66. – № 3. DOI: 10.1002/pbc.27539.
99. Ulaner, G.A. FDG PET/CT Performance and Reporting / G.A. Ulaner // Fundamentals of Oncologic PET/CT. – Elsevier, 2019. – P. 5-8.
100. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements / M.C. Adams, T.G. Turkington, J.M. Wilson [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2010. – Vol. 195. – № 2. – P. 310-320. DOI: 10.2214/AJR.10.4923.
101. Biases in Multicenter Longitudinal PET Standardized Uptake Value Measurements / R.K. Doot, L.A. Pierce, D. Byrd [et al.] // Translational Oncology. – 2014. – Vol. 7. – № 1. – P. 48-54. DOI: 10.1593/tlo.13850.

102. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 / R. Boellaard, R. Delgado-Bolton, W.J.G. Oyen [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – № 2. – P. 328-354. DOI: 10.1007/s00259-014-2961-x.
103. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline on Pediatric 18 F-FDG PET/CT for Oncology 1.0 / R. Vali, A. Alessio, R. Balza [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2021. – Vol. 62. – № 1. – P. 99-110. DOI: 10.2967/jnumed.120.254110.
104. Методика экспертной оценки качества ПЭТ-изображений пациентов / А.В. Петрякова, Л.А. Чипига, М.С. Тлостанова [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2023. – Т. 68. – № 1. – С. 78-85. DOI: 10.33266/1024-6177-2023-68-1-78-85.
105. Luca, G.M.R. De. Method to determine the statistical technical variability of SUV metrics / G.M.R. De Luca, J.B.A. Habraken // *EJNMMI Physics*. – 2022. – Vol. 9. – № 1. – P. 40. DOI: 10.1186/s40658-022-00470-2.
106. Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET / J. Yan, J.L. Chu-Shern, H.Y. Loi [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2015. – Vol. 56. – № 11. – P. 1667-1673. DOI: 10.2967/jnumed.115.156927.
107. Influence of reconstruction iterations on 18F-FDG PET/CT standardized uptake values. / C.J. Jaskowiak, J.A. Bianco, S.B. Perlman [et al.] // *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. – 2005. – Vol. 46. – № 3. – P. 424-428.
108. A review of harmonization strategies for quantitative PET / G. Akamatsu, Y. Tsutsui, H. Daisaki [et al.] // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2023. – Vol. 37. – № 2. – P. 71-88. DOI: 10.1007/s12149-022-01820-x.
109. EANM/EARL FDG-PET/CT accreditation - summary results from the first 200 accredited imaging systems / A. Kaalep, T. Sera, W. Oyen [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – № 3. – P. 412-422. DOI: 10.1007/s00259-017-3853-7.
110. Аретинский, А.В. ПЭТ/КТ с 18F-FDG в уточняющей диагностике рака тела матки / А.В. Аретинский, С.К. Терновой // *REJR*. – 2018. – Т. 8. – № 3. – С. 20-29.

111. Прогностическая ценность общего метаболического объема опухоли в прогнозировании ответа на терапию у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / А.А. Вовченко, А.Б. Галицына, Н.А. Фалалеева [и др.] // MD-Onco. – 2025. – Т. 4. – № 4. – С. 119-128. DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-4-119-128.
112. Influence of Software Tool and Methodological Aspects of Total Metabolic Tumor Volume Calculation on Baseline [18F] FDG PET to Predict Survival in Hodgkin Lymphoma / S. Kanoun, I. Tal, A. Berriolo-Riedinger [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10. – № 10. – P. e0140830. DOI: 10.1371/journal.pone.0140830.
113. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B cell lymphoma / H. Ilyas, N.G. Mikhaeel, J.T. Dunn [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2018. – Vol. 45. – № 7. – P. 1142-1154. DOI: 10.1007/s00259-018-3953-z.
114. Barrington, S.F. Time to Prepare for Risk Adaptation in Lymphoma by Standardizing Measurement of Metabolic Tumor Burden / S.F. Barrington, M. Meignan // Journal of Nuclear Medicine. – 2019. – Vol. 60. – № 8. – P. 1096-1102. DOI: 10.2967/jnumed.119.227249.
115. Метаболический объем опухоли при лимфомах / Ю.Н. Виноградова, Н.В. Ильин, М.С. Тлостанова, А.А. Иванова // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2021. – Т. 4. – № 4. – С. 40-45. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-40-45.
116. Методические аспекты измерения метаболического объема опухоли у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ / Ю.Н. Виноградова, М.С. Тлостанова, А.А. Иванова [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2021. – Т. 4. – № 4. – С. 28-39. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-28-39.
117. Объемные ПЭТ-биомаркеры при лимфоме Ходжкина. Первый опыт автоматического и ручного методов оценки / И.П. Асланиди, М.В. Метелкина, О.В. Мухортова [и др.] // REJR. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 80-88. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-1-80-88.

118. Прогностическое значение общего метаболического объема опухоли (MTV) и общего уровня гликолиза (TLG) при классической лимфоме Ходжкина с использованием автоматического метода выделения патологических очагов / М.В. Метелкина, О.В. Мухортова, И.П. Асланиди [и др.] // REJR. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 106-116. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-4-106-116.
119. FDG PET Metabolic Tumor Volume Segmentation and Pathologic Volume of Primary Human Solid Tumors / P. Sridhar, G. Mercier, J. Tan [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2014. – Vol. 202. – № 5. – P. 1114-1119. DOI: 10.2214/AJR.13.11456.
120. Deep Learning Approach to Automatize TMTV Calculations Regardless of Segmentation Methodology for Major FDG-Avid Lymphomas / W. Revailler, A.S. Cottreau, C. Rossi [et al.] // Diagnostics. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 417. DOI: 10.3390/diagnostics12020417.
121. Baseline Total Metabolic Tumor Volume Measured with Fixed or Different Adaptive Thresholding Methods Equally Predicts Outcome in Peripheral T Cell Lymphoma / A.-S. Cottreau, S. Hapdey, L. Chartier [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2017. – Vol. 58. – № 2. – P. 276-281. DOI: 10.2967/jnumed.116.180406.
122. Automated Segmentation of Baseline Metabolic Total Tumor Burden in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Which Method Is Most Successful? A Study on Behalf of the PETRA Consortium / S.F. Barrington, B.G.J.C. Zwezerijnen, H.C.W. de Vet [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2021. – Vol. 62. – № 3. – P. 332-337. DOI: 10.2967/jnumed.119.238923.
123. The Impact of Semiautomatic Segmentation Methods on Metabolic Tumor Volume, Intensity, and Dissemination Radiomics in 18 F-FDG PET Scans of Patients with Classical Hodgkin Lymphoma / J. Driessen, G.J.C. Zwezerijnen, H. Schöder [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2022. – Vol. 63. – № 9. – P. 1424-1430. DOI: 10.2967/jnumed.121.263067.

124. Combatting the effect of image reconstruction settings on lymphoma [18F]FDG PET metabolic tumor volume assessment using various segmentation methods / M.C. Ferrández, J.J. Eertink, S.S. V. Golla [et al.] // EJNMMI Research. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 44. DOI: 10.1186/s13550-022-00916-9.
125. International Benchmark for Total Metabolic Tumor Volume Measurement in Baseline 18 F-FDG PET/CT of Lymphoma Patients: A Milestone Toward Clinical Implementation / R. Boellaard, I. Buvat, C. Nioche [et al.] // Journal of Nuclear Medicine. – 2024. – Vol. 65. – № 9. – P. 1343-1348. DOI: 10.2967/jnumed.124.267789.
126. Interreader Agreement and Variability of FDG PET Volumetric Parameters in Human Solid Tumors / V. Paidpally, G. Mercier, B.A. Shah [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2014. – Vol. 202. – № 2. – P. 406-412. DOI: 10.2214/AJR.13.10841.
127. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma / S. Kanoun, C. Rossi, A. Berriolo-Riedinger [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2014. – Vol. 41. – № 9. – P. 1735-1743. DOI: 10.1007/s00259-014-2783-x.
128. Prognostic Value of Baseline Quantitative PET Metrics for Patients with Unfavourable Early Stage Hodgkin Lymphoma Enrolled in the Standard Arm of the EORTC/Lysa/FIL H10 Trial / A.S. Cottreau, A. Versari, A. Loft [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 128. – № 22. – P. 184. DOI: 10.1182/blood.V128.22.184.184.
129. Prognostic value of baseline metabolic tumour volume in advanced-stage Hodgkin's lymphoma / P. Pinochet, E. Texte, A. Stamatoullas-Bastard [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 23195. DOI: 10.1038/s41598-021-02734-w.
130. Metabolic tumor parameters complement clinicopathological factors in prognosticating advanced stage Hodgkin Lymphoma / A. Mohite, V. Rangarajan, J. Goda [et al.] // Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology. – 2023. – Vol. 11. – № 2. – P. 111-121. DOI: 10.22038/aojnmb.2023.69260.1482.

131. Высокие значения исходных объемных ПЭТ-биомаркеров как предикторы неблагоприятного прогноза классической лимфомы Ходжкина / М.В. Метелкина, И.П. Асланиди, О.В. Мухортова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27. – № 3. – С. 152-161. DOI: 10.24835/1607-0763-1343.
132. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in children and adolescents with intermediate-risk Hodgkin lymphoma treated with chemo-radiation therapy: FDG-PET parameter analysis in a subgroup from COG AHOD0031 / S.A. Milgrom, J. Kim, A. Chirindel [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2021. – Vol. 68. – № 9. DOI: 10.1002/pbc.29212.
133. Baseline metabolic tumour burden improves risk stratification in Hodgkin lymphoma: A Children's Oncology Group study / S.A. Milgrom, J. Kim, Q. Pei [et al.] // British Journal of Haematology. – 2023. – Vol. 201. – № 6. – P. 1192-1199. DOI: 10.1111/bjh.18734.
134. The Utility of Metabolic Parameters on Baseline F-18 FDG PET/CT in Predicting Treatment Response and Survival in Paediatric and Adolescent Hodgkin Lymphoma / J.D. Reed, A. Masenge, A. Buchner [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10. – № 24. – P. 5979. DOI: 10.3390/jcm10245979.
135. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT† / A.-S. Cottreau, M. Meignan, C. Nioche [et al.] // Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32. – № 3. – P. 404-411. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.019.
136. Prognostic value of lesion dissemination in doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine-treated, interimPET-negative classical Hodgkin Lymphoma patients: A radio-genomic study. / R. Durmo, B. Donati, L. Rebaud [et al.] // Hematological oncology. – 2022. – Vol. 40. – № 4. – P. 645-657. DOI: 10.1002/hon.3025.
137. Radiomic Features of 18F-FDG PET in Hodgkin Lymphoma Are Predictive of Outcomes. / Y. Zhou, Y. Zhu, Z. Chen [et al.] // Contrast media & molecular imaging. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6347404. DOI: 10.1155/2021/6347404.

138. A different perspective on PET/CT before treatment in patients with Hodgkin lymphoma: importance of volumetric and dissemination parameters / A. Aksu, K.A. Küçüker, Ş. Solmaz [et al.] // *Annals of Hematology*. – 2024. – Vol. 103. – № 3. – P. 813-822. DOI: 10.1007/s00277-023-05547-1.
139. Диагностическая точность ПЭТ/КТ с 18F-ФГД в определении поражения костного мозга у детей с лимфомой Ходжкина. / М.М. Дунайкин, Г.И. Шестопалов, М.Я. Ядгаров [и др.] // *REJR*. – 2025. – Т. 15. – № 2. – С. 97-108. DOI: 10.21569/2222-7415-2025-15-2-97-108.
140. Визуальная и количественная оценка промежуточной ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой у детей с лимфомой Ходжкина / М.М. Дунайкин, Г.И. Шестопалов, М.Я. Ядгаров [и др.] // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2023. – Т. 23. – № 1. – С. 45-55. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-45-55.
141. Prognostic value of baseline and interim [18F] FDG PET metabolic parameters in pediatric Hodgkin's lymphoma / M.Ya. Yadgarov, M.M. Dunaykin, G.I. Shestopalov [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2024. – Vol. 51. – № 7. – P. 1955-1964. DOI: 10.1007/s00259-024-06643-8.
142. Прогностическое значение радиомических характеристик ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у детей с лимфомой Ходжкина / М.М. Дунайкин, Г.И. Шестопалов, М.Я. Ядгаров [и др.] // *REJR*. – 2025. – Т. 15. – № 3. – С. 232-246. DOI: 10.21569/2222-7415-2025-15-3-232-246.
143. (18)F-FDG PET/CT bone/bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. / G. Moulin-Romsee, E. Hindié, X. Cuenca [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2010. – Vol. 37. – № 6. – P. 1095-1105. DOI: 10.1007/s00259-009-1377-5.
144. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET - CT Imaging in determining the bone marrow involvement (BMI) in pediatric Hodgkin's Lymphoma (HL). / S. Naveed, H. Faheem, K. Shazlee [et al.] // *Pakistan journal of medical sciences*. – 2023. – Vol. 39. – № 6. – P. 1830-1834. DOI: 10.12669/pjms.39.6.7721.

145. Italian Multicenter Study on Accuracy of 18 F-FDG PET/CT in Assessing Bone Marrow Involvement in Pediatric Hodgkin Lymphoma / A. Cistaro, L. Cassalia, C. Ferrara [et al.] // *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. – 2018. – Vol. 18. – № 6. – P. e267-e273. DOI: 10.1016/j.clml.2018.04.002.
146. Utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT scan in detecting bone marrow involvement in lymphoma. / A.K. Jitani, S. Dutta, P.K. Mandal [et al.] // *The Indian journal of medical research*. – 2021. – Vol. 154. – № 5. – P. 691-698. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1420_19.
147. The Effect of Interim FDG-PET-guided Response-Adapted Therapy in Pediatric Patients with Hodgkin's Lymphoma (HL-14): Protocol for a Phase II Study. / Y. Koga, S. Baba, R. Fukano [et al.] // *Acta medica Okayama*. – 2018. – Vol. 72. – № 4. – P. 437-440. DOI: 10.18926/AMO/56185.
148. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. / A. Engert, H. Haverkamp, C. Kobe [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2012. – Vol. 379. – № 9828. – P. 1791-1799. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5.
149. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. / A. Gallamini, C. Patti, S. Viviani [et al.] // *British journal of haematology*. – 2011. – Vol. 152. – № 5. – P. 551-560. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08485.x.
150. Cheson, B.D. FDG-PET for Early Response Assessment in Lymphomas: Part 1- Hodgkin Lymphoma. / B.D. Cheson, L. Kostakoglu // *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. – 2017. – Vol. 31. – № 1. – P. 45-49.
151. Pretherapeutic FDG-PET total metabolic tumor volume predicts response to induction therapy in pediatric Hodgkin's lymphoma / J.M.M. Rogasch, P. Hundsdoerfer, F. Hofheinz [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 521. DOI: 10.1186/s12885-018-4432-4.

152. New Approaches in Characterization of Lesions Dissemination in DLBCL Patients on Baseline PET/CT / A.-S. Cottreau, M. Meignan, C. Nioche [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – № 16. – P. 3998. DOI: 10.3390/cancers13163998.
153. Generation and validation of a PET radiomics model that predicts survival in diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP14: A SAKK 38/07 trial post-hoc analysis / L. Ceriani, L. Milan, L. Cascione [et al.] // *Hematological Oncology*. – 2022. – Vol. 40. – № 1. – P. 12-22. DOI: 10.1002/hon.2935.
154. Automatic Quantification of Serial PET/CT Images for Pediatric Hodgkin Lymphoma Patients Using a Longitudinally-Aware Segmentation Network. / X. Tie, M. Shin, C. Lee [et al.] // *Radiology: Artificial Intelligence*. – 2025. – Vol. 7. – № 3. – P. e240229. – DOI 10.1148/ryai.240229.