

*Федеральное  
государственное  
бюджетное учреждение  
«Российский научный центр  
радиологии и хирургических  
технологий  
им. академика А.М. Гранова»  
Минздрава РФ*

*(Санкт-Петербург, Россия)*

# **ЗНАЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОМАРКЕРОВ ПЭТ В ОЦЕНКЕ ОТВЕТА НА ИММУНОХИМИОТЕРАПИЮ R-СНОР У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ\***

**Ю.Н. Виноградова, М.С. Тлостанова, А.А. Иванова,  
М.И. Зеянина, Н.В. Ильин**

## **THE SIGNIFICANCE OF THE DYNAMICS OF PET BIOMARKERS IN ASSESSING THE RESPONSE TO R-CHOP IMMUNOCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA**

**Ю.Н. Виноградова**

*Доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела лучевых  
и комбинированных методов лечения, доцент кафедры радиологии,  
хирургии и онкологии, ФГБУ «Российский научный центр  
радиологии и хирургических  
технологий им. академика А.М. Гранова»  
Минздрава РФ,*

*197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70.*

*ORCID: 0000-0002-0938-5213.*

*SPIN-code: 8876-8936.*

**М.С. Тлостанова**

*Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела лучевой  
диагностики, врач-радиолог отделения радиоизотопной  
позитронно-эмиссионной томографии.*

*ORCID: 0000-0003-2969-3480.*

*SPIN-code: 3229-4643.*

**А.А. Иванова**

*Кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиоизотопной  
позитронно-эмиссионной томографии, врач-радиолог.*

*ORCID: 0000-0002-9239-4814.*

**М.И. Зеянина**

*Очный аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии.*

*ORCID: 0000-0002-0172-9763.*

**Н.В. Ильин**

*Доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, профессор, главный научный  
сотрудник, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии.*

*ORCID: 0000-0002-8422-0689.*

*SPIN-code: 2242-2112.*

**Y.N. Vinogradova**

*Dr. of Med. Sci., docent, Head of the Department of Radiation  
and Combined Treatment Methods, professor of the education department of radiology,  
surgery and oncology of A.M. Granov Russian Scientific Center  
of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation.*

*197758, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya str., 70.*

*ORCID: 0000-0002-0938-5213.*

*SPIN-code: 8876-8936.*

**M.S. Tlostanova**

*Cand. of Med. Sci., Radiologist, Leading Researcher of Department of Radiation Diagnostics,  
A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies  
of the Ministry of Health of the Russian Federation.*

*ORCID: 0000-0003-2969-3480.*

*SPIN-code: 3229-4643.*

\* Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 121040200140-7).

A.A. Ivanova

Cand. of Med. Sci., Head of positron emission tomography department, nuclear medicine physician of A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health Of the Russian Federation. 197758, St. Petersburg, Pos. Pesochny, Leningradskaya str., 70. ORCID: 0000-0002-9239-4814.

M.I. Zelyanina

Student in the education department of radiology, surgery and oncology of A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0172-9763.

N.V. Ilyin

Dr. of Med. Sci., Honored Doctor of the Russian Federation Professor, Chief research worker, professor of the education department of radiology, surgery and oncology; A.M. Granov Russian Research center for radiology and surgical technologies. ORCID: 0000-0002-8422-0689. SPIN-code: 2242-2112.

**Введение.** В последние годы активно изучается прогностическая роль исходных значений биомаркеров ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – метаболического объема опухоли и объема гликолиза опухоли у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ). В то же время отсутствуют исследования по динамике указанных показателей после лечения и их взаимосвязь со шкалой Deauville и ответом на лечение.

**Цель исследования** – оценка значения изменений показателей ПЭТ-биомаркеров после иммунохимиотерапии (ИХТ) R-СНОР и поиск возможной их взаимосвязи со шкалой Deauville.

**Материал и методы.** Проведен анализ непосредственных клинических результатов (полная, частичная ремиссия, стабилизация заболевания) и показателей ПЭТ-биомаркеров до и после ИХТ R-СНОР у 46 первичных больных ДВКЛ. Объемные биомаркеры ПЭТ, полученные после ИХТ, сопоставляли с ответом пациентов на терапию и уровнем баллов по шкале Deauville. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с применением программы IBM SPSS Statistics v. 26.

**Результаты.** Установлена выраженная прямая корреляционная связь между повышением риска раннего прогрессирования по критериям международного прогностического индекса (МПИ) и уровнями исходных показателей TMTV ( $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ) и TTLG ( $r=0,60$ ,  $p<0,05$ ). Высокие исходные уровни TMTV и TTLG (более  $420\text{ см}^3$  и  $3200\text{ г/мл} \times \text{см}^3$  соответственно) были достоверно связаны с худшим непосредственным ответом на ИХТ R-СНОР (суммарный OR – 3,43 и 2,87 соответственно,  $p<0,05$ ). Выраженные показатели снижения  $\Delta\text{SUVmax}$  ( $>70\%$  от исходного),  $\Delta\text{TTLG}$  ( $>55\%$ ) и  $\Delta\text{TMTV}$  ( $>55\%$ ) после лечения были достоверно связаны с более высокой частотой полных клинических ответов. Частота полных ремиссий после ИХТ R-СНОР при комбинации исходно низкого TMTV и высокого среднего значения SUVmax была выше (72,7%) по сравнению с показателями больных с высоким TMTV и низким значением SUVmax (10,4%). В многофакторном анализе сочетание исходно низкого значения TMTV и высокого среднего значения SUVmax являлось независимым прогностическим фактором. Получены двумерные регрессионные модели с высокими коэффициентами множественной корреляции между сочетанием категорий риска МПИ как бинарной переменной ( $<3$  против  $\geq 3$ ) со шкалой Deauville ( $r=0,812$ ), а также при комбинации уровня снижения  $\Delta\text{SUVmax}$  как бинарной переменной ( $<70\%$  против  $\geq 70\%$ ) со шкалой Deauville ( $r=0,785$ ;  $p<0,05$ ) по сравнению с одномерной моделью, использующей только шкалу Deauville ( $r=0,686$ ;  $p<0,05$ ).

**Заключение.** Нами впервые показано значение не только базовых показателей ПЭТ-биомаркеров, но и, что еще важнее, их динамики и сочетания со шкалой Deauville в оценке непосредственных результатов терапии ИХТ R-СНОР. Использование дополнительных параметров повышает ценность шкалы Deauville, а полученные уравнения регрессии и модели превосходят изменения пороговых значений шкалы Deauville и могут быть использованы для оценки вероятности получения полного ответа на терапию R-СНОР у больных ДВКЛ.

**Ключевые слова:** ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, ДВКЛ, метаболический объем опухоли, объем гликолиза опухоли, R-СНОР.

**Introduction.** In recent years, the prognostic role of baseline values of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET biomarkers – tumor metabolic volume and tumor glycolysis volume have been actively studied in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). At the same time, no researchers are studying the dynamics of these biomarkers after treatment and their relationship with the Deauville scale and response to treatment.

**Objective.** Assessment of the significance of changes in PET biomarkers after R-CHOP immunochemotherapy (ICT) and search for their possible relationship with the Deauville scale.

**Materials and methods.** An analysis of immediate clinical results (complete, partial remission, stabilization of the disease) and PET biomarkers was carried out before and after R-CHOP ICT in 46 primary patients with DLBCL. Volumetric PET biomarkers obtained after ICT were correlated with patient response to therapy and Deauville scores. The results were statistically processed using parametric and nonparametric analysis methods using the IBM SPSS Statistics v26.

**Results.** A pronounced direct correlation was found between the increased risk of early progression according to the criteria of the International Prognostic Index (IPI) and the levels of initial biomarkers TMTV ( $r=0.63$ ,  $p<0.05$ ) and TTLG ( $r=0.60$ ,  $p<0.05$ ). High baseline levels of TMTV and TTLG (more than  $420\text{ cm}^3$  and  $3200\text{ g/ml} \times \text{cm}^3$ , respectively) were significantly associated with a worse immediate response to R-CHOP ICT (total OR – 3.43 and 2.87, respectively,  $p<0.05$ ).

Significant reductions in  $\Delta$ SUVmax (>70% of baseline),  $\Delta$ TTLG (>55%) and  $\Delta$ TMTV (>55%) after treatment were significantly associated with a higher rate of complete clinical response. The rate of complete remission after R-CHOP ICT with a combination of an initially low TMTV and a high average SUVmax was higher (72.7%) compared to the rates for patients with a high TMTV and low SUVmax (10.4%). In multivariate analysis, the combination of a low baseline TMTV and a high mean SUVmax values was an independent prognostic factor. Bivariate regression models were obtained with high multiple correlation coefficients between the combination of IPI risk categories as a binary variable (<3 vs.  $\geq$ 3) with the Deauville scale ( $r = 0.812$ ). As well as with the combination of the level of reduction in  $\Delta$ SUVmax as a binary variable (<70% vs.  $\geq$ 70%) with the Deauville scale ( $r = 0.785$ ;  $p < 0.05$ ) compared with the univariate model using only the Deauville scale ( $r = 0.686$ ;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** For the first time, we have shown the importance of not only the basic indicators of PET biomarkers, but also, more importantly, their dynamics and combination with the Deauville scale in assessing the immediate results of R-CHOP ICT. The use of additional parameters increases the value of the Deauville scale, and the resulting regression equations and models are superior to changes in the threshold values of the Deauville scale and can be used to estimate the likelihood of achieving a complete response to R-CHOP ICT in patients with DLBCL.

**Key words:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, DLBCL, tumor metabolic volume, tumor glycolytic volume, R-CHOP.

## Введение

В настоящее время очевидно, что стандартные критерии МПИ при неходжкинских лимфомах отчасти являются косвенными, но не прямыми маркерами суммарной опухолевой нагрузки, имеющей важное значение для результатов терапии. Поэтому в последние годы активно изучают объемные биомаркеры ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ – метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume, MTV) и объем гликолиза опухоли (tumor lesion glycolysis, TLG). Результаты лечения наиболее распространенной в России и в мире диффузной В-крупноклеточной лимфомы до сих пор являются в целом недостаточно успешными из-за первичной химиорезистентности (5–15%) и значительного числа рецидивов – до 25–30% [1–3].

В ряде работ показано, что исходный MTV является значимым прогностическим ПЭТ-биомаркером у больных ДВКЛ, несмотря на вариабельность методических подходов [4–8]; данные о роли TLG противоречивы [9, 10]. На предыдущем этапе нашего исследования [11] показано, что средние уровни суммарного MTV (TMTV) и суммарного TLG (TTLG) связаны с прогностическими группами МПИ и не одинаковы в разных зонах поражения; кроме того, выявлены сильные положительные связи между риском прогрессирования и исходными уровнями TMTV и TTLG, но не со стандартизированным уровнем захвата (Standardized Uptake Value, SUVmax).

В задачи настоящего этапа исследования входили: оценка взаимосвязи исходных значений SUVmax, TMTV и TTLG с непосредственными результатами терапии больных ДВКЛ по схеме R-CHOP; определение значения финальных объемных показателей при полной, частичной ремиссии или стабилизации заболевания; установление взаимосвязи между показателями SUVmax, TMTV и TTLG и критериями 5-балльной шкалы по Deauville.

## Материал и методы

Проведен анализ непосредственных результатов лечения 46 первичных больных с иммуноморфологически подтвержденной ДВКЛ в возрасте 20–88 лет

(средний возраст  $53,2 \pm 2,4$  года); старше 60 лет было 20 (43,5%) пациентов; мужчин – 21, женщин – 25. Стадию заболевания определяли на основании классификации, принятой в Ann Arbor в 1971 г. [12] в модификации Costwold [13]. I стадия выявлена у 4, II – у 17, III – у 10, IV – у 15 больных; симптомы специфической интоксикации были у 25 (54,4%) пациентов. Экстранодальные поражения наблюдали у 30 (65,2%) пациентов. Для оценки риска раннего прогрессирования заболевания использовали МПИ, факторы которого включают: возраст старше 60 лет, ECOG  $\geq$  2, повышение уровня сывороточной лактатдегидрогеназы, III или IV стадии, более одной экстранодальной зоны поражения. Согласно МПИ, при лимфомах существуют следующие категории риска: низкий (0–1 фактор), низкий промежуточный (2 фактора), высокий промежуточный (3 фактора) и высокий (4–5 факторов). В изученной нами группе низкий риск определен у 9 больных, низкий промежуточный – у 19, высокий промежуточный – у 10, высокий – у 8 больных. Учитывая немногочисленность этих групп, мы анализировали суммарно данные больных низкого и низкого промежуточного (условно низкого риска) и высокого промежуточного и высокого риска (условно высокого риска).

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2013–2018 гг. [14, 15], все больные получали курсы стандартной ИХТ в режиме R-CHOP-21 (4–8 циклов) в РНЦРХТ и других лечебных учреждениях Северо-Запада. При неполной ремиссии или стабилизации заболевания в дальнейшем больным осуществляли лучевую терапию обычным фракционированием до 30–36 Гр на остаточные очаги (только в РНЦРХТ). Непосредственные результаты терапии оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [16] и критериями Cheson [17]. Больных с первичным прогрессированием и лимфомой ЦНС в исследование не включали.

ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ проводили всем больным до лечения и после завершения первой линии ИХТ, а также

после лучевой терапии. При этом оценивали в очагах максимальное значение стандартизованного показателя захвата SUVmax и объемные ПЭТ-биомаркеры, к которым относятся MTV и TLG. MTV отражает объем метаболически активной опухоли в зоне интереса (в см<sup>3</sup>); объемы всех опухолевых очагов больного составляют тотальный метаболический объем опухоли TMTV. TLG, измеренный в г/мл х см<sup>3</sup>, отражает интенсивность включения ФДГ в пределах опухолевого очага. TLG всех очагов поражения пациента составляет суммарный тотальный объем гликолиза (total tumor lesion glycolysis, TTLG). При оценке конкретного региона вычисляли средние показатели указанных параметров. Методические аспекты измерения MTV и TLG нами опубликованы ранее [18].

У всех больных по каждому очагу поражения определяли SUVmax, MTV и TLG и затем вычисляли среднее значение SUVmax, а также TMTV и TTLG для каждого пациента. После проведения лечения проводили ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ и определяли волюметрические показатели всех выявленных патологических очагов, а также проводили оценку по шкале Deauville. У ряда пациентов осуществляли повторные исследования по показаниям. Объемные ПЭТ-биомаркеры, полученные после ИХТ, сопоставляли с ответом больных на терапию и уровнем баллов по шкале Deauville.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для оценки прогностической значимости SUVmax, TMTV и TTLG использовали одномерный и многофакторный анализы. Рассчитывали объединенные коэффициенты отношения шансов (OR) для ответа на химиотерапию, а также 95% доверительные интервалы (ДИ). С целью изучения связи между частотой полных клинических ответов и показателями, представленными количественными данными, использовался параметрический метод – расчет коэффициентов корреляции Пирсона для целых численных параметров и непараметрический метод – расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена для нецелых численных параметров. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). P<0,05 считалось статистически значимым.

## Результаты исследования

Среднее исходное значение SUVmax в целом по группе составило 15,8±1,4; TMTV – 555 ± 34,4 см<sup>3</sup>; TTLG – 3558±284 г/мл х см<sup>3</sup>. Установлена выраженная прямая корреляционная зависимость между повышением риска раннего прогрессирования по критериям МПИ и уровнями исходных показателей TMTV (r=0,63; p<0,05) и TTLG (r=0,60; p<0,05). Такой связи SUVmax и риском раннего прогрессирования не выявлено (r=0,28; p>0,1). При оценке непосредственных результатов терапии ИХТ R-CHOP после ее завершения установлено, что в полную клинико-метаболическую ремиссию, сопровождавшуюся 1–3 баллами по шкале Deauville, нулевыми показателями SUVmax, TMTV и TTLG вошли 24 больных; в частичную – 18 пациентов; стабилизация заболевания достигнута у 4 больных. Так как пациенты с частичной ремиссией и стабилизацией заболевания требовали в дальнейшем дополнительного лечения в виде лучевой терапии, мы сочли возможным объединить их в одну группу для анализа. Средние исходные уровни объемных ПЭТ-биомаркеров в зависимости от выраженности ответа на ИХТ R-CHOP представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что средние исходные значения TMTV и TTLG (но не SUVmax) значительно (почти в 2 раза) выше у больных с последующим после ИХТ частичным ответом или стабилизацией заболевания, чем таковые же показатели до лечения у пациентов с полным ответом на первую линию терапии. После лучевой терапии у всех больных происходило снижение показателей биомаркеров ПЭТ.

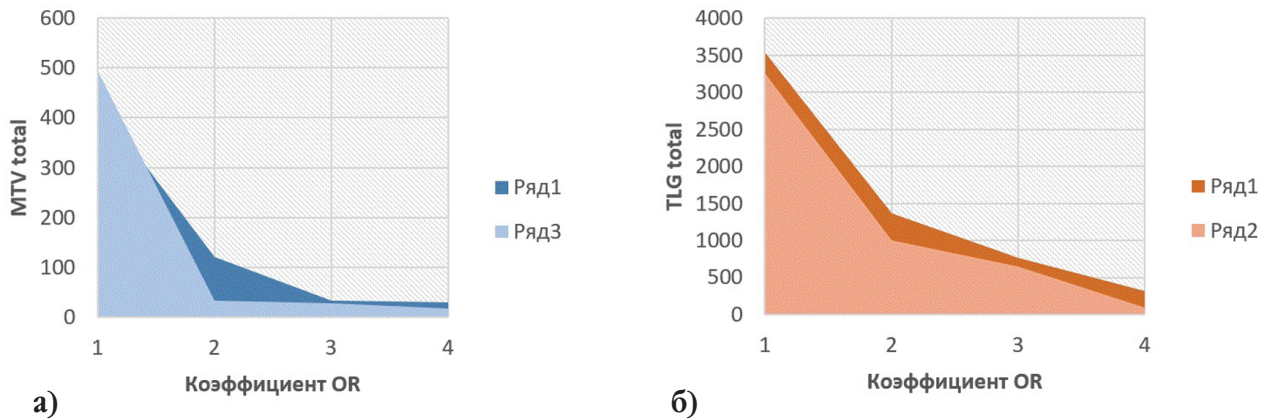
Для проведения однофакторного анализа с помощью логарифмического рангового критерия исходные показатели ПЭТ-биомаркеров больных были разделены на две группы: группа I с исходной медианой TMTV>420 см<sup>3</sup> или TTLG>3200 г/мл х см<sup>3</sup>; группа II с исходной медианой TMTV<420 см<sup>3</sup> или TTLG<3200 г/мл х см<sup>3</sup>. По результатам однофакторного анализа разработана модель пропорциональных шансов (OR) (рис. 1).

Высокий исходный уровень TTLG был достоверно связан с худшим ответом на терапию R-CHOP (суммарный OR=3,43, 95% ДИ (1,89–4,53) p=0,03; пациенты с низкими значениями TMTV на исходном уровне

Таблица 1.

*Средний исходный уровень объемных биомаркеров ПЭТ у больных ДВКЛ при разной выраженности ответа на ИХТ R-CHOP*

Показатель	Полный ответ n = 24	Частичный ответ или стабилизация заболевания n = 22	p
SUVmax	15,1 ± 1,6	16,6 ± 1,7	0,339
TMTV	380 ± 28,0	745 ± 55,0	0,005
TTLG	2553 ± 71	4655 ± 505	0,021



**Рис. 1.** Однофакторный анализ с помощью логарифмического рангового критерия: а) TMTV, по оси абсцисс коэффициент OR полного клинического ответа, по оси ординат значение показателя TMTV для групп I и II; б) TTLG, по оси абсцисс коэффициент OR полного клинического ответа, по оси ординат значение показателя TTLG для групп I и II

имели значительно более высокую частоту полных клинических ответов, чем пациенты с высокими значениями TMTV (47,9% против 23,4%;  $p=0,0005$ ). Кроме того, высокий исходный уровень TMTV был ассоциирован с худшим ответом независимо от МПИ (суммарный OR=2,87, 95% ДИ (1,52–6,18),  $p<0,001$ ). Значение показателя SUVmax опухоли не являлось независимым прогностическим фактором: суммарный OR=2,12, 95% ДИ (0,52 – 4,18;  $p>0,05$ ).

После лечения высокие показатели снижения  $\Delta\text{SUVmax}>70\%$  соответствовали увеличению частоты полных клинических ответов по сравнению с таковыми при низком  $\Delta\text{SUVmax}<70\%$  ( $p=0,0001$ ). Частота полных клинических ответов была высокой при комбинации исходного низкого TMTV и высокого исходного среднего значения SUVmax (72,7%) и низкой для исходно высокого TMTV и низкого среднего значения SUVmax (10,4%). Сочетание низкого TMTV на исходном уровне и высокого среднего значения SUVmax было значимым и независимым прогностическим фактором для частоты полных клинических ремиссий (OR 2,63; 95% ДИ 1,94–4,42;  $p=0,0146$ ) в многофакторном анализе. Пороговые показатели снижения параметров  $\Delta\text{TTLG}>55\%$  (OR 1,08; 95% ДИ

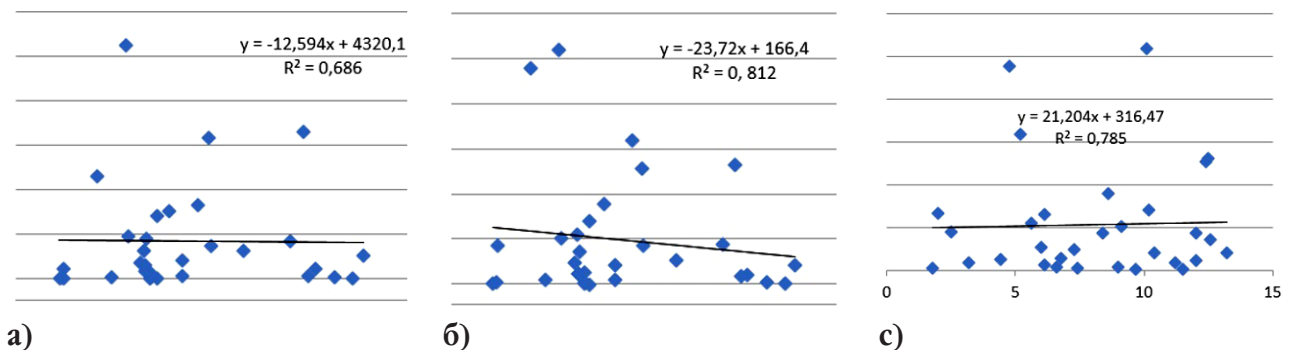
1,04–1,12;  $p<0,001$ ) и  $\Delta\text{TMTV}>55\%$  (OR 1,76; 95% ДИ 1,04–2,12;  $p<0,001$ ) были достоверно связаны с более высокой частотой полных клинических ответов по сравнению с таковыми ответами групп пациентов с низкой динамикой аналогичных показателей.

Объединение МПИ (как бинарной переменной; МПИ<3 (45,4%) против МПИ $\geq$ 3 (54,6%)) со шкалой Deauville позволило получить двумерную регрессионную модель с более высоким значением коэффициента множественной корреляции, равным 0,812, по сравнению с одномерной моделью, использующей только шкалу Deauville (0,686) (рис. 2).

Комбинация показателей по шкале Deauville с  $\Delta\text{SUVmax}$  (как бинарной переменной;  $\Delta\text{SUVmax}\leq 70\%$  (56,2%) против  $\Delta\text{SUVmax}>70\%$  (90,8%)) позволяет получить двумерную регрессионную модель со значением коэффициента множественной корреляции, равным 0,785 ( $p<0,05$ ).

## Обсуждение

Принципиальная возможная польза оценки базовых MTV и TLG для предсказания уровня выживаемости у больных ДВКЛ сообщалась во многих исследованиях [4, 19, 20]. В метаанализе авторов из



**Рис. 2.** Регрессионная модель для оценки влияния на ответ на лечение: а) Однофакторная модель шкалы Deauville; б) Двумерная регрессионная модель МПИ + шкала Deauville; в) Двумерная регрессионная модель  $\Delta\text{SUVmax}$  + шкала Deauville

Великобритании [10] оценивали результаты 31 работы по ДВКЛ: в 5 из них сообщалось о прогностической роли исходного SUVmax, в 17 и 10 работах оценивалась роль MTV и TLG соответственно с различными прогностическими результатами. Однако на выживаемость больных ДВКЛ при многолетнем наблюдении могут влиять разные факторы; при этом очень важны непосредственные результаты ИХТ в виде достижения ремиссии, которая во многом определяет дальнейшую судьбу пациента.

На прошлом этапе нашего исследования было показано, что средние уровни исходных TMTV и TTLG ниже в суммарных группах низкого риска по критериям МПИ, чем аналогичные показатели в группах высокого риска прогрессирования – чего не наблюдалось при оценке SUVmax, где эти показатели не различались. Также были определены различия объемных биомаркеров в зонах поражения выше и ниже диафрагмы, что может быть одним из факторов известной различной выживаемости больных при преимущественном вовлечении этих регионов в опухолевый процесс. Кроме того, были установлены и различия в уровнях TMTV и TTLG в разных прогностических группах, а также прямая связь между самими ПЭТ-биомаркерами.

На настоящем этапе исследования мы сделали акценты на динамике волюметрических показателей и их сочетаний в связи с непосредственными результатами лечения ИХТ R-СНОР (полная, частичная ремиссия, стабилизация), что важно для дальнейшей судьбы больного. Нами показано, что исходные уровни TMTV и TTLG связаны с непосредственными результатами ИХТ R-СНОР: в отношении SUVmax такой связи не выявлено. Однако динамика SUVmax после лечения имела значение, и снижение SUVmax >70% от исходного сопровождается увеличением частоты полных ремиссий. Нами впервые показано, что уменьшение показателей TMTV и TTLG после терапии >55% от исходного уровня также достоверно связано с более высокой частотой полных клинических ответов. Впервые отмечена положительная прогностическая значимость сочетания низкого TMTV и высокого среднего значения SUVmax в достижении хороших результатов терапии. Кроме того, для последующей оценки результатов лечения оказалось важной комбинация МПИ (>3 или <3) со шкалой Deauville, с одной стороны, и уровня снижения SUVmax (>70% или <70%) после лечения со шкалой Deauville – с другой. Таким образом, нами показано значение не только базовых показателей ПЭТ биомаркеров, но и, что еще важнее, их динамики и сочетания со шкалой Deauville в оценке непосредственных результатов терапии ИХТ R-СНОР у больных ДВКЛ. Преимущество полученных моделей в том, что они используют непрерывные данные TMTV/TTLG и позволяют прогнозировать

ответ для отдельного пациента с применением двух показателей: выше и ниже медианы. Использование дополнительных параметров повышает ценность шкалы Deauville. Указанные уравнения регрессии превосходят изменения пороговых значений шкалы Deauville для выявления пациентов с хорошим или недостаточно хорошим ответом. Полученные модели могут быть использованы для оценки вероятности получения полного ответа у пациентов ДВКЛ на терапию R-СНОР с использованием формулы регрессии.

## Выводы

1. Высокие исходные уровни TMTV и TTLG у больных ДВКЛ (более 420 см<sup>3</sup> и 3200 г/мл x см<sup>3</sup> соответственно) были достоверно связаны с худшим непосредственным ответом на ИХТ R-СНОР (суммарный OR=3,43 и 2,87 соответственно, p<0,05), в то время как значение показателя SUVmax опухоли не являлся независимым прогностическим фактором.

2. Значительные показатели снижения  $\Delta$ SUVmax (>70% от исходного) после первой линии терапии сопутствовали увеличению частоты полных клинических ремиссий по сравнению с таковыми при уменьшении SUVmax <70% от исходного.

3. Пороговые показатели снижения после ИХТ R-СНОР параметров  $\Delta$ TTLG>55% (OR 1,08; 95% ДИ 1,04–1,12; p<0,001) и  $\Delta$ TMTV>55% от исходного уровня (OR 1,76; 95% ДИ 1,04–2,12; p<0,001) были достоверно связаны с более высокой частотой полных клинических ответов по сравнению с таковыми ответами у групп больных с низкой динамикой аналогичных показателей.

4. Частота полных клинических ответов после ИХТ R-СНОР была высокой (72,7%) при комбинации исходно низкого TMTV и высокого среднего значения SUVmax и значительно более низкой (10,4%) у больных с высоким TMTV на исходном уровне и низким средним значением SUVmax. В многофакторном анализе сочетание исходно низкого значения TMTV и высокого среднего значения SUVmax являлось независимым прогностическим фактором для частоты полных ремиссий (OR 2,63; 95% ДИ 1,94–4,42; p=0,015).

5. Сочетание категорий риска МПИ как бинарной переменной (<3 против  $\geq$ 3) со шкалой Deauville позволяет получить двумерную регрессионную модель с более высоким коэффициентом множественной корреляции (r=0,812) по сравнению с одномерной моделью, использующей только шкалу Deauville (r=0,686, p<0,05).

6. При комбинации уровня снижения SUVmax после ИХТ R-СНОР ( $\Delta$ SUVmax как бинарной переменной (<70% против  $\geq$ 70%) со шкалой Deauville получена двумерная регрессионная модель со значением коэффициента множественной корреляции, равным 0,785 (p<0,05).

## Список литературы

1. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Вызовы и перспективы 1-й линии терапии пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 178–184.
2. Демешко П.Д., Каленик О.А., Поддубный К.В., Гиземова О.А. Прогностическое значение метаболического объема опухоли по данным 18-ФДГ-ПЭТ/КТ у пациентов с впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 464–472.
3. Susanibar-Adaniya S., Barta S.K. Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management // Am J. Hematol. – 2021. – Vol. 96, №5. – P. 617–629.
4. Mikael N.G., Smith D., Dunn J.T., et al. Combination of baseline metabolic tumor volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL // Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2016. – Vol. 43. – P. 1209–1219.
5. Schmitz C., Hutmann A., Muller S.P., Hanoun M., Boellaard R., Brinkmann M., Jöckel K.-H., Dübrsen U., Rekowski J. Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial // Eur J. Cancer. – 2020. – Vol. 124. – P. 25–36.
6. Ilyas H., Mikael N.G., Dunn J.T., Rabman F., Möller H., Smith D., Barrington S.F. Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B-cell lymphoma // Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2018. – 45. – P. 1142–1154.
7. Kuker R.A., Lehmkuhl D., Kwon D., Zhao W., Lossos I.S., Moskowitz C.H., Alderuccio J.P. and Yang F. A Deep Learning-Aided Automated Method for Calculating Metabolic Tumor Volume in Diffuse Large B-Cell Lymphoma // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 21. – P. 1–14.
8. Barrington S.F., Zvezerijnen B.G., de Vet H.C., Heymans M.W., Mikbaeel N. G., Burggraaff C.N., Eertink J.J., Pike L.C., Hoekstra O.S., Zijlstra J.M., Boellaard R. 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 // J. Nucl. Med. – 2021. – 62. – P. 332–337.
9. de Guevara D.L., Bernard S., Manhood S., Melani S., Yerovi F., Rodriguez M. de Los A. Prognostic value of interim PET/CT in non-Hodgkin lymphoma // Rev. Med. Chil. – 2020. – Vol. 148, № 11. – P. 1558–1567.
10. Frood R., Burton C., Tsoumpas C., Frangi A.F., Gleeson F., Patel C., Scarsbrook A. Baseline PET/CT imaging parameters for prediction of treatment outcome in Hodgkin and diffuse large B cell lymphoma: a systematic review // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging – 2021. – 48. – P. 3198–3220.
11. Виноградова Ю.Н., Глостанова М.С., Иванова А.А., Зелянина М.И., Ильин Н.В. Базовые волюметрические параметры ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ и международный прогностический индекс у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 57–64.
12. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification // Cancer research. – 1971. – Vol. 31, № 11. – P. 1860–1861.
13. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., Glatstein E., Canellos G.P., Young R.C., Rosenberg S.A., Coltman C.A., Tubiana M. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting // Journal of Clinical Oncology. – 1989. – Vol. 7, № 11. – P. 1630–1636.
14. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М.: Медиа Медика, 2013. – 104 с.: ил.
15. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. акад. И.В. Поддубной, акад. В.Г. Савченко. – М.: 2018. – 356 с.
16. World Health Organization et al. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. – World Health Organization, 1979. – 45 p.
17. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., Gascoyne R.D., Specht L., Horning S.J., Coiffier B., Fisher R.I., Hagenbeek A., Zucca E., Rosen S.T., Stroobants S., Lister T.A., Hoppe R.T., Dreyling M., Tobinai K., Vose J.M., Connors J.M., Federico M., Diehl V. Revised response criteria for malignant lymphoma // Journal of clinical oncology. – 2007. – Vol. 25, № 5. – P. 579–586.
18. Виноградова Ю.Н., Глостанова М.С., Иванова А.А., Пахомова А.Ю., Ильин Н.В. Методические аспекты измерения метаболического объема опухоли у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ // Онкологический журнал. Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2021. – Т. 4, №4. – С. 28–39.
19. Aide N., Fruchart C., Nganoa C., Gac A., Lasnon C. Baseline 18 FFDG PET radiomic features as predictors of 2-year event-free survival in diffuse large B cell lymphomas treated with immunochemotherapy // Eur. Radiol. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 4623–4632.
20. Chang C.-C., Cho S.-F., Chung Y.-W., Lin C.-Y., Chang S.-M., Hsu W.-L., Huang Y.-F. Prognostic significance of total metabolic tumor volume on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 99587–99600.

## Reference

1. [Babicbeva L.G., Poddubnaya I.V. Challenges and perspectives of first-line therapy of patients with diffuse large B-cell lymphoma: a review. Journal of Modern oncology. 2023; 25(2): 178-184. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/18151434.2023.2.202238.

2. [Dzimeshka P.D., Kalenik V.A., Paddubny K.V., Hizemava V.A. The prognostic value of metabolic calculated from baseline 18FDG PET/CT in patients with newly diagnosed diffuse B-large cell lymphoma. Problems in oncology / Voprosy oncologii. 2022; 68(4): 464-472 (In Russ.)]. Doi:10.37469/0507-3758-2022-68-4-464-472.
3. *Susanibar-Adaniya S., Barta S.K.* Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J. Hematol.* 2021; 96(5): 617-629. PMID: 33661537 PMCID: PMC8172085 Doi: 10.1002/ajh.26151
4. *Mikaeel N.G., Smith D., Dunn J.T., et al.* Combination of baseline metabolic tumor volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. *Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016; 43: 1209-1219. Doi: 10.1007/s00259-016-3315-7.
5. *Schmitz C., Hutmann A., Muller S.P., Hanoun M., Boellaard R., Brinkmann M., Jöckel K.-H., Dübrsen U., Rekowski J.* Dynamic risk assessment based on positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma: Post-hoc analysis from the PETAL trial. *Eur J. Cancer.* 2020; 124: 25-36. PMID: 31710995 Doi: 10.1016/j.ejca.2019.09.027
6. *Ilyas H., Mikaeel N.G., Dunn J.T., Rahman F., Möller H., Smith D., Barrington S.F.* Defining the optimal method for measuring baseline metabolic tumour volume in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 45: 1142-1154. Doi: 10.1007/s00259-018-3953-z.
7. *Kuker R.A., Lehmkuhl D., Kwon D., Zhao W., Lossos I.S., Moskowitz C.H., Alderuccio J.P. and Yang F.* A Deep Learning-Aided Automated Method for Calculating Metabolic Tumor Volume in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancers.* 2022; 14(21): 1-14. Doi:10.3390/cancers14215221.
8. *Barrington S.F., Zvezerijnen B.G., de Vet H.C., Heymans M.W., Mikbaeel N.G., Burggraaff C.N., Eertink J.J., Pike L.C., Hoekstra O.S., Zijlstra J.M., Boellaard R.* 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. *J. Nucl. Med.* 2021; 62: 332-337. PMID: 32680929 PMCID: PMC8049348. Doi: 10.2967/jnumed.119.238923.
9. *de Guevara D.L., Bernard S., Manhood S., Melani S., Yerovi F., Rodriguez M. de Los A.* Prognostic value of interim PET/CT in non-Hodgkin lymphoma. *Rev. Med. Chil.* 2020; 148(11): 1558-1567. Doi: 10.4067/S0034-98872020001101558.
10. *Frood R., Burton C., Tsoumpas C., Frangi A.F., Gleeson F., Patel C., Scarsbrook A.* Baseline PET/CT imaging parameters for prediction of treatment outcome in Hodgkin and diffuse large B cell lymphoma: a systematic review. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021; 48: 3198-3220. Doi: 10.1007/s00259-021-05233-2.
11. [Vinoogradova Yu.N., Tlostanova M.S., Ivanova A.A., Zelyanina M.I., Ilyin N.V. Baseline volumetric parameters of PET/CT 18 F-FDG and International prognostic at patients with index diffuse B cell large cell lymphoma. *Diagnostic Radiology and radiotherapy.* 2022; 13(4): 57-64 (In Russ.)]. Doi: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-57-64.
12. *Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubiana M.* Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer research.* 1971; 31(11): 1860-1861. PMID: 5121694.
13. *Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., Glatstein E., Canellos G.P., Young R.C., Rosenberg S.A., Coltman C.A., Tubiana M.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of Clinical Oncology.* 1989; 7(11): 1630-1636. Doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
14. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Under the guidance of prof. I.V. Poddubnaya, prof. V.G. Savchenko. M.: Media Medica, 2013. 104 p.: ill.
15. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. akad. I.V. Poddubnoy, akad. V.G. Savchenko. M.: 2018. 356 p.
16. World Health Organization et al. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization. 1979: 45 p.
17. *Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., Gascoyne R.D., Specht L., Horning S.J., Coiffier B., Fisher R.I., Hagenbeek A., Zucca E., Rosen S.T., Stroobants S., Lister T.A., Hoppe R.T., Dreyling M., Tobinai K., Vose J.M., Connors J.M., Federico M., Diehl V.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology.* 2007; 25(5): 579-586. Doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
18. [Vinoogradova Yu.N., Tlostanova M.S., Ivanova A.A., et al. Methodological aspects of measuring the metabolic volume of the tumor in patients with diffuse B-cell large cell lymphoma by PET/CT with 18F-FDG. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2021; 4(4): 28-39 (In Russ.)]. Doi: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-28-39.
19. *Aide N., Fruchart C., Nganoa C., Gac A., Lasnon C.* Baseline 18 FFDG PET radiomic features as predictors of 2-year event-free survival in diffuse large B cell lymphomas treated with immunochemotherapy. *Eur. Radiol.* 2020; 30(8): 4623-4632. Doi: 10.1007/s00330-020-06815-8.
20. *Chang C.-C., Cho S.-F., Chung Y.-W., Lin C.-Y., Chang S.-M., Hsu W.-L., Huang Y.-F.* Prognostic significance of total metabolic tumor volume on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/ computed tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-containing chemotherapy. *Oncotarget.* 2017; 8: 99587-99600. Doi: 10.18632/oncotarget.20447.