

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-45-55

Визуальная и количественная оценка промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой у детей с лимфомой Ходжкина

М.М. Дунайкин¹, Г.И. Шестопалов^{1, 2}, М.Я. Ядгаров¹, Ч. Кайлаш¹, Е.Д. Киреева¹, Н.В. Мякова¹, Ю.Н. Ликарь¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Российская детская клиническая больница – филиал ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Использование риск-адаптивной терапии у пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) позволяет выполнить деэскалацию протокола лечения и тем самым снизить частоту отдаленных побочных эффектов. Наличие метаболической ремиссии по результатам промежуточной (после 2 блоков химиотерапии) позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), является прогностическим фактором, влияющим на дальнейшую тактику лечения. Общепринятая визуальная оценка по 5-балльной шкале (Deauville score, DS) промежуточной ПЭТ/КТ может быть подвержена неточностям. Одним из предложенных способов решения этой проблемы может быть использование количественного метода оценки (qPET). Целью нашего исследования стало сравнение частоты несоответствия значений DS при использовании визуальной (vDS) и количественной (qDS) оценки выявленных очагов на изображениях промежуточной ПЭТ/КТ у детей с ЛХ. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Ретроспективно с использованием qPET были проанализированы результаты промежуточных ПЭТ/КТ у 115 пациентов с ЛХ (медиана возраста – 14 лет) и определена qDS. У всех пациентов были доступны инициальная ПЭТ/КТ для сравнения и данные истории болезни. Все исследования были выполнены в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с июня 2016 г. по март 2023 г. Результаты нашей работы показали, что при вышеуказанном подходе (наличие инициальной ПЭТ/КТ и доступа к истории болезни) расхождение в баллах между vDS и qDS составляло около 30%. Отсутствие различий было отмечено только при установлении DS4 и DS5. В других случаях использование vDS привело к изменению балла у 31 (27,0%) пациента (в 25 случаях было выставлено 2 балла по qDS против 3 баллов по vDS; в 6 – 3 балла по qDS против 4 баллов по vDS). Факторами, независимо связанными с бессобытийной выживаемостью, являлись значение vDS (отношение рисков 2,49 (1,26–4,93); $p = 0,009$), а также наличие объемной опухолевой массы (отношение рисков 3,12 (1,10–9,64); $p = 0,048$). Проведенный нами сравнительный анализ выявил различия в результатах, полученных при использовании vDS и qDS, но ни в одном случае при таком подходе не было отмечено занижения балла при оценке по vDS и, как следствие, не было деэскалации терапии. При хорошем сокращении объема опухоли по данным КТ, но сомнительных результатах оценки промежуточной ПЭТ/КТ по vDS (особенно при DS4 или DS3) следует использовать программное обеспечение для оценки по qDS.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, Deauville score, выживаемость, химиотерапия

Дунайкин М.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 45–55. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-45-55

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 18.10.2023
Принята к печати 16.01.2024



EDN: DRUIVO

Контактная информация:

Ядгаров Михаил Яковлевич,
канд. мед. наук, врач-кибернетик отделения
позитронно-эмиссионной томографии
и радионуклидной диагностики ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 18.10.2023

Accepted 16.01.2024

Visual and quantitative assessment of interim ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in children with Hodgkin lymphoma

M.M. Dunaikin¹, G.I. Shestopalov^{1,2}, M.Ya. Yadgarov¹, Ch. Kailash¹, E.D. Kireeva¹, N.V. Myakova¹, Yu.N. Likar¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow**Correspondence:**

Mikhail Ya. Yadgarov,

MD, Cand. Med. Sci., a cyberneticist at the PET and Radionuclide Diagnosis Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Address: 1 Samory Mashela St.,

Moscow 117997, Russia

E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

The use of risk-adaptive therapy in patients with Hodgkin lymphoma (HL) makes it possible to de-escalate treatment protocols, thereby decreasing the incidence of long-term adverse effects. Metabolic remission as detected by interim positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) performed after 2 cycles of chemotherapy is a prognostic factor that could guide further treatment. The generally accepted Deauville 5-point scale (DS) used for the visual assessment of interim PET/CT scans may be prone to inaccuracies. One of the suggested ways to address this problem is to use a quantitative evaluation method (qPET). The aim of our study was to determine the level of discrepancy between DS assigned after visual (vDS) and quantitative (qDS) assessment of detected lesions on interim PET/CT images in children with HL. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Interim PET/CT scans of 115 patients with HL (the median age was 14 years) were retrospectively analyzed using the quantitative (qPET) method to determine qDS. Baseline PET/CT scan findings and medical history data were available for all patients. All imaging studies were performed at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between June 2016 and March 2023. Our results showed that with the above approach (availability of initial PET/CT scans and access to the patient's medical history), discordance between vDS and qDS was about 30%. There was no difference in the patients with a DS of 4 and 5. In other cases, in 31 (27%) patients, vDS and qDS differed by one score: 25 patients with a qDS of 2 had a vDS of 3; 6 patients with a qDS of 3 had a vDS of 4. Factors independently associated with event-free survival were vDS (hazard ratio (HR) 2.49 (1.26–4.93), $p = 0.009$) and the presence of a bulky tumor (HR 3.12 (1.10–9.64), $p = 0.048$). Our comparative analysis revealed a discrepancy between the findings obtained by the visual and quantitative assessment methods. In our study, there were no cases of vDS underestimation and, as a consequence, no patients underwent treatment de-escalation. In HL patients with good tumor volume reduction on CT but ambiguous results of interim PET/CT evaluation performed using the vDS (especially in case of DS4 or DS3), quantification software should be used.

Key words: Hodgkin lymphoma, positron emission tomography with computed tomography, Deauville score, survival, chemotherapy

Dunaikin M.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 45–55.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-45-55

В структуре детских злокачественных заболеваний лимфома Ходжкина (ЛХ) составляет около 5–7% и является одной из самых прогностически благоприятных злокачественных опухолей у детей и подростков с общей 5-летней выживаемостью около 90% [1, 2].

К сожалению, прекрасные результаты лечения пациентов с ЛХ могут быть скомпрометированы поздними побочными эффектами и осложнениями как непосредственно от проводимой химиотерапии, так и от ее комбинации с лучевой терапией (ЛТ). Дети, излечившиеся от ЛХ, попадают в группу риска по развитию вторичных опухолей, патологии щитовидной железы, заболеваний сердечно-сосудистой системы, пневмотоксичности, нарушений фертильности. Все перечисленные факторы влияют как на снижение долгосрочной выживаемости, так и на качество жизни таких пациентов [3–7].

Оптимизация лечения, а именно использование риск-адаптивной терапии, дает возможность выполнить деэскалацию терапии и/или отказаться от проведения ЛТ у определенных групп пациентов с ЛХ. Такой подход позволяет минимизировать отдаленные осложнения при сохранении существующих шансов достижения ремиссии по заболеванию. Однако применение риск-адаптивной терапии возможно только при наличии прогностических факторов, позволяющих максимально точно выполнить селекцию таких пациентов. Одним из этих прогностических факторов является наличие метаболической ремиссии по результатам позитронно-эмиссионной томографии,

совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), выполненной после 2 блоков химиотерапии (промежуточная ПЭТ/КТ) [8–14].

Оценка раннего ответа на лечение у пациентов с ЛХ основана на визуальной интерпретации изображений промежуточной ПЭТ/КТ с использованием 5-балльной шкалы (Deauville score, DS) [8, 15]. К сожалению, при всей своей эффективности и простоте выполнения такая оценка может быть подвержена неточностям, что приводит к завышению или занижению значения. Одна из причин расхождений/неточностей при визуальной оценке по DS (vDS) – наличие феномена оптического обмана, или иллюзия одновременного контраста, что и приводит к ошибочному восприятию интенсивности накопления в опухолевых очагах относительно фоновой интенсивности накопления в прилежащих тканях [16]. Для решения проблем, связанных с феноменом оптического обмана, Hasenclever и соавт. разработали количественный метод оценки промежуточной ПЭТ/КТ (the quantitative method (qPET)) путем введения воспроизводимых полуавтоматических количественных измерений [17]. Метод qPET был разработан на основе измерений, выполненных при оценке промежуточных ПЭТ/КТ-изображений более чем у 800 детей с ЛХ, включенных в исследование EuroNet-PHL-C1, в настоящее время данный метод используется в исследовании EuroNet-PHL-C2 [17, 18]. Значение qPET рассчитывается как отношение SUV_{peak} (это среднее значение SUV_{max} в 4 вокселях,

включая воксель с максимальным значением SUV и 3 соседних вокселя с наибольшим значением SUV) к SUV_{mean} печени, измеренному в объеме 30 мл ее правой доли [19]. Для перевода полученных значений qPET в баллы оценки по DS были выбраны пороговые количественные значения, соответствующие балльным оценкам по vDS. Так, нижние пороговые значения для qPET, соответствующие 3, 4 и 5 баллам по DS, составили 0,95, 1,30 и 2,00 соответственно. Полученные авторами результаты позволяют предположить, что использование пороговых значений qPET может быть полезно в дополнение к визуальной оценке ответа на терапию у пациентов с лимфомой. Важно отметить, что для применения методики qPET необходимо наличие дополнительного программного обеспечения.

Целью нашего исследования стало сравнение частоты несоответствия значений DS при использовании количественной оценки (qDS) и vDS выявленных очагов на изображениях промежуточной ПЭТ/КТ у детей с ЛХ. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование педиатрических пациентов с ЛХ, которым выполнялись инициальное и промежуточное (после 2 блоков полихимиотерапии) ПЭТ/КТ-исследования в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с июня 2016 г. по март 2023 г. По критериям международного протокола EuroNet-PHL-C1 адекватный метаболический ответ после 2-го курса химиотерапии является показанием к отмене консолидирующей ЛТ. Протоколная терапия пациентам, включенным в данное исследование, выполнялась как в нашем Центре, так и в различных клиниках Российской Федерации.

Критерии включения:

- пациенты младше 18 лет с впервые диагностированной ЛХ;
- терапия проведена согласно европейским международным протоколам EuroNet-PHL-C1 или DAL/GRON-HD-2002;
- выполнены инициальное и промежуточное ПЭТ/КТ-исследования, находящиеся в системе архивирования и передачи изображений (PACS) Центра им. Дмитрия Рогачева;
- период наблюдения не менее 6 мес после начала терапии.

Критерии исключения:

- отсутствие инициального или промежуточного ПЭТ/КТ-исследования;
- отсутствие данных о проводимой терапии, стадии и исходах заболевания.

Были проанализированы следующие клинические данные пациентов: пол, возраст, гистологический подтип ЛХ, стадия по системе Ann Arbor, наличие В-симптомов и экстранодального поражения, диффузно повышенное накопление в костном мозге, терапевтическая группа, объем опухоли исходно и после терапии, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), протокол терапии и ЛТ, 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 трепанобиопсии, проводившейся при наличии сомнений в поражении костного мозга по данным ПЭТ/КТ, в ряде случаев трепанобиопсия была выполнена до проведения ПЭТ/КТ. Наличие объемной опухолевой массы (bulky disease) определялось как объем опухоли 200 мл и более при инициальном исследовании.

В качестве первичной конечной точки была выбрана бессобытийная выживаемость (БСВ), определяемая от начала терапии до даты рецидива/прогрессии или прекращения ремиссии по любой причине.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Инициальное ПЭТ/КТ-исследование выполнялось до начала лечения, а промежуточное – после окончания 2 блоков протокольной химиотерапии. Временной интервал для промежуточной ПЭТ/КТ составлял от 10 до 19 дней от момента окончания 2-го блока химиотерапии. Пациенты соблюдали общепринятые правила подготовки к исследованию: голод 6 ч до введения ^{18}F -ФДГ, безуглеводная диета за 24-48 ч, покой, теплая одежда. Все исследования были выполнены на аппарате GE Discovery STE (General Electric Healthcare, США). Исследование выполняли приблизительно через 60 мин после внутривенного введения ^{18}F -ФДГ (через периферический или центральный катетер) с 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.

Анализ изображений, включающий визуальную и количественную оценки

Инициальные и промежуточные ПЭТ/КТ-изображения включенных в исследование пациентов были доступны в системе PACS Центра им. Дмитрия

Рогачева. Анализ изображений выполнялся на программном обеспечении Hybrid viewer (HERMES Medical Solutions, Стокгольм, Швеция).

Визуальная оценка по Deauville score

Пятибалльная оценка по vDS 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-балльная оценка по DS выполнялась для остаточного патологического очага с самой высокой метаболической активностью [19].

Количественная оценка по Deauville score

Ретроспективно все изображения были пересмотрены, а визуально выявленные очаги накопления – оценены по DS с использованием qPET [17]. Для количественной оценки применяли программное обеспечение Hybrid3D viewer (HERMES Medical Solutions, Стокгольм, Швеция). Как и при визуальной оценке, оценка по qPET выполнялась на изображениях промежуточного ПЭТ/КТ-исследования для сохраняющихся очагов патологического накопления с самой высокой метаболической активностью.

Статистический анализ

Для оценки нормальности распределения данных использовался тест Шапиро–Уилка. Непрерывные переменные описывались медианами и интеркварти-

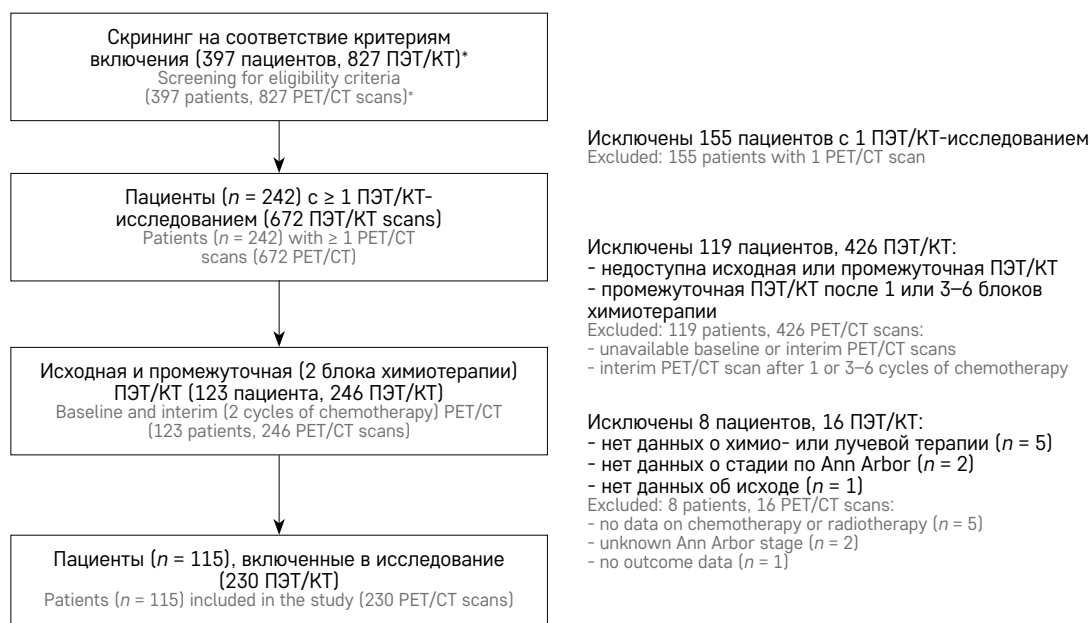
льными диапазонами (IQR), категориальные переменные – частотами и процентами. Взаимосвязь между непрерывными переменными исследовалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (доверительный интервал (ДИ) оценивался по методу Филлера–Хартли–Пирсона). Предикторы неблагоприятного исхода определялись с помощью одномерного регрессионного анализа Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) и его 95% ДИ. Дополнительно проводился многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки скорректированного ОР. Методика включения предикторов в регрессионную модель базировалась на методе прямого пошагового отбора (критерий Вальда). При анализе БСВ использовались кривые Каплана–Майера с оценкой лог-ранк-теста. Согласованность между оценками по vDS и qDS оценивалась через коэффициент согласия Каппа Козна. Для выполнения статистического анализа применялись STATA, версия 17.0 (StataCorp LLC, Техас, США) и IBM SPSS Statistics, версия 27.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Тепловая карта построена с применением библиотеки Seaborn 0.11.1 для Python 3.7 в среде PyCharm. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$ (двусторонний критерий).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с критериями отбора в исследование были включены 115 пациентов, проходивших терапию с диагнозом ЛХ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с июня 2016 г. по март 2023 г. (рисунок 1).

Рисунок 1
Блок-схема отбора пациентов в исследование

Figure 1
A flowchart of patient selection into the study



* – ПЭТ/КТ-исследования педиатрических пациентов с ЛХ в Центре им. Дмитрия Рогачева (06.2016–03.2023)
* – PET/CT in pediatric patients with Hodgkin's lymphoma (HL) performed at the D. Rogachev NMRCPhOI (06.2016–03.2023)

Медиана возраста составила 14 лет (IQR 11–16 лет), доля мальчиков – 56,5% (таблица 1). Четверть пациентов ($n = 29$) имели IV стадию заболевания, 21 – экстранодальное поражение костного мозга и/или внутренних органов. У 42 (36,5%) пациентов было выявлено объемное образование размером ≥ 200 мл. Терапия по протоколу EuroNet-PHL-C1 проведена 99 (86,1%) пациентам, ЛТ – 46 (40,0%). Полной ремиссии достигли 34 (29,6%) пациента, медианное снижение объема опухоли после 2 блоков химиотерапии составило 83% (IQR 72–93%). Медиана периода наблюдения за пациентами составила 35 мес (IQR 20–49 мес), отмечено 16 (13,9%) случаев рецидивов/прогрессии и 1 (0,9%) летальный исход. В таблице 1 представлены характеристики пациентов, включенных в исследование.

Deauville score

В 2 случаях были отмечены расхождения между исследователями, связанные с интерпретацией выявленных очагов накопления. Так, появившиеся очаги накопления (отсутствовали при инициальной ПЭТ/КТ) после 2 блоков терапии были по-разному интерпретированы по DS (1-й радиолог выставил DS5 и DS5; 2-й радиолог – DS3 и DS3).

Сравнительная оценка vDS и qDS представлена в таблице 2. Использование оценки по vDS приводило к завышению балла у 31 (27,0%) пациента: 25 имели 2 балла по qDS против 3 баллов по vDS и 6 – 3 балла по qDS против 4 баллов vDS (таблица 2). Оценка коэффициента Каппа Козна показала умеренную согласованность между vDS и qDS: 0,597 (95% ДИ 0,47–0,72). Доля пациентов, получавших ЛТ, при vDS2, 3, 4 и 5 составила 21,2%, 27,3%, 73,9% и 100% соответственно. Из 23 пациентов с 4 баллами по vDS 13 (56,6%) имели объемную опухолевую массу.

Бессобытийная выживаемость

БСВ 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 значения 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, ЛТ 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 3).

Как vDS, так и qDS были связаны с БСВ в анализе Каплана–Майера ($p < 0,001$; рисунки 2, 3). Ни одного случая рецидива/прогрессии в группе DS2 отмечено не было, в то время как в группе vDS5

2-летняя БСВ составила $42,9 \pm 18,7\%$ (4 рецидива/прогрессии).

Выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между оценкой по vDS и СОЭ ($R = 0,218$; 95% ДИ 0,015–0,403; $p = 0,030$), инициальным ($R = 0,246$; 95% ДИ 0,061–0,416; $p = 0,008$) и посттерапевтическим ($R = 0,289$; 95% ДИ 0,106–0,453; $p = 0,002$) объемом опухоли (рисунок 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Развитие поздних осложнений, вызванных интенсивностью терапии, при современных показателях выживаемости у детей с ЛХ диктует необходимость применения риск-адаптивной терапии. Применение риск-адаптивной терапии возможно только при наличии хорошо проверенных прогностических критериев. Достижение метаболической ремиссии по результатам промежуточной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является одним из таких прогностических факторов [20–23]. Для определения метаболической ремиссии широко используется визуальная 5-балльная шкала DS при анализе промежуточного ПЭТ/КТ-исследования [15]. К сожалению, при визуальной оценке встречаются расхождения/неточности в оценке метаболической ремиссии, что может привести к принятию неверных клинических решений. С одной стороны, необоснованное снижение интенсивности терапии увеличивает риск рецидива [24]. С другой стороны, повышение интенсивности терапии без наличия показаний неоправданно повышает риск развития поздних побочных эффектов, связанных с терапией [3, 4, 7]. В последнее время в дополнение к визуальной оценке рекомендуют использовать qPET промежуточной ПЭТ/КТ у детей с ЛХ [17, 18].

Результаты нашего исследования показали, что БСВ в общей когорте пациентов с ЛХ превышала 80%. Сравнительная оценка баллов, выставленных при vDS и qDS, продемонстрировала отсутствие различий только при установлении DS5. В других случаях использование vDS привело к завышению балла у 31 (27,0%) пациента. Так, у 25 пациентов было выставлено 2 балла по qDS против 3 баллов по vDS; у 6 – 3 балла по qDS против 4 баллов по vDS. Полученный нами результат умеренной согласованности (оценка коэффициента Каппа Козна составила около 0,597) между vDS и qDS выше, чем в опубликованных работах [16, 25, 26].

Как известно из ранее опубликованных трудов, основными причинами расхождений/несоответствия оценки по DS могут быть:

1) расхождения, связанные с обнаружением очага, а именно, когда кто-то из исследователей пропускал очаг накопления или считал его незначимым для внесения в заключение. Наше мнение

Таблица 1
Исходные данные и посттерапевтические характеристики пациентов, включенных в исследование ($n = 115$)
Table 1
Baseline and post-treatment characteristics of the patients included in the study ($n = 115$)

Параметр Parameter	Значение Value
Инициальные характеристики Baseline characteristics	
Возраст, медиана (IQR), годы Age, median (IQR), years	14,2 (10,7–16,3), диапазон 0–17,8 14.2 (10.7–16.3), range 0–17.8
Пол, n (%): Sex, n (%):	
женский female	65 (56,5)
мужской male	50 (43,5)
Гистологический подтип, n (%): Histologic subtypes, n (%):	
нодулярный склероз nodular sclerosis HL	89 (77,4)
смешанно-клеточный вариант mixed-cellularity HL	10 (8,7)
лимфоидное преобладание lymphocyte predominant HL	7 (6,1)
NOS	9 (7,8)
Стадия (Ann Arbor), n (%): Stage (Ann Arbor System), n (%):	
I	1 (0,9)
II	51 (44,3)
III	34 (29,6)
IV	29 (25,2)
В-симптомы, n (%) B symptoms, n (%)	59 (51,3)
Экстранодальное поражение, n (%) Extranodal involvement, n (%)	21 (18,3)
Диффузно повышенное накопление в костном мозге (ПЭТ), n (%) Increased diffuse uptake in the bone marrow (PET), n (%)	41 (35,7)
Очаговое поражение костей (ПЭТ), n (%) Focal bone involvement (PET), n (%)	20 (17,4)
Поражение костного мозга (биопсия; $n = 58$), n (%) Bone marrow involvement (biopsy; $n = 58$), n (%)	3 (5,2)
Терапевтическая группа, n (%): Therapeutic group, n (%):	
1	15 (13,0)
2	46 (40,0)
3	54 (47,0)
Объемная опухолевая масса, n (%) Bulky disease, n (%)	42 (36,5)
Исходный (самый большой) объем опухоли, медиана (IQR), мл Initial (the largest) tumor volume, median (IQR), mL	129 (45–282)
СОЭ, медиана (IQR), мм Erythrocyte sedimentation rate, median (IQR), mm	43 (19–64)
Терапия Treatment	
Протокол лечения, n (%): Treatment protocol, n (%):	
EuroNet-PHL-C1	99 (86,1)
DAL/GPON-HD	16 (13,9)
ЛТ radiation therapy	46 (40,0)
Характеристики после лечения Post-treatment characteristics	
Ответ на химиотерапию, n (%): Response to chemotherapy, n (%):	
локальная полная ремиссия local complete remission	34 (29,6)
локальная неподтвержденная полная ремиссия local unconfirmed complete remission	49 (42,6)
локальная частичная ремиссия local partial remission	27 (23,5)
локально без изменений no local changes	5 (4,3)
локальное прогрессирование local progression	0 (0)
Уменьшение объема опухоли после терапии, медиана (IQR), % Post-treatment tumor volume reduction, median (IQR), %	–83 (–72–(–93))
Максимальный объем опухоли после терапии, медиана (IQR), мл Maximum post-treatment tumor volume, median (IQR), mL	15,0 (2,4–60,0)
Период наблюдения, медиана (IQR), мес Duration of follow-up, median (IQR), months	35 (20–49), диапазон 6–75 35 (20–49), range 6–75
Рецидив/прогрессия, n (%) Relapse/progressive disease, n (%)	16 (13,9), из них 9 (56,3) получали ЛТ 16 (13.9), 9 of them (56.3) received radiation therapy
Летальный исход, n (%) Death, n (%)	1 (0,9)

Note. IQR – the interquartile range

Таблица 2
Сравнение vDS и qDS

Table 2
Comparison between vDS and qDS

	qDS1	qDS2	qDS3	qDS4	qDS5	Сумма Sum	ЛТ, n (%) Radiation therapy, n (%)
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)
vDS4	0	0	6	17	0	23	17 (73,9)
vDS5	0	0	0	0	7	7	7 (100)
Сумма Sum	0	44	47	17	7	115	–

Notes. qDS, quantitative Deauville score; vDS, visual Deauville score.

Таблица 3
Одномерный и многофакторный регрессионный анализ Кокса (БСВ)

Table 3
Univariate and multivariate Cox regression analysis (event-free survival, EFS)

Параметр Variable	Одномерный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОР HR	95% ДИ 95% CI	p-value	Скорректированное ОР Corrected HR	95% ДИ 95% CI	p-value
Возраст Age	1,01	0,99–1,02	0,358			
Пол (референтная категория – мужской) Sex (the reference category is male)	1,12	0,41–3,02	0,826			
Стадия (Ann Arbor) (III–IV против I–II) Stage (Ann Arbor System) (III–IV vs I–II)	1,08	0,40–2,91	0,874			
В-симптомы B symptoms	2,91	0,94–9,02	0,065			
Экстранодальное поражение Extranodal involvement	0,67	0,15–2,94	0,594			
Диффузно повышенное накопление в костном мозге (ПЭТ) Increased diffuse uptake in the bone marrow (PET)	2,01	0,75–5,34	0,165			
Очаговое накопление в костях (ПЭТ) Focal bone involvement (PET)	2,15	0,75–6,21	0,157			
Объемная опухолевая масса Bulky disease	2,44	0,91–6,55	0,077	3,12	1,01–9,64	0,048
Ответ на химиотерапию (референтная категория – локальная полная ремиссия) Response to chemotherapy (the reference category is local complete remission)	1,39	0,45–4,32	0,571			
СОЭ Erythrocyte sedimentation rate	1,01	0,96–1,02	0,228			
ЛТ Radiation therapy	1,90	0,71–5,11	0,202			
Протокол лечения (референтная категория – EuroNet-PHL-C1) Treatment protocol (the reference treatment is EuroNet-PHL-C1)	2,13	0,69–6,63	0,191			
vDS	2,63	1,47–4,71	0,001	2,49	1,26–4,93	0,009

Notes. HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

Рисунок 2
БСВ пациентов с ЛХ в зависимости от vDS (кривые Каплана–Майера)

Figure 2
Kaplan–Meier curves for EFS in the patients with HL based on vDS



Рисунок 3
БСВ пациентов с ЛХ в зависимости от qDS (кривые Каплана–Майера)

Figure 3
Kaplan–Meier curves for EFS in the patients with HL based on qDS



полностью совпадает с опубликованным ранее мнением коллег, что количество случаев, когда опытный врач-радиолог пропускает очаг накопления, ничтожно мало, и чаще всего он видит его, но подосознательно интерпретирует как незлокачественный и не указывает в заключении. Вторая причина, приводящая к тому, что очаг накопления (особенно низкой интенсивности) может быть пропущен – выраженное накопление ^{18}F -ФДГ в буром жире. В таком случае необходимо повторить исследование с проведением специальной подготовки перед ним. Безусловно, правильная подготовка пациента, наличие инициальных изображений ПЭТ/КТ для сравнения, дополнительное использование алгоритмов автоматической сегментации [27], подготовка и опыт врача-радиолога в оценке исследований у пациентов с ЛХ позволяют свести к нулю расхождения такого типа. В нашей работе мы не оценивали такие расхождения, так как изначально все

ПЭТ/КТ-исследования просматривались и обсуждались 2 врачами-радиологами;

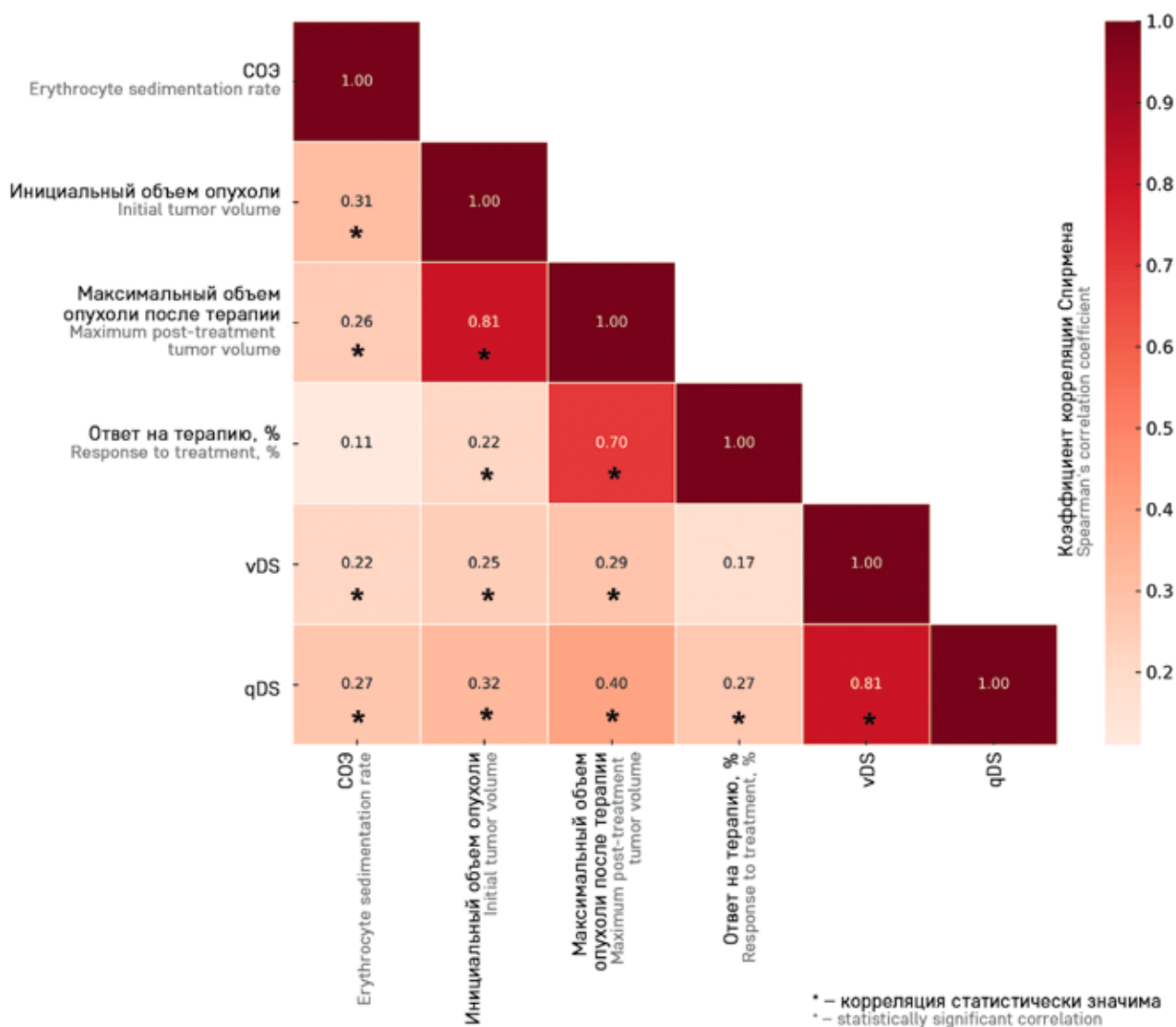
2) расхождения, связанные с интерпретацией выявленных очагов накопления, возникают в случае, когда оба исследователя видят один и тот же очаг, но при этом не соглашаются с этиологией/причиной повышенного накопления. Такие расхождения встречаются чаще [26]. В нашей работе расхождения, связанные с интерпретацией очага накопления, были отмечены у 2 пациентов. Так, один из врачей-радиологов при интерпретации изображений промежуточной ПЭТ/КТ отметил появление новых очагов с метаболической активностью и выставил DS5. Однако после пересмотра в сравнении с инициальной ПЭТ/КТ и коллегиального обсуждения данные очаги были расценены как очаги воспалительного/реактивного характера. По появившимся новым очагам выставлен DSX, а по накоплению в остаточном очаге – DS3. Такое низкое несоответствие в интерпретации выяв-

Рисунок 4

Тепловая карта корреляционной матрицы

Figure 4

Heat map of the correlation matrix



ленных 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;

3) расхождения, связанные с оценкой интенсивности накопления выявленного очага, что чаще всего происходит из-за разницы в визуальном восприятии интенсивности накопления (рисунки 5А). В нашей работе мы оценили именно этот вариант расхождений, используя программное обеспечение Hybrid3D viewer (HERMES Medical Solutions, Стокгольм, Швеция) в дополнение к визуальной оценке (рисунки 5Б). Следует отметить, что при сравнении vDS и qDS расхождения составили 27% (таблица 2), что отличается от ранее опубликованных данных [16, 26]. Достаточно высокое сходство можно объяснить наличием у врача-радиолога доступа к истории болезни пациента, к изображениям инициальной ПЭТ/КТ и другим методам исследования и возможностью коллегиального обсуждения.

В нашем исследовании при многофакторном анализе оценка по DS и наличие объемной опухолевой массы были независимо связаны с риском рецидива и прогрессирования у детей с ЛХ. Ни одного случая рецидива/прогрессии в группе DS2 отмечено не было, в то же время в группе DS5 были отмечены 4 события, а 2-летняя БСВ составила всего $42,9 \pm 18,7\%$. При этом как vDS, так и qDS были связаны с БСВ в анализе Каплана–Майера. Оценка по vDS в 73% случаев совпадала с оценкой по qDS. Следует отметить, что имеющиеся расхождения между баллами, выставленными при оценке по vDS и qDS, в нашем исследовании не привели к деэскалации терапии и/или отмене ЛТ, так как ни в одном случае врач-радиолог при vDS не занижал баллы. Так, ретроспективно при использовании qDS было отмечено только снижение балла с 4 при оценке по vDS до 3 по qDS у 6 пациентов и с 3 по vDS до 2 по qDS в 25 случаях. Однако завышение балла по vDS, а именно различия в оценке 3 и 4 баллов принципиально важны, так как по протоколу в случае DS3 на промежуточной ПЭТ/КТ дети не получают в последующем ЛТ.

Рисунок 5

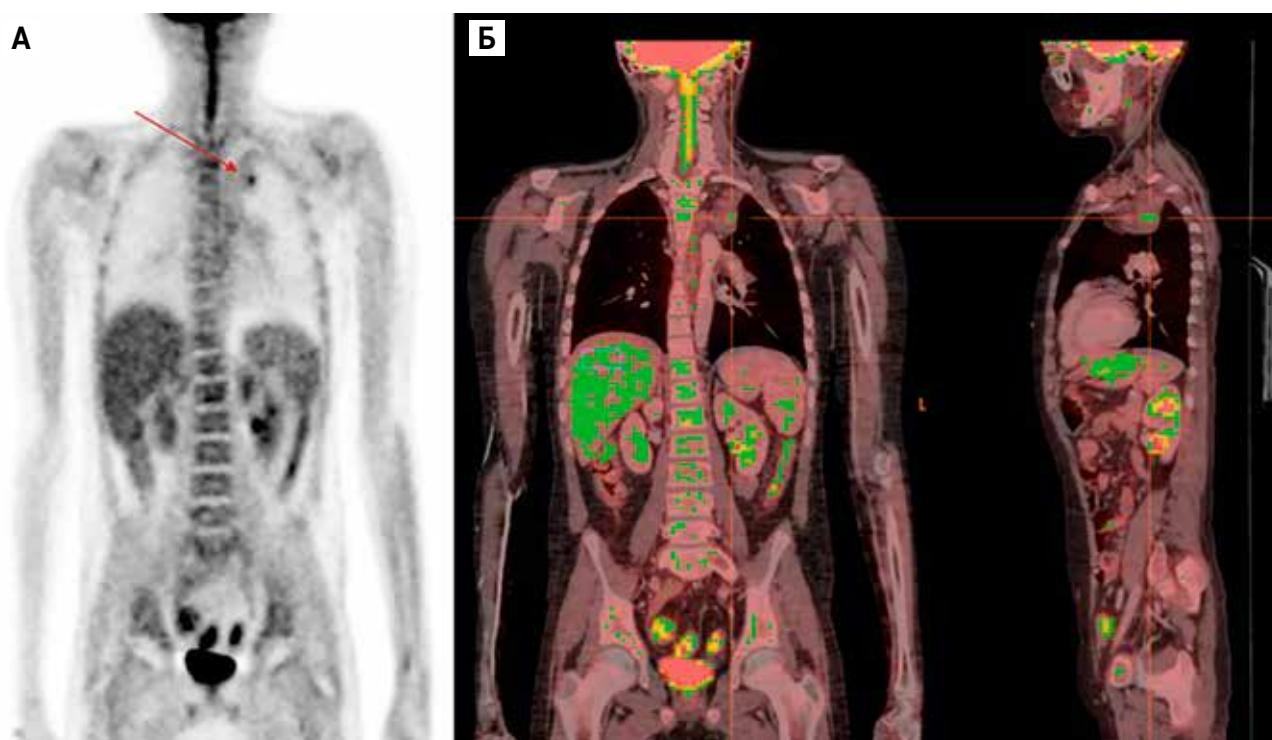
Пример оценки по vDS и qDS накопления ^{18}F -ФДГ в остаточном конгломерате паравазальных/паратрахеальных лимфоузлов слева на изображениях промежуточной ПЭТ/КТ

А – на проекции максимальной интенсивности (чаще всего выполняется оценка по vDS) определяется очаговое накопление в конгломерате лимфоузлов (красная стрелка), которое несколько превышает накопление в печени, заключение радиолога – DS4; Б – фронтальные и сагиттальные ПЭТ/КТ-изображения с дополнительным использованием программного продукта (qPET) показывают, что очаговое накопление в конгломерате лимфоузлов окрасилось в зеленый цвет, как и накопление в печени. Значит, интенсивность накопления данного очага не превышает интенсивность накопления в печени и, соответственно, при количественной оценке – DS3

Figure 5

An example of vDS and qDS assessment of ^{18}F -FDG uptake in a residual conglomerate of pre-vascular/paratracheal nodes on the left on interim PET/CT

A – a maximum intensity projection image (MIP images are most commonly used for the assessment using the vDS) showing a focal uptake in a lymph node conglomerate (red arrow), which is slightly more intense than in the liver (DS4 assigned by a radiologist); B – frontal and sagittal PET/CT images processed using qPET software showing the focal uptake in the lymph node conglomerate colored green, the same as in the liver. This means that this focal uptake does not exceed that of the liver and is assessed quantitatively as DS3



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 (20,8%) из них было отмечено событие: рецидив/прогрессия, в то время как у 39 (92,8%) из 42 пациентов с vDS3 без наличия большой массы опухоли при инициальном исследовании каких-либо событий в дальнейшем выявлено не было.

К особенностям нашего исследования следует отнести несколько факторов, которые можно расценить и как положительные, и как отрицательные:

1) оба врача-радиолога были из одного отделения ядерной медицины с одинаковым обучением (принятым в отделении) по интерпретации результатов промежуточной ПЭТ/КТ у детей с ЛХ;

2) при наличии сомнений при оценке по vDS врач-радиолог мог обратиться за помощью к коллегам;

3) у врачей-радиологов был доступ к истории болезни и к изображениям инициального ПЭТ/КТ-исследования;

4) в нашем исследовании мы оценили только расхождения, связанные с оценкой интенсивности накопления выявленного очага (сравнили расхождения между vDS и qDS).

Безусловно, при пересмотре изображений промежуточной ПЭТ/КТ пациентов, включенных в наше исследование, врачом-радиологом из другого медицинского центра, без доступа к истории болезни и результатам инициальной ПЭТ/КТ, процент расхождения будет выше, что продемонстрировано в ряде публикаций [16, 26]. Однако при возможности обсуждения, наличия доступа к истории болезни и результатам инициальной ПЭТ/КТ, процент расхождений будет сопоставим с полученным в нашем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашей работы одним из важных выводов является необходимость наличия иници-

альной ПЭТ/КТ для сравнения с промежуточным исследованием, доступа к важной информации из истории болезни пациента и обучение врача-радиолога оценке промежуточной ПЭТ/КТ у детей с ЛХ для уменьшения количества ошибочных интерпретаций. Результаты нашей работы показали, что при вышеуказанном подходе расхождение в баллах между vDS и qDS составляет менее 30%. К сожалению, такой результат далек от идеального и требует дальнейшего совершенствования метода, но, что очень важно, ни в одном случае при таком подходе не было отмечено занижения балла при vDS и, как следствие, не было деэскалации терапии. При хорошем сокращении объема опухоли по данным КТ, но сомнительных результатах оценки по vDS промежуточной ПЭТ/КТ (особенно при DS4 или DS3) следует использовать программное обеспечение для оценки по qDS.

Результаты нашего исследования подтвердили ранее опубликованные данные, что оценка DS2 не вызывает сомнений в наличии метаболической ремиссии и хорошо подходит как прогностический фактор для проведения риск-адаптивной терапии. Однако у пациентов с DS3 и наличием bulky disease при инициальном исследовании констатация метаболической ремиссии, как и дальнейшая тактика ведения, требует обсуждения, необходимо проведение дальнейшего исследования для определения рисков такой взаимосвязи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Dunaykin M.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9830-5686>

Yadgarov M.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Kailash Ch. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

Kireeva E.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3990-8879>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Likar Yu.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Литература

1. Friedman D.L., Chen L., Wolden S., Buxton A., McCarten K., FitzGerald T.J., et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *J Clin Oncol* 2014; 32 (32): 3651–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.5410
2. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M., Schwartz C.L., Castellanos M.E., Dieckmann K., et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2975–85. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4853
3. Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C., Leisenring W.M., Tooze J.A., Goodman P., et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011; 117 (6): 1806–16. DOI: 10.1182/blood-2010-04-278796

4. Bhakta N., Liu Q., Yeo F., Baassiri M., Ehrhardt M.J., Srivastava D.K., et al. Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma: an analysis from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (9): 1325–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30215-7
5. Metzger M.L., Weinstein H.J., Hudson M.M., Billett A.L., Larsen E.C., Friedmann A., et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA* 2012; 307 (24): 2609–16. DOI: 10.1001/jama.2012.5847
6. Morton L.M., Onel K., Curtis R.E., Hungate E.A., Armstrong G.T. The Rising Incidence of Second Cancers: Patterns of Occurrence and Identification of Risk Factors for Children and Adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; e57–67. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e57
7. Schaapveld M., Aleman B.M.P., van Eggermond A.M., Janus C.P.M., Krol A.D.G., van der Maazen R.W.M., et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 373 (26): 2499–511. DOI: 10.1056/NEJMoa1505949
8. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800
9. Kostakoglu L., Cheson B.D. Current role of FDG PET/CT in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 (5): 1004–27. DOI: 10.1007/s00259-013-2686-2
10. Radford J., Illidge T., Counsell N., Hancock B., Pettengell R., Johnson P., et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372 (17): 1598–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1408648
11. Coyle M., Kostakoglu L., Evens A.M. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2016; 7 (2): 108–25. DOI: 10.1177/2040620715625615
12. Bakhshi S., Bhethanabhotla S., Kumar R., Agarwal K., Sharma P., Thulkar S., et al. Posttreatment PET/CT Rather Than Interim PET/CT Using Deauville Criteria Predicts Outcome in Pediatric Hodgkin Lymphoma: A Prospective Study Comparing PET/CT with Conventional Imaging. *J Nucl Med* 2017; 58 (4): 577–83. DOI: 10.2967/jnumed.116.176511
13. Kelly K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood* 2015; 126 (22): 2452–8. DOI: 10.1182/blood-2015-07-641035
14. Kelly K.M., Cole P.D., Pei Q., Bush R., Roberts K.B., Hodgson D.C., et al. Response-adapted therapy for the treatment of children with newly diagnosed high risk Hodgkin lymphoma (AHOD0831): a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2019; 187 (1): 39–48. DOI: 10.1111/bjh.16014
15. Maignan M., Gallamini A., Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 (8): 1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048
16. Kluge R., Chavdarova L., Hoffmann M., Kobe C., Malkowski B., Montravers F., et al. 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. *PLoS One* 2016; 11 (3): e0149072. DOI: 10.1371/journal.pone.0149072
17. Hasenclever D., Kurch L., Mauz-Körholz C., Elsner A., Georgi T., Wallace H., et al. qPET – a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 (7): 1301–8. DOI: 10.1007/s00259-014-2715-9
18. Mauz-Körholz C., Landman-Parker J., Balwierz W., Ammann R.A., Anderson R.A., Attarbaschi A., et al. 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, mult. *Lancet Oncol* 2022; 23 (1): 125–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8
19. Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L., Maignan M., Hutchings M., Müller S.P., et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3048–58. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5229
20. Engert A., Haverkamp H., Kobe C., Markova J., Renner C., Ho A., et al. 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. *Lancet* 2012; 379 (9828): 1791–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5
21. Gallamini A., Patti C., Viviani S., Rossi A., Fiore F., Di Raimondo F., et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol* 2011; 152 (5): 551–60. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08485.x
22. Cheson B.D., Kostakoglu L. FDG-PET for Early Response Assessment in Lymphomas: Part 1-Hodgkin Lymphoma. *Oncology (Williston Park)* 2017; 31 (1): 45–9.
23. Koga Y., Baba S., Fukano R., Nakamura K., Soejima T., Maeda N., et al. 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. *Acta Med Okayama* 2018; 72 (4): 437–40. DOI: 10.18926/AMO/56185
24. Ansell S.M. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2020; 95 (8): 978–89. DOI: 10.1002/ajh.25856
25. Han E.J., O J.H., Yoon H., Jung S.E., Park G., Choi B.O., et al. FDG PET/CT response in diffuse large B-cell lymphoma: Reader variability and association with clinical outcome. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (39): e4983. DOI: 10.1097/MD.0000000000004983
26. Georgi T.W., Kurch L., Hasenclever D., Warbey V.S., Pike L., Radford J., et al. Interobserver variability in interim PET assessment in Hodgkin lymphoma-reasons and solutions. *PLoS One* 2023; 18 (3): e0283694. DOI: 10.1371/journal.pone.0283694
27. Georgi T.W., Zieschank A., Kornrumpf K., Kurch L., Sabri O., Körholz D., et al. Automatic classification of lymphoma lesions in FDG-PET-Differentiation between tumor and non-tumor uptake. *PLoS One* 2022; 17 (4): e0267275. DOI: 10.1371/journal.pone.0267275