

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАДИОМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЭТ/КТ С 18F-ФДГ У ДЕТЕЙ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Дунайкин М.М.¹, Шестопапов Г.И.^{1,2}, Ядгаров М.Я.^{1,3}, Киреева Е.Д.¹,
Кайлаш Ч.¹, Мякова Н.В.¹, Ликарь Ю.Н.¹

1 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева». г. Москва, Россия.

2 – Российская детская клиническая больница, филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. г. Москва, Россия.

3 – Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии. г. Москва, Россия.

Цель исследования. В настоящем исследовании мы решили оценить прогностическую роль новых количественных параметров Dmax и DmaxVox, отражающих расстояние между двумя наиболее удаленными гиперметаболическими очагами или вокселями одного очага у детей с лимфомой Ходжкина (ЛХ).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены дети с впервые установленным диагнозом ЛХ. Всем пациентам на этапе стадирования и после двух блоков полихимиотерапии была выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. На полученных инициальных ПЭТ/КТ-изображениях определяли значения показателей Dmax и DmaxVox как при помощи программного обеспечения LIFEх (свободный доступ), так и вручную (manual) с последующей нормализацией полученных значений на площадь поверхности тела (ППТ) и рост пациента. Была определена связь параметров Dmax и DmaxVox, полученных методами автоматической и ручной сегментации и нормализацией полученных значений на площадь поверхности тела и рост (SDmax и SDmaxVox) с бессобытийной выживаемостью (БСВ).

Результаты. Параметры Dmax и SDmax было возможно оценить у 104 пациентов (исключены пациенты с единственным очагом или конгломератом), в то время как показатели DmaxVox и SDmaxVox были оценены у всех 115 пациентов, включенных в исследование. Все показатели Dmax и DmaxVox до и после нормирования были статистически значимо ($p < 0,001$) связаны со стадией заболевания и коррелировали с инициальным уровнем СОЭ. Не было показано статистически значимой связи с БСВ параметров SDmax с нормализацией на ППТ. Однако показатели SDmaxVox с нормализацией на рост пациентов были статистически значимо связаны с БСВ ($p = 0,03$). Оптимальные точки отсечения для SDmaxVox LifeX и SDmaxVox Manual составили 0,123 и 0,086 соответственно. Для обоих параметров прогностическая ценность отрицательного результата составила более 95%, что позволяет использовать SDmaxVox LifeX и SDmaxVox Manual для выявления пациентов с ЛХ с низким риском рецидива/прогрессии. Все параметры SDmax и SDmaxVox, нормированные на рост пациентов, статистически значимо коррелировали между собой.

Обсуждение. Прогностическая роль использования нового, достаточно простого в оценке параметра Dmax отражающего максимальное расстояние между двумя метаболическими очагами при ПЭТ/КТ была продемонстрирована в ряде публикаций. Прежде чем можно будет использовать данный параметр в повседневной клинической практике, требуется единая методика оценки, особенно в педиатрии. Не до конца ясно, влияет ли на значения Dmax рост и/или телосложение пациента: в нашей работе не было получено статистически значимой связи с БСВ параметров SDmax, нормализованных по ППТ, однако SDmaxVox, с нормализацией на рост пациентов, был статистически значимо связан с БСВ. По результатам нашей работы все параметры SDmax и SDmaxVox, с нормализацией на рост пациентов, статистически значимо коррелировали между собой; таким образом, для группы пациентов с одиночным очагом поражения, при котором Dmax не применим, возможно использование параметра DmaxVox.

Заключение. В нашем исследовании впервые были сравнительно изучены четыре оценки Dmax (SDmax LifeX, SDmaxVox LifeX, SDmax Manual и SDmaxVox Manual), нормализованные на ППТ и рост, и определена их прогностическая значимость у детей с ЛХ. Была показана от-

личная согласованность всех оценок SDmax друг с другом и, соответственно, возможность использования любой из них. Было показано, что все показатели SDmaxVox, с нормализацией на рост пациентов, были статистически значимо связаны с БСВ. В нашей работе показана возможность оценки параметров Dmax и DmaxVox ручным методом, что может быть очень важным для клинического использования. Однако полученные нами данные потребуют дальнейшего изучения и оценки на большей выборке пациентов.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, лимфома Ходжкина, дети, 18F-ФДГ, метаболические биомаркеры, Dmax, DmaxVox.

Контактный автор: Дунайкин М.М., maksim.dunaykin@fccho-moscow.ru

Для цитирования: Дунайкин М.М., Шестопалов Г.И., Ядгаров М.Я., Киреева Е.Д., Кайлаш Ч., Мякова Н.В., Ликарь Ю.Н. Прогностическое значение радиомических характеристик ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ у детей с лимфомой ходжкина. REJR 2025; 15(3):232-246. DOI: 10.21569/2222-7415-2025-15-3-232-246.

Статья получена: 18.02.25

Статья принята: 30.10.25

PROGNOSTIC VALUE OF THE RADIOMIC CHARACTERISTICS OF 18F-FDG PET/CT IN CHILDREN WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

Dunaykin M.M.¹, Shestopalov G.I.^{1,2}, Yadgarov M.Ya.^{1,3}, Kireeva E.D.¹, Kailash Ch.¹, Myakova N.V.¹, Likar Yu.N.¹

1 – Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Moscow, Russia.

2 – N.I. Pirogov Russian Children's Clinical Hospital. Moscow, Russia.

3 – Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. Moscow, Russia.

Purpose. To assess the prognostic value of two novel quantitative parameters, Dmax and DmaxVox, which represent the distance between two most distant hypermetabolic foci or voxels within a single lesion in children with Hodgkin's lymphoma (HL).

Materials and methods. This retrospective analysis included pediatric patients with newly diagnosed HL. All patients underwent 18F-FDG PET/CT at baseline (staging) and after two cycles of polychemotherapy. The parameters Dmax and DmaxVox were measured on baseline PET/CT images using both the freely available LIFEx software and manual measurements, followed by normalization to body surface area (BSA) and patient height. The associations between Dmax, DmaxVox, and their normalized values (SDmax and SDmaxVox) – obtained via both automated and manual segmentation – with event-free survival (EFS) were evaluated.

Results. The parameters Dmax and SDmax could be evaluated in 104 patients (patients with a single lesion or a conglomerate were excluded), while DmaxVox and SDmaxVox were assessed in all 115 patients included in the study. All Dmax and DmaxVox parameters, before and after normalization, demonstrated statistically significant associations with disease stage and correlated with baseline erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p < 0.001$). No statistically significant correlation was found between BSA-normalized SDmax and EFS. However, height-normalized SDmaxVox values were significantly associated with EFS ($p = 0.03$). The optimal cut-off points for SDmaxVox LIFEx and SDmaxVox Manual were 0.123 and 0.086, respectively. For both parameters, the negative predictive value exceeded 95%, which suggests that SDmaxVox LIFEx and SDmaxVox Manual may be used to identify HL patients at low risk of relapse or disease progression. All height-normalized parameters (SDmax and SDmaxVox) showed strong and statistically significant intercorrelations.

Discussion. The prognostic utility of Dmax, a relatively simple parameter reflecting the maximum distance between two metabolic foci on PET/CT, has been reported in several previous studies. Before this parameter can be adopted into routine clinical practice, particularly in pediatric settings, a standardized assessment methodology is required. It remains unclear whether patient height and/or body composition influence Dmax values. In our study, there was no significant association between EFS and BSA-normalized SDmax, whereas height-normalized SDmaxVox showed a statistically significant relationship with EFS. All height-normalized parameters (SDmax and SDmaxVox) were significantly correlated with each other. Therefore, in patients with a single lesion, where Dmax

cannot be applied, DmaxVox may serve as an appropriate alternative quantitative metric.

Conclusion. This study is the first to comparatively analyze four Dmax-based parameters (SDmax LIFEx, SDmaxVox LIFEx, SDmax Manual, and SDmaxVox Manual) normalized to both body surface area and height, and to determine their prognostic relevance in children with Hodgkin lymphoma. Excellent concordance was observed among all SDmax estimates, supporting their interchangeable use. All height-normalized SDmaxVox parameters demonstrated statistically significant associations with EFS. Our findings confirm the feasibility of assessing Dmax and DmaxVox using manual methods, which may be of practical value for clinical implementation. Nevertheless, these results warrant further investigation and validation in larger patient cohorts.

Keywords: PET/CT scan, Hodgkin's lymphoma, children, metabolic biomarkers, 18F-FDG, Dmax, DmaxVox.

Corresponding author: Dunaykin M.M., e-mail: maksim.dunaykin@fccho-moscow.ru

For citation: Dunaykin M.M., Shestopalov G.I., Yadgarov M.Ya., Kireeva E.D., Kailash Ch., Myakova N.V., Likar Yu.N. Prognostic value of the radiomic characteristics of 18F-FDG PET/CT in children with hodgkin's lymphoma. REJR 2025; 15(3):232-246. DOI: 10.21569/2222-7415-2025-15-3-232-246.

Received: 18.02.25

Accepted: 30.10.25

Р Лимфома Ходжкина (ЛХ) составляет около 5-7% в структуре детских злокачественных заболеваний, с 5-летней общей выживаемостью около 90% [1,2]. К сожалению, даже при таком хорошем ответе на терапию, встречаются как случаи прогрессирования, так и рецидивы заболевания. Кроме того, у пациентов, получивших комплексную терапию (полихимиотерапия + лучевая терапия), существует риск развития поздних осложнений, связанных с лечением, что также влияет на долгосрочную выживаемость [3,4]. Именно поэтому современный подход к лечению детей с ЛХ диктует необходимость проведения риск-адаптивной терапии. Использование риск-адаптивной терапии у детей с ЛХ позволяет деэскалировать терапию и/или отказаться от проведения лучевой терапии у пациентов с хорошим ранним ответом на лечение. Однако применение риск-адаптивной терапии возможно только при наличии прогностических факторов, позволяющих максимально точно выполнить селекцию таких пациентов.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ) является неинвазивным методом визуализации и широко используется для стадирования и рестадирования, оценки ответа на лечение у пациентов с ЛХ [5,6]. Именно результаты промежуточной ПЭТ/КТ, выполняемой после двух блоков химиотерапии, играют огромную роль в оценке раннего ответа на терапию и используются в качестве прогностического фактора [5-9]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность,

точность прогноза по результатам промежуточной ПЭТ/КТ не является оптимальной, с учетом сохраняющегося риска прогрессии/рецидива, наблюдаемого среди пациентов даже с полным метаболическим ответом по результатам промежуточной ПЭТ/КТ [10,11]. Клинические исследования, направленные на выявление новых прогностических факторов в дополнение к имеющимся на момент постановки диагноза, могут помочь повысить точность индивидуального прогнозирования риска.

На протяжении последних 10 лет радиомические характеристики инициального и промежуточного ПЭТ/КТ-исследований, включающие такие количественные метаболические параметры, как максимальное стандартизированное значение накопления (SUVmax), метаболический объем опухоли (MTV), общий гликолиз опухоли (TLG), считаются перспективными прогностическими биомаркерами как у взрослых, так и у детей с лимфомой [12-14]. Несмотря на достаточно долгую историю их изучения, очевидную пользу для пациентов и возможность получить новую информацию из уже существующих изображений без изменения протоколов и методики сканирования, оценка данных параметров пока не применяется рутинно в клинической практике. Главным препятствием является отсутствие стандартизации значений получаемых измерений. Это связано как с отсутствием гармонизации между различными ПЭТ/КТ-аппаратами, протоколами исследования и реконструкции, так и отсутствием общепринятых критериев включения очагов в объем поражения и стандартизированной точки отсечения. Кро-

ме этого, сегментация патологических очагов требует больших трудозатрат для врача-радиолога даже при использовании полуавтоматических методов сегментации [15,16].

В настоящее время активно изучается использование нового радиомического параметра ПЭТ/КТ, характеризующего распространенность поражения (maximum tumor dissemination (Dmax)), в качестве прогностического фактора у пациентов с лимфомами [17,18]. Одним из преимуществ использования Dmax является то, что это простая трехмерная характеристика, основанная на измерении расстояния между двумя наиболее удаленными друг от друга очагами с патологической метаболической активностью.

Цель исследования.

Ретроспективное определение прогностической роли количественного параметра Dmax у детей с впервые диагностированной ЛХ.

Материалы и методы.

Настоящая работа является апостериорным (post-hoc) анализом одноцентрового ретроспективного исследования педиатрических пациентов с ЛХ, которым было выполнено инициальное и промежуточное ПЭТ/КТ-исследование 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 декабрь 2022 г. [10,19].

Критерии включения: а – пациенты младше 18 лет с впервые диагностированной ЛХ; б – терапия проводилась согласно европейским международным протоколам EuroNet-PHL-C1/2 или DAL/GPON-HD-2002; в – наличие инициального и промежуточного ПЭТ/КТ-исследования в системе архивирования и передачи изображений (PACS) Центра.

Критерии исключения: а – промежуточная ПЭТ/КТ после 1 или 3-6 блоков; б – отсутствие данных о стадии, проводимой терапии 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, терапевтическая группа, объем опухоли исходно и после терапии, СОЭ, протокол терапии, период наблюдения и исходы заболевания. Стадирование заболевания проводилось с помощью ПЭТ/КТ, традиционных методов визуализации, лабораторных и инструментальных ме-

тодов исследования, клинического осмотра. Наличие объемной опухолевой массы (bulky disease) определялось как объем опухоли 200 мл и более при инициальном исследовании.

Основной конечной точкой исследования являлась оценка общей и бессобытийной выживаемости (БСВ), определяемых от начала терапии до даты рецидива/прогрессии и летального исхода соответственно. Письменное согласие на проведение ПЭТ/КТ исследований было получено от всех пациентов или их законных представителей.

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ.

Исследование ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выполнялось в соответствии с существующими рекомендациями. Пациенты соблюдали общепринятые правила подготовки к исследованию: голод 6 часов до введения 18F-ФДГ, безуглеводная диета за 24-48 часов, покой и теплая одежда. Все исследования были выполнены на аппарате GE Discovery STE, General Electric Healthcare US. Исследования выполняли приблизительно через 60 минут после внутривенного введения 18F-ФДГ (через периферический или центральный катетер) активностью \square 5 МБк/кг. Протокол КТ-исследования выбирали 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 2-3 мин/кровать. Полученные ПЭТ-изображения были реконструированы с использованием алгоритма OSEM (Subsets – 20, Iterations – 2) с коррекцией на аттенюацию по данным КТ.

Анализ изображений, включающий определение Dmax и DmaxVox

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

Измерение параметра Dmax, характеризующего распространенность поражения, выполняли как с использованием программного обеспечения LIFEx v7.6.0, так и ручным методом [20]. Для пациентов с единичным очагом патологического накопления определяли только расстояние между наиболее отдаленными друг от друга вокселями (DmaxVox). При наличии у пациента более одного очага поражения определяли DmaxVox и Dmax (наибольшее расстояние между изоцентрами наиболее отдаленных патологических очагов) (рис. 1).

Для получения значений Dmax и DmaxVox с помощью программного обеспечения LIFEx сначала проводилась полуавто-

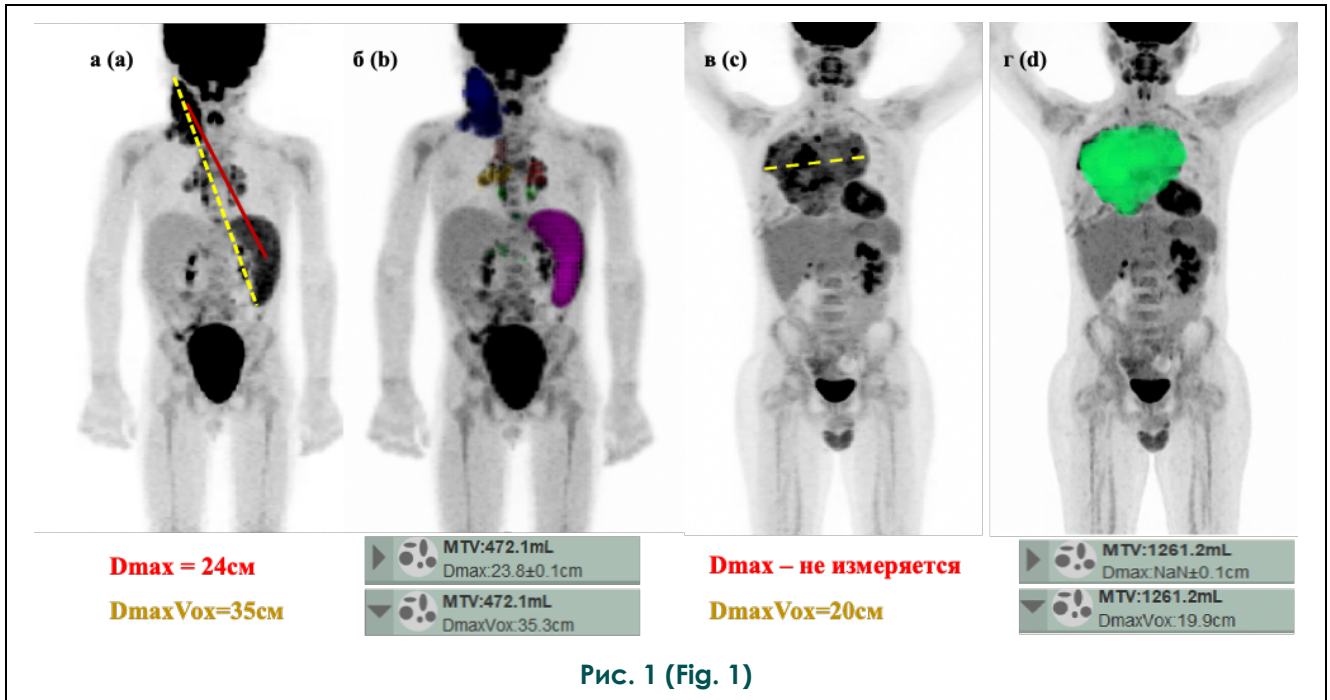


Рис. 1. ПЭТ/КТ.

Проекции максимальной интенсивности а, б – у пациента с множественными очагами поражения; в, г – у пациента с одним очагом поражения. а – оценка Dmax (красная линия) и DmaxVox (желтая пунктирная линия) выполнена вручную, б – сегментация очагов поражения и последующая автоматическая оценка Dmax и DmaxVox выполнена с использованием программы LIFEx; в – оценка DmaxVox (желтая пунктирная линия) выполнена вручную, г – сегментация образования и оценка DmaxVox выполнена с использованием программы LIFEx.

Fig. 1. PET/CT.

Maximum intensity projections a, b – patient with multiple lesions; c, d – patient with a single lesion. a – manual assessment of Dmax (red line) and DmaxVox (yellow dotted line), b – segmentation of lesion foci and subsequent automatic assessment of Dmax and DmaxVox was performed using the LIFEx program; c – manual assessment of DmaxVox (yellow dotted line), d – segmentation of the mass and assessment of DmaxVox was performed using the LIFEx program.

математическая 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) [20]. 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 Dmax, но не влияет на значения DmaxVox (рис. 1). 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 экстраординарные очаги поражения.

Для получения Dmax и DmaxVox 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 Dmax и между двумя наиболее отдаленными друг от друга вокселями для получения значений DmaxVox применяли программное обеспечение Hybrid3D viewer (HERMES Medical Solutions, Stockholm, Sweden).

Для получения нормализованных значений (SDmax) использовалась нормализация на площадь поверхности тела (ППТ, расчет выполняли по формуле Mosteller и на рост пациентов [21]).

Объемная опухолевая масса (Bulky disease).

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

Статистический анализ.

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 SDmax проводился с использованием критерия Краскала-Уоллиса. Оптимальные пороговые значения SDmax 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 пока-

зателей SDmax. Для оценки предикторов бессобытийной выживаемости (БСВ) проводился одномерный и многофакторный анализ с использованием регрессии Кокса с расчетом отношения рисков/угроз (HR) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Для отбора независимых предикторов БСВ в модели применялся обратный пошаговый метод (критерий Вальда).

Для оценки согласованности между показателями SDmax, оцененными различными методами, применялся внутрикласовый 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.

Уровень статистической значимости $p < 0,05$ выбран с применением двустороннего критерия.

Результаты.

В настоящее исследование было включено 115 пациентов (рис. 2).

Инициальные характеристики, информация о проводимой терапии и результатах лечения пациентов, а также количественные показатели оценки ПЭТ/КТ представлены в таблице №1. В группе пациентов с единственным очагом/конгломератом случаев неблагоприятного исхода (рецидив, летальный исход) зарегистрировано не было.

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

Не было показано статистически значимой связи с БСВ параметров SDmax, для нормализации которых использовалась оценка ППТ. В то же время показатели SDmaxVox, нормированные на рост пациентов, были статистически значимо связаны с БСВ ($p = 0,03$, рис. 2). Оптимальная точка отсечения, определенная в ROC-анализе для SDmaxVox LifeX составила 0,123 (чувствительность: 87,5% [95% ДИ 61,7-98,5], специ-

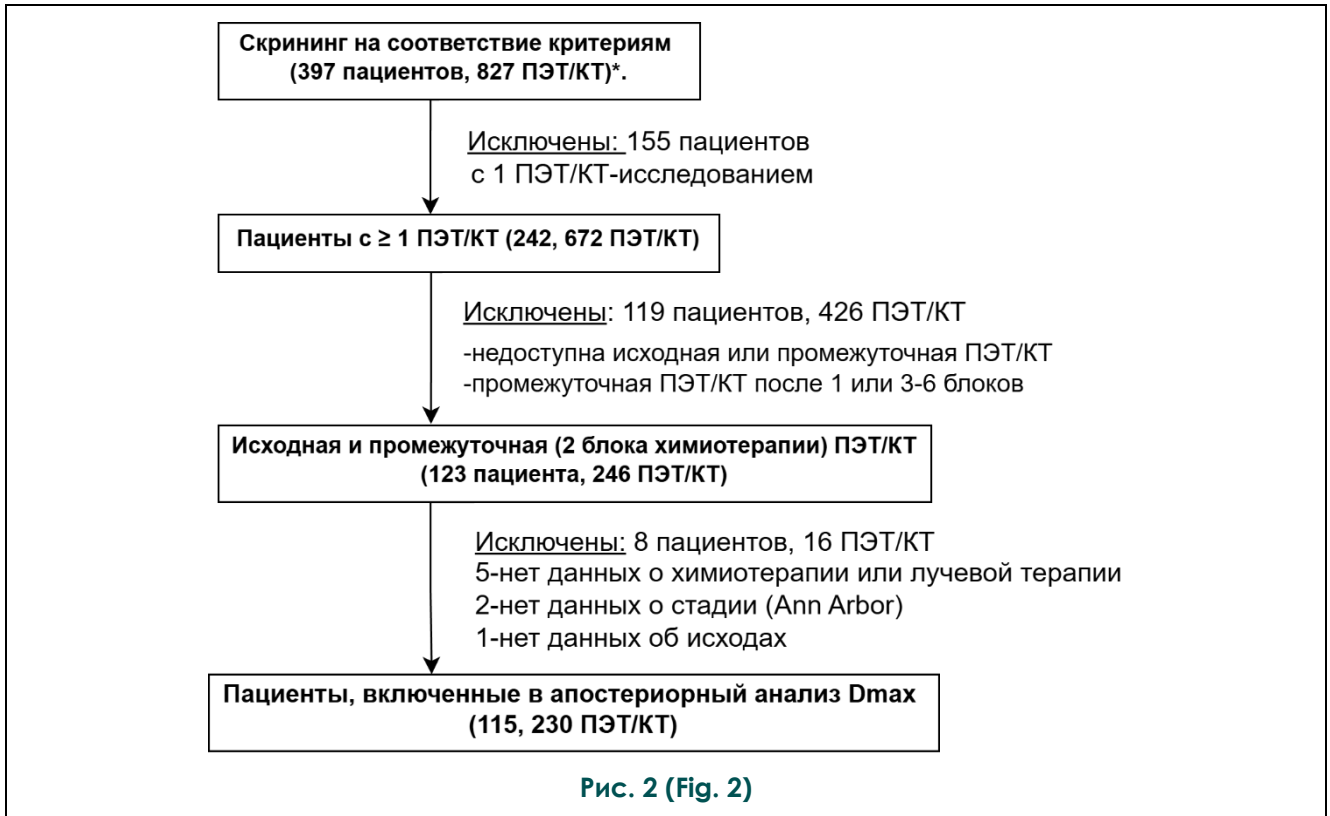


Рис. 2. Блок-схема отбора пациентов в исследование.

Fig. 2. Flowchart of patient selection in the study.

фичность: 40,4% [95% ДИ 30,7-50,7]), а для показателя SDmaxVox 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% (SDmaxVox LifeX: 95,2% [95% ДИ 84,3-98,7], SDmaxVox Manual: 100,0% [95% ДИ 85,2-100,0]), что позволяет использовать SDmaxVox LifeX и SDmaxVox Manual только для выявления пациентов с ЛХ с низким риском рецидива/прогрессии.

В многофакторном регрессионном анализе Кокса при включении SDmaxVox LifeX, гистологического подтипа, стадии, СОЭ и наличия объемной опухолевой массы единственным независимым предиктором БСВ являлось наличие объемной опухолевой массы (HR 3,4, 95% ДИ 1,1-10,3, p = 0,034).

Все параметры SDmax и SDmaxVox, нормированные на рост пациентов, статистически значимо коррелировали между собой (r более 0,97, все p < 0,001, рис. 3). 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 SDmax друг с другом и о возможности использования любой из них.

Обсуждение.

Современные терапевтические подходы у пациентов с ЛХ позволяют добиться 5-летней выживаемости более 90% [2]. При таком хорошем ответе на терапию встречаются как случаи прогрессирования, так и рецидивы заболевания, что диктует необходимость использования другого терапевтического подхода для таких пациентов. Важным шагом для использования альтернативного подхода к лечению будет играть возможность раннего выявления пациентов с плохим ответом на стандартную терапию (пациенты «ультра-высокого риска»). Это требует усовершенствованного подхода к оценке рисков. Поскольку ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ играет ключевую роль в ведении пациентов с лимфомой, оценка метаболических параметров, например, инициального ПЭТ/КТ-исследования, может стать неинвазивным и полезным способом получения независимых биомаркеров для персонализированной и риск-адаптивной терапии. Для широкого клинического применения перспективных ПЭТ/КТ-биомаркеров их оценка должна быть легко выполнима и воспроизводима. Такие широко известные ПЭТ/КТ-биомаркеры как SUV, MTV и TLG демонстрируют свою прогностическую значимость,

Таблица №1. Исходные данные и посттерапевтические характеристики пациентов.

Характеристика	Значение
Инициальные характеристики	
Возраст (лет), медиана (IQR)	14,3 (11,1-16,2), диапазон 0-17
Рост (см)	161 (146-171), диапазон 104-185
Масса тела (кг)	49 (36-60), диапазон 15-90
ИМТ (кг/м ²)	18,8 (16,8-20,6), диапазон 11,1-32,4
ППТ (Mosteller, м ²)	1,5 (1,2-1,7), диапазон 0,7-2,1
Пол, n (%)	
<i>Женский</i>	52 (44,1)
<i>Мужской</i>	66 (55,9)
Гистологические подтипы, n (%)	
<i>Нодулярный склероз</i>	98 (83,1)
<i>Смешанно-клеточный вариант</i>	8 (6,8)
<i>Лимфоидное преобладание</i>	5 (4,2)
<i>NOS</i>	7 (5,9)
Стадия (Ann Arbor)	
<i>I</i>	1 (0,8)
<i>II</i>	40 (33,9)
<i>III</i>	39 (33,1)
<i>IV</i>	38 (32,2)
В-симптомы	73 (61,9)
Экстранодальное поражение	31 (26,3)
Пациенты с единственным очагом/единым конгломератом	11 (9,6)
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)
Объемная опухолевая масса (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	
<i>EuroNet-PHL-C1/2</i>	96 (81,4)
<i>DAL/GPOH-HD</i>	22 (18,6)
Лучевая терапия	37 (31,4)
Характеристики после лечения	
Ответ на химиотерапию	
<i>Локальная полная ремиссия</i>	34 (29,6)
<i>Локальная неподтвержденная полная ремиссия</i>	49 (42,6)
<i>Локальная частичная ремиссия</i>	27 (23,5)
<i>Локально без изменений</i>	5 (4,3)
<i>Локальное прогрессирование</i>	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)
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)
Показатели ПЭТ/КТ	
SUVmax (N, медиана (IQR), мин-макс)	N = 115, 11,6 (9,1-14,9), от 4,2 до 24,9
Dmax LifeX (см)	N = 104, 25,0 (12,6-35,4), от 3 до 94
DmaxVox LifeX (см)	N = 115, 26,3 (16,1-36,5), от 2,3 до 97
Dmax Manual (см)	N = 104, 24,6 (11,7-34,7), от 2,7 до 93,4
DmaxVox Manual (см)	N = 115, 26,3 (15,0-36,5), от 1,9 до 96,7
SDmax [Mosteller] LifeX (см/м ²)	N = 104, 18,0 (8,2-25,5), от 1,5 до 82,5
SDmaxVox [Mosteller] LifeX (см/м ²)	N = 115, 18,7 (11-27,5), от 1,9 до 86,2
SDmax [Mosteller] Manual (см/м ²)	N = 104, 18,0 (7,6-25,6), от 1,4 до 82,6
SDmaxVox [Mosteller] Manual (см/м ²)	N = 115, 18,9 (10,7-28,5), от 1,6 до 85,5
SDmax [на рост] LifeX	N = 104, 0,16 (0,08-0,23), от 0,02 до 0,55
SDmaxVox [на рост] LifeX	N = 115, 0,17 (0,1-0,24), от 0,02 до 0,6
SDmax [на рост] Manual	N = 104, 0,16 (0,07-0,22), от 0,01 до 0,55
SDmaxVox [на рост] Manual	N = 115, 0,17 (0,1-0,24), от 0,01 до 0,59

Сокращения: IQR – межквартильный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ЛТ – лучевая терапия.

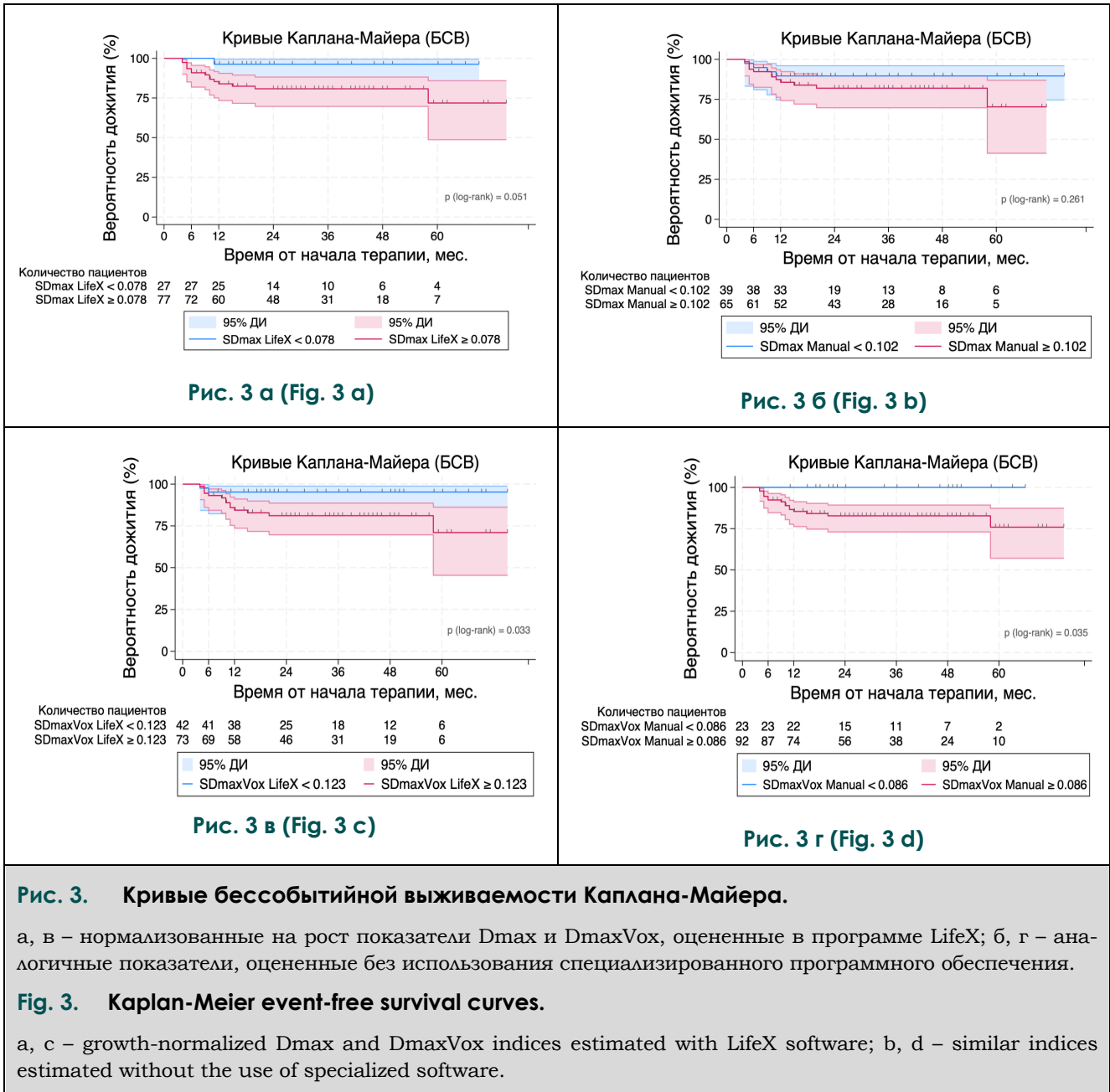


Рис. 3. Кривые бессобытийной выживаемости Каплана-Майера.

а, в – нормализованные на рост показатели Dmax и DmaxVox, оцененные в программе LifeX; б, г – аналогичные показатели, оцененные без использования специализированного программного обеспечения.

Fig. 3. Kaplan-Meier event-free survival curves.

а, с – growth-normalized Dmax and DmaxVox indices estimated with LifeX software; б, д – similar indices estimated without the use of specialized software.

но их значения зависят от протокола исследования, параметров получения и реконструкции данных, типа сканера, что влияет на воспроизводимость полученных результатов, а оценка некоторых из них остается очень трудозатратой [22,23]. Определение прогностической значимости нового ПЭТ/КТ-биомаркера, на результат которого не влияют параметры сканирования и реконструкции, отражающего расстояние между центрами двух наиболее отдаленных очагов поражения (Dmax), является актуальной задачей.

В ретроспективном анализе, включавшем 115 пациентов с ЛХ, была выполнена оценка прогностической роли распространен-

ния опухоли с помощью простого измерения наибольшего расстояния между очагами. Четыре параметра оценки распространенности опухолевых очагов, нормализованные на площадь поверхности тела (ППТ) и рост, были изучены: а) SDmax LifeX и SDmaxVox LifeX оценивали с помощью свободного программного обеспечения LIFE_x, б) SDmax Manual и SDmaxVox Manual оценивали ручным методом. Было показано, что все показатели SDmax и SDmaxVox были статистически значимо связаны со стадией заболевания. Не было показано статистически значимой связи с БСВ параметров SDmax с нормализацией на ППТ. Однако показатели SDmaxVox с нормализацией на рост пациентов были ста-

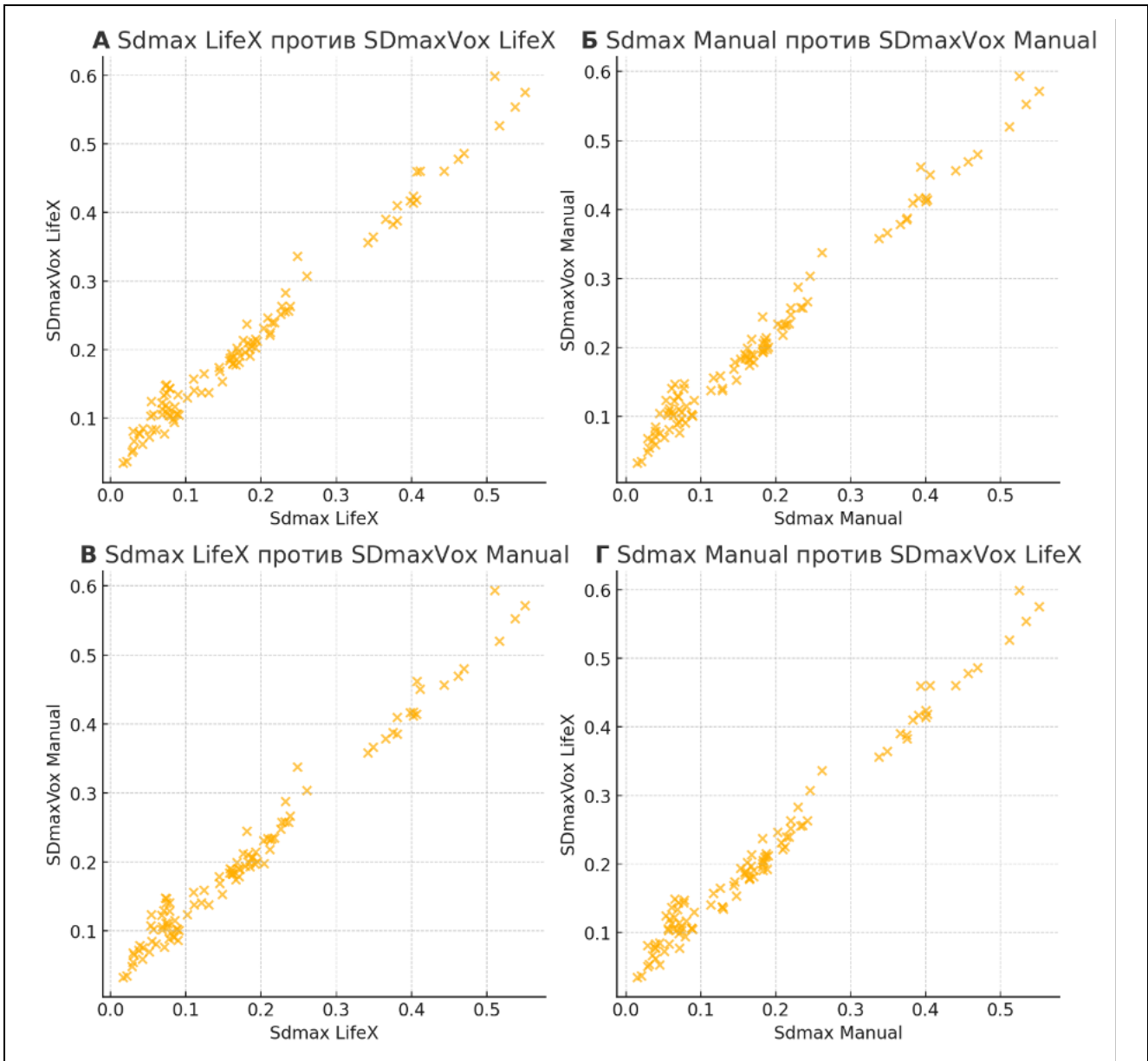


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Диаграммы.

Диаграммы «scatter-plot» – нормализованные на рост показатели Dmax и DmaxVox, оцененные в программе LifeX и без использования специализированного программного обеспечения.

Fig. 4. Diagrams.

Scatter-plot diagrams – growth-normalized Dmax and DmaxVox scores estimated with LifeX and without specialized software.

статистически значимо связаны с БСВ. Оптимальные точки отсечения для SDmaxVox LifeX и SDmaxVox Manual составили 0,123 и 0,086 соответственно. Для обоих параметров прогностическая ценность отрицательного результата составила более 95%, что позволяет использовать SDmaxVox LifeX и SDmaxVox Manual для выявления пациентов с ЛХ с низким риском рецидива/прогрессии. Все параметры SDmax и SDmaxVox, нормиро-

ванные на рост пациентов, статистически значимо коррелировали между собой.

Применение Dmax 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 Dmax рост и/или телосложение пациента. Дать окончательный ответ на этот вопрос пока невозможно. Только в некоторых из опубликованных работ была выполнена нормализация Dmax на ППТ [23-26], но 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 Dmax у детей с ЛХ как на ППТ, так и на рост. Не было получено статистически значимой связи с БСВ параметров SDmax, для нормализации которых использовалась оценка ППТ, в отличие от результатов, полученных у взрослых пациентов, но показатели SDmaxVox, нормированные на рост пациентов, были статистически значимо связаны с БСВ [24,25,27].

В некоторых публикациях Dmax 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 [24,27,28]. Поэтому Dmax и MTV, как возможно и другие метаболические параметры ПЭТ, могут дополнять друг друга в прогнозировании исхода заболевания. При сравнении с ранее опубликованными данными по оценке прогностической ценности метаболических параметров при инициальном ПЭТ/КТ-исследовании у детей с ЛХ в настоящем исследовании только SDmaxVox имел связь с БСВ, а независимую связь с БСВ по результатам регрессионного анализа Кокса имело только наличие объемной опухолевой массы [14]. В исследовании, включающем пациентов с лимфомой мантийной зоны, Dmax не показал прогностической роли, а единственным метаболическим биомаркером, показавшим свое прогностическое значение, был MTV [26]. Именно поэтому для создания руководства по использованию Dmax, MTV и других метаболических параметров в клинической практике (как единственных биомаркеров или в комбинации) необходимо выполнить корреляцию и валидацию полученных значений с клиническими данными в более крупных когортах пациентов.

Открытым вопросом остается определение порогового значения Dmax для прогнозирования выживаемости и лучшей стратификации пациентов. В нашем исследовании

мы изучали несколько показателей Dmax, оцененных как с использованием программного обеспечения LIFEx v7.6.0a, так и ручным методом (рис. 1) с нормализацией на ППТ и рост и определяли пороговые значения. Только SDmaxVox LIFEx и SDmaxVox Manual с нормализацией на рост пациента продемонстрировали взаимосвязь с БСВ, а их пороговые значения составили 0,123 и 0,086 соответственно. В публикациях приводится множество различных пороговых значений, связанных с популяционной выборкой, включая вариант лимфомы и метод измерения Dmax 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 Dmax 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 [18]. 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 (SDmaxVox) [25]. В нашей работе у всех 115 пациентов, из которых 11 с единичным очагом поражения, была выполнена оценка SDmaxVox LIFEx и SDmaxVox Manual и было показано, что полученные значения, нормализованные на рост пациента, коррелируют с показателями БСВ.

Впервые были изучены четыре параметра (SDmaxLifeX, SDmaxVox LifeX, SDmax Manual и SDmaxVox Manual) оценки распространенности опухолевых очагов, нормализованных на ППТ и рост, определена их прогностическая значимость у детей с ЛХ. Было показано, что все показатели SDmaxVox, нормированные на рост пациентов, были статистически значимо связаны с БСВ. Очень важным результатом, полученным в нашей работе, можно считать тот факт, что при оценке ИСС показатель согласованности между четырьмя параметрами составил 0,998 (95% ДИ 0,989-0,994, $p < 0,001$), что свидетельствует об отличной согласованности всех оценок SDmax друг с другом и о возможности использования любой из них. Полученный результат с высокой долей веро-

ятности позволяет сделать вывод, что для оценки параметров Dmax и DmaxVox можно обойтись без специализированного программного обеспечения. Безусловно, использование ручного метода оценки Dmax 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.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов.

Во-первых, ретроспективный дизайн, одноцентровый характер исследования и относительно малый период наблюдения снижают степень обобщаемости данных, требуя последующей валидации на более крупных и разнородных выборках.

Во-вторых, относительно небольшое количество пациентов ограничивает статистическую мощность анализа, не позволяя провести стратификацию по отдельным подгруппам, например, в зависимости от ППТ. Кроме того, значительные различия в антропометрических характеристиках пациентов могли повлиять на интерпретацию нормализованных показателей, что могло являться причиной отсутствия связи между SDmax (нормализованным на ППТ) и БСВ (в отличие от результатов исследований на взрослых пациентах).

Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных пороговых значений и оценки клинической значимости параметров в различных когортах пациентов.

Однако мы придерживались строгой методологии, чтобы гарантировать прозрачность и воспроизводимость результатов; кроме того, основные выводы, представленные в этой статье, могут быть очень полезны

для предложения дальнейших исследований Dmax у детей с лимфомами. При проведении последующих исследований необходимо выполнять оценку по отдельным группам пациентов в зависимости от площади тела или роста.

Заключение.

Dmax – это относительно простой параметр, отражающий расстояние между изоцентрами двух наиболее отдаленных очагов поражения, на величину которого не влияют особенности ПЭТ-сканера, тип протокола и реконструкции. В целом имеющиеся в литературе данные о прогностической роли Dmax при лимфомах ограничены и неоднородны, особенно в педиатрической практике.

В выполненном нами ретроспективном исследовании впервые были изучены четыре оценки Dmax (SDmaxLifeX, SDmaxVox LifeX, SDmax Manual и SDmaxVox Manual), нормализованные на ППТ и рост, и определена их прогностическая значимость у детей с ЛХ. Была показана отличная согласованность всех оценок SDmax друг с другом и, соответственно, возможность использования любой из них. Было показано, что все показатели SDmaxVox с нормализацией на рост пациентов были статистически значимо связаны с БСВ. В нашей работе показана возможность оценки параметров Dmax и DmaxVox ручным методом, что может быть очень важным для клинического использования. Полученные нами данные потребуют дальнейшего изучения и оценки на большей выборке пациентов, но предварительные результаты обнадеживают.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Buhtoiarov I.N. *Pediatric Lymphoma. Pediatr Rev* 2017;38:410-23. DOI:10.1542/PIR.2016-0152.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017 (accessed July 3, 2024).*
3. Bhakta N, Liu Q, Yeo F, Baassiri M, Ehrhardt MJ, Srivastava DK, 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;17:1325-34. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30215-7.
4. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, et al. *Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med* 2015;373:2499-511. DOI:10.1056/NEJMOA1505949.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, 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;32:3059–67. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800.
6. Дунайкин М.М., Шестопалов Г.И., Ядгаров М.Я. и др. Диагностическая точность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в определении поражения костного мозга у детей с лимфомой Ходжкина. *REJR*. 2025; 15(20):97-108. DOI 10.21569/2222-7415-2025-15-2-97-108.
7. Coyle M, Kostakoglu L, Evens AM. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2016;7:108–25. DOI:10.1177/2040620715625615.
8. 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;58:577–83. DOI:10.2967/JNUMED.116.176511.
9. Kelly KM, Cole PD, Pei Q, Bush R, Roberts KB, Hodgson DC, 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;187:39–48. DOI:10.1111/BJH.16014.
10. Дунайкин ММ, Шестопалов ГИ, Ядгаров МЯ, Кайлаш Ч, Киреева ЕД, Мякова НВ, и др. Визуальная и количественная оценка промежуточной ПЭТ/КТ с 18 F-фтордезоксиглюкозой у детей с лимфомой Ходжкина. *Вопросы Гематологии/Онкологии и Иммунопатологии в Педиатрии* 2024; 23(1);45-55. DOI:10.24287/1726-1708-2024-23-1-45-55
11. Stephens DM, Li H, Schoeder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134:1238–46. DOI:10.1182/BLOOD.2019000719.
12. Mettler J, Müller H, Voltin CA, Baues C, Klaeser B, Moccia A, et al. Metabolic Tumour Volume for Response Prediction in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med* 2018;60:207–11. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.118.210047>.
13. Likar YN, Yadgarov MY, Myakova N V. Predictive value of metabolic parameters of baseline 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for survival rates of children with lymphoma (a meta-analysis and literature review). *Pediatr Hematol Immunopathol* 2022;21:145–54. DOI:10.24287/1726-1708-2022-21-1-145-154.
14. Yadgarov MY, Dunaykin MM, Shestopalov GI, Kailash C, Kireeva ED, Myakova N V., et al. Prognostic value of baseline and interim [18F]FDG PET metabolic parameters in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2024;51:1955–64. DOI:10.1007/S00259-024-06643-8.
15. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One* 2019;14. DOI:10.1371/JOURNAL.PONE.0210224.
16. Асланиди И.П., Метелкина М.В., Мухортова О.В. и др. Объемные ПЭТ-биомаркеры при лимфоме Ходжкина. Первый опыт автоматического и ручного методов оценки. *REJR*. 2022; 12(1): 80-88. DOI 10.21569/2222-7415-2022-12-1-80-88.
17. Cottreau AS, Nioche C, Dirand AS, Clerc J, Morschhauser F, Casasnovas O, et al. 18F-FDG PET Dissemination Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Predictive of Outcome. *J Nucl Med* 2020;61:40–5. DOI:10.2967/JNUMED.119.229450.
18. Durmo R, Donati B, Rebaud L, Cottreau AS, Ruffini A, Nizzoli ME, et al. Prognostic value of lesion dissemination in doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine-treated, interimPET-negative classical Hodgkin Lymphoma patients: A radio-genomic study. *Hematol Oncol* 2022;40:645–57. DOI:10.1002/HON.3025.
19. Yadgarov MY, Dunaykin MM, Shestopalov GI, Kailash C, Kireeva ED, Myakova N V, et al. Prognostic value of baseline and interim [(18)F]FDG PET metabolic parameters in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2024;51:1955–64. DOI:10.1007/s00259-024-06643-8.
20. Metabolic Tumor Volume (MTV)-User Guide n.d. Available at: <https://www.lifexsoft.org/images/phocagallery/documentat ion/ProtocolMTV/UserGuide/MTVUserGuide.pdf>
21. Albano D, Treglia G, Dondi F, Calabrò A, Rizzo A, Annunziata S, et al. (18)F-FDG PET/CT Maximum Tumor Dissemination (Dmax) in Lymphoma: A New Prognostic Factor? *Cancers (Basel)* 2023;15. DOI:10.3390/cancers15092494.
22. Fornaçon-Wood I, Mistry H, Ackermann CJ, Blackhall F, McPartlin A, Faivre-Finn C, et al. Reliability and prognostic value of radiomic features are highly dependent on choice of feature extraction platform. *Eur Radiol* 2020;30:6241–50. DOI:10.1007/S00330-020-06957-9.
23. Barrington SF, Meignan M. Time to Prepare for Risk Adaptation in Lymphoma by Standardizing Measurement of Metabolic Tumor Burden. *J Nucl Med* 2019;60:1096–102. DOI:10.2967/JNUMED.119.227249.
24. Cottreau AS, Meignan M, Nioche C, Capobianco N, Clerc J, Chartier L, et al. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2021;32:404–11. DOI:10.1016/J.ANNONC.2020.11.019.
25. Cottreau AS, Meignan M, Nioche C, Clerc J, Chartier L, Vercellino L, et al. New Approaches in Characterization of Lesions Dissemination in DLBCL Patients on Baseline PET/CT. *Cancers (Basel)* 2021;13. DOI:10.3390/CANCERS13163998.
26. Vergote VKJ, Verhoef G, Janssens A, Woei-A-Jin FJSH, Laenen A, Tousseyn T, et al. [18F]FDG-PET/CT volumetric parameters can predict outcome in untreated mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2023;64:161–70. DOI:10.1080/10428194.2022.2131415.
27. Ceriani L, Milan L, Cascione L, Gritti G, Dalmaso F, Esposito F, et al. 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. *Hematol Oncol* 2022;40:11–21. DOI:10.1002/hon.2935.
28. Weisman AJ, Kim J, Lee I, McCarten KM, Kessel S, Schwartz CL, et al. Automated quantification of baseline imaging PET metrics on FDG PET/CT images of pediatric Hodgkin lymphoma patients. *EJNMMI Phys* 2020;7. DOI:10.1186/S40658-020-00346-3.

References:

1. Buhtoiarov IN. Pediatric Lymphoma. *Pediatr Rev* 2017;38:410-23. <https://doi.org/10.1542/PIR.2016-0152>.
2. Cancer Statistics Review, 1975-2017 - SEER Statistics n.d. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2017/index.html#contents (accessed July 3, 2024).
3. Bhakta N, Liu Q, Yeo F, Baassiri M, Ehrhardt MJ, Srivastava DK, 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;17:1325-34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30215-7).
4. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, Janus CPM, Krol ADG, van der Maazen RWM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:2499-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMOMA1505949>.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, 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;32:3059-67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
6. Dunaykin M.M., Shestopalov G.I., Yadgarov M.Ya., et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in detecting bone marrow lesions in children with Hodgkin's lymphoma. *REJR*. 2025; 15(20):97-108. DOI 10.21569/2222-7415-2025-15-2-97-108 (in Russian).
7. Coyle M, Kostakoglu L, Evens AM. The evolving role of response-adapted PET imaging in Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2016;7:108-25. <https://doi.org/10.1177/2040620715625615>.
8. 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;58:577-83. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.116.176511>.
9. Kelly KM, Cole PD, Pei Q, Bush R, Roberts KB, Hodgson DC, 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;187:39-48. <https://doi.org/10.1111/BJH.16014>.
10. Dunaikin M.M., Shestopalov G.I., Yadgarov M.Ya., Kailash Ch., Kireeva E.D., Myakova N.V. et al. Visual and quantitative assessment of interim 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in children with Hodgkin lymphoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2024;23(1):45-55 <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2024-23-1-45-55> (in Russian).
11. Stephens DM, Li H, Schoeder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood* 2019;134:1238-46. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019000719>.
12. Mettler J, Müller H, Voltin CA, Baues C, Klaeser B, Moccia A, et al. Metabolic Tumour Volume for Response Prediction in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Nucl Med* 2018;60:207-11. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.118.210047>.
13. Likar YN, Yadgarov MY, Myakova N V. Predictive value of metabolic parameters of baseline 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for survival rates of children with lymphoma (a meta-analysis and literature review). *Pediatr Hematol Immunopathol* 2022;21:145-54. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-145-154>.
14. Yadgarov MY, Dunaykin MM, Shestopalov GI, Kailash C, Kireeva ED, Myakova N V., et al. Prognostic value of baseline and interim [18F]FDG PET metabolic parameters in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2024;51:1955-64. <https://doi.org/10.1007/S00259-024-06643-8>.
15. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One* 2019;14. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0210224>.
16. Cottereau AS, Nioche C, Dirand AS, Clerc J, Morschhauser F, Casasnovas O, et al. 18F-FDG PET Dissemination Features in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Are Predictive of Outcome. *J Nucl Med* 2020;61:40-5. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.119.229450>.
17. Aslanidi I.P., Metelkina M.V., Mukhortova O.V., et al. Volumetric PET biomarkers in Hodgkin's lymphoma. First experience of automatic and manual evaluation methods. *REJR*. 2022; 12(1): 80-88. DOI 10.21569/2222-7415-2022-12-1-80-88 (in Russian).
18. Durmo R, Donati B, Rebaud L, Cottereau AS, Ruffini A, Nizzoli ME, et al. Prognostic value of lesion dissemination in doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine-treated, interimPET-negative classical Hodgkin Lymphoma patients: A radio-genomic study. *Hematol Oncol* 2022;40:645-57. <https://doi.org/10.1002/HON.3025>.
19. Yadgarov MY, Dunaykin MM, Shestopalov GI, Kailash C, Kireeva ED, Myakova N V, et al. Prognostic value of baseline and interim [(18)F]FDG PET metabolic parameters in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2024;51:1955-64. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06643-8>.
20. Metabolic Tumor Volume (MTV)-User Guide n.d. Available at: <https://www.lifexsoft.org/images/phocagallery/documentat ion/ProtocolMTV/UserGuide/MTVUserGuide.pdf>
21. Albano D, Treglia G, Dondi F, Calabrò A, Rizzo A, Annunziata S, et al. (18)F-FDG PET/CT Maximum Tumor Dissemination (Dmax) in Lymphoma: A New Prognostic Factor? *Cancers (Basel)* 2023;15. <https://doi.org/10.3390/cancers15092494>.
22. Fornaçon-Wood I, Mistry H, Ackermann CJ, Blackhall F, McPartlin A, Favier-Finn C, et al. Reliability and prognostic value of radiomic features are highly dependent on choice of feature extraction platform. *Eur Radiol* 2020;30:6241-50. <https://doi.org/10.1007/S00330-020-06957-9>.
23. Barrington SF, Meignan M. Time to Prepare for Risk Adap-

- tation in Lymphoma by Standardizing Measurement of Metabolic Tumor Burden. *J Nucl Med* 2019;60:1096–102. <https://doi.org/10.2967/JNUMED.119.227249>.
24. Cottreau AS, Meignan M, Nioche C, Capobianco N, Clerc J, Chartier L, et al. Risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2021;32:404–11. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2020.11.019>.
25. Cottreau AS, Meignan M, Nioche C, Clerc J, Chartier L, Vercellino L, et al. New Approaches in Characterization of Lesions Dissemination in DLBCL Patients on Baseline PET/CT. *Cancers (Basel)* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13163998>.
26. Vergote VKJ, Verhoef G, Janssens A, Woei-A-Jin FJSH, Laenen A, Tousseyn T, et al. [18F]FDG-PET/CT volumetric parameters can predict outcome in untreated mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2023;64:161–70. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2131415>.
27. Ceriani L, Milan L, Cascione L, Gritti G, Dalmasso F, Esposito F, et al. 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. *Hematol Oncol* 2022;40:11–21. <https://doi.org/10.1002/hon.2935>.
28. Weisman AJ, Kim J, Lee I, McCarten KM, Kessel S, Schwartz CL, et al. Automated quantification of baseline imaging PET metrics on FDG PET/CT images of pediatric Hodgkin lymphoma patients. *EJNMMI Phys* 2020;7. <https://doi.org/10.1186/S40658-020-00346-3>.