# МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗМЕРЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ОБЪЕМА ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ПРИ ПЭТ/КТ С <sup>18</sup>F-ФДГ

# Ю.Н. Виноградова, М.С. Тлостанова, А.А. Иванова, А.Ю. Пахомов, Н.В. Ильин

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Марина Сергеевна Тлостанова, tlostanovamarina@gmail.com

#### Реферат

<u>Актуальность</u>: При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/ KT) с  $^{18}$ F-фтордезоксиглюкозой ( $^{18}$ F-ФДГ) в качестве функциональных показателей, маркирующих поглощение радиофармпрепарата (РФП) во всей опухоли, используются метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume — MTV) и гликолитический объем опухоли (tumor total lesion glycolysis — TLG). Показатели MTV и TLG еще не вошли в стандартную клиническую практику, так как точность объемных измерений сильно зависит от выбранного метода измерения опухоли, а оптимальный способ сегментации MTV и TLG пока не установлен.

<u>Цель</u>: Изучение точности методов измерения метаболического объема опухоли при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ).

<u>Материал и методы</u>: Анализ результатов исходной (до лечения) ПЭТ/КТ с  $^{18}$ F-ФДГ проведен у 21 пациента с морфологически подтвержденной ДБККЛ. Значение объема опухоли (tumor volume, TV), установленное при постконтрастной КТ (КТТV), считалось эталонным. При измерении МТV добивались соотношения 1:1 между значениями КТТV и МТV. При совпадении анатомических и метаболических границ опухоли значения МТV признавались истинными (МТV  $_{\text{истин}}$ ). Общее число измерений МТV и ТLG составило 254. Построение контура опухоли с помощью относительных пороговых показателей проводилось вокруг максимального значения стандартизированного показателя накопления (Standardized Uptake Value-SUV  $_{\text{макс}}$ ) РФП, зарегистрированного в опухоли и интактной ткани печени

Результаты: При КТ размеры очагов варьировали от 24 до 241 мм, ср. арифм. М =  $103,4\pm62,3$ , медиана Ме = 93 (48,5–155,5). В 15 (71,4 %) очагах определялись гиподенсные участки некроза. При ПЭТ в проекции всех очагов визуализировалась гиперфиксация РФП различной степени интенсивности. Значения SUV макс в опухолях варьировали от 5,8 до 30,5, Ме = 20,4 (17,3–23,2). Значимой корреляционной зависимости между размерами очагов и SUV макс не обнаружено ( $\rho$  = 0,17, p = 0,4744). Наилучшая точность при измерении МТV наблюдалась при применении нескольких пороговых показателей: VOI<sub>PERCIST</sub>, VO<sub>12,5</sub>, VOI<sub>авто-контур</sub>, а также VOI<sub>10</sub>%, VOI<sub>15</sub>% и VOI<sub>20</sub>%. Оптимальными абсолютными пороговыми показателями стали значения SUV в интервале от 2 до 3, а относительными — в диапазоне от 10 % до 20 % от SUV<sub>макс</sub> в опухоли. Недооценка МТV чаще определялась при использовании относительных индексов отсечения в диапазоне 25 %–50 % и пороговых значениях SUV ≥ 5,3.

Заключение: Полученные результаты показали, что использование единственного порогового значения для сегментации MTV у больных ДБККЛ нецелесообразно. Выбор метода измерения MTV должен осуществляться индивидуально для каждого очага в отдельности, с учетом его формы, размеров и структуры, а также интенсивности и однородности поглощения РФП в опухоли и соседних анатомических структурах.

**Ключевые слова:**  $\Pi \ni T/KT$  с  $^{18}F$ - $\Phi \coprod \Gamma$ , метаболический объем опухоли, гликолитический объем опухоли, пороговые показатели

**Для цитирования:** Виноградова Ю.Н., Тлостанова М.С., Иванова А.А., Пахомов А.Ю., Ильин Н.В. Методические аспекты измерения метаболического объема опухоли у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой при  $\Pi \ni T/KT$  с <sup>18</sup>F- $\Phi$ ДГ. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(4):28-39.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-28-39

#### Введение

ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ является одним из ведущих методов лучевой визуализации, который используется для диагностики, оценки распространенности и эффективности лечения злокачественных опухолей различной тканевой принадлежности. Технология характеризуется высокими визуализирующими возможностями и одновременно явля-

ется количественным методом, позволяющим количественно оценивать различные биохимические процессы, протекающие в организме человека.

Чаще всего при ПЭТ/КТ уровень накопления РФП в опухоли оценивается количественным методом путем вычисления  $SUV_{\text{макс}}$ . Величина SUV отражает уровень захвата РФП в выбранной области интереса и зависит от объема, в котором распределена данная активность [1]. Существует

несколько методов расчета значений SUV: в зависимости от массы или площади поверхности тела пациента, а также безжировой массы, так называемой массы сухого тела. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM), предпочтительным является определение показателя SUV<sub>макс</sub>, скорректированного на безжировую массу тела пациента (lean body mass (LBM)-corrected SUV — SUL) [1]. Важно отметить, что несмотря на простоту и хорошую воспроизводимость измерения, величина SUV отличается вариабельностью значений, так как зависит от множества факторов: уровня глюкозы в плазме крови пациента, продолжительности периода накопления РФП, параметров протокола сканирования и алгоритма реконструкции данных, способа очерчивания объем области интереса (VOI), размера и структуры новообразования, а также соотношения опухоль/фон. Главным недостатком показателя SUV<sub>макс</sub> является то, что он маркирует уровень захвата РФП в области размером только одного воксела и не отражает уровень поглощения РФП во всем объеме опухоли [2].

Среднее значение SUV (SUV<sub>сред</sub>) является еще одним количественным ПЭТ-параметром, который характеризует среднее значение уровня накопления РФП в произвольно заданном участке опухоли. Хотя SUV<sub>сред</sub> более объективно, чем SUV<sub>макс</sub>, отражает метаболическую активность гетерогенной опухоли и менее зависим от статистического шума изображения, данный показатель операторозависим, так как требует точного определения границ опухоли, а значит является трудно воспроизводимой величиной [3].

В последние годы для оценки эффективности лечения солидных опухолей, согласно критериям PERCIST (Positron Emission tomography Response Criteria in Solid Tumors), предпочтение отдается пиковому значению SUV (SUV $_{\Pi U K}$ ). Величина SUV $_{\Pi U K}$ , нормализованная на безжировую массу тела (SUL<sub>пик</sub>), отражает средний уровень захвата РФП в пределах сферической VOI фиксированного размера, очерченной вокруг воксела с максимальным счетом. Несмотря на то, что данный показатель, в отличие от  $SUV_{\text{макс}}$ , менее зависим от статистического шума изображения, не требует оконтуривания очага, он также имеет ряд ограничений. Среди главных недостатков SUV<sub>пик</sub> следует отметить то, что он отражает усредненную концентрацию максимальной радиоактивности только в небольшой части опухоли объемом в 1 см<sup>3</sup>, что соответствует приблизительно 10-30 вокселам на изображении [4]. Это обстоятельство заметно снижает объективность оценки уровня поглощения <sup>18</sup>F-ФДГ в образованиях, имеющих большие размеры, а также гетерогенную структуру [3]. Кроме того, для повышения воспроизводимости величины  $SUV_{пик}$  еще только предстоит определить и стандартизировать для широкого применения оптимальные форму и размеры VOI, в пределах которых измеряется данная величина.

В качестве функциональных показателей, маркирующих поглощение РФП во всей опухоли, используются MTV и TLG. Показатель MTV отражает объем жизнеспособной опухолевой массы с наиболее интенсивным поглощением РФП. Из литературы следует, что показатели MTV до начала лечения, а также **ΔMTV** в ходе терапии позволяют прогнозировать течение злокачественных лимфом [5, 6]. Кроме того, MTV в отличие от анатомического объема, определяемого при использовании структурных методов исследования, позволяет в ранние сроки и более объективно оценить степень выраженности терапевтического воздействия на опухоль. Это особенно важно при оценке эффективности лечения злокачественных лимфом, для которых характерен неполный регресс опухолевых масс, проявляющийся в виде некротического размягчения и/или остаточного фиброза [7].

Понятие TLG было введено Стивеном Ларсоном в 1999 г. для оценки эффективности лечения местнораспространённых опухолей гортаноглотки [8]. Показатель TLG является производным от величины MTV и характеризует гликолитический индекс метаболически активной части опухоли. По данным литературы, величина TLG и ΔTLG (индекс Ларсона—Гинзберга), вместе с MTV, связаны с показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных различными злокачественными опухолями, в том числе лимфомами [4, 9, 10].

В зарубежной практике разработано и используется большое число методов определения МТV [4, 11]. Определение границ опухоли при ПЭТ/КТ может осуществляться с помощью ручных и автоматических методов. Ручной способ предполагает оконтуривание очага под визуальным контролем специалиста на всех срезах с изображениями опухоли. Основными недостатками этого метода являются трудоемкость, операторозависимость и плохая воспроизводимость. Вариабельность границ опухоли, наблюдающаяся при ручном способе оконтуривания, может быть уменьшена с помощью методов автоматической сегментации МТV, базирующихся на алгоритмах и пороговых значениях, выраженных в абсолютных значениях SUV или процентах.

В основе алгоритмических методов сегментации MTV обычно лежат большие статистические данные, выраженные в виде математических моделей и реализованные в алгоритмах контролируемого машинного обучения, нейронной сети, методах градиента и кластеризации [4, 12].

Методы на основе пороговых значений предполагают использование в качестве классификаторов фиксированного абсолютного порога (например,  $SUV_{\text{макс}} \ge 2,5$ ), фиксированного относительного порога (например, 41 % от SUV<sub>макс</sub> в опухоли), фонового порога (например, 1,5×SUV<sub>сред</sub> в печени+2 стандартных отклонения, рекомендации PERCIST), а также адаптивного порога, при котором используется соотношение опухоль/фон (например,  $0.15 \times SUV_{cdel}$  опухоли +  $SUV_{cdel}$  прилежащих тканей) [4, 13, 14]. Здесь важно отметить, что какой бы ни был выбран способ определения MTV, все эти методы, в итоге, определяют границы очага путем разделения вокселов на изображении по принципу бинарной классификации: значения SUV<sub>макс</sub> выше порогового значения относятся к элементам опухоли, ниже — расцениваются как фон.

В нашей стране применение показателей MTV и TLG на сегодняшний день носит ограниченный характер. В отечественной литературе имеются лишь единичные сообщения об их использовании. Так, А.В. Леонтьева с соавт. при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ выполняли расчет MTV для изучения прогностической ценности объемного параметра в определении наличия мутации гена, кодирующего тирозинкиназные рецепторы эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легких [15]. Другие авторы для оценки эффективности таргетной терапии сравнивали динамику показателей SUV<sub>макс</sub>, MTV и TLG у пациентки с высокодифференцированным радиойодрезистентным раком щитовидной железы [16].

Обобщая все вышесказанное, следует подчеркнуть, что несмотря на накопленный к настоящему времени внушительный, прежде всего, зарубежный опыт применения MTV и TLG, данные объемные ПЭТ-показатели еще не вошли в стандартную клиническую практику. Связано это с тем, что в отличие от широко распространённого и легко воспроизводимого  $SUV_{\text{макс}}$ , точность объемных измерений сильно зависит от выбранного метода сегментации опухоли, а оптимальный способ сегментации MTV пока не установлен. Экспериментальные и клинические исследования, направленные на стандартизацию и валидацию методов измерения MTV и TLG, еще продолжаются [3, 4, 11].

Целью данной работы являлось изучение точности методов определения метаболического объема опухоли при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ у больных ДБККЛ.

## Материал и методы

Проведен анализ результатов исходной ПЭТ/ КТ с  $^{18}$ F-ФДГ у 21 пациента с морфологически подтвержденной ДБККЛ. Обследовано 12 (57,1 %) мужчин и 9 (42,9 %) женщин в возрасте от 29 до 84 лет.

В ходе комплексного клинико-лабораторного и лучевого обследования согласно классификации Анн-Арбора у 5 (23,8 %) больных установлена ІА стадия, у 3 (14,3 %) — ІІА, у 6 (28,6 %) — ІІІА, у 2 (9,5 %) — ІІІВ, у 5 (23,8 %) — ІVА.

ПЭТ/КТ с  $^{18}$ F-ФДГ проводили в отделении радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова Минздрава России на трех аппаратах Discovery 690 (GE, General Electric, CIIIA), Biograph mCT 128 (Siemens, Германия) и Biograph mCT 40 (Siemens, Германия). Во всех случаях исследования выполнялись по единой методике. Сканирование начиналось через 60-75 мин после внутривенного введения <sup>18</sup>F-ФДГ с активностью 110 МБк/м<sup>2</sup> и проводилось в режиме всего тела от орбитомеатальной линии до верхней трети бедра. Протокол сканирования включал топограмму, КТ для коррекции ослабления излучения при ПЭТ, позитронно-эмиссионную томографию, КТ органов грудной клетки с контрастным усилением в артериальную фазу.

Постпроцессинговая обработка данных заключалась в визуальной оценке КТ-изображений, позитронно-эмиссионных и совмещенных томограмм, а также проведении их количественного анализа. Анализ постконтрастных КТ-изображений проводился визуальным способом при участии врача-рентгенолога, а также радиотерапевта и заключался в выборе целевых опухолевых очагов, измерении их размеров и объема. Объем опухоли (tumor volume, TV), установленный при КТ (КТ $_{\rm TV}$ ), определяли инструментом изоплотности с использованием пользовательских настроек мягкотканого окна. При совпадении мнений экспертов о точности оконтуривания границ очага значение КТ $_{\rm TV}$  считалось опорным (реперным).

Определение MTV при ПЭТ/КТ выполнялось на совмещенных томограммах автоматическим способом. У каждого пациента проводилось оконтуривание только одного патологического очага с наибольшими размерами, определёнными при KT. Расчет тотального (total metabolic tumor volume) TMTV не проводился. Контроль за точностью сегментации MTV осуществлялся визуальным способом двумя врачами-радиологами со стажем работы более 15 лет. При формировании контура опухоли на ПЭТ/КТ-томограммах повышенное внимание специалистов уделялось исключению из целевого объема опухоли областей с физиологической гиперфиксацией <sup>18</sup>F-ФДГ. При сегментации МТV добивались соотношения 1:1 между  $KT_{TV}$  и MTV. При полном совпадении анатомических и метаболических границ опухоли значение MTV признавалось экспертами истинным (МТV<sub>истин</sub>). При смещении контура очага от истинных ее границ по направлению к центру опухоли показатель MTV признавался экспертами заниженным (MTV<sub>занижен</sub>), кнаружи — завышенным (МТV $_{3авышен}$ ). Разница в значениях метаболических объемов опухоли ( $\Delta$ MTV) вычислялась по формуле:

$$\Delta MTV = \frac{MTV_{\text{истин}} - MTV}{MTV_{\text{истин}}} \times 100 \%, \tag{1}$$

гле:

 $\Delta$ MTV — разность истинного и измеренного объемов опухоли, %; MTV истин — истинный метаболический объем опухоли, равный KT  $_{\rm TV}$ , см $^3$ ; MTV — значение измеренного метаболического объема опухоли, см $^3$ .

Определение MTV проводилось с использованием специализированного программного обеспечения, установленного на рабочей станции AW 4.7 (GE). Определение MTV в одной и той же опухоли осуществлялось с применением 12–13 пороговых значений. Набор пороговых показателей включал: фиксированные абсолютные и относительные пороги, а также расчетные пороговые значения, полученные с помощью инструмента «Авто-контур».

С помощью алгоритма «Расчетная пороговая величина» (Estimated threshold) при использовании инструмента «Авто-контур» (VOI $_{\rm авто-контур}$ ) сегментация МТV производилась программным комплексом автоматически. Алгоритм представляет собой итерационный механизм классификации опухоль/фон в пределах выделенного участка, с применением к значениям SUV $_{\rm макс}$  и SUV $_{\rm сред}$  тканевого взвешивающего коэффициента (w), установленного по умолчанию на уроне 0,5.

При использовании алгоритма «Фиксированная пороговая величина» (Fix threshold), границы опухоли формировались на основе абсолютных значений SUV<sub>макс</sub>. По умолчанию программа предусматривает применение фиксированного порогового значения  $SUV_{\text{макс}} > 2,0$ . В нашем исследовании для измерения MTV в качестве уровня отсечения применялся более широко используемый показатель  $SUV_{MAKC}$  ≥ 2,5 (VOI<sub>2.5</sub>). Сегментация MTV относительно интактной ткани печени, проводилась при абсолютных пороговых значениях, рассчитанных согласно рекомендациям PERCIST (VOI<sub>PERCIST</sub>): 1,5×SUV<sub>сред</sub> в печени+2 стандартных отклонения. Измерения  $SUV_{cped}$  в печени выполнялись программным комплексом автоматически в пределах VOI сферической формы с фиксированным диаметром около 12 мм.

Последовательность «Максимальная пороговая величина в процентах» (Мах % threshold), позволяла извлечь границы опухоли, устанавливая пороговое значение в процентах относительно SUV макс в опухоли. Сегментация МТV вокруг SUV макс в опухоли осуществлялась при пороговых значениях: 10 % (VOI $_{10}$ %), 15 % (VOI $_{15}$ %), 20 % (VOI $_{20}$ %), 25 % (VOI $_{25}$ %), 30 % (VOI $_{30}$ %), 35 % (VOI $_{35}$ %), 40 % (VOI $_{40}$ %), 41 % (VOI $_{41}$ %), 45 % (VOI $_{45}$ %) и 50 % (VOI $_{50}$ %).

Оценку показателей SUV проводили путем автоматического оконтуривания VOI. Диагностически значимыми уровнями захвата РФП в очагах считали  $SUV_{\text{макс}}$ , нормализованные на безжировую (мышечную) массу тела. Вычисление  $SUV_{\text{макс}}$  осуществлялось по формуле:

Вычисление 
$$SUV_{\text{макс}}$$
 осуществлялось по формуле:  $SUV_{\text{макс}} = \frac{A_{\text{VOI}}}{\left(A_{\text{введ}}/_{\text{LBM}}\right)}, \Gamma/_{\text{МЛ}},$  (2)

где:

 $A_{VOI}$  — значение концентрации РФП в области интереса, МБк/мл;  $A_{\rm введ}$  — значение введенной активности пациенту, скорректированное на безжировую массу тела, LBM, МБк/кг.

Расчет показателя TLG производился программным комплексом автоматически по формуле:

TLG = 
$$SUV_{cpeq} \times MTV$$
,  $\Gamma/M\pi \times cm^3$ , (3)

где

 $SUV_{cpeq}$  — среднее значение показателя SUV в опухоли, r/мл; MTV — значение метаболического объема опухоли,  $cm^3$ .

Анализ данных проводился с помощью программного обеспечения MedCalc v. 19.2.0. Оценка соответствия распределения совокупности нормальному закону проводилась с использованием критерия согласия Колмогорова-Смирнова. С помощью методов дескриптивной статистики вычисляли медиану (Ме), межквартильный размах в пределах 25 % и 75 % процентилей, среднюю арифметическую величину (М), среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ). Статистическую значимость различий между показателями определяли с помощью критерия Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Для изучения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Качественную характеристику взаимосвязи между переменными оценивали с использованием шкалы Чеддока. Методы визуального представления данных отражали графически в виде гистограмм, точечных и ящичковых диаграмм.

### Результаты

Методы автоматической сегментации MTV применены к 21 опухолевому очагу. При КТ патологические очаги имели различные локализацию, форму, денситометрическую плотность и размеры. Максимальные размеры очагов варьировали от 24 до 241 мм и составили в среднем 103,4±62,3 мм, Ме = 93 мм (48,5–155,5 мм). В 15 (71,4 %) очагах на постконтрастных КТ определялись гиподенсные разнокалиберные участки некроза. При ПЭТ в проекции всех этих очагов определялась патологическая гиперфиксация РФП различной степени интенсивности. Значения SUV макс в опухолевых

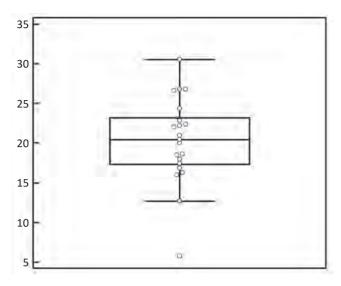


Рис. 1. Диаграмма размаха значений  $SUV_{\text{макс}}$  в опухолевых очагах

Fig. 1. Diagram of the range of SUV<sub>max</sub> values in tumor foci

очагах варьировали в широких пределах от 5,8 до 30,5, Ме = 20,4 (17,3–23,2) (рис. 1). При сопоставлении размеров очагов со значениями  $SUV_{\text{макс}}$  статистически значимой корреляционной зависимости между этими переменными не обнаружено ( $\rho$  = 0,17, p = 0,4744).

Значения на ящичковой диаграмме рис. 1 демонстрируют медиану  $SUV_{\text{макс}}$  в целевых очагах, минимальные и максимальные значения  $SUV_{\text{макс}}$ , а также их межквартильный размах в пределах

25% и 75%. Выбросами считали значения, лежащие в диапазонах, превышающих высоту ящика от его верхней и нижней границы в 1,5 раза.

Распределение показателей MTV и TLG в зависимости от пороговых значений продемонстрировано в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что по мере увеличения пороговых показателей, выраженных в процентах и абсолютных величинах, наблюдалось уменьшение медианных значений MTV и TLG. Выявленная динамика показателей MTV и пороговых значений, выраженных в абсолютных величинах и процентах, подтверждалась наличием обратной умеренной и слабой корреляционной зависимости между этими переменными ( $\rho$  = -0,27, p < 0,0001 и  $\rho$  = -0,35, p < 0,0001 соответственно). Пороговые уровни SUV при использовании VOI<sub>PERCIST</sub>, VOI<sub>авто-контур</sub>, VOI<sub>2,5</sub>, а также VOI<sub>10</sub>%, VOI<sub>15</sub>% и VOI<sub>20</sub>% достоверно не отличались между собой (p > 0,05).

Общее число измерений MTV, выполненных с использованием различных пороговых значений, составило 254. В табл. 2 представлены показатели MTV  $_{\rm истин}$ , MTV  $_{\rm занижен}$  и MTV  $_{\rm завышен}$ , а также соответствующие им показатели TLG и пороговые величины, зарегистрированные при всех измерениях.

Как видно из табл. 2, при регистрации показателя MTV $_{\rm занижен}$  пороговые показатели были достоверно выше, чем при MTV $_{\rm истин}$  (p < 0,0001).  $\Delta$ MTV при занижении объемного параметра составила 43,3 см $^3$  (25,3–61,3). При MTV $_{\rm завышен}$  пороговые

Таблица 1

Распределение показателей MTV и TLG в зависимости от пороговых значений

Distribution of MTV and TLG values depending on thresholds

Пороговые показатели Threshold indicators	SUV <sub>макс</sub> Me (25 %–75 %)	МТV, см <sup>3</sup> Ме (25 %-75 %)	TLG, г/мл×см³ Ме (25 %-75 %)	
VOI <sub>10 %</sub>	2,1 (1,6-2,4)	223 (73,8-587)	1195,4 (354,2-5046,1)	
VOI <sub>15 %</sub>	3,2 (2,5-3,5)	135 (56,9–518)	1153 (312,1-4838,4)	
VOI <sub>20 %</sub>	4,2 (3,4-4,7)	104 (46,8-469,8)	1113,2 (277,4–4632,6)	
VOI <sub>25 %</sub>	5,3 (4,2-5,9)	107 (39,1-431)	1213,7 (301,2-4545,4)	
VOI <sub>30 %</sub>	6,4 (5,0-7,0)	87,5 (26,2-386,5)	1116,7 (192,5-4125,4)	
VOI <sub>35 %</sub>	7,3 (5,9-8,2)	45,5 (22,9-348,5)	574,8 (144,7-3930,8)	
VOI <sub>40 %</sub>	8,4 (6,7-9,4)	34,5 (19,9-302,8)	480,7 (127,6-3662,8)	
VOI <sub>41 %</sub>	8,8 (7,0-9,8)	32,3 (18,7-281)	439,7 (123,4-3538,6)	
VOI <sub>45 %</sub>	9,4 (7,5–10,5)	28,4 (13,9-248)	357,8 (115,9–3342,5)	
VOI <sub>50 %</sub>	10,5 (8,4-11,7)	25,8 (9–198)	238,5 (99,1-2941,1)	
VOI <sub>PERCIST</sub>	2,7 (2,3-3,1)	149 (36,4-446,8)	1113,2 (295,8-4638,6)	
VOI <sub>авто-контур</sub> VOI <sub>auto loop</sub>	3,3 (2,3–5,5)	196 (26,2–396,8)	1070,4 (267,6–3818,1)	
VOI <sub>2,5</sub>	2,5	153 (39,9–587)	1186,7 (234,5-4739,8)	

Таблица 2

# Показатели $MTV_{истин}$ , $MTV_{занижен}$ и $MTV_{завышен}$ , а также соответствующие им показатели TLG и пороговые величины, зарегистрированные при всех оценки MTV

MTV<sub>true</sub>, MTV<sub>underestimated</sub>, and MTV<sub>overestimated</sub>, and their corresponding TLGs and thresholds recorded for all MTV measurements

MTV	Общее число измерений MTV Total number of MTV measure- ments (n = 254)		Пороговое значе- ние SUV SUV threshold value	Пороговое значе- ние в процентах Threshold value in percent	МТV, см <sup>3</sup> Ме (25 %-75 %)	TLG, г/мл×см <sup>3</sup> Me (25 %-75 %)	
	абс	отн %	Me (25 %-75 %)	Me (25 %-75 %)			
MTV <sub>истин</sub> MTV <sub>true</sub>	21	8,3	2,5 (2,5-3,6)	15 (11,0–19,3)	146 (44,7–574,5)	1153 (262,2–4932,3)	
MTV <sub>занижен</sub> MTV <sub>underestimated</sub>	183	72,0	6,8 (4,6-9,2)	35 (25–42)	103,5 (24,9-362,5)	1115 (254,5-4282,2)	
MTV <sub>завышен</sub> MTV <sub>overstated</sub>	50	19,7	1,9 (1,1-2,7)	12 (11–15)	174,1 (148,4–599,7)	1741,5 (1193–2343,4)	

показатели существенно не отличались (p>0,05) от порогов отсечения при MTV  $_{\rm истин}$ , а значение  $\Delta$ MTV составило 25,8 см $^3$  (5,3–74,8). Таким образом, недооценка показателей MTV и TLG наблюдалась чаще, чем переоценка, а искажение показателя MTV было более выраженным при занижении объема опухоли, чем при его завышении (p<0,05).

На рис. 2 и 3 представлено распределение значений  $\Delta$ MTV и  $\Delta$ TLG соответственно относительно пороговых значений SUV, выраженных в абсолютных величинах.

На рис. 2 границами круга ограничено 90 % измеренных значений MTV. Горизонтальная линия обозначает медиану пороговых значений SUV (Me = 5,3, 2,8-8,1), вертикальная линия — медиану показателей  $\Delta$ MTV (Me = 30,9, 0-53,9). Точка

пересечения оси абсцисс и ординат является Манхэттенской медианой.

На рис. 3 границами круга ограничено 90 % измеренных значений TLG. Горизонтальная линия обозначает медиану пороговых значений SUV (Ме = 5,3, 2,8–8,1), вертикальная линия — медиану показателей  $\Delta$ TLG (Ме = –13,4, 0–31,6). Точка пересечения оси абсцисс и ординат является Манхэттенской медианой.

Из рис. 2 и 3 следует, что показатели  $MTV_{истин}$  и  $TLG_{истин}$  в 19 (90,5 %) из 21 случаях,  $MTV_{завышен}$  и  $TLG_{завышен}$  в 48 (96 %) из 50,  $MTV_{занижен}$  и  $TLG_{занижен}$  в 48 (26,2 %) из 183 были зарегистрированы при медианном значении  $SUV \le 5,3$ . При пороговых значениях SUV > 5,3 преимущественно определялись показатели  $MTV_{занижен}$  и  $TLG_{занижен}$ .

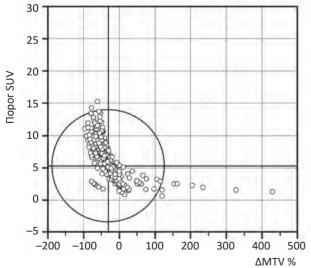


Рис. 2. Диаграмма рассеяния значений  $\Delta MTV$  относительно абсолютных пороговых значений SUV Fig. 2. Scatter plot of  $\Delta MTV$  values relative to absolute SUV thresholds

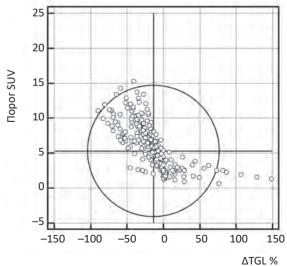


Рис. 3. Диаграмма рассеяния значений ΔTLG относительно абсолютных пороговых значений SUV Fig. 3. Scatter plot of ΔTLG values relative to absolute SUV thresholds

#### Таблица 3

## Результаты сравнительного анализа методов определения MTV

# Comparative analysis results of MTV measurement methods

Метод пореде- ления	MTV <sub>истин</sub> MTV <sub>true</sub>		MTV <sub>занижен</sub> MTV <sub>underestimated</sub>		MTV <sub>завышен</sub> MTV <sub>overstated</sub>	
Measurement method	абс	отн %	абс	отн %	абс	отн %
VOI <sub>10</sub> %	1	4,8	1	0,5	14	28
VOI <sub>15 %</sub>	2	9,5	9	4,9	6	12
VOI <sub>20 %</sub>	2	9,5	15	8,3	2	4
VOI <sub>25 %</sub>	_	_	17	9,3	_	_
VOI <sub>30 %</sub>	_	_	19	10,4	_	_
VOI <sub>35 %</sub>	_	_	20	10,9	1	2
VOI <sub>40 %</sub>	_	_	20	10,9	1	2
VOI <sub>41 %</sub>	_	_	20	10,9	_	_
VOI <sub>45 %</sub>	_	_	20	10,9	_	_
VOI <sub>50 %</sub>	_	_	21	11,5	_	_
VOIPERCIST	3	14,3	7	3,8	11	22
VOI <sub>авто-контур</sub> VOI <sub>auto-contour</sub>	6	28,6	9	4,9	6	12
VOI <sub>2,5</sub>	7	33,3	5	2,8	9	18
<b>Bcero</b> Total	21	100	183	100	50	100

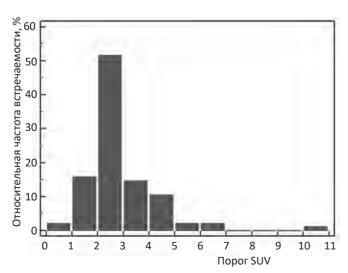


Рис. 4. Частота встречаемости абсолютных пороговых значений SUV в способах, показавших наибольшую точность измерения MTV

Fig. 4. The occurrence of the absolute SUV thresholds in the methods, that showed the highest accuracy of MTV measurement

В табл. 3 представлены результаты сравнительного анализа методов сегментации MTV.

Из табл. З видно, что МТV $_{\rm истин}$  были зарегистрированы при применении пороговых значений VOI $_{\rm PERCIST}$ , VOI $_{\rm 2,5}$ , VOI $_{\rm авто-контур}$ , VOI $_{\rm 10}$ %, VOI $_{\rm 15}$ % и VOI $_{\rm 20}$ %. При этих же способах сегментации были зарегистрированы 48 (96%) случаев завышения показателей МТV. Занижение МТV наблюдалась преимущественно при применении фиксированных относительных порогов VOI $_{\rm 25}$ %, VOI $_{\rm 30}$ %, VOI $_{\rm 35}$ %, VOI $_{\rm 40}$ %, VOI $_{\rm 41}$ %, VOI $_{\rm 45}$ % и VOI $_{\rm 50}$ %.

На рис. 4 и 5 представлена частота встречаемости пороговых значений в способах, показавших наибольшую точность измерения MTV (VOI<sub>PERCIST</sub>, VOI<sub>2,5</sub>, VOI<sub>авто-контур</sub>, VOI<sub>10 %</sub>, VOI<sub>15 %</sub> и VOI<sub>20 %</sub>).

Из рис. 4 и 5 видно, что при применении  $VOI_{PERCIST}$ ,  $VOI_{2,5}$ ,  $VOI_{aвто-контур}$ , а также  $VOI_{10}$  %,  $VOI_{15}$ % и  $VOI_{20}$ % абсолютные пороговые значения SUV чаще находились в интервале от 2 до 3, а относительные уровни отсечения определялись в диапазоне от 10% до 20%.

Таким образом, при ПЭТ/КТ с  $^{18}$ F-ФДГ у больных ДБККЛ мы не обнаружили единственного универсального метода измерения МТV и TLG. Истинные значения объемных параметров, впрочем, как и их завышенные показатели, чаще определялись при использовании нескольких методов измерения:  $VOI_{PERCIST}$ ,  $VOI_{2,5}$ ,  $VOI_{aвто-контур}$ , а также  $VOI_{10\%}$ ,  $VOI_{15\%}$  и  $VOI_{20\%}$ . При этих способах сегментации МТV и TLG оптимальными абсолютными пороговыми показателями стали значения SUV из интервала от 2 до 3, а относительными — от 10% до 20%. Недооценка МТV чаще определялась при использовании фиксированных относительных

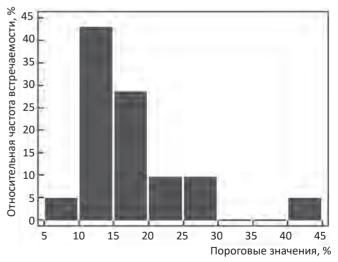


Рис. 5. Частота встречаемости относительных пороговых значений, выраженных в процентах в способах, показавших наибольшую точность измерения MTV

Fig. 5. The occurrence of relative thresholds, shown as a percentage in the methods, that demonstrated the highest accuracy of MTV measurement

индексов отсечения в диапазоне 25 %–50 % и пороговых значениях SUV ≥ 5,3.

# Обсуждение

Объемные параметры MTV и TLG все бо́льшим числом авторов признаются перспективными количественными биомаркерами, которые могут использоваться для оценки эффективности лечения и прогнозирования течения различных опухолевых заболеваний. По данным ряда авторов, у больных ДБККЛ исходное значение MTV и, в меньшей степени TLG, лучше определяет прогноз заболевания, чем максимальный диаметр опухоли [17–21].

На сегодняшний день среди специалистов в области ядерной медицины не достигнуто единого мнения о том, какой из многочисленных способов определения MTV и TLG является оптимальным, и этому есть ряд причин. Во-первых, точность и устойчивость объемных ПЭТ-параметров, как и других количественных величин, определяемых при ПЭТ/КТ, требует строгого соблюдения процедур контроля качества при калибровке сканера и радиометрического оборудования, а также сильно зависит от разрешающей способности аппарата и статистического шума на изображении [4].

Во-вторых, во врачебном сообществе продолжается дискуссия о том, с результатами какой визуализирующей технологии необходимо сравнивать данные ПЭТ/КТ, то есть какой из современных неинвазивных методов исследования является «золотым стандартом» в определении истинного (фактического) объема опухоли. Предпринимаются попытки установления истинного объема опухоли экспериментальным путем в ходе фантомных исследований [22, 23]. Однако используемые антропометрические фантомы зачастую не позволяют учесть всего многообразия форм, размеров и структуры опухолевых очагов. В связи с этим в большинстве случаев точность сегментации MTV контролируется оператором исключительно визуальным способом, путем простого сопоставления границ патологического очага, определяемых при ПЭТ, с контурами опухоли на компьютерных или магнитно-резонансных томограммах.

В-третьих, измерение MTV и TLG у больных лимфомами, по сравнению со злокачественными опухолями других локализаций, осложняется диссеминированным характером поражения, а также близостью областей с физиологической и патологической гиперфиксацией РФП [2, 24].

Ряд авторов при проведении исходной ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ рекомендуют определять МТV с помощью методов, базирующихся на итерационных алгоритмах и адаптивных порогах, но при этом надо учитывать, что работы по их изучению и стандартизации еще не окончены [4, 5, 11, 25]. Другие исследователи, хотя и с оговорками, указывают на

полезность применения метода на основе фоновых порогов [14]. Среди его преимуществ чаще всего выделяют минимальную вариабельность значений MTV. Устойчивость величины MTV в этих случаях обеспечивается тем, что вычисление фонового порогового значения SUV производится с учетом индивидуальных антропометрических характеристик пациента. Однако положительные стороны этих методов одновременно являются и их недостатками, так как увеличивают трудоемкость и снижают воспроизводимость процедуры оконтуривания. Зачастую дополнительные усилия, предпринимаемые оператором для расчета порогового показателя относительно интактной ткани печени или пула крови в аорте, выглядят малооправданными, так как в итоге получившиеся значения SUV стабильно находятся в интервале от 2 до 4.

Согласно протоколу EANM от 2015 года, в качестве оптимальных способов сегментации MTV и TLG рекомендуется применение методов на основе фиксированных относительных пороговых значений, в частности 41 % или 50 % от SUV $_{\rm Makc}$  [1]. В разъяснениях к документу разработчики сообщают, что VOI $_{41}$ % и VOI $_{50}$ % лучше всего соответствуют фактическим размерам опухоли, но только при условии высоких значений соотношения опухоль/фон и однородного поглощения РФП в патологическом очаге. При отсутствии возможности построения контура опухоли и расчета объемного параметра для оценки эффективности лечения, разработчики рекомендуют использовать другие количественные ПЭТ-критерии — SUV $_{\rm Makc}$  или SUV $_{\rm пик}$ .

В нашем исследовании определение MTV проводилось автоматическими методами с помощью фиксированных относительных и абсолютных, а также расчетных пороговых значений. Целевые опухолевые очаги при КТ имели преимущественно крупные размеры, неоднородную структуру за счет участков некроза и характеризовались при ПЭТ неравномерным поглощением РФП высокой степени интенсивности. Значения показателей MTV и TLG считались истинными при условии полного совпадения границ опухоли на постконтрастной КТ и совмещенных томограммах. В ходе работы какого-либо единого универсального способа сегментации MTV, а также TLG мы не обнаружили. Наилучшая точность оконтуривания опухолевых очагов отмечалась при применении нескольких пороговых показателей: VOI<sub>PERCIST</sub>, VOI<sub>2.5</sub>,  $VOI_{aвто-контур}$ , а также  $VOI_{10}$  %,  $VOI_{15}$  % и  $VOI_{20}$  %. Оптимальными для нашей выборки фиксированными абсолютными пороговыми показателями для определения MTV и TLG оказались значения SUV из интервала от 2 до 3, а относительными в диапазоне от 10 % до 20 % от  $SUV_{\text{макс}}$  в опухоли. Сопоставление пороговых значений и показателей MTV показало обратно пропорциональную зависимость между этими переменными. Чем меньше была величина абсолютного или относительного порогового значения, тем больше оказывался по-казатель MTV. Более приемлемое, с клинической точки зрения, завышение показателей MTV было количественно менее выраженным, чем занижение, и определялось преимущественно при том же диапазоне пороговых значений, что и MTV<sub>истин</sub>. Занижение показателей MTV чаще регистрировалось в очагах размерами более 30 мм, а также при пороговых значениях SUV ≥ 5,3 и использовании относительных порогов в диапазоне от 25 % до 50 %.

Полученные нами результаты в целом согласуются с данными других исследователей. Так, Ceriani L. et al проводили ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ до и после химиоиммунотерапии 103 пациентам с медиастинальной ДБККЛ [5]. После экспериментальной оценки различных фиксированных относительных пороговых значений (20, 25, 30, 35, 41 и 50 % от SUV<sub>макс</sub> в опухоли), проведенной в подгруппе из 20 больных, авторы пришли к заключению, что уровень отсечения 25 % от SUV<sub>макс</sub> является оптимальным порогом для измерения MTV. Выбор порога был основан на максимальном соответствии метаболических и анатомических границ опухоли на низкодозных КТ, установленном визуальным способом. Полученные данные авторы связывают с наличием обратной корреляционной зависимости между значениями  $SUV_{\text{макс}}$  в опухоли и пороговыми показателями. Поскольку в этой работе SUV<sub>макс</sub> в опухоли были высокими (Ме = 18,8), то пороговые значения не превышали 30 % от SUV<sub>макс</sub>. В заключении исследователи уточняют, что при значениях  $SUV_{\text{макс}}$  в опухоли от 20 до 30 наилучшая точность оконтуривания будет достигаться при относительных порогах из интервала 20-30 % от SUV<sub>макс</sub> в опухоли.

В ходе другого исследования Park S.Y. et al показали, что при исходной ПЭТ/КТ с  $^{18}$ F-ФДГ лучшую точность оконтуривания демонстрируют методы определения МТV на основе фиксированных абсолютных пороговых значений SUV, находящихся в диапазоне от 2 до 5 [26]. При этом исследователи отмечают, что в новообразованиях с усиленным поглощением  $^{18}$ F-ФДГ применение абсолютных порогов может приводить к переоценке показателей МТV, и, наоборот, при слабом поглощении РФП в опухоли увеличивается вероятность недооценки объемного параметра. С этим согласны Іт Н. J. et al, которые зарегистрировали завышение показателей МТV в опухолях с высокими значениями SUV<sub>макс</sub> > 15 [14].

Eude F. et al изучали прогностическую ценность MTV у 239 больных ДБККЛ [27]. Определение объемного параметра проводилось с помощью нескольких пороговых показателей:  $VOI_{PERCIST}$ ,  $VOI_{2.5}$ ,  $VOI_{60льше SUV_{MAKC В печени}}$ ,  $VOI_{41\%}$ , а также че-

тырех адаптивных порогов. По заключению авторов, применение абсолютных пороговых значений для построения контура опухоли оказалось более воспроизводимым методом. Самая большая разница в объемах опухоли, измеренных под визуальным контролем двух экспертов, регистрировалась при применении относительного порога VOI<sub>41</sub>% — 76,5 см<sup>3</sup> у 8 пациентов, для адаптивных порогов составила 43 см<sup>3</sup> у 7 больных, при использовании абсолютных порогов VOI<sub>PERCIST</sub>, VOI<sub>2,5</sub> и VOI <sub>больше</sub> SUV<sub>макс в печени</sub> не превысила 7 см<sup>3</sup> только лишь в одном случае. Важно сказать, что исследователи не отметили существенных различий в прогностической ценности MTV в зависимости от способа оконтуривания. Независимо от способа сегментации MTV, кроме VOI<sub>41</sub>%, пациенты были отнесены в одинаковую группу риска рецидива заболевания.

Sasanelli M. et al провели исходную ПЭТ/КТ с  $^{18}$ F-ФДГ 114 больным ДБККЛ [18]. Сегментация МТV в этом исследовании осуществлялась с использованием порогового показателя, рекомендованного EANM (41 % от SUV<sub>макс</sub>). Данный индекс отсечения был признан авторами оптимальным, а показатель суммарной опухолевой нагрузки (ТМТV > 550 см<sup>3</sup>) оказался единственным независимым предиктором общей выживаемости, причем независимо от примененного режима полихимиотерапии.

Схожие результаты позднее получили Parvez A. et al [28]. В этой работе 82 пациентам с ДБККЛ ПЭТ/КТ с  $^{18}$ F-ФДГ проводилась до и после химиолучевого лечения. Сегментация МТV осуществлялась с применением абсолютных индексов отсечения (SUV $_{\rm Makc}$  = 3 и SUV $_{\rm Makc}$  = 6), относительных пороговых показателей (20 %, 40 %, 70 % от SUV $_{\rm Makc}$ ), а также адаптивных порогов и методом градиента. Авторы отмечают, что контур опухоли, построенный с порогом 41 % от SUV $_{\rm Makc}$ , лучше соответствовал фактическим размерам опухолей, но только при высоком значении соотношения опухоль/фон и однородной структуре патологических образований.

С этим согласны Im H. J. et al, которые отмечают, что в опухолях, имеющих выраженную неоднородность структуры, относительные пороговые значения из интервала 30–60 % от SUV макс в опухоли, в отличие от абсолютных величин, обусловливают занижение показателей MTV [14]. По мнению авторов, это обстоятельство серьезно ограничивает использование методов фиксированных порогов для оценки эффективности лечения, в ходе которого гетерогенность опухолевого узла и неоднородность поглощения РФП только нарастают.

Опыт Camacho M. R. et al показал, что метод фиксированных относительных величин является одним из наиболее точных при сегментации MTV в метаболически активных опухолях, име-

ющих большие размеры и однородную структуру, что в большей степени характерно для лимфомы Ходжкина [24]. В заключении авторы отмечают, что при сегментации МТV опухолей с интенсивным уровнем захвата РФП при применении абсолютных пороговых значений значение объемного параметра будет завышено, а при относительных индексах отсечения — занижено. И, наоборот, при оконтуривании злокачественных опухолей со слабым накоплением РФП абсолютные пороговые значения будут приводить к недооценке МТV и переоценивать данный показатель при применении фиксированных относительных порогов.

#### Заключение

Литературные данные и наш собственный опыт показали, что использование единственного порогового значения для сегментации МТV у больных ДБККЛ нецелесообразно. Выбор оптимального метода измерения МТV должен осуществляться индивидуально для каждого очага в отдельности, с учетом его формы, размеров и структуры, а также интенсивности и однородности поглощения РФП в опухоли и соседних анатомических структурах.

# Список литературы / References

- Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG et al. FDG PET/ CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(2):328-54. DOI: 10.1007/s00259-014-2961-x.
- Burggraaff CN, Rahman F, Kaßner I, et al. On behalf of the PETRA Consortium. Optimizing Workflows for Fast and Reliable Metabolic Tumor Volume Measurements in Diffuse Large B Cell Lymphoma. Mol Imaging Biol. 2020;22:1102Y1110. DOI: 10.1007/s11307-020-01474-z.
- Pinker K, Riedl C, Weber W. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. Published in final edited form as: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:55-66. DOI:10.1007/s00259-017-3687-3.
- Kostakoglu L, Chauvie S. Metabolic Tumor Volume Metrics in Lymphoma. Semin Nucl Med. 2018;48 (1):50-66. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2017.09.005.
- Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline <sup>18</sup>FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. Blood. 2015;126:950-6. DOI: 10.1182/blood-2014-12-616474.
- Schoder H, Moskowitz C. Metabolic tumor volume in lymphoma: hype or hope? J Clin Oncol. 2016;34:3591-4. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.3747.
- Baratto L, Jegede O, Hong F, et al. Comparison between LU-GANO, EORTC, PERCIST and IHP criteria at interim PET in patients with follicular Non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(20):S30-S31. DOI: 10.1007/s00259-016-3484-4.
- Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, et al. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging: The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. Clinical Positron Imaging. 1999;2(3):159-71. DOI: 10.1016/s1095-0397 (99) 00016-3.

- Kenneth J, Biehl F-M, Dehdashti KF, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET Definition of Gross Tumor Volume for Radiotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer: Is a Single Standardized Uptake Value Threshold Approach Appropriate? J Nucl Med. 2006;47(11):1808-12.
- 10. Yu J, Xinke L, Mu D, et al. Comparison of Tumor Volumes as Determined by Pathologic Examination and FDG-PET/CT Images of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Pilot Study. 2009;75(5):1468-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.019.
- 11. Martín-Saladich Q, Reynés-Llompart G, Sabaté-Llobera A, et al. Comparison of different automatic methods for the delineation of the total metabolic tumor volume in I–II stage Hodgkin Lymphoma. J Immunother Cancer. 2020;10:12590. DOI: 10.1038/s41598-020-69577-9.
- Capobianco N, Meignan M, Cottereau A-S, et al. Deep-Learning <sup>18</sup>F-FDG Uptake Classification Enables Total Metabolic Tumor Volume Estimation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Nucl Med. 2021;62:30-36. DOI: 10.2967/jnumed.120.242412.
- 13. Im H-J, Pak K, Cheon GJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of <sup>18</sup>F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:241-51. DOI: 10.1007/s00259-014-2903-7.
- 14. Im H-J., Bradshaw T, Solaiyappan M., Cho S. Y. Current Methods to Define Metabolic Tumor Volume in Positron Emission Tomography: Which One is Better? Nucl Med Mol Imaging. 2018; 52:5-15. DOI 10.1007/s13139-017-0493-6.
- 15. Леонтьева АВ, Рубцова НА, Халимон АИ и др. Прогностическая ценность ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ в определении статуса мутации гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. REJR. 2020;10(1):191-205. [Leontyeva AV, Rubtsova NA, Khalimon AI, Antonevskaya TL, et al. Prognostic value of PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG for EGFR gene mutations status evaluation in patients with non-small cell lung cancer. REJR. 2020;10(1):191-205 (In Russian)]. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-191-205.
- 16. Оджарова АА, Долгушин МБ, Мудунов ИС и др. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой в оценке эффективности таргетной терапии при радиойодрезистентном высокодифференцированном раке щитовидной железы (клиническое наблюдение). Опухоли головы и шеи. 2017;7(3):103-7. [Odgharova AA, Dolgushin MB, Mudunov IS et al. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in evaluation of effectiveness of targeted therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (clinical observation). Head and Neck of tumors (HNT). 2017;7(3):103-7 (In Russian)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-103-107.
- 17. Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. Ann Hematol. 2012; 91:697-703. DOI: 10.1007/s00277-011-1357-2.
- Sasanelli M, Meignan M, Haioun C., et al. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:2017-22. DOI: 10.1007/s00259-014-2822-7.
- 19. Meignan M, Itti E, Gallamini A, et al. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:623-33. DOI: 10.1007/s00259-014-2973-6.
- Cottereau AS, Lanic H, Mareschal S, et al. Molecular profile, and FDG-PET/CT total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma. Clin Cancer Res. 2016; 22:3801-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2825.
- 21. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/

#### ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

- CT improves progression-free survival prediction in DLBCL. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016; 43:1209-19. DOI: 10.1007/s00259-016-3315-7.
- 22. Frings V, de Langen AJ, Smit EF, et al. Repeatability of metabolically active volume measurements with <sup>18</sup>F-FDG and 18FFLT PET in non-small cell lung cancer. J Nucl Med. 2010; 51:1870-7. DOI: 10.2967/jnumed.110.077255.
- 23. Meignan M, Sasanelli M, Casasnovas RO, et al. Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41:1113-22. DOI: 10.1007/s00259-014-2705-y.
- 24. Camacho MR, Etchebehere E, Ťardelli N, et al. Validation of a Multifocal Segmentation Method for Measuring Metabolic Tumor Volume in Hodgkin Lymphoma. J Nucl Med Technol. 2020; 48:30-5. DOI: 10.2967/jnmt.119.231118.
- 25. Gallivanone F, Fazio F, Presotto L, et al. Adaptive threshold method based on PET measured lesion-to-background ratio for the estimation of Metabolic Target Volume from <sup>18</sup>F-FDG PET images. IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec. 27 Oct.-2 Nov. 2013. DOI: 10.1109/NSSMIC.2013.6829383.
- 26. Park SY, Yoon JK, Park KJ, et al. Prediction of occult lymph node metastasis using volume-based PET parameters in smallsized peripheral non-small cell lung cancer. Cancer Imaging. 2015;15:21. DOI: 10.1186/s40644-015-0058-9.
- Eude F, Toledano M. N., Vera P, et al. Reproducibility of Baseline Tumour Metabolic Volume Measurements in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is There a Superior Method? Metabolites. 2021;(11):72. DOI: 10.3390/metabo11020072.
- 28. Parvez A, Tau N, Hussey D, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT metabolic tumor parameters and radiomics features in aggressive non-Hodgkin's lymphoma as predictors of treatment outcome and survival. Ann Nucl Med. 2018;32:410-6. DOI: 10.1007/s12149-018-1260-1.

#### Вклад авторов

Ю.Н. Виноградова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи.

М.С. Тлостанова: обработка данных, написание текста статьи. А.А. Иванова: проведение радиологических исследований, обработка данных.

А.Ю. Пахомов: проведение радиологических исследований Н.В. Ильин: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи.

#### **Author's contributions**

Yu.N. Vinogradova: the design of the research development, publications review on the article topic.

M.S. Tlostanova: data processing, writing the text of the article

A.A. Ivanova: conducting radiological examinations, data processing. A.Yu. Pakhomov: conducting radiological examinations.

N.V. Ilin: the concept and design of the research development, publications review on the article topic.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Nº 121040200140-7).

**Financing.** This research was financially supported by the Ministry of Health of the Russian Federation (N° 121040200140-7).

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.

#### Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Тлостанова Марина Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отдела лучевой диагностики, врач-радиолог отделения радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. SPIN-код 3229-4643, tlostanovamarina@gmail.com

#### Сведения об остальных авторах статьи

Виноградова Юлия Николаевна — д.м.н., руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, г.н.с., профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. SPIN-код 288560. winogradova68@mail.ru

Иванова Анна Александровна — к.м.н., заведующий отделением радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии, врач-радиолог ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, anna-radiol@mail.ru.

Пахомов Андрей Юрьевич — врач-радиолог отделения радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, pahomov. andrej@inbox.ru.

Ильин Николай Васильевич — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела фундаментальных исследований, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, ilyin\_prof@mail.ru.

**NUCLEAR MEDICINE** 

# Methodological Aspects of Measuring Metabolic Tumor Volume in Patients with Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma by PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG

## Yu.N. Vinogradova, M.S. Tlostanova, A.A. Ivanova, A.Yu. Pakhomov, N.V. Ilyin

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia; tlostanovamarina@gmail.com

#### **Abstract**

<u>Introduction</u>: Metabolic Tumor Volume (MTV) and Total Tumor Lesion Glycolysis (TLG) are used in <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography combined with Computed Tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET/CT) as functional markers, indicating tracer uptake in whole tumor. MTV and TLG are not yet engaged in clinical practice, because volume measurement accuracy depends on the selected measurement method, and optimal MTV and TLG segmentation is not established.

<u>Purpose</u>: Assessment of accuracy of metabolic tumor volume measurement ways, using <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL).

<u>Material and methods</u>: Baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT performed in 21 patients with DLBCL. Tumor Volume (TV), measured on contrast enhanced CT (CT<sub>TV</sub>), considered as reference. While measuring MTV, we aimed to achieve a 1:1 ratio between CT<sub>TV</sub> and MTV. If anatomical and metabolic tumor contours matched, MTV was considered true (MTV<sub>true</sub>). Overall MTV and TLG measurements are 254. Tumor contouring, using relative thresholds, was made around Standardized Uptake Value (SUV<sub>max</sub>) of tracer in tumor and intact liver.

Results: On CT, the size of the lesions varied from 24 to 241 mm,  $M = 103.4 \pm 62.3$ , Me = 93 (48.5–155.5). In 15 (71.4 %) foci, hypodense areas of necrosis were determined. PET imaging revealed high tracer uptake in all foci of varying degrees of intensity.  $SUV_{max}$  values in tumors ranged from 5.8 to 30.5, Me = 20.4 (17.3–23.2). No significant correlation was found between the size of the foci and  $SUV_{max}$  ( $\rho = 0.17$ , p = 0.4744). The best accuracy in measuring MTV was observed when several thresholds were applied:  $VOI_{PERCIST}$ ,  $VOI_{2.5}$ ,  $VOI_{auto-contour}$ , as well as  $VOI_{10}$ %,  $VOI_{15}$ % and  $VOI_{20}$ %. The optimal absolute threshold values were SUV values in the range from 2 to 3, and relative values in the range from 10 % to 20 % of the  $SUV_{max}$  in the tumor. MTV underestimation was more often determined using relative cut-off indices in the range of 25–50 % and SUV thresholds  $\geq 5.3$ .

<u>Conclusion</u>: The results obtained showed that the use of a single threshold value for MTV segmentation in patients with DLBCL is not advisable. The choice of the MTV measurement method should be carried out individually for each lesion, taking into account its shape, size and structure, as well as the intensity and uniformity of tracer uptake in the tumor and adjacent anatomical structures.

**Key words:** <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, metabolic tumor volume, tumor total lesion glycolysis, thresholds

For citation: Vinogradova YuN, Tlostanova MS, Ivanova AA, Pakhomov AYu, Ilyin NV. Methodological Aspects of Measuring Metabolic Tumor Volume in Patients with Diffuse B-Cell Large Cell Lymphoma by PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(4):28-39 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-4-28-39

#### Information about the authors:

Vinogradova Yu.N. https://orcid.org/0000-0002-0938-5213 Tlostanova M.S. https://orcid.org/0000-0003-2969-3480 Ivanova A.A. https://orcid.org/0000-0002-9239-4814 Pakhomov A.Yu. https://orcid.org/0000-0002-9871-3353 Ilyin N.V. https://orcid.org/0000-0002-8422-0689