

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-145-154

Прогностическая значимость метаболических параметров инициальной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в оценке выживаемости у детей с лимфомой (метаанализ и обзор литературы)

Ю.Н. Ликарь, М.Я. Ядгаров, Н.В. Мыакова

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

Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при детских неходжкинских лимфомах (НХЛ) и лимфоме Ходжкина (ЛХ) остается на уровне 85–95%, несмотря на совершенствование схем терапии. На сегодняшний день задача выявления достоверных прогностических факторов, позволяющих идентифицировать пациентов из группы высокого/ультравысокого риска, не решена. Мы провели систематический обзор литературы и метаанализ исследований прогностической ценности инициальных метаболических параметров накопления фтордезоксиглюкозы, меченной ^{18}F (^{18}F -ФДГ), при выполнении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), у педиатрических пациентов с лимфомами. Поиск проводился в базах данных PubMed, Medline, Cochrane Library и Google Scholar. В исследование были включены 6 ретроспективных исследований ($n = 309$), оценивающих влияние инициальных параметров количественной оценки ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (максимальное стандартизованное значение поглощения (SUV_{max}), метаболический объем опухоли (MTV), общий гликолиз опухоли (TLG)) на ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ) у детей с ЛХ и НХЛ. Мы использовали Кокрановский инструмент ROBINS-I для оценки качества исследований, относительные риски (ОР) для изучаемых исходов были рассчитаны в программном продукте RevMan, версия 5.3. Общий анализ данных показал, что высокий показатель MTV был сопряжен с шестикратным увеличением риска летального исхода ($\text{OR} = 6,18 (3,15-12,11), p < 0,001$) и увеличением риска рецидива/прогрессирования более чем в 5 раз ($\text{OR} = 5,68 (3,21-10,07), p < 0,001$). Высокие значения TLG были сопряжены с восьмикратным увеличением риска летального исхода ($\text{OR} = 8,06 (3,35-19,39), p < 0,001$) и меньшей БСВ ($\text{OR} = 5,75 (2,99-11,06), p < 0,001$). Полученные результаты позволят врачам-онкологам расширить существующие системы оценки рисков за счет включения параметров MTV и TLG для повышения их прогностической эффективности.

Ключевые слова: лимфома, дети, максимальное стандартизованное значение поглощения, общий гликолиз опухоли, метаболический объем опухоли, выживаемость, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, фтордезоксиглюкоза, меченная ^{18}F

Ликарь Ю.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 145–154. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-145-154

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)

Yu.N. Likar, M.Ya. Yadgarov, N.V. Myakova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The five-year overall survival (OS) rate for pediatric Hodgkin's (HL) and non-Hodgkin's (NHL) lymphomas remains at 85–95% despite improvements in therapy regimens. The problem of establishing reliable prognostic factors that could help identify high- or ultra-high-risk patients is still unresolved. We performed a systematic literature review and meta-analysis of studies investigating the predictive value of baseline metabolic parameters of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in pediatric patients with lymphomas. We systematically searched the following databases: PubMed, Medline, Cochrane Library and Google Scholar. Six retrospective studies (309 patients) evaluating the effect of quantitative parameters derived from baseline PET/CT with ^{18}F -FDG (maximum standardized uptake value (SUV_{max}), tumor metabolic volume (MTV), and total lesion glycolysis (TLG)) on OS and event-free survival (EFS) in children with HL and NHL were included in our analysis. We used the Cochrane ROBINS-I tool to assess the quality of studies; the relative risks (RR) for the studied outcomes were calculated with RevMan software, version 5.3. The overall analysis showed that high MTV was

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии
2022 | Том 21 | № 1 | 145–154

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 11.11.2021
Принята к печати 10.01.2022

Контактная информация:

Ядгаров Михаил Яковлевич, аспирант ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 11.11.2021
Accepted 10.01.2022

Correspondence:

Mikhail Ya. Yadgarov, a postgraduate student at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

associated with a six-fold increase in the relative mortality risk (RR 6.18 (3.15–12.11), $p < 0.001$) and a more than 5-fold increase in the risk of relapse/progression (RR 5.68 (3.21–10.07), $p < 0.001$). High values of TLG were associated with an eight-fold increase in the risk of mortality (RR 8.06 (3.35–19.39), $p < 0.001$) and worse EFS (RR 5.75 (2.99–11.06), $p < 0.001$). Our results will enable oncologists to expand existing risk assessment systems and improve their predictive effectiveness by using MTV and TLG parameters.

Key words: lymphoma, children, maximum standardized uptake value, total lesion glycolysis, tumor metabolic volume, survival, positron emission tomography/computed tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose

Likar Yu.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 145–154.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-145-154

Из всех злокачественных заболеваний у детей лимфома занимает третье место после лейкозов и опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и встречается с частотой 12–15% [1]. На долю неходжкинских лимфом (НХЛ) приходится 60% случаев и 40% случаев занимает лимфома Ходжкина (ЛХ). Современные схемы полихимиотерапии в комбинации с лучевой терапией достоверно улучшили результаты лечения лимфом у детей. Так, 5-летняя выживаемость для НХЛ и ЛХ составляет 87% и 95% соответственно [2]. К сожалению, у некоторых пациентов отмечается плохой терапевтический ответ или развиваются рецидивы [3, 4]. Поэтому раннее (на этапе стадирования) выявление/селекция пациентов в группу высокого/ультравысокого риска имеет большое значение для их прогноза, но сделать это на предтерапевтическом этапе, используя только существующие параметры прогностических индексов, достаточно сложно.

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с фтордезоксиглюкозой, меченной ^{18}F (^{18}F -ФДГ), широко используется у пациентов с лимфомой как для стадирования, так и для оценки терапевтического ответа [5–8]. Следует отметить, что для оценки терапевтического ответа с успехом применяется как визуальная, так и полуколичественная оценка, а именно – максимальное значение стандартизованного накопления (the maximum standardized uptake value, SUV_{max}) [6, 7]. В настоящее время большое количество публикаций по лечению взрослых пациентов с лимфомой демонстрируют, что новые количественные параметры оценки интенсивности накопления, такие как общий метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume, MTV) и общий гликолиз опухоли (total lesion glycolysis, TLG), при инициальном исследовании могут иметь прогностическую значимость в оценке результата лечения. Однако данные о прогностической ценности MTV и TLG у пациентов с различными видами лимфом не всегда убедительны, а иногда и противоречивы [9, 10]. Выполненные метаанализы прогностической ценности базовых значений MTV и TLG у взрослых пациентов с лимфомой позволили получить больше доказательств их клинической значимости [11, 12]. Ввиду меньшей частоты детских лимфом, публикаций по аналогичным метаанализам для оценки значи-

мости метаболических параметров MTV и TLG при инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для педиатрических пациентов отсутствуют (на август 2021 г.).

Целью настоящего исследования была оценка прогностического значения метаболических параметров MTV и TLG при инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у детей с лимфомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стратегия поиска и отбор исследований

Двумя независимыми экспертами выполнен систематический поиск исследований, опубликованных за последние 10 лет в базах данных PubMed, Medline, Cochrane Library и Google Scholar. В анализ были включены рандомизированные контролируемые исследования, проспективные и ретроспективные исследования, оценивающие влияние инициальных параметров количественной оценки ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (SUV_{max} , MTV и TLG) на выживаемость у детей с ЛХ и НХЛ. Исключались исследования, в которых не приведено отношение рисков или число исходов в каждой из групп, исследования взрослых пациентов с лимфомой, работы по оценке использования ПЭТ/КТ в стадировании пациентов с лимфомой и сообщения о клинических случаях. После удаления дубликатов два исследователя отобрали подходящие по названию/резюме публикации. В дальнейшем из каждого исследования были получены следующие данные: дизайн, исследовательские конечные точки, тип лимфомы, точки отсечения для количественных параметров ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и число случаев (исходов) в группах пациентов. Окончательное решение о включении в настоящее исследование принималось на основании анализа полнотекстовых статей двумя экспертами на условиях консенсуса или главным исследователем при возникновении конфликта мнений.

Сбор данных

Поиск проводился в форме запросов по следующим ключевым фразам: “pediatric lymphoma”, “baseline PET/CT and survival”, “ SUV_{max} , MTV and TLG in pediatric lymphoma”, “prognostic value of PET/CT in pediatric lymphoma”, “pediatric lymphoma and OS, EFS, DFS, PFS”. Поиск в базе данных был дополнен анализом источников, содержащихся в списке литературы ранее отобранных статей. После удаления

дублирующих статей отобрали подходящие публикации. Окончательное решение о включении в настоящее исследование принимали на основании анализа полнотекстовых статей.

Статистический анализ

Это исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества и предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [13]. Для оценки исследований в метаанализе и определения связи между бинарным предиктором и бинарным исходом был использован тест Кокрана–Мантеля–Хензеля. Статистическая неоднородность оценивалась с использованием Q-критерия Кокрана, критерия хи-квадрат и коэффициента гетерогенности I^2 . Считалось, что значимая неоднородность присутствует при $p < 0,05$ и/или $I^2 > 25\%$. Относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ) для общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости были рассчитаны для каждого исследования с использованием одной из следующих моделей: модель фиксированных эффектов (в случае низкой статистической гетерогенности, $I^2 < 25\%$) или модели случайных эффектов (которая лучше учитывает клинические и статистические вариации при средней и высокой гетерогенности, $I^2 > 25\%$). Описанный выше анализ был проведен с использованием Кокрановского инструмента RevMan, версия 5.3 (The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration) и представлен в виде лесовидных диаграмм “forest-plot”.

Оценка чувствительности проводилась путем анализа только данных из исследований с низким

или средним риском систематической ошибки и методом последовательного исключения одного из исследований из анализа. Статистическая значимость (p -value) была установлена на уровне 0,05 для проверки гипотез.

Оценка риска систематической ошибки

Качество исследований оценивалось двумя рецензентами независимо друг от друга. Для оценки риска систематической ошибки исследований (bias), включенных в анализ, был использован Кокрановский инструмент ROBINS-I (Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions), так как ретроспективный дизайн анализируемых исследований не подразумевает наличие рандомизации [14]. Расхождения в оценке разрешались консенсусом. Систематическая ошибка публикации (publication bias) оценивалась с использованием статистических тестов Эггера и Берга (MedCalc Statistical Software, version 19.5.6) [15, 16], а также путем визуального изучения воронкообразных графиков “funnel plot”.

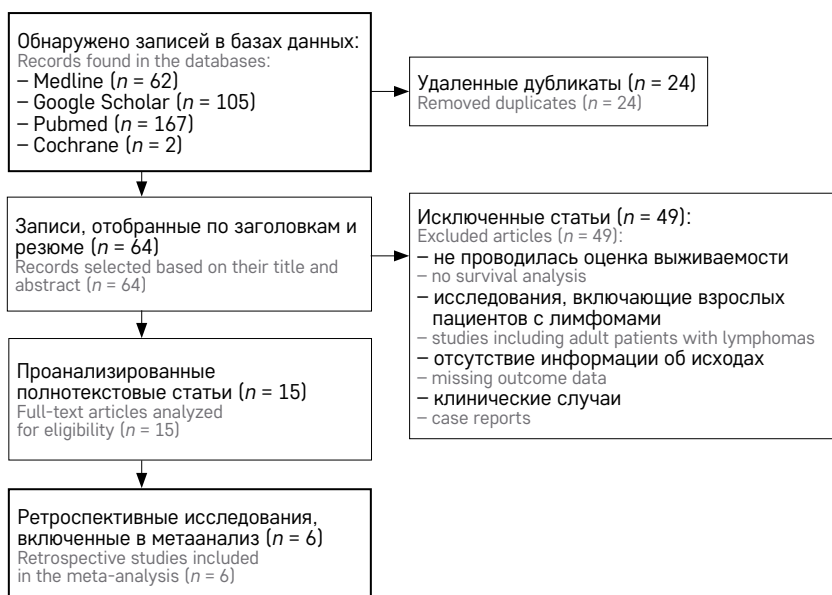
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В базах данных было обнаружено 336 публикаций, после удаления дубликатов и внимательного изучения заголовков и резюме 64 источника было отобрано, прочитано и проанализировано 15 полнотекстовых статей. В конечном счете 6 ретроспективных исследований, опубликованных в период с 2019 г. по 2021 г., были включены в метаанализ (рисунки 1) [17–22].

Характеристика всех включенных в метаанализ исследований представлена в таблице 1. Всего в

Рисунок 1
Блок-схема поиска и выбора статей

Figure 1
Flow-chart for the studies



метаанализ было включено 309 педиатрических пациентов с лимфомой (229 (74,1%) мальчиков), из них 207 (67,0%) больных с НХЛ и 102 (33,0%) – с ЛХ.

В структуре НХЛ преобладала лимфома Беркитта ($n = 69$), 48 пациентов имели анапластическую крупноклеточную лимфому, 45 – зрелую В-клеточную

НХЛ, 39 – лимфобластную лимфому, 2 – периферическую Т-клеточную лимфому и 4 – экстранодальную NK-/Т-клеточную лимфому.

Следует отметить, что параметр SUV_{max} ни в одном из включенных исследований не был значимым предиктором ОВ или БСВ, а сведения о числе исходов

Таблица 1

Характеристика включенных в метаанализ исследований педиатрических пациентов с лимфомой

Table 1

Characteristics of studies included in the meta-analysis of pediatric patients with lymphoma

Исследование Study	Страна Country	Дизайн Design	Конечные точки End-points	Объем выборки Sample size	Возраст Age	Лимфома Lymphoma	Период наблюдения Follow-up	Точка отсечения (высокие/низкие значения) Cut-off (high/low values)		
								SUV_{max}	MTV	TLG
V. Mathew et al. (2020) [17]	Индия India	R	ОВ БРВ ОС RFS	40 пациентов: 33 мальчика и 7 девочек 40 patients: 33 boys and 7 girls	Медиана 8,5 (2–15) года The median: 8.5 (2–15) years	Анапластическая крупноклеточная лимфома Anaplastic large cell lymphoma	Медиана 52 (6–122) мес The median: 52 (6–122) mos	17,3 (медиана) 17.3 (the median)	181 см ³ (медиана)* 181 cm ³ (the median)*	1309 (медиана) 1309 (the median)
J. Yang et al. (2020) [18]	Китай China	R	ОВ БСВ ОС EFS	30 пациентов: 23 мальчика и 7 девочек 30 patients: 23 boys and 7 girls	Медиана 6,5 (1,4–15) года The median: 6.5 (1.4–15) years	Лимфобластная лимфома Lymphoblastic lymphoma	Медиана 41,5 (1–86) мес The median: 41.5 (1–86) mos	7,1 (медиана) 7.1 (the median)	ОВ: 165,14 см ³ (ROC) БСВ: 242,91 см ³ (ROC)* ОС: 165,14 см ³ (ROC) EFS: 242,91 см ³ (ROC)*	978,03 (ROC)
S. Chen et al. (2019) [19]	Китай China	R	ОВ ВБП ОС PFS	38 пациентов: 30 мальчиков и 8 девочек 38 patients: 30 boys and 8 girls	Мальчики: медиана 7,0 (2–18) года Девочки: медиана 7,5 (2–18) года Boys: the median: 7.0 (2–18) years Girls: the median: 7.5 (2–18) years	Зрелая В-клеточная НХЛ Mature B-cell NHL	Медиана 31 мес The median: 31 mos	16,2 (медиана) 16.2 (the median)	524 см ³ (ROC)* 524 cm ³ (ROC)*	5797 (ROC)*
Y. Zhou et al. (2020) [20]	Китай China	R	ОВ ВБП ОС PFS	47 пациентов: 38 мальчиков и 9 девочек 47 patients: 38 boys and 9 girls	Медиана 14,9 (6–20) года The median: 14.9 (6–20) years	НХЛ: 31 (66%) ЛХ: 16 (34%) NHL: 31 (66%) HL: 16 (34%)	Медиана 36 (3–74) мес The median: 36 (3–74) mos	ОВ: 9 (ROC) БП: 10,75 (ROC) ОС: 9 (ROC) PFS: 10,75 (ROC)	ОВ: 236,88 см ³ (ROC)* БП: 84,47 см ³ (ROC)* ОС: 236,88 см ³ (ROC)* PFS: 84,47 см ³ (ROC)*	384 (ROC)*
S. Milgrom et al. (2021) [21]	США USA	R	ВБП PFS	86 пациентов: 43 мальчика и 43 девочки 86 patients: 43 boys and 43 girls	Медиана 14,5 (4,5–20,1) года The median: 14.5 (4.5–20.1) years	ЛХ HL	Медиана 79,4 мес The median: 79.4 mos	17,4 (ROC)	658 см ³ (85% удвоенной средней активности в крови)* 658 cm ³ (85% of doubled mean blood pool activity)*	3801 (85% удвоенной средней активности в крови) 3801 (85% of doubled mean blood pool activity)
Z. Xiao et al. (2021) [22]	Китай China	R	ОВ ВБП ОС PFS	68 пациентов: 62 мальчика и 6 девочек 68 patients: 62 boys and 6 girls	Среднее 7,0 (1–17) года The mean: 7.0 (1–17) years	НХЛ (лимфома Беркитта) NHL (Burkitt lymphoma)	Медиана 63 мес (95% ДИ: 50–76) The median: 63 mos. (CI 95%: 50–76)	24,0 (ROC)	550 см ³ (ROC)* 550 cm ³ (ROC)*	2881 (ROC)*

Примечание. * – статистически значимый предиктор ($p < 0,05$); БРВ – безрецидивная выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; P – ретроспективный дизайн; ROC – данные взяты из ROC-анализа.

Notes. * – a statistically significant predictor ($p < 0.05$); OS – overall survival; RFS – recurrence-free survival; EFS – event-free survival; PFS – progression-free survival; R – a retrospective design; HL – Hodgkin's lymphoma; NHL – non-Hodgkin's lymphoma; ROC – ROC analysis data; CI – confidence interval; SUV_{max} – the maximum standardized uptake value; MTV – metabolic tumor volume; TLG – total lesion glycolysis.

у пациентов с высокими/низкими значениями SUV_{max} были доступны только в работе J. Yang и соавт. (2020) [18], поэтому данный параметр в метаанализе рассмотрен не был. В дальнейшем анализе БРВ и ВБП рассматривались как БСВ.

В таблице 2 приведены данные о выживаемости педиатрических пациентов с лимфомой с высокими/низкими значениями MTV и TLG. Высокий MTV был статистически значимым предиктором снижения БСВ во всех включенных в метаанализ исследованиях, однако только в 4 из них этот параметр был связан со снижением ОВ. В четырех исследованиях высокие значения TLG были сопряжены со снижением БСВ, и в трех из них TLG был предиктором летального исхода.

Оценка качества исследований показала, что значительная их часть была подвержена риску систематической ошибки, в частности, только в 1 из них риск систематической ошибки был низкий, в 3 – средний и в 2 – высокий (рисунок 2).

Общий анализ данных 5 исследований ($n = 223$), в которых оценивалась связь MTV с ОВ пациентов, показал, что высокий показатель MTV был сопряжен с шестикратным увеличением ОР летального исхода ($OR = 6,18$ (3,15–12,11); показатель p -value для эффекта составил $< 0,001$; показатель p -value для гетерогенности – 0,72; $I^2 = 0\%$) (рисунок 3). По результатам анализа чувствительности, выполненного путем последовательного удаления каждого исследования и повторного анализа оставшегося набора данных, выявлено, что полученный результат является статистически значимым при исключении любого исследования из анализа. Включенные исследования характеризовались низкой гетерогенностью, риск систематической ошибки публикации также не

был статистически значимым (тест Эггера: $p = 0,298$; тест Бегга: $p = 0,900$).

На рисунке 4 представлена диаграмма “forest-plot”: метаанализ 4 исследований ($n = 183$), в которых оценивалась ОВ для пациентов с высоким и низким TLG. По результатам метаанализа установлено, что пациенты с высоким TLG имели в 8 раз больший ОР летального исхода в сравнении с пациентами с низким TLG ($OR = 8,06$ (3,35–19,39); $p < 0,001$). В анализе чувствительности полученный результат оставался неизменным при последовательном исключении исследований. Гетерогенность не достигла значимого уровня ($p = 0,82$; $I^2 = 0\%$), риск систематической ошибки публикации статистически не значим (тест Эггера: $p = 0,946$; тест Бегга: $p = 0,497$).

По результатам анализа 6 исследований ($n = 309$), в которых оценивалась связь MTV с БСВ, выявлено увеличение ОР рецидива/прогрессирования заболевания у пациентов с высоким MTV более чем в 5 раз ($OR = 5,68$ (3,21–10,07); значение p -value для эффекта составило $< 0,001$; значение p -value для гетерогенности – 0,83; $I^2 = 0\%$) (рисунок 5). Анализ чувствительности показал устойчивость полученных результатов. Отобранные исследования характеризовались низкой гетерогенностью, риск систематической ошибки публикации не был статистически значимым (тест Эггера: $p = 0,638$; тест Бегга: $p = 0,851$).

Общий анализ 5 исследований ($n = 269$) также показал, что риск рецидива/прогрессирования повышен в 5,8 раза у пациентов с высоким TLG ($OR = 5,75$ (2,99–11,06); $p < 0,001$) (рисунок 6). В анализе чувствительности полученный результат оставался неизменным при последовательном исключении исследований. Гетерогенность исследований

Таблица 2
ОВ и БСВ пациентов с лимфомой с низкими/высокими значениями количественных параметров MTV и TLG при инициальной ПЭТ/КТ

Table 2
OS and EFS of patients with lymphoma with low/high MTV and TLG in baseline positron emission tomography/computed tomography (PET/CT)

Исследование Study	ОВ OS						БСВ EFS					
	MTV, %		p-value	TLG, %		p-value	MTV, %		p-value	TLG, %		p-value
	высокий high	низкий low		высокий high	низкий low		высокий high	низкий low		высокий high	низкий low	
B. Mathew et al. (2020) [17]	50,0	85,0	0,017*	Н/д N/d	Н/д N/d	0,057	50,0	85,0	0,010*	Н/д N/d	Н/д N/d	0,153
J. Yang et al. (2020) [18]	66,5	92,9	0,119	56,3	88,9	0,120	56,3	88,9	0,036*	56,3	84,2	0,152
S. Chen et al. (2019) [19]	30,0	92,9	0,001*	14,2	93,5	$< 0,001$ *	50,0	92,9	0,001*	28,6	93,5	$< 0,001$ *
Y. Zhou et al. (2020) [20]	83,3	100,0	0,005*	83,3	100,0	0,005*	60,7	94,7	0,008*	57,7	95,2	0,004*
S. Milgrom et al. (2021) [21]	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	Н/д N/d	54,0	94,0%	$< 0,001$ *	62,0	93,0	0,001*
Z. Xiao et al. (2021) [22]	64,7	96,1	$< 0,001$ *	72,7	95,7	0,007*	64,7	96,1	$< 0,001$ *	72,7	95,7	0,006*

Примечание. * – различия статистически значимы; н/д – нет данных (не оценивалось).
Notes: * – statistically significant differences; n/d – no data.

Рисунок 2

Анализ качества включенных в метаанализ исследований – оценка риска систематической ошибки (bias) по доменам с использованием Кокрановского инструмента ROBINS-I tool

Figure 2

Quality assessment of the studies included in the meta-analysis: the risk of bias was assessed within specified domains using the Cochrane ROBINS-I tool

Исследование Study	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Итог Overall
B. Mathew et al. (2020)	+	+	+	-	!	+	+	-
J. Yang et al. (2020)	+	+	+	+	!	!	+	!
S. Chen et al. (2019)	+	+	+	!	+	+	+	!
Y. Zhou et al. (2020)	-	!	+	+	+	+	+	-
S. Milgrom et al. (2021)	+	+	+	+	+	!	+	!
Z. Xiao et al. (2021)	+	+	+	+	+	+	+	+
Домен Domain	Расшифровка Explanation							
D1	Риск влияния вмешивающихся факторов Bias due to confounding factors							
D2	Предвзятость при отборе участников Bias in the selection of study participants							
D3	Предвзятость при классификации групп Bias in group classification							
D4	Пропущенные данные Bias due to missing data							
D5	Предвзятость в оценке результатов Bias in the assessment of outcomes							
D6	Предвзятость в выборе сообщаемого результата Bias in the selection of the reported result							
D7	Отклонение от протокола Bias due to deviations from the protocol							

Низкий риск
Low risk

Средний риск
Moderate risk

Высокий риск
Serious risk

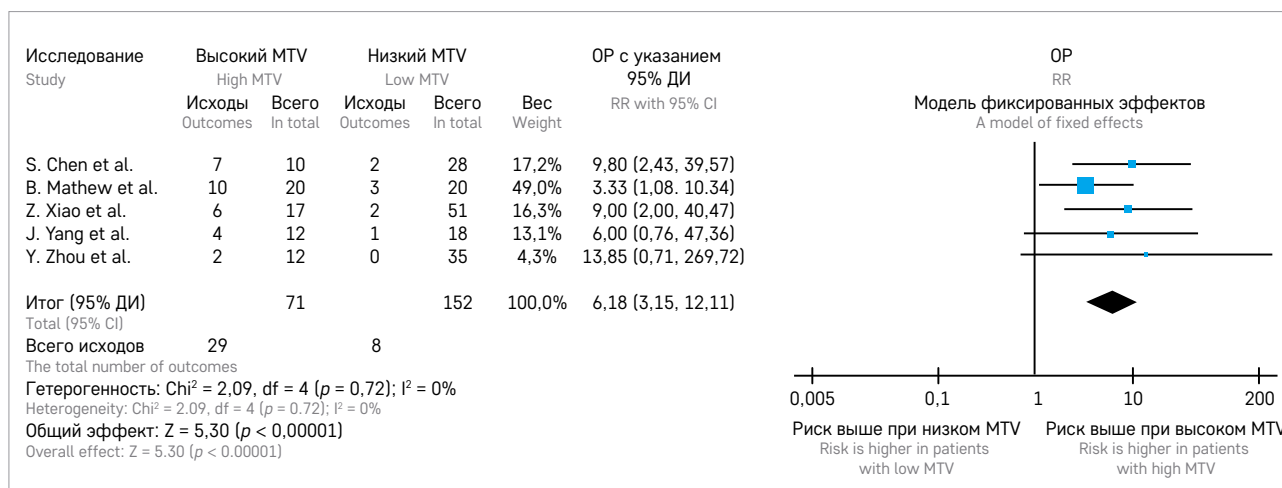
Рисунок 3

Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа ОВ у пациентов с детской лимфомой с низким/высоким начальным MTV

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение p. Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный показатель ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 3

A forest plot and overall survival meta-analysis data for pediatric lymphoma patients with low/high initial MTV. The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, relative risk (RR), CI, and p-value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% CI. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes



была низкой ($p = 0,62$; $I^2 = 0\%$), риск систематической ошибки публикации статистически не значим (тест Эггера: $p = 0,746$; тест Бегга: $p = 0,624$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно недавно опубликованным данным, вопрос о том, могут ли MTV и TLG использоваться

в качестве прогностических индикаторов, остается спорным [10, 17–23]. В метаанализе Н. Wang и соавт. (2018) были оценены 535 взрослых пациентов с NK-/Т-клеточными лимфомами и высокие значения MTV были статистически значимо связаны как со сниженной БРВ (OR = 3,61 (1,96–6,65); $p < 0,001$), так и с высокой частотой летального исхода (OR = 3,20 (1,55–6,60); $p = 0,002$) [11]. В 2019 г. В. Guo и соавт.

Рисунок 4

Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа ОВ у пациентов с детской лимфомой с низким/высоким инициальным TLG

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение p . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 4

A forest plot and overall survival meta-analysis data for pediatric lymphoma patients with low/high initial TLG

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, RR, CI, and p -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% CI. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes

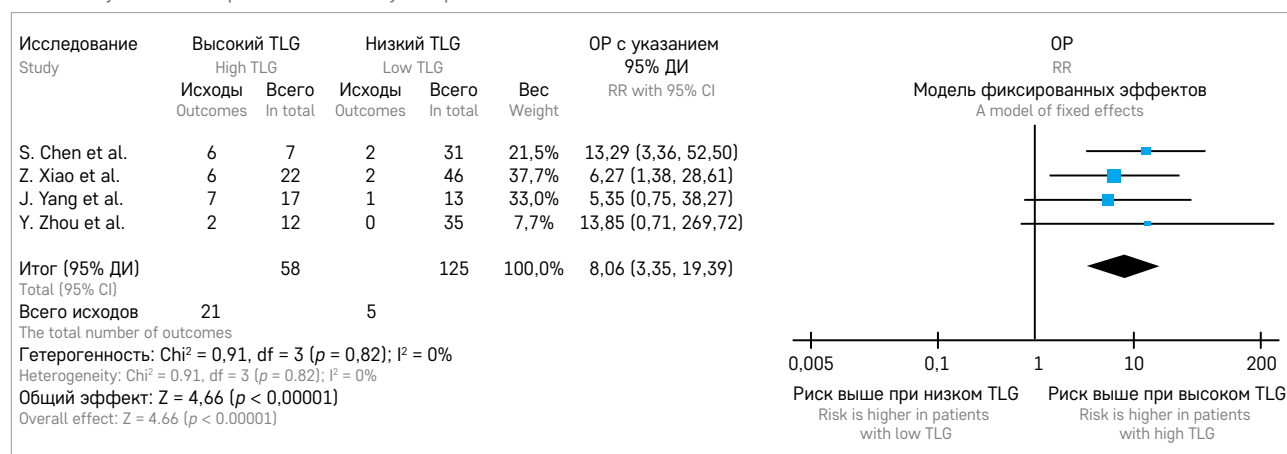


Рисунок 5

Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа БСВ у пациентов с детской лимфомой с низким/высоким инициальным MTV

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение p . Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 5

A forest plot and event-free survival meta-analysis data for pediatric lymphoma patients with low/high initial MTV

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, RR, CI, and p -value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% CI. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes

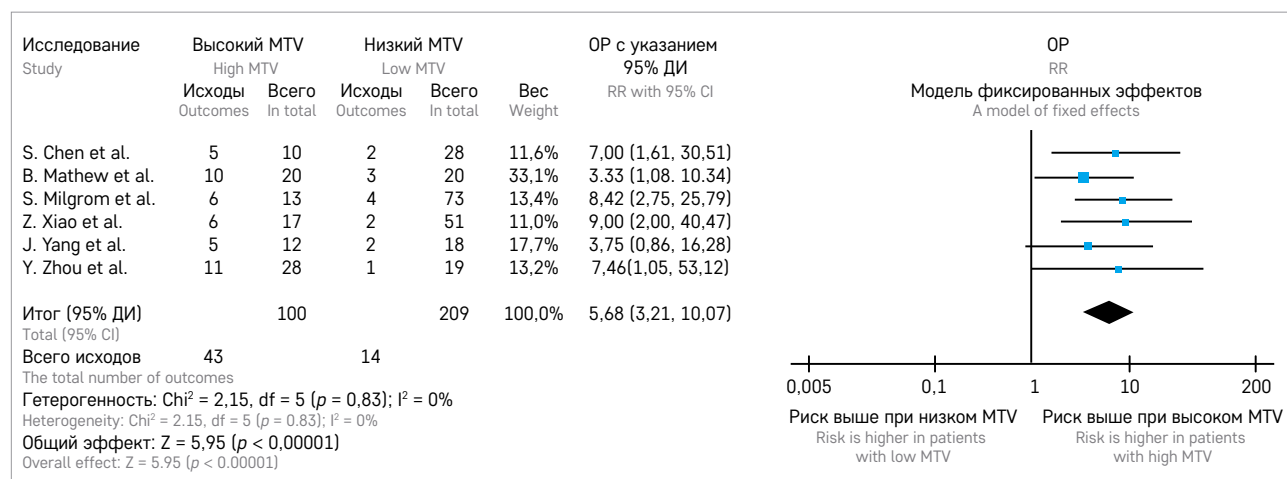


Рисунок 6

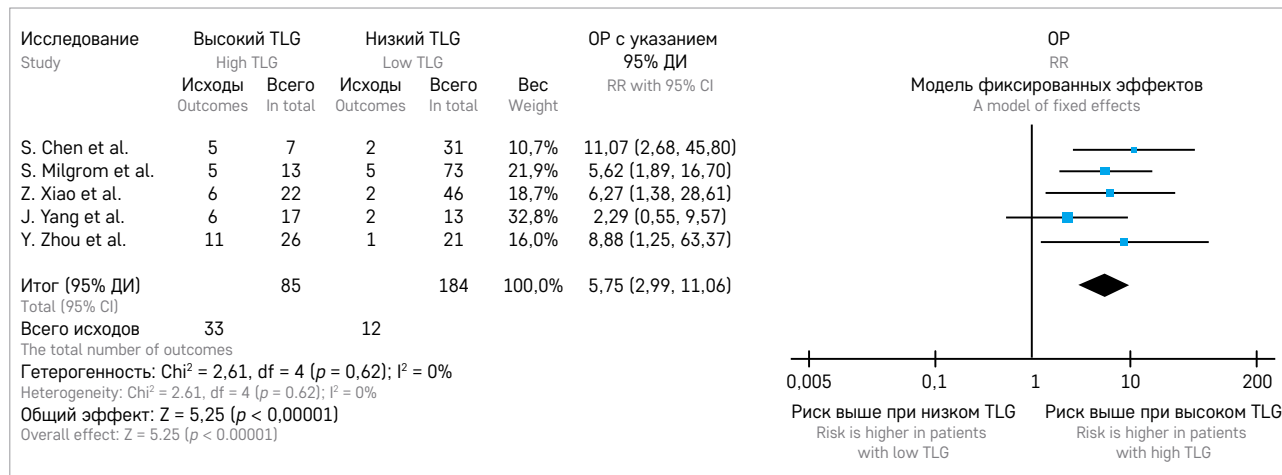
Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа БСВ у пациентов с детской лимфомой с низким/высоким инициальным TLG

График отображает исследование, размер выборки и число исходов, ОР, ДИ и значение *p*. Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой ОР для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95% ДИ. Ромб – это объединенный ОР для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки и числа исходов

Figure 6

A forest plot and event-free survival meta-analysis data for pediatric lymphoma patients with low/high initial TLG

The plot displays the names of the included studies, as well as sample size, the number of outcomes, RR, CI, and *p*-value for each of the studies. The squares represent the RR for the individual studies, and the corresponding horizontal lines represent the 95% CI. The pooled RR for all of the studies is shown as a diamond; the width of the diamond indicates the CI. The size of the square reflects the weight of the study in the analysis which depends on the study sample size and the number of outcomes



опубликовали метаанализ, в который были включены 2729 взрослых пациентов с лимфомами (444 (16,3%) больных ЛХ), авторы показали отрицательный эффект высокого инициального MTV на ВБП как для пациентов с ЛХ (ОР = 3,89 (2,19–6,90); $p < 0,001$), так и для больных НХЛ (ОР = 3,25 (1,75–6,07); $p < 0,001$) [12]. При выполнении метаанализа и всестороннего и систематического анализов имеющейся литературы было обнаружено, что высокое значение MTV при инициальной ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является значимым предиктором рецидива/прогрессирования (ОР = 5,68 (3,21–10,07) и летального исхода (ОР = 6,18 (3,15–12,11) у детей с лимфомой ($p < 0,001$). Полученные значения ОР оказались выше, чем в метаанализах взрослых пациентов с лимфомой, что может являться следствием выбора различных точек отсечения.

Высокое значение TLG, определяемое при инициальном ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по результатам нашего метаанализа, является значимым предиктором снижения ОВ (ОР = 8,06 (3,35–19,39); $p < 0,001$) и рецидива/прогрессирования (ОР = 5,75 (2,99–11,06); $p < 0,001$) у детей с лимфомой. В метаанализе Н. Wang и соавт. (2018) высокие значения TLG также были значимо связаны с низкими БРВ (ОР = 5,62 (1,94–16,33); $p = 0,001$) и ОВ (ОР = 7,76 (1,79–33,58); $p = 0,006$) [11]. Аналогичные результаты были получены и в метаанализе В. Guo и соавт. (2019) – высокий инициальный TLG был статистически значимо связан с худшей ОВ (ОР = 2,58 (1,33–5,01); $p = 0,005$) и ВБП (ОР = 2,99 (1,83–4,89); $p < 0,001$) у пациентов с НХЛ [12].

Следует отметить, что ни в одном из включенных в наш метаанализ исследований параметр SUV_{max} не был связан с ОВ и БСВ детей с лимфомами. Параметр SUV_{max} , используемый при оценке результатов ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и нашедший широкое применение в качестве прогностического фактора при солидных опухолях, несмотря на простоту измерения и воспроизводимость, имеет свои недостатки. Так, значения SUV_{max} зависят от ряда факторов, в частности от введенной дозы препарата и времени накопления, массы тела пациента, уровня глюкозы в крови, калибровки томографа и др. [17]. Все это затрудняет стандартизацию, кроме того, SUV_{max} не может отражать реальный объем опухолевой нагрузки при системных опухолевых процессах, в том числе при лимфоме. Тем не менее в когорте взрослых пациентов с лимфомой, по данным метаанализа Н. Wang и соавт. (2018), высокие значения SUV_{max} сопряжены с повышением риска рецидива/прогрессирования (ОР = 2,78 (1,54–5,03); $p = 0,001$) и летального исхода (ОР = 4,78 (2,29–9,96); $p < 0,001$) [11].

Отсутствие значимой связи SUV_{max} с выживаемостью педиатрических пациентов с лимфомой может быть объяснено как меньшей мощностью исследований (малое число больных при малой величине реального эффекта), так и разнообразием вариантов лимфом, что требует рассмотрения в рамках отдельного исследования.

Говоря о методике количественного определения общего MTV, следует отметить, что пока не существует единого протокола оконтуривания очагов,

хотя воспроизводимость метода является ключом к надежной объемной сегментации опухоли. Европейская ассоциация ядерной медицины (EANM) рекомендует метод, основанный на использовании порогового значения SUV_{max} 41%. Этот метод был разработан для пациентов с ЛХ и диффузной В-крупноклеточной лимфомой и показал хорошую воспроизводимость [24]. Однако в исследованиях все еще используются различные подходы к измерению MTV, и каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, что затрудняет выбор единого метода и количественного значения MTV.

Ограничения

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, все включенные исследования были ретроспективными, что может привести к искажению результатов и возникновению систематической ошибки. Во-вторых, точки отсечения для параметров MTV и TLG, по которым пациенты классифицировались на группы с низкими/высокими значениями, отличались во всех включенных исследованиях. В-третьих, несмотря на достаточно высокие медианные значения периода наблюдения во всех исследованиях (3 года и более), минимальный период наблюдения в работах J. Yang и соавт. (2020) и Y. Zhou и соавт. (2020) составил соответственно 1 мес и 3 мес, что может быть недостаточным для развития рецидива/прогрессирования или летального исхода. В-четвертых, отсутствие данных по выживаемости пациентов с высоким/низким TLG в работе B. Mathew и соавт. (2020), а также включение больных с разными типами лимфом в исследовании Y. Zhou и соавт. (2020) привело к высокому интегральному риску систематической ошибки (bias). Исходя из всего вышесказанного, клиническая значимость результатов данного метаанализа может быть ограничена.

Тем не менее представленный в нашей работе метаанализ педиатрических пациентов с лимфомой является первой попыткой оценить роль количественных параметров MTV и TLG при инициальном ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в прогнозировании выживаемости. Сильной стороной нашего исследования являются значительный объем выборки ($n = 309$) и низкая

статистическая гетерогенность включенных в анализ работ. При включении в метаанализ только исследований с низким/средним риском систематической ошибки результат (статистически значимые различия) оставался неизменным. Кроме того, риск систематической ошибки публикации (публикационная предвзятость), которая возникает вследствие тенденции к опубликованию статей только со статистически значимыми результатами и может являться важным источником ошибки, в нашем метаанализе не был статистически значимым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный метаанализ показал, что высокие исходные значения MTV и TLG, оцениваемые с помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, являются предикторами снижения ОВ и БСВ у детей с лимфомой. Полученные результаты позволят расширить существующие системы оценки рисков за счет включения параметров MTV и TLG для повышения их прогностической эффективности. Отсутствие связи между высоким уровнем SUV_{max} и выживаемостью детей с лимфомой, в отличие от взрослых пациентов, у которых SUV_{max} является значимым предиктором выживаемости, требует изучения в отдельном исследовании. Учитывая полученные результаты метаанализа, будущие клинические исследования у детей с разными видами лимфом должны быть направлены на определение того, как новые прогностические факторы могут быть интегрированы в различные прогностические модели в целях достижения лучшей стратификации пациентов на группы риска и выбора протокола лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4779-1896>

Литература

- Buhtoiarov I.N. Pediatric Lymphoma. *Pediatr Rev* 2017; 38 (9): 410–23.
- Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (2): 83–103.
- Cairo M., Auperin A., Perkins S.L., Pinkerton R., Harrison L., Goldman S., et al. Overall survival of children and adolescents with mature B cell non-Hodgkin lymphoma who had refractory or relapsed disease during or after treatment with FAB/LMB 96: a report from the FAB/LMB 96 study group. *Br J Haematol* 2018; 182 (6): 859–69.
- Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C., Leisenring W.M., Tooze J.A., Goodman P., et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011; 117 (6): 1806–16.
- London K., Cross S., Onikul E., Dalla-Pozza L., Howman-Giles R. 18F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(2): 274–84.
- Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L., Meignan M., Hutchings M., Müeller S.P., et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3048–58.
- Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059–68.
- Ferrari C., Niccoli Asabella A., Merenda N., Altini C., Fanelli M., Muggeo P., et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma: Predictive value of interim 18F-FDG PET/CT in therapy response assessment. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (5): e5973.
- Kostakoglu L., Chauvie S. Metabolic tumor volume metrics in lymphoma. *Semin Nucl Med* 2018; 48 (1): 50–66.
- Park Y.S., Lee S.M., Park J.S., Bae S.K., Shim H.K., Lee W.S., et al. Evaluating the Predictive Ability of Initial Staging F-18 FDG PET/CT for the Prognosis of Non-Hodgkin Malignant Lymphoma Patients Who Underwent Stem Cell Transplantation. *Nucl Med Mol Imaging* 2018; 52 (3): 216–23.
- Wang H., Shen G., Jiang C., Li L., Cui F., Tian R. Prognostic value of baseline, interim and end-of-treatment 18F-FDG PET/CT parameters in extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13 (3): e0194435.
- 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 (1): e0210224.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): e1000097.
- Higgins J.P., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
- Begg C.B., Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50 (4): 1088–101.
- Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315 (7109): 629–34.
- Mathew B., Vijayasekharan K., Shah S., Purandare N.C., Agrawal A., Puranik A., et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT-Metabolic Parameters at Baseline and Interim Assessment in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Clin Nucl Med* 2020; 45 (3): 182–6.
- Yang J., Yan J., Li J., Zhang H., Xu W. Prognostic value of metabolic parameters in baseline 18F-FDG PET/CT for pediatric lymphoblastic lymphoma. *Authorea Preprints* 2020.
- Chen S., He K., Feng F., Wang S., Yin Y., Fu H., et al. Metabolic tumor burden on baseline 18F-FDG PET/CT improves risk stratification in pediatric patients with mature B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46 (9): 1830–9.
- Zhou Y., Hong Z., Zhou M., Sang S., Zhang B., Li J., et al. Prognostic value of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in paediatric lymphoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2020; 64 (1): 87–95.
- Milgrom S.A., Kim J., Chirindel A., Kim J., Pei Q., Chen L., et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume in children and adolescents with intermediate-risk Hodgkin lymphoma treated with chemo-radiation therapy: FDG-PET parameter analysis in a subgroup from COG AHOD0031. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (9): e29212.
- Xiao Z., Mo Y., Long W., Li R., Li X., Wei Y., et al. Value of baseline and end of chemotherapy 18F-FDG PET/CT in pediatric patients with Burkitt lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2021; 62 (12): 2873–81.
- Albano D., Bertoli M., Battistotti M., Rodella C., Statuto M., Giubbini R., et al. Prognostic role of pretreatment 18F-FDG PET/CT in primary brain lymphoma. *Ann Nucl Med* 2018; 32 (8): 532–41.
- Meignan M., Sasanelli M., Casasnovas R.O., Luminari S., Fioroni F., Coriani C., 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 (6): 1113–22.