ФИЛИАЛ (Г.МОСКВА) ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ВОЕННОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. М. КИРОВА» МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВ СЕРГЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

НОВЫЕ РЕНТГЕН-РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТАТУСА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

14.01.13 ─ лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Троян Владимир Николаевич.

Научный консультант:

член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук, профессор

Крюков Евгений Владимирович

МОСКВА – 2021

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ДИАГНОСТИКЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 17
1.1 Краткая информация по заболеванию 17
1.2 Рентгенография всего тела и рентгеновская абсорбциометрия 20
1.3 Компьютерная томография 22
1.4 Магнитно-резонансная томография 25
1.5 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией 26
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 32
2.1 Общая характеристика обследованных больных, вошедших в исследование 32
2.2 Методы исследования 37
2.2.1 Двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия 37
2.2.2 Дизайн исследования и протокол ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ 39
2.3 Методы статистического анализа 41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 42
3.1 Анализ изменения МПКТ 42
3.2 Результаты совмещенной ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ 46
3.2.1 Анализ изменения значений интенсивности накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах при различных статусах заболевания 46
3.2.2 Анализ возможности применения референсных значений накопления РФП в печени (SUVmax) для оценки полноты ремиссии при ММ 51
3.2.3 Сравнение результатов вычисления объема метаболически активной ткани и общего объема гликолиза по ПЭТ/КТ в различные фазы заболевания 56

3.3 Влияния измеренных величин ПЭТ/КТ (объем метаболически активной ткани и общий объем гликолиза) на изменение статуса заболевания (проведение регрессионного анализа)..... 62
3.4 Клиническое наблюдение..... 64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 72
ВЫВОДЫ 85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 88

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аутоТГСК	–	Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ВДХТ	–	Высокодозная химиотерапия
ДРА	–	Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
КТ	–	Компьютерная томография
ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ММ	–	Множественная миелома
МОО (MTV)	–	Метаболический объем опухоли (metabolic tumor value)
МПКТ	–	Минеральная плотность костной ткани
МРТ	–	Магнитно-резонансная томография
МСС (ISS)	–	Международная система стадирования (International Stage System)
охЧР	–	Очень хорошая частичная ремиссия
ПР	–	Полная ремиссия
ПрБ	–	Прогрессирование болезни
ПЭТ/КТ	–	Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РФП	–	Радиофармацевтический препарат
СтБ	–	Стабилизация болезни
СУЗ (SUV)	–	Стандартизованный уровень захвата (Standard Uptake Value)
ЧР	–	Частичная ремиссия
^{18}F-ФДГ (^{18}F-FDG)	–	2-фтор-2-дезокси-D-глюкоза, меченая фтор-18 (фтордезоксиглюкоза)
HU	–	Единица шкалы Хаунсфилда

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Проблема современной лучевой диагностики множественной миеломы продолжает оставаться актуальной задачей клинической медицины, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику малоинвазивных высокоинформативных методик, таких как цифровая рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с использованием различных радиофармацевтических препаратов (РФП), таких как 2-фтор-2-дезокси-D-глюкоза или фтордезоксиглюкоза (^{18}F-ФДГ).

Частота встречаемости множественной миеломы в Российской Федерации составляет 4.5 случая на 100 тыс. населения в год (Менделеева Л.П., Покровская О.С, 2009; Поп В.П. Рукавицын О.А., 2016), составляя 0,8-1 % от всех онкологических болезней и 13-15 % от случаев гемобластозов. Ежегодный уровень смертности достигает 1,5 случая на 100 тыс. человек (Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Рехтина И. Г. 2018; Рукавицын О. А., 2017)

Множественная миелома (ММ) - неизлечимое заболевание, и поэтому первостепенным при ведении пациентов является увеличение периода их общей выживаемости (Римашевская Е.В. Андреева Н.Е и др., 2005; Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др., 2010). Данный показатель в различных странах варьирует и зависит от качества оказываемой медицинской помощи (Ruzafa J., Merinopoulou E., Baggaley R., et al., 2016). Прогноз при лечении множественной миеломы остается неутешительным. До активного применения таргетной терапии – высокоэффективных противоопухолевых препаратов (Бессмельцев С.С. и др., 2010), 5-летняя выживаемость не превышала 15–20 %, но в период с 2004 по 2011 гг. отмечается её значимое увеличение, особенно прогресс очевиден в экономически развитых странах мира (Pulte D. et al., 2015).

Таргетная терапия с использованием таких препаратов как бортезомиб, ленолидомид, позволяет улучшить результаты лечения ММ и увеличить продолжительность жизни (Libby E. et al., 2014). Параллельно увеличивается количество проводимых аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) (Кучма Ю. М. 2008, Мелкова К. Н. и др., 2008)

Множественная миелома характеризуется пролиферацией моноклональных плазматических клеток в костном мозге, секретирующих иммуноглобулины (Бессмельцев С. С. 2013; Марченко Я. М. 2016). Эти иммуноглобулины обнаруживаются в сыворотке и\или моче, и в свою очередь препятствуют нормальному функционированию костного мозга, что приводит к повышенной резорбцией костной ткани (Terpos E. et al., 2005; Сахин В.Т. и др., 2019), а также вызывает ее разрежение и деструкцию (Röllig C. et al., 2015; Koutoulidis V., Papanikolaou N., Moulopoulos L. A. et al., 2018).

У большинства пациентов (до 90 %) с ММ клиническим проявлением заболевания являются литические изменения костей (Рехтина И. С., 2010; Rajkumar S.V. et al., 2013), но у некоторых пациентов болезнь проявляется наличием экстрамедуллярных плазмоцитом (Рукавицын О.А., Крюков Е.В., Троян В.Н. и др., 2019)

При первичной диагностике у пациентов с ММ методами выбора являются рентгенография костей и компьютерная томография.

Рентгенография костей широко доступна, при относительно низких затратах оно проста в использовании и интерпретации, позволяет исследовать практически все интересуемые области, обнаруживает остеолитические очаги, их локализацию, размер, форму и количество, при этом не подвергая пациентов высоким дозам облучения.

Метод компьютерной томографии при сравнении с классическим рентгенографическим исследованием обладает высокой чувствительностью при обнаружении остеолитических изменений, что обеспечивает более детальную оценку структуры и плотности кости, к тому же дает возможность оценить распространение миеломы на окружающие мягкие ткани.

К сожалению, рентгенография и компьютерная томография позволяют выявлять только структурные проявления, хотя известно, что патологические биохимические нарушения всегда предшествуют морфологическим, характерным для миеломы. Поэтому использование данных методов не позволяет получить полную объективную информацию об особенностях течения заболевания.

Так, например, при рентгенографии костей не удается достоверно оценить минеральную плотность костной ткани, так как обнаружить признаки остеопороза только по рентгенограмме возможно при снижении плотности структуры кости более чем на 30 %. Так же при рентгенологическом исследовании нельзя достоверно оценить состояние мягкотканых структур, диагностировать экстраоссальное распространение опухоли на окружающие ткани и соседние органы, наличие экстрамедуллярного роста опухоли (Ландышев Ю. С., 2011).

При использовании компьютерной томографии не всегда удается выявить появление новых плазмоцитом в мягких тканях, размеры которых менее 5 мм. Также затруднены объективная оценка резидуальных (неактивных) очагов и выявление плазматической инфильтрации костного мозга при подтвержденном изменении фазы (статуса) заболевания.

С внедрением в клиническую практику дополнительных неинвазивных диагностических методов, таких как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) (Крюков Е.В., Рукавицын О.А., Троян В.Н. и др., 2018) и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, получение дополнительных сведений о течении опухолевого процесса и его изменениях в динамике стало более успешным. Метод ДРА имеет преимущество в оценке минеральной плотности костной ткани у пациентов с множественной миеломой, поскольку у данной группы больных встречается остеопороз или остеопения (Троян В.Н., Рукавицын О.А., Крюков Е.В. и др., 2018).

Достоинствами ДРА являются неинвазивность, быстрое получение результатов измерения, относительная безопасность с минимальным риском для здоровья, высокая точность и воспроизводимость количественного анализа.

Значительным шагом в диагностике множественной миеломы стало использование в клинической практике ядерной медицины - такого метода как ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ. Метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией обладает высокой чувствительностью и специфичностью, имеет прогностическую ценность поскольку позволяет одновременно выявить как морфологические, так и метаболические изменения, характерные для патологического процесса (Dammacco F., Rubini G., Ferrari C. Et al., 2015; Чипига Л. А. и др. 2019), что может оказаться решающим фактором для смены тактики лечения больных с ММ.

Метод ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ позволяет обнаружить и количественно измерить патологические активные или неактивные (резидуальные) очаги поражения, что является первостепенным при стадировании и оценке ответа ММ на лечение (IMWG, 2016; Ormond F., Carneiro B.C., Pastore D. et al., 2019).

С помощью данного метода возможно получить полуколичественную характеристику метаболической активности (гликолитического фенотипа) заболевания путем вычисления поглощения ^{18}F-ФДГ, а именно – вычисление уровня накопления, измеряемого с помощью стандартизированного объема накопления РФП (SUVmax), общего объема гликолиза (total lesion glycolysis – TLG) и метаболического объема опухоли (metabolic tumor value – MTV) (Deng S. Zhang B., Zhou Y. et al., 2018). Вычисление этих параметров повышает прогностическую ценность полученных результатов (McDonald, J.E., Kessler, M.M., Gardner, M.W. et al., 2017., Fonti, R., Pellegrino, S., Catalano, L. et al., 2020).

Несмотря на широкое применение ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в современной практике, не до конца остается изученным вопрос о применении данного метода как основного для мониторинга пациента перед началом и в процессе лечения.

Кроме того не выяснена роль данного метода в качестве дополнительного критерия при оценке статуса заболевания у пациентов с миеломой (Крюков Е. В., Рукавицын О.А., Троян В.Н., и др., 2020), с учетом измерения в динамике таких параметров как объем метаболически активной опухоли, общий объем гликолиза и интенсивность накопления глюкозы в выявленных патологических очагах.

Степень разработанности темы исследования

Впервые возможность применения денситометрии при оценке лечения пациентов с ММ была описана X. Mariette, P. Khalifa, P. Ravaud (1992). В ходе исследования использовался Z-критерий. При анализе 10 пациентов во время контрольного исследования, где МПКТ позвоночника была изначально низкой (среднее Z значение -2,69, SEM 0,76), выявлено существенное увеличение этого показателя после лечения (среднее увеличение 16,4%; 7,7% с 95 %-ным доверительным интервалом). Параллельное использование рентгенографии скелета, КТ и МРТ не выявили какого-либо значительного улучшения состояния МПКТ больных.

Позже Abildgaard, N., Brixen, K., Kristensen, J.E (1996) при исследовании 34 пациентов с ММ доказали, что изменение Z-критерия МПКТ поясничного отдела позвоночника коррелировало с частотой переломов патологических переломов позвонков ($p < 0,001$). Полученный результат по их мнению мог использоваться для смены тактики лечения пациентов.

Обзор литературы, проведенный Caldarella C, Treglia G, (2012), включающий 6 проспективных и 4 ретроспективных исследования с участием 690 пациентов с ММ или солитарной плазмоцитомой, представил доказательства того, что метод ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ помогает как в оценке ответа на лечение, так и в раннем выявлении местного рецидива. Негативный результат ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ после аутоТГСК показал, что у пациентов с минимальной резидуальной болезнью с полным ответом на лечение имеется более низкий риск прогрессирования или смерти по сравнению с пациентами со стабилизацией болезни.

В двух исследованиях результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ оценивали сразу после индукционной терапии или перед первой аутоТГСК. Полученные результаты показали, что сохранение более 3-х очаговых поражений на 7-й день после аутоТГСК является отрицательным прогнозом для значительно более короткого периода безрецидивной выживаемости и общей выживаемости. Напротив, отсутствие накопления РФП в очагах поражения до аутоТГСК было связано

со значительно более длительными периодами безрецидивной выживаемости и общей выживаемости. (Bartel T., Haessler J. et al., 2009; Zamagni E., Patriarca F. et al., 2011; Zamagni, E., Cavo, M. et al., 2012; Usmani S., Mitchell A. et al., 2013; Rubini G., Niccoli-Asabella A. et al., 2016).

В доступной литературе отсутствует сравнительный анализ изменения МПКТ при использовании денситометрии и вычислении «Т-критерия» до и после лечения у пациентов, получавших терапию в объеме ВДХТ с аутоТГСК, а так же отсутствует сопоставление изменений различных измеряемых величин по результатам ПЭТ/КТ (таких как объем метаболически активной опухоли и общий объем гликолиза) с фазами болезни.

Цель исследования: совершенствование лучевой диагностики специфических патологических изменений у пациентов с множественной миеломой с использованием методов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с использованием ^{18}F-ФДГ.

Задачи исследования:

1. Оценить изменение минеральной плотности костной ткани по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в процессе лечения у пациентов с ММ.
2. Измерить и сопоставить значения интенсивности накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах при различных статусах заболевания.
3. Определить обоснованность применения референсных значений накопления РФП в печени (SUVmax) для оценки полноты ремиссии.
4. Вычислить и сравнить результаты измерения объема метаболически активной ткани и общего объема гликолиза по ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в различные фазы заболевания.
5. Показать влияние измеренных величин по ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ (объем метаболически активной опухоли и общий объем гликолиза) на изменение фазы заболевания (проведение регрессионного анализа).

Научная новизна исследования

Впервые изучены и оценены возможности рентгеновской денситометрии и совмещенной ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в оценке патологических изменений у пациентов с ММ.

Доказано, что с помощью ДРА возможно не только выявить патологические изменения (остеопения, остеопороз) в костной ткани, но и количественно измерить степень ее поражения, что говорит об эффективности проведенной терапии. Выявлено, что показатели МПКТ бедренных костей, а также тел поясничных позвонков наряду с лабораторными признаками могут служить дополнительными рентгенологическими критериями эффективности лечения у больных с множественной миеломой.

Подтверждено, что при ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ референсные значения интенсивности накопления РФП в печени (SUVmax) не могут быть использованы в качестве критерия полной или частичной ремиссии.

Установлено, что различные измеряемые величины, такие как максимальное значение интенсивности накопления РФП (SUVmax) в патологически очагах, объем метаболически активной опухоли (metabolic tumor value - MTV) и общий объем гликолиза (total lesion glycolysis - TLG) статистически значимо ($p < 0.05$) изменяются у больных с ММ в различные фазы заболевания.

Это позволяет применять данные методы как дополнительные лучевые (рентгенологический и радиологический) критерии при оценке статуса заболевания больных с миеломой с наличием или отсутствием ремиссии.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам исследования установлено, что ДРА и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ могут использоваться при оценке ответа на лечение пациентов с ММ., что имеет первостепенное значения для лечащего врача, поскольку это оказывает влияние на тактику ведения пациента.

С помощью данных методов возможно выявление патологических

структурных и метаболических изменений, характерных для ММ.

Доказана необходимость выполнения ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и последующий подсчет таких параметров, как объем метаболически активной опухоли и общий объем гликолиза с целью дополнительной оценки статуса (фазы) заболевания ММ.

Выявленные изменения позволяют усовершенствовать диагностику заболевания, и, следовательно, повысить эффективность лечения.

Методология и методы исследования

В работе использована методология научного познания. Последовательно применены общенаучные методы: анализ (ретроспективный), синтез (сравнительно-сопоставительный), а также частно-научные методы (клинический, инструментальный, лабораторный, аналитический, статистический).

Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов:

Выполнен анализ доступной отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблематике лучевой диагностики ММ. Было изучено 130 литературных источников, из них 23 отечественных и 107 иностранных авторов.

Ретроспективно отобраны пациенты с диагнозом множественная миелома, подготовлена документация исследования. Для участия в исследовании были отобраны 86 пациентов с диагнозом по МКБ-10 из рубрики С90 (множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования) на основании критериев включения и исключения.

Сформирована единая база данных, сочетающая в себе данные о пациентах: пол, возраст, давность течения и стадирование болезни, текущая фаза (статус) заболевания; жалобы пациентов и данные результатов проведенных исследований - ДРА с критериями изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ (объем метаболически активной опухоли, а также общий

объем гликолиза, интенсивность накопления РФП (SUVmax) в визуализируемых патологических очагах и в печени).

Произведена статистическая обработка базы данных пациентов с использованием методик корреляционного анализа Пирсона, критерия Краскела-Уоллиса, метода Неменьи, регрессионного анализа и обобщение результатов работы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позволяет оценить репарацию вещества костной ткани при ММ, что может использоваться для оценки течения заболевания.

2. Референсные значения накопления РФП в печени (SUVmax) нельзя использовать для оценки полноты ремиссии при ММ.

3. Максимальный уровень интенсивности накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах значимо ($p < 0,05$) различается в различные фазы заболевания.

4. Объем метаболически активной опухоли (MTV) и общий объем гликолиза (TLG) имеют статистически значимые ($p < 0,05$) различия при различных статусах (фазах) болезни.

5. Объем метаболически активной опухоли (MTV), общий объем гликолиза (TLG) оказывают влияние на возможное изменение фазы заболевания.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Цель, задачи, методы и методики, а также результаты диссертационного исследования полностью соответствуют паспорту специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

Личное участие автора в получении результатов

Автором обоснованы цель, задачи исследования, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту. Автор провел полный анализ всех отечественных и зарубежных литературных источников, представленных по теме диссертации. Автор лично сформировал рабочую гипотезу, основные идеи, дизайн исследования, выработал исследовательскую методологию, на основании которых были сформулированы цели и задачи исследования.

Лично автором произведен отбор участников исследования. Проведен анализ результатов исследований, с последующим единоличным анализом и подсчетом интересующих величин (изменение МПКТ, уровень накопления РФП в патологических очагах, объем метаболически активной опухоли и общий объем гликолиза).

Автором выполнены все этапы статистической обработки и описание результатов исследования, написаны статьи, тезисы докладов, диссертация и автореферат. Изданные научные работы, в том числе написанные в соавторстве, представляют результат преимущественно личного научного вклада автора.

Достоверность результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется достаточным объемом выборки (86 пациентов с результатами 172 денситометрических, а также 192 ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ исследований) и применением современных методов исследования. Методы аналитической и статистической обработки полученных результатов адекватны поставленным задачам. Выводы, практические рекомендации и положения, сформулированные в диссертации, аргументированы и логически вытекают из анализа объема выборок обследованных пациентов и результатов выполненных исследований.

Связь работы с научными программами, планами

Диссертационная работа выполнена в филиале (г.Москва) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека», с поправками 2013 г., и положениями, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации».

Диссертационное исследование одобрено комитетом по этике ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (протокол № 234 от 23.09.2019 г.).

Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании ученого совета ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (протокол №3 от 20 марта 2020 г.).

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты настоящей работы используются в практической деятельности ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, в практической деятельности центра ядерной медицины «ООО. Медицина и ядерные технологии» и в учебной работе кафедры лучевой диагностики стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

Апробация результатов диссертационного исследования

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на межкафедральном заседании кафедры лучевой диагностики стоматологического факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; кафедры (хирургии неотложных состояний) и кафедры (хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики) филиала (г. Москва) ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» Минобороны России (протокол № 10 от 26 февраля 2021 г.).

Обсуждение основных положений диссертации

Основные положения диссертационной работы рассмотрены, обсуждены на VI Международном конгрессе и школе для врачей - кардиоторакальная радиология (Санкт-Петербург, 21-23 марта 2019 г.);; конкурсе молодых ученых в рамках ежегодного конгресса российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР 2019) (Москва, 6-8 ноября 2019 г); Европейском конгрессе радиологов (Вена, 15-19 июля 2020 г.); II межрегиональной научно - практической онлайн - конференции с международным участием «Лучевая диагностика: конкурс молодых ученых» (Смоленск, 25 сентября 2020 г.).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 публикации – в виде статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем работы

Диссертация оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011. Материалы диссертационного исследования изложены на 102 страницах машинописного текста. Работа состоит из оглавления, словаря терминов и сокращений, введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 130 литературных источников, из них 23 отечественных и 107 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 28 рисунками, 16 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ДИАГНОСТИКЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Краткая информация по заболеванию

Множественная миелома или плазмоклеточная миелома (в редакции ВОЗ 2017 г.) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Плазматическая клетка – это конечный вариант дифференцирования В-лимфоцита (Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Рехтина И. Г. 2018).

Одним из решающих факторов в патогенезе заболевания является хроническая длительная антигенная стимуляция после перенесенных вирусных инфекций или других хронических заболеваний, а также в следствие длительного воздействия токсических веществ и радиации (Furukawa Y., Kikuchi J. et al., 2015).

В результате длительной серии генетических событий формируются патологические клоны В-клеток, способные к дифференцировке в плазматические клетки, но продуцирующие нефункциональный иммуноглобулин (М-протеин). Биологические и клинические особенности ММ связаны с генетическими аберрациями, такими как перестройка локусов генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), а также хромосомные делеции, мутации соматических генов и хромосомная гипердиплоидия с участием нечетного числа хромосом (Brigle K., Rogers B. et al., 2017, Catamero D. et al., 2018).

В ходе заболевания, изменения в микросреде вызывают нарушения нормального метаболизма костной ткани с повышением активности остеокластов и ингибированием остеобластов. Увеличение резорбции костной ткани и подавление нормального кроветворения костного мозга приводят к классическим признакам болезни.

Клиническими проявления ММ являются следующие симптомы:

• обусловленные костными повреждениями (боли в костях, патологические переломы костей скелета, снижение минеральной плотности костной ткани, компрессия структур позвоночного канала, наличие радикулярных болей);

• гиперкальциемия (полиурия, полидипсия, тошнота, рвота);

• почечная недостаточность (тошнота, рвота, недомогание, слабость);

• амилоидоз (периферическая нейропатия, отеки, органомегалия);

• инфильтрация миеломными клетками костного мозга (анемия, геморрагический синдром);

• снижение уровня нормальных иммуноглобулинов (частые инфекции, пневмонии);

• криоглобулинемия (синдром Рейно, акроцианоз);

• синдром гипервязкости (одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения) (Michels T. C., Petersen K. E. et al., 2017, Moreau P., J San Miguel , P Sonneveld et al., 2017).

Время течения заболевания от начала до появления первых клинических симптомов может составлять от нескольких месяцев до ≥ 2−3 лет. Точный диагноз основывается на нескольких факторах, включающих физикальное обследование, результаты лабораторных тестов (анализы крови, мочи, биопсия костного мозга) и инструментальных методов диагностики, таких как рентгенологическое исследование, компьютерная томография, МРТ или ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ.

Полученные в ходе обследования данные необходимы для подтверждения диагноза множественной миеломы и помогают определить стадию заболевания, выявить тлеющую (бессимптомную) миелому, симптоматическую миелому или моноклональную гаммапатию неясного генеза (Kehrer M. et al., 2017).

Одних лабораторных методов для диагностики заболевания и оценки эффективности лечения недостаточно, поскольку существует четкая связь не только между стадией заболевания и количеством выявленных остеолитических очагов (Durie, Salmon et al., 1975), являющимся критерием, требующим начала лечения даже при отсутствии клинических симптомов,

но также между статусом (фазой) болезни и численностью плазмоцитом при оценке ответа на лечение ММ, что влияет на изменение тактики ведения пациентов (IMWG, 2003; Kyle R., Rajkumar S. et al., 2007; Bird J. et al., 2011, Kumar S, Paiva B, Anderson K et al., 2016).

Точная оценка ответа на терапию имеет большое значение на каждой стадии ММ. В дополнение к хорошо известной роли моноклонального белка для клинического мониторинга, на сегодняшний день доступны лабораторные методы оценки минимальной остаточной болезни (анализы крови, мочи, биопсия костного мозга) как интрамедуллярно, так и экстрамедуллярно.

Касательно лучевой диагностики ММ, рентгенография всего тела, которая ранее была стандартным методом выявления повреждения вещества кости, малоэффективна для оценки ответа на терапию из-за отсутствия объективных признаков прогрессирования или регрессирования поражения костных структур после лечения.

ПЭТ/КТ с ^{18}ФДГ - лучший метод визуализации для оценки и мониторинга реакции на терапию за счет возможности различить активное и неактивное заболевание. Кроме того, КТ-часть исследования позволяет точно определить костные и экстрамедуллярные очаги поражения. Несколько исследований продемонстрировали прогностическую роль ПЭТ-положительных результатов после завершения терапии. Более того, выявлено, что отрицательный результат ПЭТ/КТ хорошо коррелирует с лабораторными данными строгого полного ответа на лечение. Кроме этого, появляются новые данные, подтверждающие использование данной методики для прогнозирования результата и оценки ответа на терапию (Nanni C, Zamagni E et al., 2015). В последних рекомендациях «Национального института здравоохранения и медицины» (National Institute for Health and Care Excellence) по миеломе (NICE, 2018) показано проведение инструментального лучевого исследование у всех пациентов с подозрением на миелому.

В этом обзоре обобщены методы визуализации, используемые при миеломе и последние рекомендации по их применению.

1.2 Рентгенография всего тела и рентгеновская абсорбциометрия

Полное рентгенологическое обследование скелета на протяжении многих лет является наиболее доступным методом и первичным звеном для оценки распространенности процесса у всех пациентов, как с подтвержденным диагнозом множественной миеломы, так и с подозрением на заболевание.

Приблизительно у 80 % пациентов с клинически подтвержденным диагнозом ММ, с помощью обычной рентгенографии могут быть выявлены костно-деструктивные изменения костей скелета. Остеолитические изменения проявляются только тогда, когда 30–50 % вещества кости разрушено.

При детальной оценке локальной распространенности процесса у 66 % пациентов определяется поражение позвонков, у 45 % ребер, у 40 % костей черепа, у 40%, плечевых костей, костей таза - у 30% и длинных костей - у 25 % (Collins et al., 1998). Дистальные отделы костей конечностей (предплечье, голени) поражаются редко (Healy, Armstrong et al., 1994).

Рентгенография костей широко доступна при относительно низких затратах, проста в использовании и интерпретации, позволяет исследовать практически все интересующие области, обнаружить остеолитические очаги, их локализацию, размер, форму и количество, при этом не подвергая пациентов высоким дозам облучения. Детальный анализ распространенности заболевания имеет важное значение для обеспечения основы будущего мониторинга пациента. Основным недостатком рентгенографии является значимо низкая чувствительность по сравнению с более технологичными методами исследования, такими как КТ и МРТ (41 % против 85 % и 95 % соответственно) (Kosmala A., Bley T., Petritsch B. et al., 2019).

В своем исследовании Regelink J. C. (2013) подтвердил, что компьютерная томография и магнитно-резонансная томография значительно превосходят обычную рентгенографию для выявления патологических изменений скелета.

Традиционное рентгенологическое исследование дает возможность визуально определить деструктивные изменения в виде остеолитических очагов,

но выявить снижение костной плотности возможно только при уменьшении костной массы на 25-40%, не говоря уже о возможности количественно измерить потерю кальция в кости (Xiao R. et al., 2016).

При использовании рентгенографии не всегда удается оценить состояние мягкотканнх структур, диагностировать экстраоссальное распространение опухоли на окружающие ткани и соседние органы. Также рентгенография костей не может дифференцировать нарушение МПКТ, так как во многих случаях затруднительно обнаружить характерные признаки остеопороза только по обычной рентгенограмме (Abildgaard N. et al., 1996).

Причинами затруднения объективной оценки данных полученных изображений могут быть: субъективность врачебной оценки, толщина мягких тканей в области пораженных костных структур, особенности укладки пациентов, чувствительность или качество пленки и матрицы при цифровых снимках, и множество других факторов.

Одним из наиболее простых и доступных способов для изучения изменений минеральной плотности костной ткани и выявления ее патологических изменений является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, главными положительными качествами которой являются: неинвазивность, относительная безопасность с минимальным риском для здоровья, высокая точность и воспроизводимость количественного анализа, быстрое получение результатов измерения, отсутствие требований активного участия пациента в ходе обследования. Этот метод позволяет оценить метаболический статус костей и определить уровень риска будущих переломов. Ограничения используемых методов для измерения МПКТ вместе с отсутствием доказательств их применения при ММ и недавние достижения в других методах визуализации привели к неопределенности в отношении квалификации измерения МПКТ, как адекватного метода выявления наличия ММ. Это было отражено в недавно опубликованных рекомендациях «Международной рабочей группы по миеломе» (IMWG, 2019), которые исключат остеопороз и/или компрессионные переломы (без остеолитических повреждений) из критериев ММ, требующей начала лечения.

Также отмечается, что остеопороз с компрессионными переломами – это обычное явление среди пожилых людей, измерение массы костной ткани может являться одним из подходов к выявлению тяжести патологии у лиц с эндокринными нарушениями, онкологическими заболеваниями, при которых происходит нарушение обмена кальция (Зацепин С. Т. и др., 1987; Augat P. et al., 1998; Benitez C. L. et al., 2000, Wainwright S. et al., 2005). Но, по мнению некоторых авторов (Крюков Е. В. и др., 2018, Троян В. Н. и др., 2018), метод ДРА может использоваться в качестве критерия оценки эффективности проводимого лечения у больных с ММ.

Необходимо отметить, что в настоящее время в научной литературе мало публикаций, систематизирующих какие-либо наблюдения и клинические методы оценки эффективности проводимого лечения при онкогематологических заболеваниях, где критерием выступала бы минеральная плотность костной ткани.

1.3 Компьютерная томография

Метод КТ обладает высокой чувствительностью по сравнению с обычным рентгеновским излучением при обнаружении остеолитических изменений, а трехмерные изображения высокого разрешения, полученные с помощью КТ, обеспечивают более детальную оценку структуру кости (Bier G. et al., 2016).

Небольшие остеолитические очаги (< 5 мм), особенно в структурах позвоночника, которые в противном случае были бы пропущены при рентгенографии, выявляются с помощью КТ (Mahnken A. et al., 2002, Hur J. et al., 2007). Таким образом, изменения костей, в том числе нестабильность и риск переломов, могут быть выявлены в более ранние сроки, оценены с большей достоверностью, особенно в областях, где трудно провести обследование с помощью традиционного рентгенографического исследования, например, лопатки и грудина (Horger M. et al., 2005, Zamagni E., Cavo M. et al., 2012). Учитывая пересмотренную классификацию множественной миеломы (2016 г.), КТ является приоритетным методом диагностики для пациентов с подозрением на «тлеющую» миелому, но не обязателен

для пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза, если только у них нет клинических симптомов поражения скелета.

С практической точки зрения, компьютерная томография имеет преимущество в том, что выполняется быстро и позволяет пациентам лежать на спине без необходимости менять положение. Метод КТ также полезен для визуализации поражения мягких тканей, оценки стабильности переломов позвоночника, выявления компрессии спинного мозга и синдрома конского хвоста (несмотря на то, что МРТ имеет более высокие чувствительность и специфичность при выявлении таких изменений (чувствительность 96 % при МРТ против 81 % при КТ) (Dutoit J. C., Verstraete K. L. et al., 2017.).

Также КТ эффективна для проведения биопсии и хирургических вмешательств, в планировании лучевой терапии. Несмотря на ряд преимуществ, при КТ пациент получает более высокие дозы облучения (в среднем 25 мЗв для КТ шеи, груди, живота и таза), чем при классическом рентгенологическом исследовании скелета (1,5 – 2,5 мЗв). Это привело к внедрению в практику низкодозовой КТ всего тела (НДКТ), единственным отличием которой от обычной КТ является использование более низкого напряжения трубки (кВ) и тока (мАс) для снижения дозы, получаемой пациентом, в среднем примерно до 4–7 мЗв. НДКТ всего тела рекомендована в качестве первичного исследования в Европейских школах по изучению миеломы (Terpos E. et al., 2015).

Исследования показали, что НДКТ позволяет точно оценить степень разрушения кости и при этом остается более чувствительной, чем обычное рентгенологическое исследование. Также показано, что НДКТ превосходит обычную рентгенографию даже в наиболее трудных для оценки областях, таких как череп и ребра (Princewill K. et al., 2013).

Ряд авторов (Kröpil P. et al., 2008) в своем исследовании при использовании НДКТ доказали, что уровень достоверности в 48 случаях подозрения на

остеолитические очаги в позвоночнике был в семь раз выше, чем при использовании классической рентгенографии.

В то время как в другом исследовании (Spira D. et al., 2012) у пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза при использовании НДКТ достоверно исключались ложноположительные результаты в сравнении с классической рентгенографией.

Внедрение в клиническую практику двухэнергетической КТ может быть дальнейшей перспективой для исследования ММ. Суть метода заключается в том, что для выявления поражения костного мозга производится автоматический подсчет кальций-содержащих структур с их последующим вычитанием.

В своём исследовании Thomas C. (2015) показал, что при использовании двухэнергетической КТ у 32 пациентов с ММ были выявлены высокие показатели обнаружения (чувствительность 89 %, специфичность 85 %, положительная прогностическая ценность 94 % и отрицательная прогностическая ценность 77 %) очагов поражения костного мозга, но при сравнении с МРТ, двухэнергетическая КТ оказалась менее чувствительной.

Но текущие рекомендации International Myeloma Working Group (2016) требуют наличия подтвержденных остеолитических очагов, поэтому метод двухэнергетической КТ в настоящее время не рекомендуется для применения.

НДКТ всего тела является альтернативой рентгенологическому исследованию. Метод более чувствительный и специфичный для первоначального скрининга остеолитических очагов, чем рентгенография, но менее чувствительный, чем МРТ при выявлении плазматической инфильтрации костного мозга.

1.4 Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография стала ценным методом лучевой диагностики миеломы благодаря ее способности непосредственно визуализировать изменения в костном мозге, которые являются характерными признаками заболевания (Bray T., Singh S., Latifoltojar A., et al., 2017).

Это наиболее чувствительный метод, доступный для выявления плазматической инфильтрации костного мозга на ранней стадии заболевания, до того, как произойдет деструкция кости, а также для выявления более точной локализации патологических очагов, особенно в осевом скелете (Dimopoulos M. et al., 2015).

Несколько исследований (Laroche M. et al., 1996) (Baur-Melnyk A. et al., 2008) сравнивали МРТ с рентгенографией всего скелета и установили, что МРТ может обнаруживать на 50% больше поражений. Сравнение МРТ с КТ так же показывает, что МРТ превосходит КТ со специфичностью 41 % [95 % ДИ] и чувствительностью 91 % [95 % ДИ] для МРТ (Regelink J. et al., 2013).

Магнитно-резонансная томография может использоваться для подтверждения диагноза солитарной плазмоцитомы (Moulopoulos L. et al., 1993; Liebross R. et al., 1998; Dimopoulos M. et al., 2000), а также для выявления экстрамедуллярного поражения (Dimopoulos M. et al., 2011). Метод МРТ применяется как у пациентов с несекретирующей миеломой или моноклональной гаммапатией неясного генеза, так и при выявлении поражения у пациентов с миеломой, которым проводилась рентгенография, и по результатам которой не было выявлено патологических изменений. Кроме того, МРТ является методом выбора у пациентов с множественной миеломой при подозрении на сдавление спинного мозга опухолью.

С помощью МРТ можно достоверно визуализировать поражение костного мозга, которое обычно описывается как очаговое, диффузное (гомогенное или гетерогенное), или неоднородное (пёстрое), так же известное как «соль и перец», или их комбинации (Brandelik S. et al., 2018).

Но очаговое или диффузное поражение костного мозга не является специфичным для миеломы и может быть обнаружено, как при других гематологических злокачественных заболеваниях, так и при метастатическом поражении.

Магнитно-резонансная томография имеет прогностическое значение. По данным некоторых авторов (Walker R. et al., 2007) пациенты с более чем семью очагами поражения в позвоночнике при первичном обследовании с помощью МРТ имели более низкую пятилетнюю общую выживаемость, чем пациенты с менее чем семью очагами (37% против 76%).

Наличие минимум одного очага поражения или диффузной плазматической инфильтрации, выявленных при контрольной МРТ, являются высоким риском прогрессирования болезни у пациентов, которые ранее имели бессимптомное течение ММ. По данным МРТ частота прогрессирования заболевания в двухлетний период у пациентов с единичным очагом поражения или без него (≤1) составила 20 % против 70 % в сравнении с пациентами, имеющими два и более таких очагов (Hillengass J. et al., 2010).

1.5 Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с использованием фтордезоксиглюкозы (^{18}F-ФДГ) в качестве радиофармацевтического препарата применяется для определения метаболизма глюкозы в организме, основываясь на том, что опухолевые клетки имеют более высокую скорость метаболизма, чем нормальные клетки и, следовательно, более высокий уровень поглощения ^{18}F-ФДГ.

Поглощение можно оценить, рассчитав стандартизированный уровень накопления (Standart Uptake Value - SUV), который представляет собой аккумуляцию ^{18}F-ФДГ, скорректированную с учетом введенной дозы и веса пациента.

$$SUV\ (SUL) = \frac{\text{тканевая активность (мКЮ\мл)}}{\text{введенная активность РФП (мКЮ)}}$$

ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ является оптимальным методом лучевой диагностики при оценке распространенности опухолевого процесса при ММ. Этот метод позволяет одновременно получить информацию о морфологических и метаболических изменениях, характерных для миеломы (Zamagni E., Cavo M. et al., 2012; Agarwal et al., 2013; Nakamoto Y., 2014). Эти данные имеют одно из первостепенных значений при начальной диагностике и стадировании ММ (Walker et al., 2012, Bailly C., Leforestier R., Jamet B. et al., 2017), особенно при наличии экстрамедуллярного поражения, а так же при несекретирующей миеломе (Durie B. et al, 2002; Orchard K. et al., 2002; Dimopoulos M. et al., 2009; Agarwal A. et al., 2013).

В ходе нескольких исследований (Nanni C. et. al., 2006) (Zamagni E. et al., 2007) установлено, что ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ выявляет больше повреждений, чем обычные рентгеновские снимки, в 40–60% случаев, а также может обнаруживать очаги поражения у тех пациентов, у которых при рентгенологическом обследовании не было выявлено остеолитических очагов. Чувствительность исследования значительно выше, чем у обычного рентгенологического обследования скелета – 92 % против 41%.

Метод ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ полезен в сомнительных случаях, когда при рентгенографии скелета не было достоверно выявлено очагов поражения, но у пациентов сохраняются клинические проявления болезни (Dimopoulos M. et al., 2009), так же исследование применяется у пациентов с тлеющей миеломой и является методом выбора для диагностики таких пациентов (Rajkumar S. et al., 2014).

В литературе описано недостаточно доказательств эффективного применения ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ у пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза, у больных с низким риском прогрессирования миеломы или у лиц с впервые выявленной ММ. В исследовании 2002 г. (Durie B. et al., 2002) 66

пациентам с моноклональной гаммапатией неясного генеза и с подозрением на миелому было выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ. У всех пациентов на момент проведения исследования не было выявлено патологических изменений, через 8 месяцев только у одного пациента прогрессировала множественная миелома.

Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ при обнаружении очагов поражения в структурах позвоночника и в костях таза в целом схожа с МРТ, но считается, что ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ лучше обнаруживает диффузную и пеструю («соль и перец») инфильтрацию костного мозга (Breyer R et al., 2006; Fonti R. et al., 2008; Mesguich C. et al., 2014).

В своем исследовании Sager S. (2011) у пациентов с впервые выявленной ММ использовал ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ для оценки поражения костного мозга. Чувствительность метода для выявления поражения костного мозга составляла 90% [95 %-ный ДИ], а специфичность – 100 % [95 %-ный ДИ], параллельно наблюдалась значительная корреляция между уровнем SUV на ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и соотношением количества плазматических клеток в костном мозге. Это привело к предположению о том, что биопсию костного мозга можно заменить ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в качестве маркера степени заболевания, но для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования, особенно у пациентов с несекретирующей миеломой.

ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ может иметь прогностическую ценность у пациентов с диагностированной ММ. В своем исследовании Zamagni E. (2011 г.) доказал, что наличие трех или более очагов поражения при первичном стадировании, а также экстрамедуллярное распространение заболевания, отрицательно влияли как на продолжительность безрецидивного периода, так и на общую выживаемость.

Метод ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ имеет высокий уровень ложноположительных результатов в сравнении с другими методами лучевой диагностики. Интенсивное накопление РФП может локализоваться в области послеоперационных изменений, в очагах воспаления, а также при наличии

других злокачественных заболеваний. Для того чтобы снизить уровень ложноположительных результатов, были исследованы возможности применения других РФП при миеломе, таких как 11С-метионин и ^{18}F-фтордезокси-L-тимидин (^{18}F-ФЛТ) (Dankerl A. et al., 2007). Указанные РФП не являются широко доступными, и необходимы дополнительные исследования, для подтверждения их клинической ценности при миеломе. Поэтому до тех пор предпочтительным РФП при ММ является ^{18}F-ФДГ.

В двух исследованиях (Zamagni E., Patriarca F. et al., 2011) (Zamagni, E., Cavo, M. et al., 2012) результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ оценивали сразу после индукционной терапии или перед первой аутоТГСК. Полученные данные показали, что сохранение более 3х очаговых поражений на 7-й день после аутоТГСК является прогнозом для значительно более короткой безрецидивной выживаемости и общей выживаемости. И, напротив, отсутствие накопления РФП в очагах поражения до аутоТГСК было связано со значительно более длительными периодами безрецидивной выживаемости и общей выживаемости. (Bartel T., Haessler J. et al., 2009; Usmani S., Mitchell A, et al., 2013; Rubini G, Niccoli-Asabella A. et al., 2016).

Обзор литературы, проведенный Caldarella C. и Treglia G. в 2012 г., включающий 6 проспективных и 4 ретроспективных исследования с участием 690 пациентов с ММ или солитарной плазмоцитомой, предоставил доказательства того, что метод помогает в оценке ответа на лечение и в раннем выявлении местного рецидива. Что касается оценки минимальной резидуальной болезни, то негативный результат ПЭТ/КТ с ^{18}F-FDG после аутоТГСК показал более низкий риск прогрессирования или смерти у пациентов с полным ответом на лечение по сравнению с пациентами со стабилизацией болезни.

В ретроспективном исследовании (Zamagni E, Nanni C, et al., 2015) 189 пациентов результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F-FDG оценивалась при постановке диагноза и после окончания ХТ. Полная ремиссия был достигнута в 53 % случаев, но в 29 % из них были выявлены очаги поражения. У этих пациентов медианы

безрецидивной выживаемости и общей выживаемости были значительно короче, чем у пациентов с ПЭТ/КТ отрицательными результатами.

Согласно многофакторному анализу, отрицательный результат ПЭТ/КТ после лечения был независимым фактором, прогнозирующим длительную безрецидивную выживаемость и общую выживаемость.

В другом исследовании (Beksac M, Gunduz M. et al., 2014) обнаружение отрицательных результатов ПЭТ/КТ у пациентов, достигших по крайней мере очень хорошей частичной ремиссии после аутоТГСК, было связано со значительным увеличением периода безрецидивной выживаемости и общей выживаемости.

Систематический обзор доступных в настоящее время исследований по сравнению с МРТ всего тела и ПЭТ/КТ у пациентов с ММ показывает, что МРТ более чувствительна, но менее специфична в отношении обнаружения патологических специфических изменений (Gariani J., Westerland J. et al., 2018).

Результаты исследований, проведенных Bartel T. (2009), Usmani S. (2013) доказывают, что ответ на лечение с помощью ПЭТ/КТ можно обнаружить раньше, чем при МРТ. Эти исследования подчеркивают прогностическое значение ПЭТ-положительных поражений, как при первоначальном диагнозе, так и при рецидиве.

Кроме того, с помощью метода можно получить дополнительную информацию о течении болезни в случае экстрамедуллярного поражения и форм заболевания с гипосекрецией или асекрецией, при которых невозможно обеспечить мониторинг лечения по лабораторным серологическим параметрам (Zamagni E. et al. 2016, Chantry A. et al., 2017). IMWG рекомендует ПЭТ/КТ в случаях, когда результаты клинико-инструментального обследования отрицательны при использовании рентгенографического исследования или КТ, и\или проведение МРТ невозможно (Cavo M. et al., 2017.).

Таким образом, оценка возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в диагностике ММ является актуальной научной задачей, имеющей важное клиническое значение. На основании анализа данных литературы мы пришли к заключению,

что современная лучевая диагностика ММ развивается с внедрением новых методов визуализации и с усовершенствованием традиционных методов исследования. И если в целом, роль традиционных лучевых методов уже доказана, то в отношении применения ДРА и ПЭТ/КТ остается много спорных и невыясненных вопросов. Не до конца решены вопросы определения роли этих методов в алгоритме обследования пациентов и при оценке эффективности и ответа на лечение. Решению этих и других вопросов посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных, вошедших в исследование

В основу работы положены результаты обследования методами ДРА и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ 86-ти пациентов (47 мужчин, 39 женщин) с впервые выявленной, имунногистохимически подтвержденной множественной миеломой (таблица 1). Возраст пациентов составил от 35 до 75 лет (медиана 61 год).

Таблица 1

Распределение обследованных больных по полу и возрасту

Пол	Возраст (полных лет)			
	35-50	51-60	61-75	ВСЕГО
Мужчины	13	15	19	47
Женщины	8	18	13	39
ВСЕГО	21	33	32	86

Как видно из данных, представленных в таблице 1, наибольшее количество обследованных больных мужского пола находились в возрастных пределах от 61 до 75 лет (средний возраст 69 лет), а среди женского пола от 51 года до 60 лет (средний возраст составил 56 лет).

Все пациенты проходили обследование и лечение в условиях ФГБУ «ГВКГ им. академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России в период с 2015 по 2018 годы.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов от 35 до 75 лет ;
- наличие впервые выявленной, имунногистохимически верифицированной множественной миеломы;

• проведенное лечение в объеме стандартной химиотерапии и/или высокодозной химиотерапии с последующей аутотрансплантацией стволовых клеток.

Из исследования исключались: пациенты с наличием синхронно текущего злокачественного негематологического патологического процесса;

пациенты, возраст которых был более 75 лет (ограничения по возрасту обусловлены проведением аутоТГСК).

Всем больным проведено клиническо-лабораторное обследование для определения стадии заболевания по Durie-Salmon, ISS (таблица 2).

Таблица 2

Стадии множественной миеломы (по B. Durie, S. Salmon)

Стадия	Признаки	Клеточная масса, $10^{12}/м^2$

I	*Совокупность следующих признаков:*
	• Гемоглобин > 10 г/дл
	• Нормальный уровень кальция сыворотки крови
	• Рентгенологически - нормальная структура костей или одиночный очаг поражения;
	• Низкий уровень М-протеина:
	  o IgG < 50 г/л
	  o IgA < 30 г/л
	• Белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки
		< 0,6 (низкая)

II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	0,6 - 1,2 (средняя)

III	*Один или более из следующих признаков:*
	• Гемоглобин < 8,5 г/дл
	• Уровень кальция сыворотки крови превышает нормальные значения
	• Множественные поражения костей (> 3 литических очагов)
	• Высокий уровень М-протеина:
	  o IgG > 70 г/л
	  o IgA > 50 г/л
	• Белок Бенс-Джонса > 12 г/сутки
		> 1,2 (высокая)

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

- А - нормальная (креатинин крови менее 130 мкмоль/л или 2 г/дл).

- В - сниженная (креатинин крови равен или более 130 мкмоль/л или 2 г/дл).

Классификация ISS основана на важном прогностическом значении сочетания β2 глобулина и альбумина в сыворотке крови. Но в 2014 году классификация ISS была пересмотрена - revised ISS (R-ISS). Кроме показателей β2 глобулина и альбумина сыворотки R-ISS учитывает наличие неблагоприятных хромосомных аномалий и высокий уровень ЛДГ (таблица 3).

Таблица 3

Стандартные факторы риска множественной миеломы и пересмотренная Международная система стадирования (R-ISS)

Прогностический фактор	Критерии
Стадии ISS	
I	β 2 микроглобулин сыворотки < 3,5 мг/л, альбумин 3,5 г/дл
II	Критерии не соответствуют I или III стадиям
III	β 2 микроглобулин 5,5 мг/л
Цитогенетические аномалии по FISH	
Высокий риск	Наличие del 17p и/или транслокации t (4; 14) и/или транслокации t (14; 16)
Стандартный риск	Отсутствие цитогенетических аномалий высокого риска
ЛДГ	
Норма	ЛДГ сыворотки ниже верхней границы нормального уровня
Высокий уровень	ЛДГ сыворотки выше верхней границы нормального уровня
Новая модель стратификационного риска ММ	
I	ISS стадия I, цитогенетические аномалии стандартного риска по FISH и нормальный уровень ЛДГ
II	Критерии не соответствуют I или III стадиям R-ISS

III	ISS стадия III и/или цитогенетические аномалии высокого риска по FISH или высокий уровень ЛДГ

Все пациенты проходили общий осмотр с выяснением жалоб и анамнеза заболевания. Выяснено, что из всех пациентов (n = 86) 17 человек (17,5 %) жалоб не предъявляли. Жалобы в виде наличия болевого синдрома в конечностях, в области ключиц и в области позвоночника наблюдались у 69 больных (82,5 %). Наиболее выраженные клинические проявления наблюдались при II и III стадии Durie-Salmon и ISS.

По анамнестическим данным была определена длительность заболевания от появления первых признаков до постановки окончательного диагноза. Минимальная длительность заболевания составила 1 месяц, максимальная до 7 мес. (3,41 ± 2,82 мес.).

Наибольшая часть обследованных пациентов - 54,1 % (n = 47) обратились к врачу в сроки, превышающие 6 месяцев от появления первых симптомов заболевания, 17 больных (20,1%) - спустя год и более, 22 (25,8 %) в срок до 6 месяцев от появления первых симптомов болезни.

Всем больным проводилось лечение – 55 (63,9 %) пациентам проведена стандартная химиотерапия, 31 больному (36,1 %) высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутоТГСК.

После окончания лечения для оценки статуса заболевания использовались критерии ответа для множественной миеломы международной рабочей группы по миеломе Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (2016) International Myeloma Working Group (IMWG) (таблица 4).

Таблица 4

Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma International Myeloma Working Group (IMWG)

Ответ	Критерии
Строгая полная ремиссия (сПР)	Критерии ПР, нормальный коэффициент секреции легких цепей, отсутствие клональных плазматических клеток в костном мозге
Полная ремиссия (ПР)	Отрицательная иммунофиксация М-белка в сыворотке крови и моче, отсутствие любых плазмоцитом, и содержание ≤ 5% плазматических клеток в костном мозге
Очень хорошая частичная ремиссия (охЧР)	Сывороточный и мочевой М-белок выявляется методом иммунофиксации, но не электрофорезом, или снижение на ≥ 90% уровня М-белка в сыворотке, плюс снижение содержания М-протеина в моче в течение 24 часов на > 90% или секреция его до <100 мг / сутки
Частичная ремиссия (ЧР)	≥ 50% снижение сывороточного М-белка; снижение суточной секреции М-белка в моче на ≥ 90% или до <200 мг / сутки; уменьшение размеров на ≥ 50% любых плазмоцитом, выявленных в начале исследования (вместо критериев М-белка: если сывороточный + М-белок в моче неизмерим). Если уровень сывороточного М-белка, М-белка в моче и секреции легких цепей неизмерим, требуется подтверждение уменьшение количества плазматических клеток костного мозга на ≥ 50% при условии, что базовый процент клеток плазмы костного мозга составляет ≥ 30%
Стабилизация болезни (СтБ)	Не соответствует критериям для ПР, охЧР, ЧР или прогрессирования заболевания
Прогресирование болезни (ПрБ)	***По крайней мере, один из следующих:*** • увеличение на 25% сывороточного М-белка через 3 месяца (абсолютное увеличение должно быть > 5 г/л), • увеличение М-белка в моче через 3 месяца на > 25% (абсолютное увеличение должно быть > 200 мг/сутки), • увеличение на > 25% в процентном отношении плазматических клеток костного мозга (абсолютный • процент должен быть > 10%), • появление новых поражений костей или плазмоцитом мягких тканей, • развитие гиперкальциемии
Клинический рецидив	***Требуется хотя бы одно из следующих:*** • развитие новых поражений костей или плазмоцитом мягких тканей, • увеличение размера существующих плазмоцитом или поражений костей ***Или любое из следующих:*** • развитие гиперкальциемии, развитие анемии (снижение уровня гемоглобина > 2 г / дл), • повышение уровня креатинина в сыворотке
Рецидив после ЧР	***Требуется хотя бы одно из следующих:*** • повторное появление сывороточного или мочевого М-белка, выявленных с помощью иммунофиксации или электрофореза • появление > 5% плазматических клеток в костном мозге, • Появление любых других признаков прогрессирования (например, новой плазмоцитомы, нового литического очага поражения)

Помимо стандартных клинико-лабораторных исследований так же использовались лучевые методы обследования с целью определения распространенности процесса, выявления остеодеструктивных изменений.

2.2 Методы исследования

Исследование проводилось в центре лучевой диагностики и в центре позитронно-эмиссионной томографии «ГВКГ им. Академика Н. Н. Бурденко» МО РФ с использованием двухэнергетического абсорбционного денситометра «Prodigy», и 16-срезового ПЭТ/КТ томографа «Discovery ST» фирмы General Electric».

Методы исследования включали двухэнергетическую рентгеновскую абсорциометрию, а также позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с использованием 2-фтор-2-дезокси-D-глюкозы (^{18}F-ФДГ), которая была выполнена всем пациентам в разные периоды времени.

2.2.1 Двухэнергетическая рентгеновская абсорциометрия

Денситометрия поясничного отдела позвоночника в прямой проекции, а также обоих тазобедренных суставов (рис. 1) выполнена всем пациентам в выборке (n = 86), вне зависимости от стадии миеломы (по Durie-Salmon; по ISS), вида секреции легких цепей и статуса заболевания на момент проведения исследования (строгая полная ремиссия и полная ремиссия, частичная ремиссия и очень хорошая частичная ремиссия, прогрессирование болезни или стабилизация болезни).

Через 7-10 месяцев (m = 10) после проведенного лечения осуществлено контрольное обследование интересующих областей у всех больных.

Оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводилась с помощью Т-критерия в значениях стандартных отклонений (SD):

- Т-критерий для нормы составляет значение от + 2,5 SD…> 1 SD;
- Т-критерий для остеопении составляет значение от < -1 SD... > -2,5 SD;

•Т-критерий для остеопороза имеет значение – от - 2,5 SD и более.

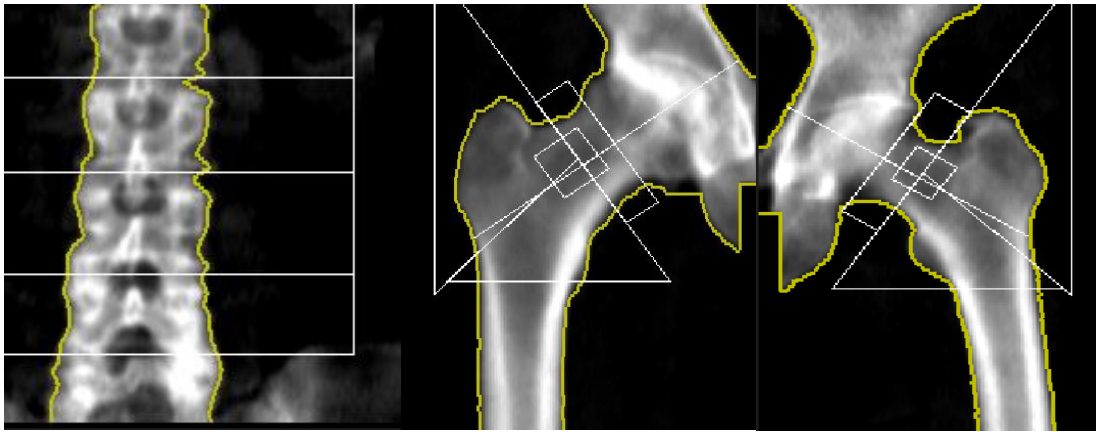


Рис. 1. Денситометрия поясничного отдела позвоночника и обоих тазобедренных суставов в прямой проекции

Результаты выполненного исследования автоматически высчитываются с помощью программного обеспечения денситометра и представляются в графическом виде зависимости МПКТ от возраста пациента (рис. 2).

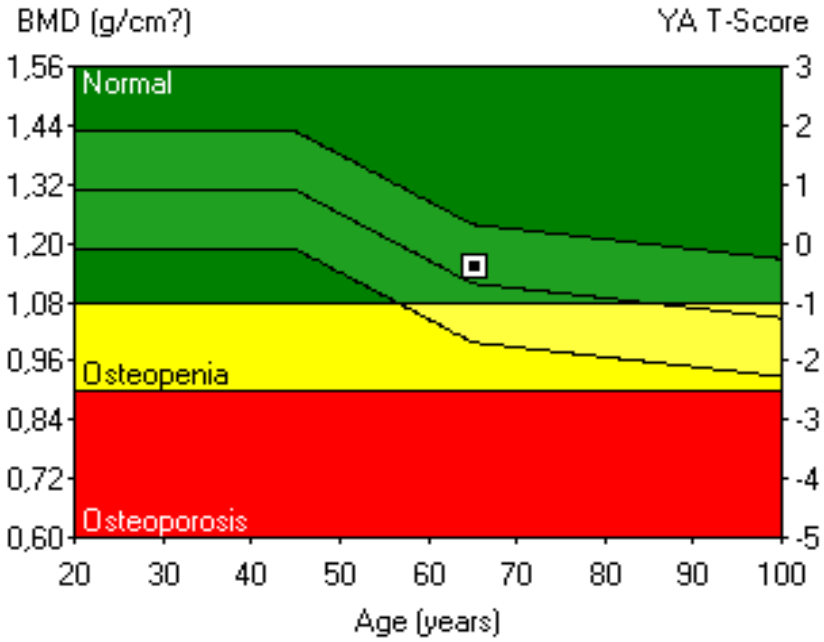


Рис. 2. Зависимость плотности костной ткани от возраста пациента. Т-критерий нормы +2,5SD>-1SD; Т-критерий остеопении <-1SD>-2.5SD; Т-критерий остеопороза (<2.5SD)

2.2.2 Дизайн исследования и протокол ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ

Всем пациентам в выборке (n = 86) выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ в различные периоды до и после лечения, вне зависимости от фазы заболевания, определяемой на момент исследования (полная ремиссия или строгая полная ремиссия; очень хорошая частичная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация или прогрессирование болезни), и схемы проведенной терапии.

Общее количество осуществлённых и анализированных результатов исследований – 192. Каждому их больных ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ проводилось не менее 2-х раз, максимально до 4-х. Частота, количество и временной период между ними определялись индивидуально лечащим врачом, в зависимости от клинического состояния пациента и необходимости в проведении обследования.

Промежуточный временной интервал между исследованиями составил от 1 до 11 месяцев (среднее значение = 4,8 месяца), Минимальная длительность наблюдения за пациентами составляла 1,7 года.

ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ проводилась в период от 60 до 90 минут после введения РФП. Всем пациентам внутривенно вводилось от 255 до 484 мбк ^{18}F-ФДГ. Для уменьшения фоновой радиоактивности и ускорения элиминации РФП, перед выполнением ПЭТ/КТ выполнена гидратация (прием 1 л воды перорально). Лучевая нагрузка составляла от 18,1 мЗв до 36,5 мЗв, вариабельность лучевой нагрузки зависела от антропометрических данных больных.

Обследование выполнялось в положении пациента на спине, головой вперед, руки над головой. Областью исследования было все тело (в зоне от теменных костей до нижней трети бедра) с длительностью сканирования 2 минуты/шаг стола. Пациенты с выраженным болевым синдромом, которые не могли расположить верхние конечности над головой голову, располагали их вдоль туловища.

Протокол низкодозовой компьютерной томографии (напряжение рентгеновской трубки 120 кВ, сила тока 80 мА, шаг сканирования 3,5 мм, время

вращения 0,5 с, толщина среза 1,25 мм, FOV 600 мм, коллимация 10 × 1,5 мм, матрица 512 × 512) использовался с целью последующего объединения и оценки изображений для коррекции данных ПЭТ.

Всем пациентам до начала исследования измерялся уровень глюкозы плазмы крови, который варьировал от 3,3 до 11,7 ммоль/л. После введения ^{18}F-ФДГ ни у одного пациента с повышенным уровнем сахара крови не было выявлено симптомов гипергликемии.

При последующем анализе результатов исследования проявлениями болезни считались участки (фокусы) повышенного накопления РФП, размером 10 мм в диаметре и более, соответствующие структурным изменениям, выявленным при оценке компьютерной томографии, но без убедительных признаков неспецифического (доброкачественного) характера. Фокусы поражения, с наличием повышенной фиксацией РФП, соответствующие травматическим изменениям костей и/или проявлениям дегенеративных процессов и заболеваний, исключались из анализа.

Для последующих оценки и обработки исследований использовалась радиологическая станция фирмы General Electric «Advantage workstation version 4.6» с установленным программным обеспечением «PETVcar».

Измерения интенсивности уровня накопления ^{18}F-ФДГ проводились в стандартизированных единицах захвата (SUVmax).

Вычисление объема метаболически активной опухоли (metabolic tumor value – MTV) проводились в сантиметрах кубических (см^3).

Общий объем гликолиза (total lesion glycolysis – TLG) измерялся в «г/мл* х см^3» (рис. 3).

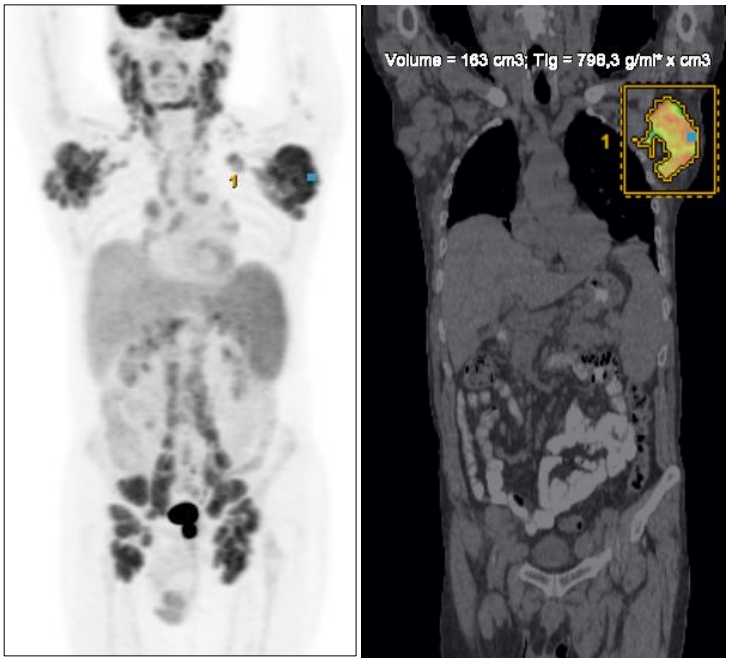


Рис. 3. ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ. Измерение величин MTV и TLG (выделено в квадрат)

2.3 Методы статистического анализа

Статистический анализ и обработка полученных результатов исследования выполнялись с помощью R Foundation for Statistical Computing (версия 3.2) Vienna, Austria.

Статистическая обработка полученных данных в ходе диссертационного исследования включала использование следующих методик и критериев:

- критерий Краскела — Уоллиса – для проверки равенства медиан нескольких имеющихся выборок;
- коэффициент корреляции Пирсона – для оценки силы связи количественных показателей между переменными;
- метод Неменьи – для проверки наличия сдвига между исследуемыми группами в дисперсионном непараметрическом однофакторном анализе;
- регрессионный анализ – метод исследования влияния выявленных одной или нескольких независимых переменных на известную зависимую переменную. Выявленные результаты считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Анализ изменения минеральной плотности костной ткани по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в процессе лечения

Исследованию ДРА были подвергнуты все пациенты в выборке (n = 86), вне зависимости от стадии миеломы (по Durie-Salmon; ISS), вида секреции легких цепей и статуса заболевания на момент исследования (строгая полная ремиссия и полная ремиссия, частичная ремиссия и очень хорошая частичная ремиссия, прогрессирование болезни или стабилизация болезни).

Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую (I) группу вошли 55 человек, получавших стандартную программу химиотерапии (табл. 5).

Таблица 5

Распределение пациентов в I контрольной группе

	ст. Durie-Salmon			ст. ISS			Тип секреции легких цепей	
	I	II	III	I	II	III	Gκ	Gλ
Количество пациентов	13	19	23	12	16	27	21	34
ВСЕГО	55			55			55	

Всем пациентам во второй (II) группе (n = 31) проводились курс высокодозной химиотерапии с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК) (табл. 6)

По имеющимся критериям денситометрической плотности, до лечения у пациентов в I группе (ХТ) (n = 55) были получены следующие данные:

- показатели стандартных отклонений SD «норма» — 16 (29 %) больных;
- показатели стандартных отклонений SD «остеопения» — 27 пациентов (49 %);
- показатели стандартных отклонений SD «остеопороз» — 12 (22 %) обследованных.

Таблица 6

Распределение пациентов во II контрольной группе

	ст. Durie-Salmon			ст. ISS			Тип секреции легких цепей	
	I	II	III	I	II	III	Gк	Gλ
Количество пациентов	7	13	11	5	19	7	17	14
ВСЕГО	31			31			31	

После проведенного лечения при контрольном исследовании через 7-10 месяцев (m = 9) выявлено повышение плотностных показателей у всех пациентов на 0,1-0,3 SD. В сравнении с предыдущим исследованием установлено:

• с показателями SD «норма» увеличение количества пациентов до 20 (36,2 %) больных;

• с показателями SD «остеопения» уменьшения количества пациентов до 23 (41,8 %);

• с показателями SD «остеопороз» количество обследованных больных осталось прежним 12 (22 %), несмотря на общую тенденцию к увеличению показателей МПКТ (рис. 4).

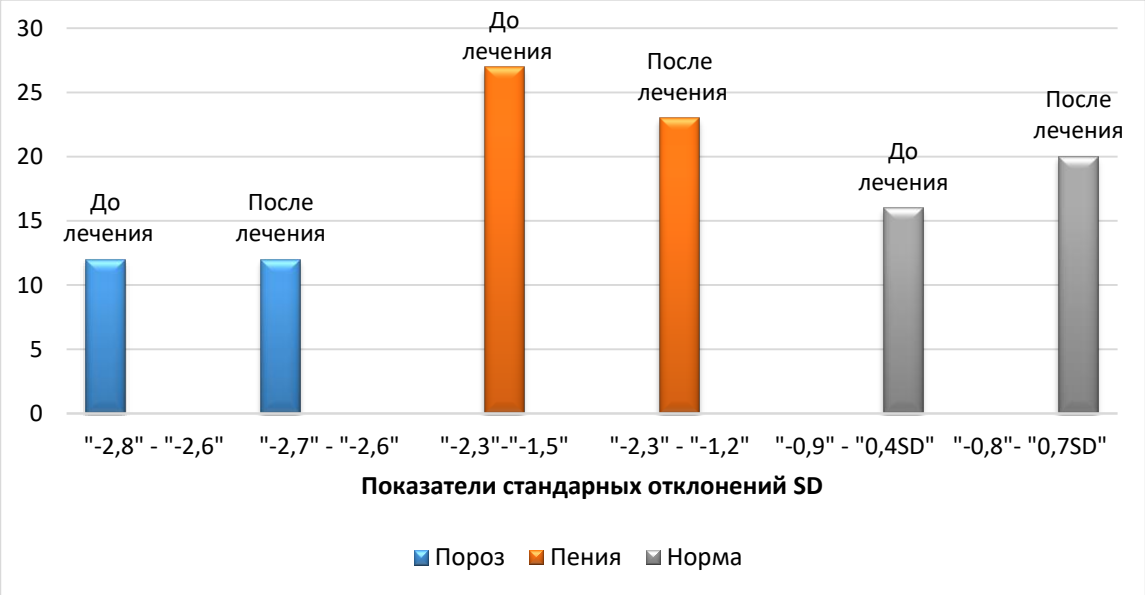


Рис. 4. Выявленные изменения МПКТ в I группе до и после химиотерапии

В группе II – у пациентов, получавших ВДХТ с аутоТГСК (n = 31) до лечения были получены следующие результаты:

• показатели SD «норма» — 7 (22,5%) человек;

• показатели SD «остеопения» — 15 (48,4%) больных;

• показатели SD «остеопороз» — 9 (29,1 %) пациентов.

При контрольном исследовании в группе II после лечения наблюдалась положительная динамика в виде повышения МПКТ на 0,2-0,7 SD.

В сравнении с предыдущим ДРА установлено:

• с показателями SD «норма» число пациентов увеличилось до 13 (40,3 %);

• с показателями SD «остеопения» уменьшение количества больных до 11 (35,5 %);

• с показателями SD «остеопороз» уменьшение количества до 7 (24,6 %) (рис. 5).

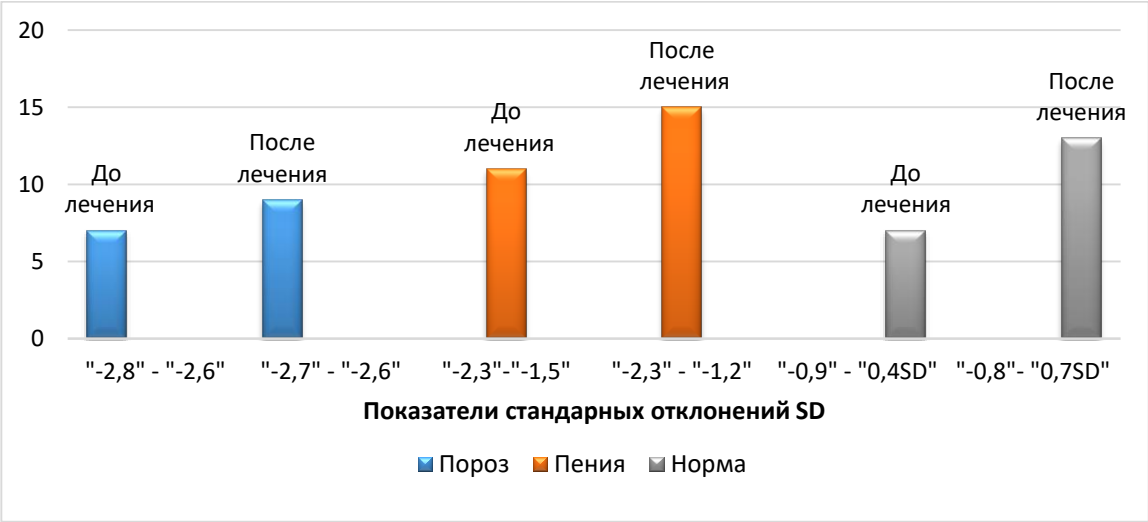


Рис. 5. Выявленные изменения МПКТ в группе II до и после ВДХТ с ТГСК

Анализируя полученные результаты, были сделаны выводы, свидетельствующие о том, что в исследуемой группе I (ХТ) отмечено изменение минеральной плотности костной ткани в виде повышения Т-критерия на 0,1-0,3 SD, в то время как в исследуемой группе II (получавших ВДТХ с аутоТГСК) этот показатель увеличился в среднем на 0,2-0,7 SD.

Сравнивая показатель Т-критерия до и после лечения в обеих группах – в группе I выявлен средний прирост этого показателя на 2,6 % (рис. 6).

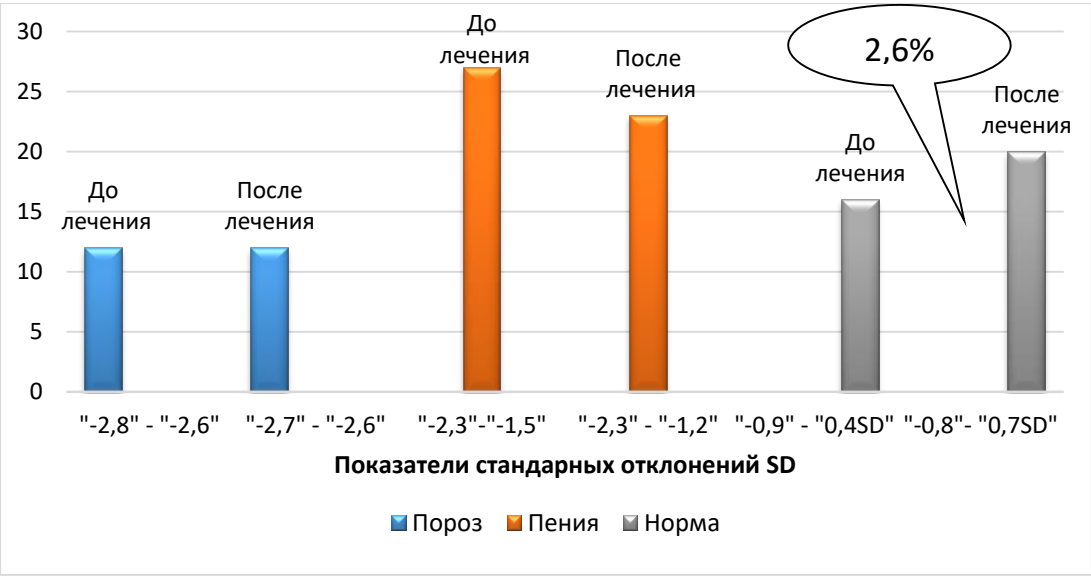


Рис. 6. Соотношение изменений количества пациентов и МПКТ после химиотерапии (ХТ)

В группе II выявлен средний прирост этого показателя на 12,8% (рис. 7).

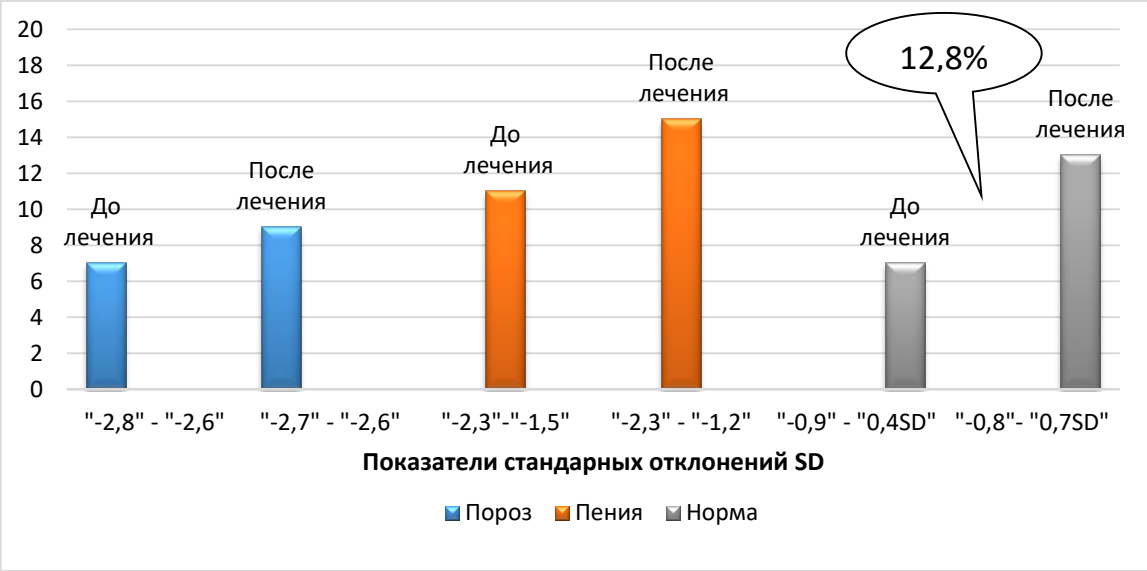


Рис. 7. Соотношение изменений количества пациентов и МПКТ в группе II (ВДХТ с ТГСК)

Полученные данные свидетельствуют о наличии достоверно низких показателей минеральной плотности костной ткани у больных с ММ до начала лечения в группе I (получавших ХТ), и в группе II (ВДХТ с аутоТГСК).

В процессе лечения при контрольном исследовании пациентов в обеих группах выявилась отчетливая тенденция к увеличению показателей минеральной плотности костной ткани, по сравнению с полученными результатами до начала лечения.

Анализируя полученные данные можно сделать вывод, что метод ДРА дает возможность не только выявить патологические изменения (остеопения, остеопороз) в костной ткани, но и количественно измерить степень ее поражения, что говорит об эффективности проведенной терапии. Выявлено, что денситометрические показатели минеральной плотности тел поясничных позвонков, а также бедренных костей наряду с лабораторными показателями крови могут служить дополнительными критериями эффективности лечения у больных с множественной миеломой.

3.2 Результаты совмещенной ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ

3.2.1 Анализ изменения значений интенсивности накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах при различных статусах заболевания

Всем пациентам в выборке (n=86) ПЭТ/КТ проводилось не менее 2-х раз, максимально до 4. В исследование вошли и были проанализированы результаты 192 ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ.

Вне зависимости от стадии миеломы, вида секреции легких цепей результаты ПЭТ/КТ были поделены на 4 группы по статусу заболевания, определяемому на момент проведения исследования по критериям Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma IMWG (2016) на 4 группы:

- 1 группа (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия (сПР; ПР);
- 2 группа (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия (охЧР; ЧР);
- 3 группа (n = 16) — стабилизация болезни (СтБ);
- 4 группа (n = 66) — прогрессирование болезни (ПрБ.) (табл. 7).

Таблица 7

Распределение пациентов по статусу заболевания

	ст. Durie-Salmon			ст. ISS			Тип секреции легких цепей	
	I	II	III	I	II	III	Gκ	Gλ
1 группа (n = 72) - Строгая полная ремиссия и полная ремиссия								
Количество пациентов	18	32	22	23	29	20	43	29
2 группа (n = 38) - Очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия								
Количество пациентов	13	11	14	9	19	10	17	21
3 группа (n = 16) - Стабилизация болезни								
Количество пациентов	5	8	3	7	2	7	6	10
4 группа (n = 66) - Прогрессирование заболевания								
Количество пациентов	25	19	22	11	29	16	37	29

Уровень накопления ФДГ в патологических очагах измерялся в стандартизированных единицах захвата (SUVmax).

В исследованиях, по результатам которых не было выявлено патологических очагов накопления РФП, результат рассчитывался как SUV = 0.

После каждого исследования проводился анализ интенсивности накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах в каждой из исследуемых групп (рис. 8).

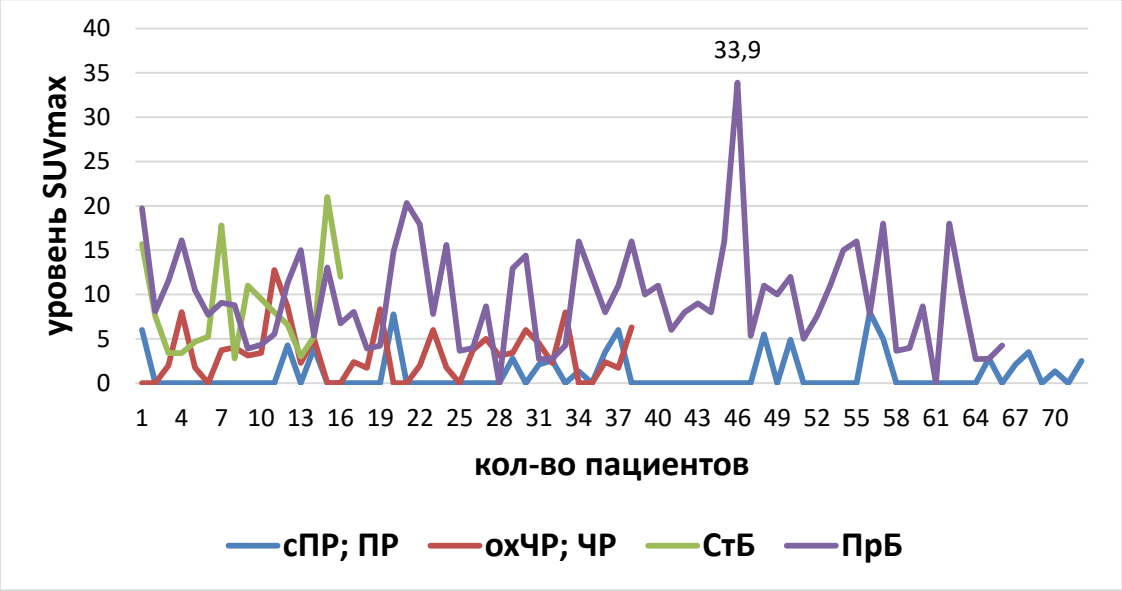


Рис. 8. График сравнения уровня накопления РФП (SUVmax) в контрольных группах

Как мы видим из рисунка 8 - минимальное значение SUV в выборке (n = 192) составило SUV = 0 (исследуемые группы «1» - строгая полная ремиссия и полная ремиссия и «2» - очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия); максимальный уровень интенсивности накопления РФП составил SUVmax = 33,9 (контрольная группа «4» - прогрессирование болезни»), (среднее значение SUVmax = 15,15±3,51).

Далее произведено сравнение медиан интенсивности накопления РФП в патологических очагах (SUVmax) в исследуемых группах с помощью теста Краскала-Уоллиса (с помощью метода Неменьи производились попарные апостериорные сравнения медиан).

Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

• в группе 1 (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия SUVmax *Me* = 0 [0; 0,67];

• в группе 2 (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия SUVmax *Me* = 2,38 [0; 4,99];

• в группе 3 (n = 16) — стабилизация болезни SUVmax *Me* = 4,95 [3,38; 11,6];

• в группе 4 (n = 66) — прогрессирование болезни SUVmax *Me* = 8,09 [4,25; 13,1] (табл. 8).

Таблица 8

Сравнение медиан количественных показателей интенсивности накопления РФП (SUVmax) в контрольных группах

	сПР; ПР n = 72	охЧР; ЧР n = 38	СтБ n = 16	ПрБ n = 66	**p**
SUVmax	0 [0; 0,67]	2,38 [0; 4,99]	4,95 [3,38; 11,6]	8,09 [4,25; 13,1]	**<0.0001**

Примечание: в таблице средние значения SUVmax представлены в виде Медиан [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; сравнение которых осуществлялось с помощью теста Краскала-Уоллиса.

При сравнении медиан уровня накопления ФДГ (SUVmax) в группе 1 (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия выявлены пониженные значения SUVmax *Me* = 0 [0; 0.67] по сравнению с остальными группами.

В группе 4 (n = 66) «прогрессирование болезни» выявлено повышенное значение SUVmax *Me* = 8,09 [4,25; 13,1] по сравнению с остальными группами (рис. 9).

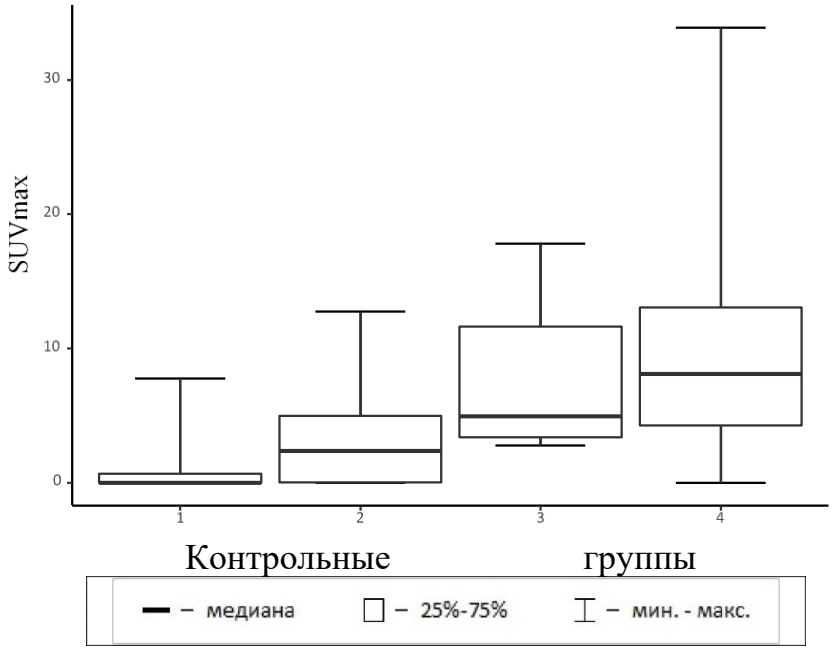


Рис. 9. Диаграмма подтвержденных различий уровня накопления РФП (SUVmax) в исследованных группах

С помощью метода Неменьи при последующем попарном сравнении медиан интенсивности накопления РФП (SUVmax) статистически значимые различия (p>0.05) были обнаружены в исследуемых группах:

• группа 1 (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия и «3» (n = 16) — стабилизация болезни»;

• группа 1 (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия и «4» (n = 66) — прогрессирование болезни;

• группа 2 (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия и «4» (n = 66) — прогрессирование болезни (табл. 9).

Таблица 9

Попарное сравнение медиан количественных показателей SUVmax в контрольных группах. Уровень статистической значимости (p < 0,05)

Попарное сравнение медиан	1 & 2	1 & 3	1 & 4	2 & 3	2 & 4	3 & 4
SUV max	0.07	**0.002**	**<0.0001**	0.33	**0.004**	0.91

Примечание: вычисления проводились с помощью метода Неменьи

В ходе исследования был сделан вывод, свидетельствующий о том, что при различных статусах (фазах) заболевания уровень накопления РФП (SUVmax) статистически значимо (p > 0,05) различается. Это позволяет высказаться о возможности применения данного параметра при оценке ответа на лечение у пациентов с ММ.

Клинический пример

Пациентка С., 54 года. Страдает ММ 3 года. При ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ через 7 мес. после проведенной ВДХТ и аутоТГСК определяются очаги специфического патологического накопления ФДГ в правой ключице и в переднем отрезке первого ребра справа, при оценке статуса заболевания подтверждено «прогрессирование болезни» , SUVmax = 5.55 (рис. 10а). После проведенной ХТ через 3 мес. выполнена контрольная ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ,

по результатам которой выявлено снижение интенсивности накопления РФП в патологических метаболически активных очагах в правой ключице и первом ребре слева, SUVmax = 3.89 (рис. 10б). При сопоставлении результатов исследования с лабораторными данными подтверждена «частичная ремиссия» заболевания.

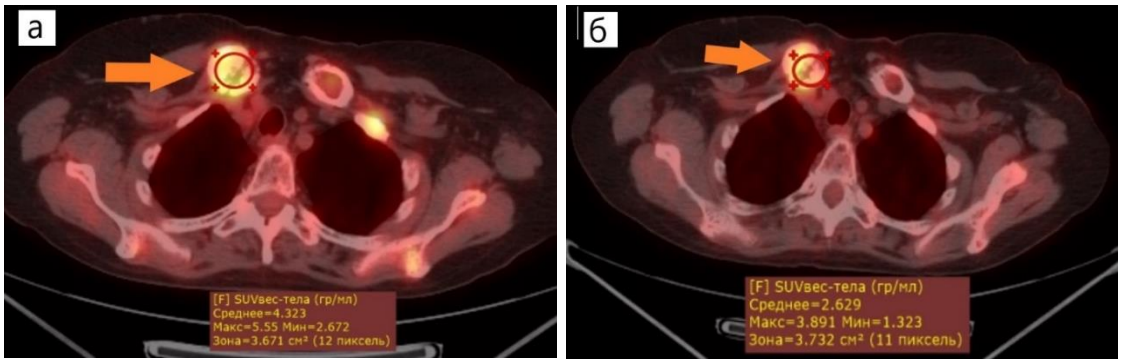


Рис. 10. ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ до и после лечения. Динамика накопления РФП (SUVmax) в патологическом очаге в грудном конце правой ключицы (стрелка) при различных статусах заболевания:

а – «прогрессирование болезни», б – «частичная ремиссия»

3.2.2 Анализ возможности применения референсных значений накопления РФП в печени (SUVmax) для оценки полноты ремиссии при ММ

В исследование возможного использования референсных значений интенсивности накопления РФП в печени (SUVmax) для оценки полноты ремиссии ММ вошли сформированные группы «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия, и «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия. В исследуемых группах произведено измерение и последующее сравнение значений накопления РФП в печени (SUV печени) и в патологических очагах (SUVmax).

В исследованиях, по результатам которых не было выявлено патологических очагов накопления РФП, результат рассчитывался как SUV = 0.

В группе «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия были получены следующие результаты:

• минимальное значение накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах составил — SUV = 0, максимальное значение — SUVmax = 6,89 (среднее значение 3,6±1,9);

• минимальное значение накопления РФП в печени – SUVmax печени = 1, максимальное значение – SUVmax печени = 3,38 (среднее значение 2,21±0,5) (рис. 11).

Рис. 11. График сравнения уровней накопления РФП в печени и в патологических очагах в контрольной группе «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия

Представленный рисунок 11 демонстрирует, что при сравнении уровня накопления РФП и печени в патологических очагах выявлено различие в увеличенном накопления РФП в патологических очагах, несмотря на подтвержденный статус заболевания (строгая полная ремиссия и полная ремиссия).

В контрольной группе «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия проведен при аналогичном сравнении получены результаты:

• минимальное значение SUVmax в патологических очагах SUVmax = 0, максимальное значение SUVmax = 12,76 (среднее значение 3,5±3,5);

• минимальное значение накопления ФДГ в печени (SUVmax печени = 1,28), максимальное значение SUVmax печени=4,62 (среднее значение 2,5±0,9) (рис. 12).

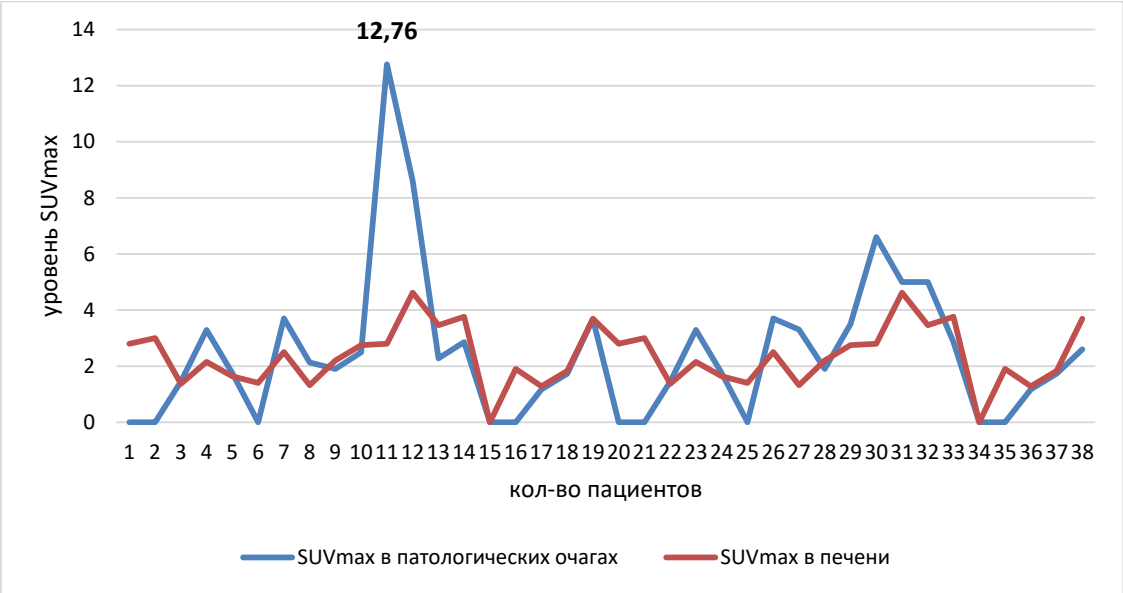


Рис. 12. График сравнения уровней накопления РФП в печени и в патологических очагах в контрольной группе «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия

Как видно из рисунка 12 при сравнении уровня накопления РФП в печени и в патологических очагах выявлено различие в увеличенном накоплении ФДГ в патологических очагах, несмотря на статус заболевания (очень хорошая ремиссия частичная ремиссия или частичная ремиссия).

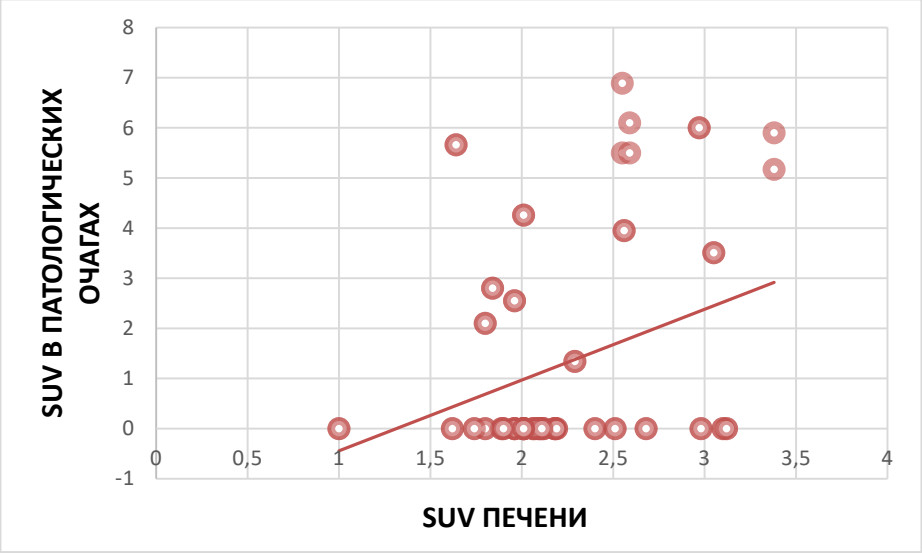
В обеих исследуемых группах дальнейший анализ силы связи произведен с помощью коэффициентов корреляции. Для этого использовался коэффициент Пирсона между количественными показателями. Корреляции признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

По результатам применения коэффициентов корреляции статистически значимые связи между переменными в контрольной группе «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия не были обнаружены (табл.10).

Таблица 10

Корреляции между показателями в контрольной группе «1» (n = 72) строгая полная ремиссия и полная ремиссия

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, p
SUVпечени	SUVmax в очагах	0.3	0.08

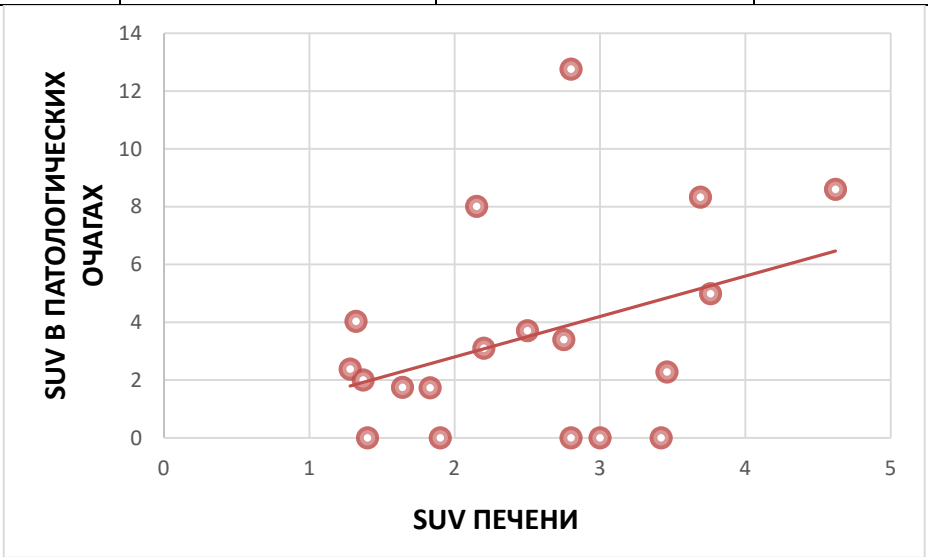


Несмотря на полученные результаты «1» (n = 72)— строгая полная ремиссия и полная ремиссия, в контрольной группе пациентов «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия между переменными обнаружена значимая положительная связь средней силы — при увеличении одного из них, значения другого возрастают (табл. 11).

Таблица 11

Корреляции между показателями в контрольной группе «2» (n = 38) очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия

Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, p
SUVmax в печени	SUVmax в очагах	0.5	0.028



Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что невозможно применять референсные значения интенсивности накопления РФП в печени для оценки полноты ремиссии при ММ.

Клинический пример

Пациент Б., 48 лет. Множественная миелома. Длительность заболевания – 2,5 года. При плановой госпитализации через 11 мес. после проведенной ВДТХ и аутоТГСК заподозрено прогрессирование заболевания.

Выполнено ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, по результатам которой выявлена экстрамедуллярная плазмоцитома в области медиальной стенки 12-перстной кишки. Оценка статуса заболевания подтвердила «прогрессирование болезни» (SUVmax = 7,71; SUVmax печени = 2,25) (рис. 13а).

После стандартной ХТ выполнена контрольная ПЭТ/КТ с ^{18}F – ФДГ. В сравнении с предыдущим исследованием выявлено уменьшение размеров плазмоцитомы, но при этом в ней сохранялся гиперметаболизм РФП, значение

SUVmax которого выше чем в печени (SUVmax = 7,70, SUVmax печени = 3,79). При сопоставлении результатов исследования с лабораторными данными подтверждена «частичная ремиссия» заболевания (рис. 13б).

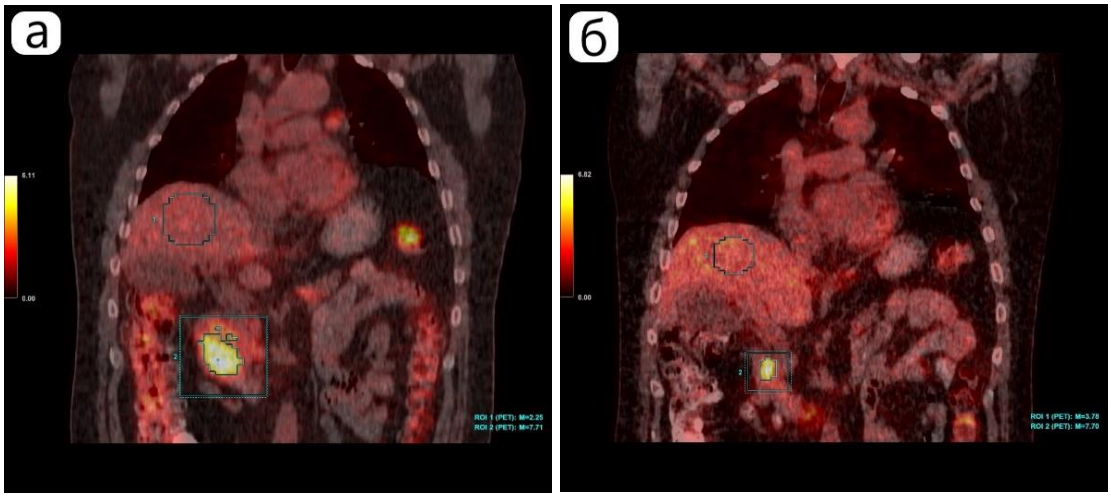


Рис. 13. ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ до и после лечения. Динамика SUVmax: а – экстрамедуллярная плазмоцитома в области медиальной стенки 12-перстной кишки; б - уменьшение размеров плазмоцитомы с сохранением гиперфиксации РФП

3.2.3 Сравнение результатов вычисления объема метаболически активной ткани и общего объема гликолиза по ПЭТ/КТ в различные фазы заболевания

Для анализа использовались результаты ПЭТ\КТ с ^{18}F-ФДГ всех исследований в выборке (n = 192) , каждой из исследуемых групп «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия, «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия, «3» (n = 16) — стабилизация болезни, ««4» (n = 66) — прогрессирование болезни. Анализ и обработка исследований проводились с помощью программного обеспечения «PETVcar».

После каждого исследования был произведен полуавтоматический подсчет интересующих параметров:

• объем метаболически активной опухоли (metabolic tumor value — MTV), измеряемый в сантиметрах кубических (см3);

• общий объем гликолиза (total lesion glycolysis — TLG), измеряемый в г/мл* × см3.

В исследованиях, по результатам которых не было выявлено MTV или TLG, принимали MTV = 0 и TLG = 0 соответственно.

В исследуемых группах проводился расчет и сравнение MTV (рис. 14).

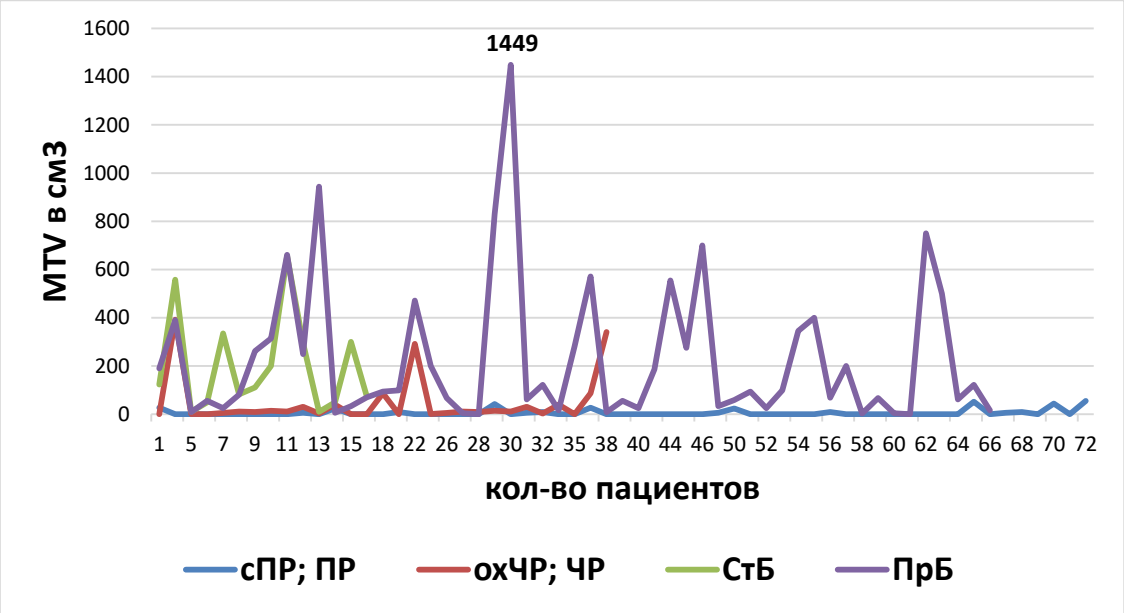


Рис. 14. График сравнения объема MTV в исследуемых группах

Минимальный объем MTV составил MTV=0 (контрольная группа «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия), максимальный MTV = 1449 см3 (контрольная группа ««4» (n = 66) — прогрессирование болезни), среднее значение 117,66 ±227,6 см3.

Далее производилось вычисление медиан по параметру MTV в контрольных группах:

• в группе «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия MTV *Me* = 0 [0; 2.95];

• в группе «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия MTV *Me* = 10.9 [0; 55];

• в группе ««3» (n = 16) — стабилизация болезни MTV *Me* =190 [65.5; 326];

• в группе «4» (n = 66) — прогрессирование болезни MTV *Me* =94 [33; 314] (рис. 15).

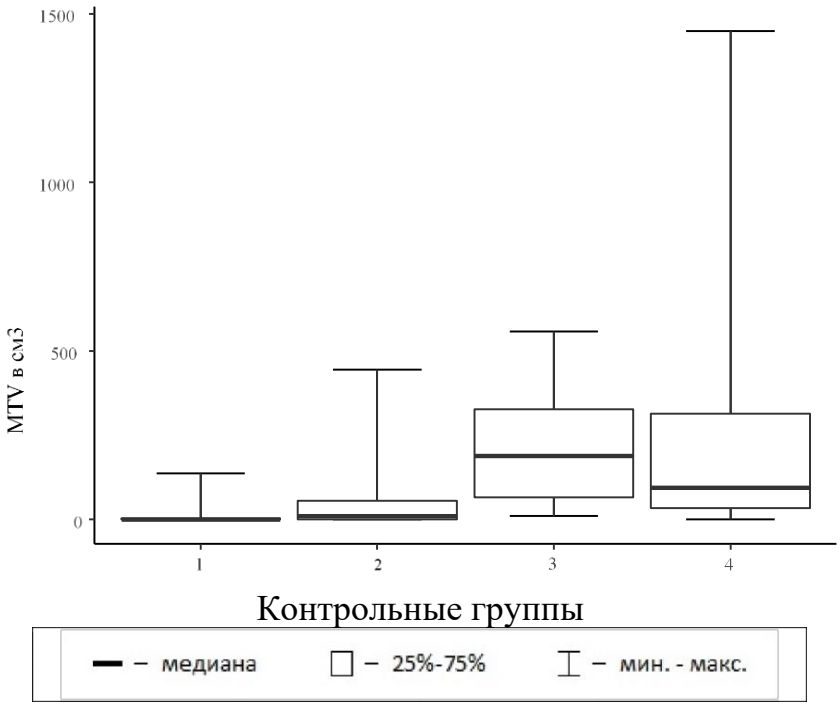


Рис. 15. Диаграмма сравнения медиан в контрольных группах по параметру MTV

Аналогичные измерения по параметру TLG так же произведены в контрольных группах (рис. 16).

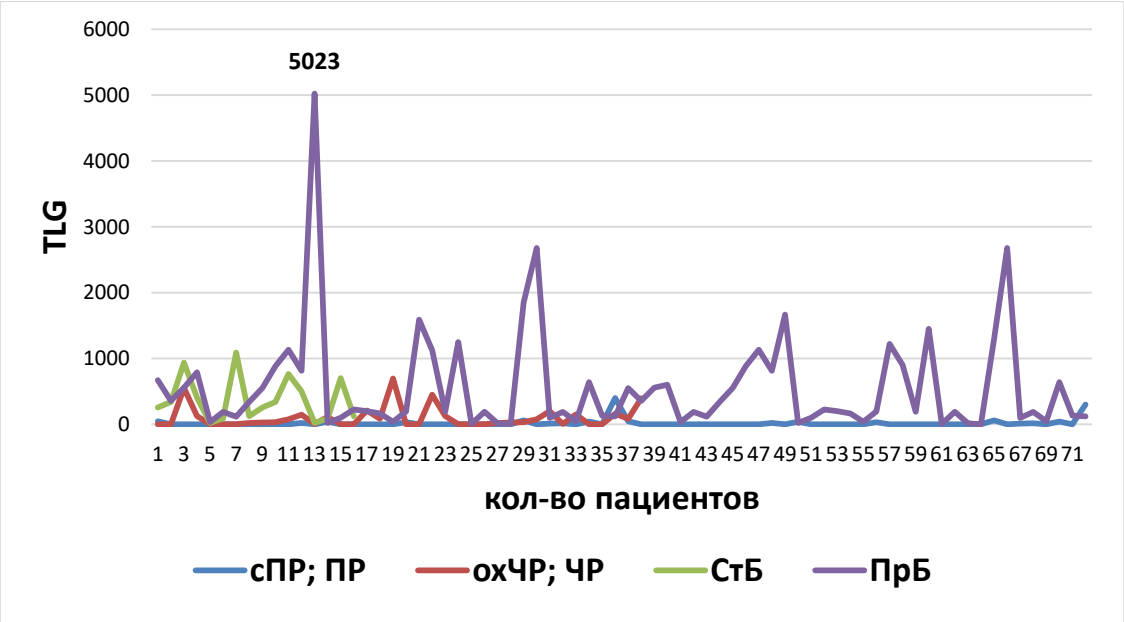


Рис. 16. График сравнения величины TLG в исследуемых группах

Минимальное значение величины TLG составил 0,5 г/мл* х см3 (контрольная группа «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия) максимальное до 5023 г/мл* х см3 (контрольная группа «4» (n = 66) — прогрессирование болезни), среднее значение TLG 291,0 ±656,5 г/мл* х см3.

Далее производилось вычисление медиан по параметру TLG в каждой из групп:

- в группе «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия TLG *Me* = 0 [0; 11];
- в группе «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия TLG *Me* = 26 [0; 124];
- в группе «3» (n = 16) — стабилизация болезни (n = 16) TLG *Me* = 298 [107; 671];
- в группе «4» (n = 66) — прогрессирование болезни TLG *Me* = 199 [99; 812] (рис. 17).

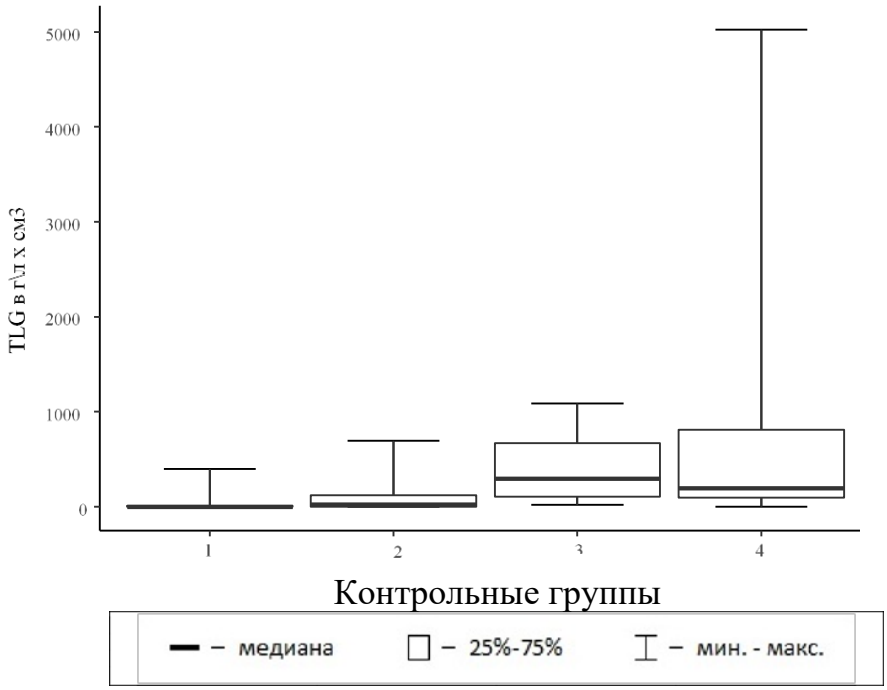


Рис. 17. Диаграмма сравнения медиан в контрольных группах по параметру TLG

Как мы видим из представленных рисунков 18 и 19 в контрольной группе «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия выявлены пониженные значения медиан MTV и TLG в сравнении с остальными группами. В группе «3» (n = 16) — стабилизация болезни обнаружены повышенные значения медианы MTV, в группе «4» (n = 66) — прогрессирование болезни повышенные значения медианы TLG по сравнению с остальными группами (табл. 12).

Таблица 12

Сравнение медиан количественных показателей в исследуемых группах

Изучаемые группы	1 n = 72	2 n = 38	3 n = 16	4 n = 66	p
MTV в см3	0 [0; 2.95]	10.9 [0; 55]	190 [65.5; 326]	94 [33; 314]	<0.0001
TLG в г/мл* см3	0 [0; 11]	26 [0; 124]	298 [107; 671]	199 [99; 812]	<0.0001

Примечание: в таблице средние значения интересующих параметров представлены в виде Медиан [Нижний квартиль; Верхний квартиль]; с помощью теста Краскала-Уоллиса осуществлялось их сравнение.

В ходе дальнейшего исследования при последующем попарном сравнении медиан статистически значимые различия (p>0,05) по показателю «MTV» были обнаружены в исследуемых группах:

• «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия и «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия;

• «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия и «3» (n = 16) — стабилизация болезни;

• «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия и «4» (n = 66) — прогрессирование болезни;

• «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия и «4» (n = 66) — прогрессирование болезни).

Аналогичный анализ и сравнение медиан по показателю «TLG» выявили статистически значимые различия ($p < 0,05$) в исследуемых группах:

• «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия и «3» (n = 16) — стабилизация болезни;

• «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и полная ремиссия и «4» (n = 66) — прогрессирование болезни;

• «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная «4» (n = 66) — прогрессирование болезни (табл. 13).

Таблица 13

Попарное сравнения медиан количественных показателей MTV и TLG в исследуемых группах

Попарное сравнение медиан	1 & 2	1 & 3	1 & 4	2 & 3	2 & 4	3 & 4
MTV в см3	**0.046**	**<0.0001**	**<0.0001**	0.09	**0.03**	0.97
TLG в г/л* × см3	0.06	**0.0002**	**<0.0001**	0.13	**0.009**	1

Полученные результаты позволяют предположить, что данные параметры (объем MTV и TLG) могут использоваться при оценке ответа на лечение у пациентов с множественной миеломой.

Клинический пример

Тот же пациент Б., 48 лет. Множественная миелома. Длительность течения заболевания – 2,5 года. При плановой госпитализации через 11 мес. после проведенной ВДТХ и аутоТГСК по результатам лабораторного исследования заподозрено прогрессирование заболевания. Выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ по результатам которой выявлена ранее не определяемая экстрамедуллярная плазмоцитома в области медиальной стенки 12-перстной кишки, при сопоставлении с данными клинико-лабораторного обследования подтверждено «прогрессирование болезни» (MTV = 34,3 см3 TLG = 148,4 г/мл* х см3) (рис. 18а).

После ХТ выполнена контрольная ПЭТ/КТ с ^{18}F - ФДГ, и в сравнении с предыдущим исследованием определяется уменьшение MTV и TLG в описанной плазмоцитоме (рис. 18б). Оценка статуса болезни подтвердила «частичную ремиссию» заболевания (MTV = 5.67 см3 TLG = 24,8 г/мл* х см3).

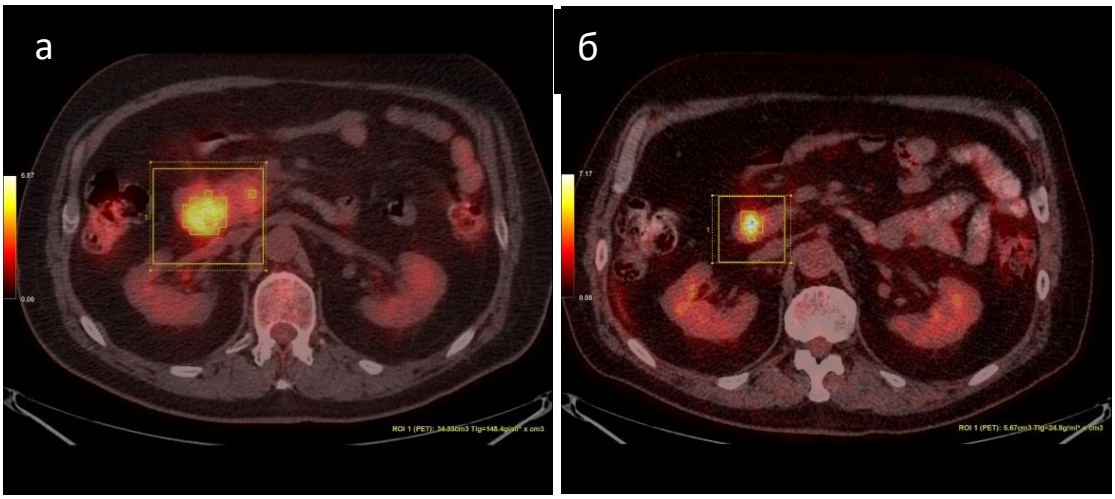


Рис. 18. ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ до и после лечения. Динамика MTV и TLG: а –прогрессирование заболевания; б – частичная ремиссия

3.3 Влияния измеренных величин ПЭТ/КТ (объем метаболически активной ткани и общий объем гликолиза) на возможное изменение статуса заболевания (проведение регрессионного анализа)

Произведена оценка степени влияния отдельных факторов на течение заболевания с использованием регрессионного анализа.

Мультиномиальные логистические регрессии использовались при анализе изменений, для которых «течение заболевания» является качественным показателем с несколькими уровнями (статус болезни), где за базовый уровень объясняющей переменной применялись значения, соответствующие обозначению «норма» (т.е. «строгая полная ремиссия» или «полная ремиссия» для статуса заболевания).

Полученные коэффициенты регрессии интерпретировались как отношения шансов (ОШ) развития той или иной версии течения заболевания по сравнению

с его базовым уровнем. Для отношений шансов был также рассчитан 95 %-ный доверительный интервал (ДИ)

В случаях, где «статус заболевания» является количественным показателем (параметры MTV, TLG) строилась линейная регрессия, а коэффициент интерпретировался как мера влияния на «статус заболевания»

Во всех случаях для коэффициентов регрессии оценивалась статистическая значимость p. Коэффициенты признавались как статистически значимыми на уровне $p \leq 0,05$.

При проведении регрессионного анализа влияния параметра метаболически активной ткани (MTV) получены результаты, свидетельствующие о том, что при увеличении MTV на 1 см3 статистически значимо, но незначительно повышается вероятность изменения статуса заболевания в виде «стабилизации болезни» или «прогрессирования болезни» у пациентов со «строгой полной ремиссией» или с «полной ремиссией» (табл. 14).

Таблица 14

Изменение течения заболевания на единицу объема MTV (см3)

Статус заболевания	Значение коэффициента регрессии	Стд. Ошибка коэффициента регрессии	ОШ и ДИ	p
Частичная ремиссия	0,032	0,011	1,03 [1,02;1,04]	0,005
Стабилизация болезни	0,037	0,011	1,04 [1,03;1,05]	**0,001**
Прогрессирование болезни	0,037	0,011	1,04 [1,03;1,05]	**0,001**

После проведения аналогичного анализа влияния параметра TLG были получены результаты свидетельствующие, что увеличение TLG на 1 г/мл* х см3 незначительно повышается вероятность в виде «стабилизации болезни» или «прогрессирования болезни» у пациентов со «строгой полной ремиссией» или «полной ремиссией» (табл. 15).

Таблица 15

Изменение течение заболевания на единицу изменения TLG

Статус заболевания	Значение коэффициента регрессии	Стд. Ошибка коэффициента регрессии	ОШ и ДИ	p
Частичная ремиссия	0,014	0,005	1,01 [1,01;1,02]	0,006
Стабилизация болезни	0,017	0,005	1,02 [1,01;1,02]	**< 0,001**
Прогрессирование болезни	0,018	0,005	1,02 [1,01;1,02]	**< 0,001**

Полученные данные свидетельствуют, что изменение таких параметров как MTV и TLG оказывают влияние на изменение статуса болезни.

Выявленные результаты могут иметь практическое значение для лечащего врача, что может оказаться значимым и повлиять на смену тактики ведения пациентов.

3.4 Клиническое наблюдение

Пациентка С., 54 года, считает себя больной с 2015 года, когда стала отмечать боли в плечевых суставах, в грудном отделе позвоночника, так же обратила внимание на изменение голоса. При амбулаторном обследовании по данным рентгенографии плечевых суставов, ключиц, органов грудной клетки выявлены множественные костно-деструктивные изменения костей (рис. 19).

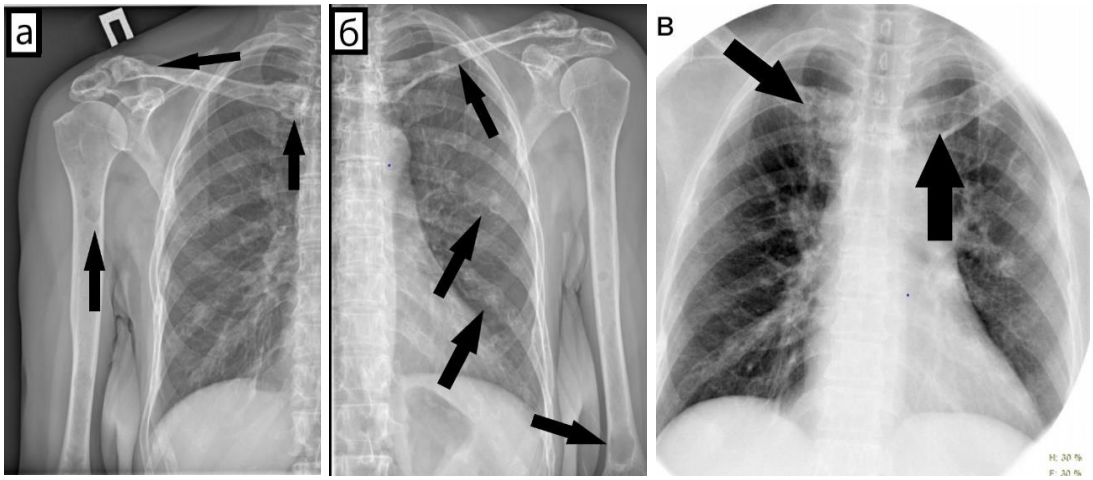


Рис. 19. Рентгенография плечевых суставов, ключиц, органов грудной клетки в прямой проекции. Визуализируются множественные очаги разрежения (остеодеструкция) костной ткани в обеих ключицах (а, в), ребрах (б), плечевых костях (а, б)

При последующем проведении КТ шеи и органов грудной клетки выявлено мягкотканное образование в области правой стенки гортани, множественные плазмоцитомы в костях, диффузное снижение плотности костной ткани (рис. 20).

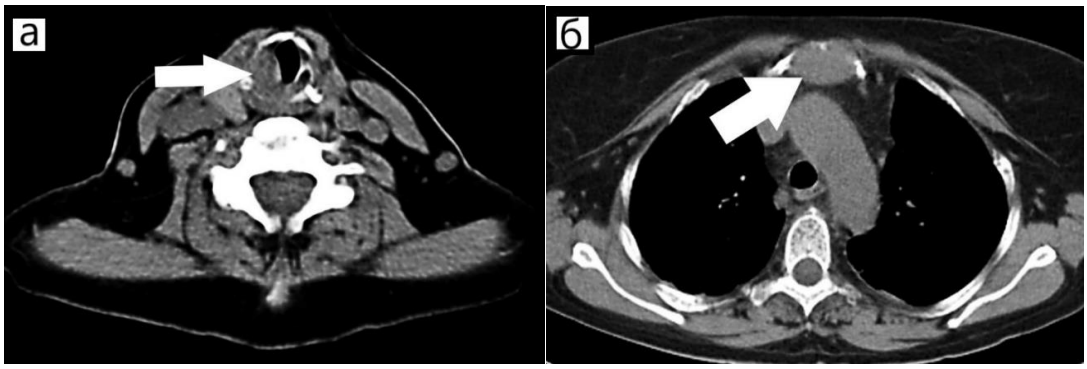


Рис. 20. КТ мягких тканей шеи и органов грудной клетки. Мягкотканные образования указаны стрелками: а- объемное образование гортани справа с поражением перстеневидного хряща; б - мягкотканное образование грудины

По лабораторным данным при цитологическом исследовании костного мозга выявлена плазмоклеточная инфильтрация 59%, иммунохимическое исследование выявило уровень белка Бенс-Джонса λ - 1,7 г/л, что позволило установить диагноз - множественная миелома. В июне 2015 выполнена ВДТХ

с аутоТГСК, в сентябре 2015 г. констатирована иммунохимическая и молекулярная ремиссия миеломы (уровень белка Бенс-Джонса λ 0,26 г/л). При контрольной КТ в сентябре 2015 г по сравнению с предыдущими данными от 2014 г отмечается положительная динамика (рис. 21).

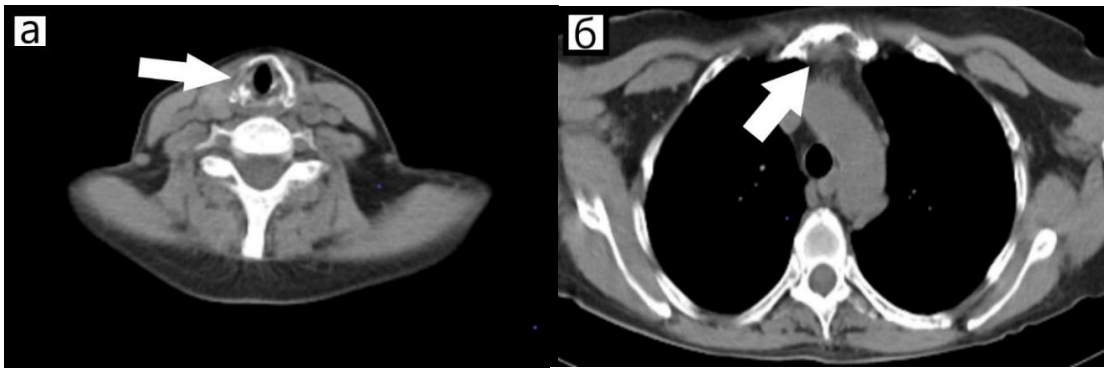


Рис. 21. Контрольная КТ мягких тканей шеи и органов грудной клетки: а - объемное образование в области правой стенки гортани не дифференцируется; б - уменьшение размеров плазмоцитомы в грудине

С сентября 2015 г. по апрель 2016 г. проводилась поддерживающая терапия с применением иммуномодуляторов и ингибиторов протеасом. В этот период выполнено рентгенологическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника, по результатам которого выявлено диффузное снижение плотности костной ткани и высказано предположение о наличии остеопороза (рис. 22).

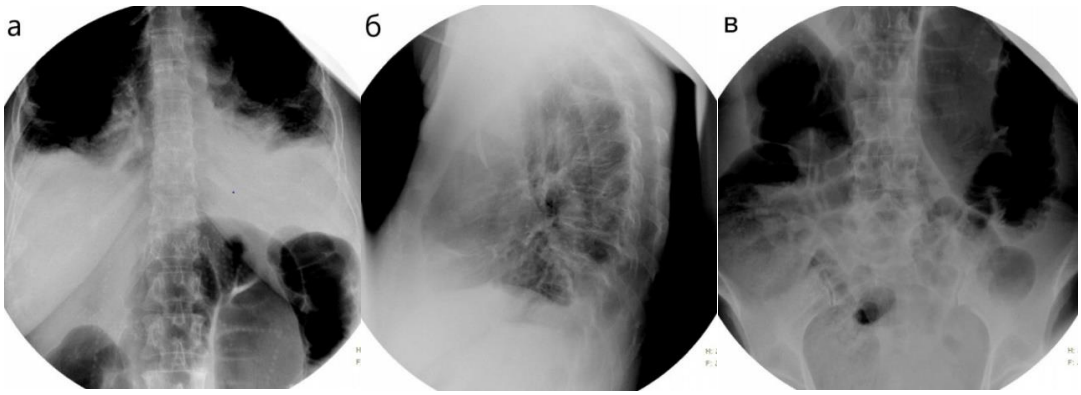
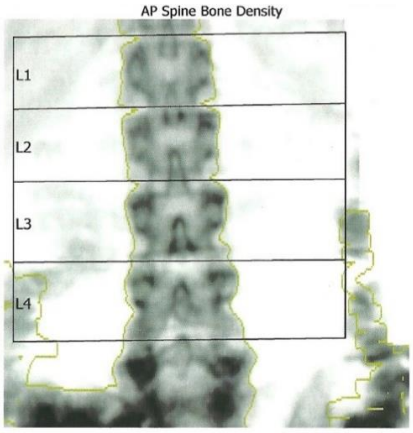
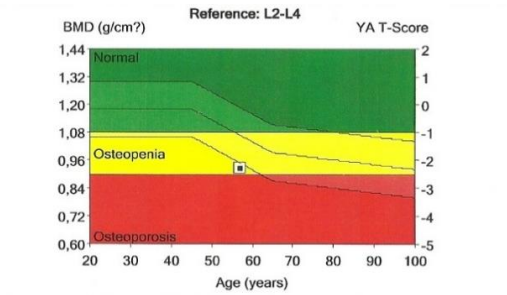


Рис. 22. Рентгенография грудного (а,б) и поясничного (в) отделов позвоночника. Отмечается снижение рентгеновской плотности тел позвонков, при этом убедительных данных за костно-деструктивные изменения не выявлено

Выявленные изменения послужили основанием для проведения ДРА и оценки минеральной плотности костной ткани (рис. 23).





Region	BMD (g/cm?) [1]	Young-Adult T-Score [2]	Age-Matched Z-Score [3]
L2-L4	0,923	-2,3	-1,2

Рис. 23. ДРА поясничного отдела позвоночника. МПКТ в поясничном отделе позвоночника составляет 77% пиковой костной массы, от популяционной нормы 86%. Т–критерий -2.3SD, что соответствует нижней границе остеопении

Во второй половине апреля 2016 г состояние пациентки ухудшилось. Констатирован ранний рецидив ММ (уровень белка Бенс-Джонса λ 6,3 г/л). Было принято решение о проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F - ФДГ. По результатам которой получены данные о наличии активной специфической ткани в ключицах, ребрах, грудине, в позвоночнике, в костях таза (рис. 24).

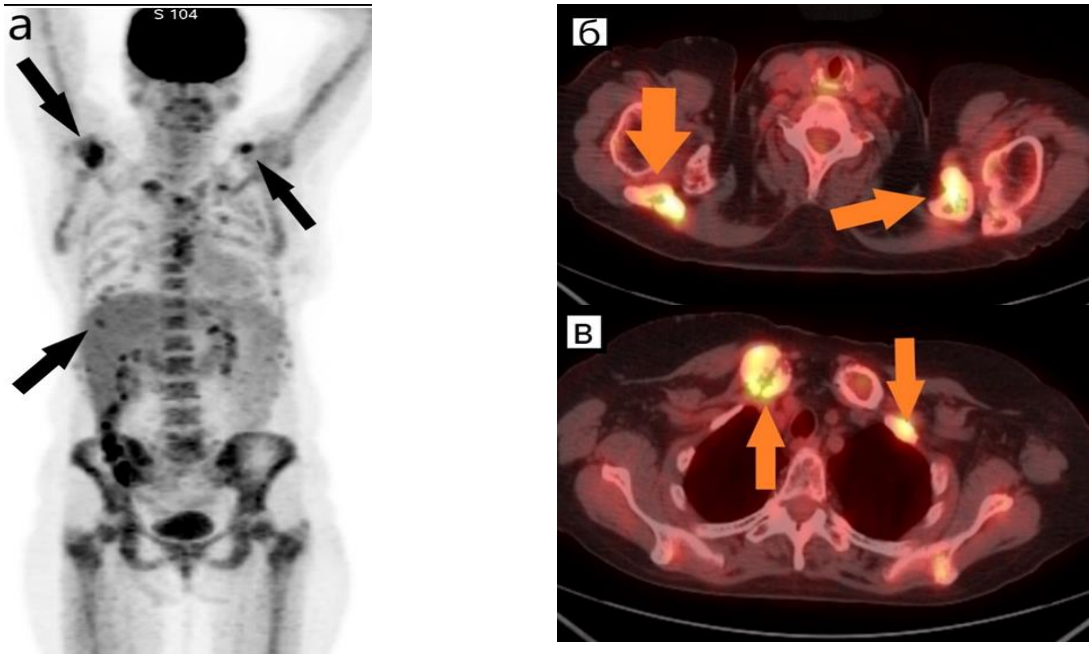
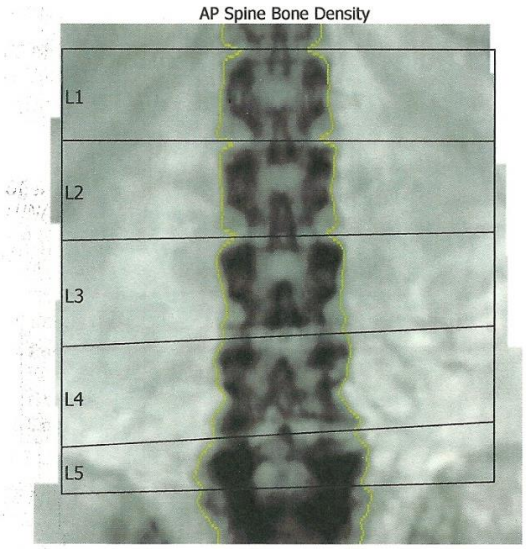
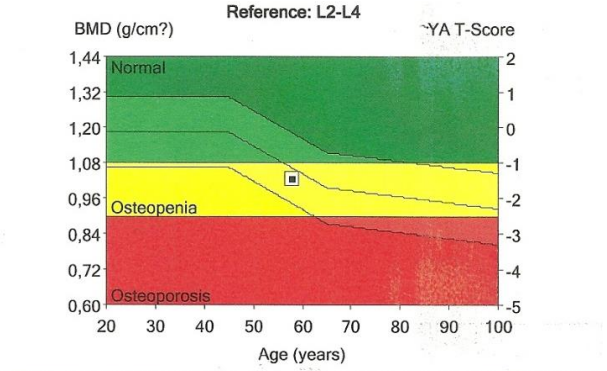


Рис. 24. ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ: а- 3D реконструкция; б, в – аксиальные срезы. Патологические остеолитические очаги в правой ключице, в I ребре слева, в лопатках (обозначены стрелками)

В течение 5 мес. с сентября 2016 по январь 2017 г. продолжена стандартная химиотерапия. В период лечения в декабре 2016 г выполнена контрольная ДРА, по результатам которой определяется положительная динамика в виде повышения минеральной плотности костной ткани (рис. 25).





Region	BMD (g/cm?) [1]	Young-Adult T-Score [2]	Age-Matched Z-Score [3]
L2-L4	1,025	-1,5	-0,3

Рис. 25. Контрольная ДРА поясничного отдела позвоночника. Положительная динамика. МПКТ в поясничном отделе позвоночника составляет 85% пиковой костной массы, от популяционной нормы 97%. Т–критерий -1.5SD, что соответствует остеопении

В дальнейшем, несмотря на проводимое лечение, в марте 2017 выявлено прогрессирование заболевания. При иммунохимическом исследовании уровень белка Бенс-Джонса составил λ 76 г/л. Это стало основанием для проведения контрольной ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ по результатам которой выявлена отрицательная динамика в виде появления новых метаболически активных патологических очагов в ребрах левой половины грудной клетки, в левой плечевой кости (рис. 26). Констатирована химиорезистентность.

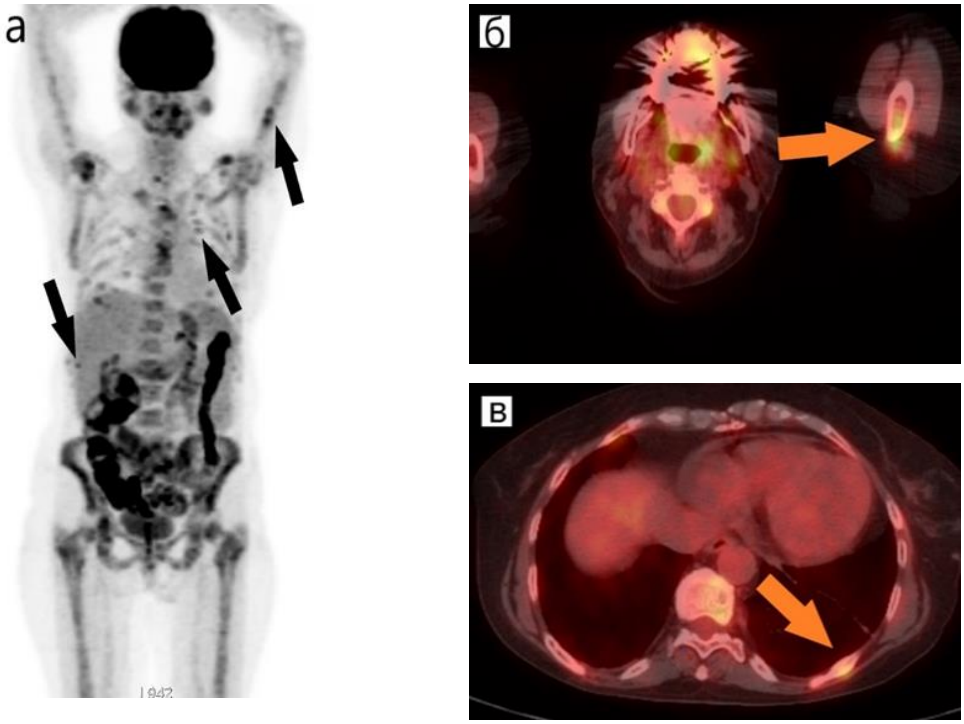


Рис. 26. Контрольная ПЭТ/КТ с ^{18}F – ФДГ: а- 3D реконструкция; б, в – аксиальные ПЭТ/КТ срезы. На фоне имевшихся ранее метаболически активных очагов (указаны стрелками), отмечается появление новых в левой плечевой кости (а, б), и ребрах (а, в)

Произведена смена химиотерапии, после которой спустя 6 мес. при оценке статуса заболевания подтверждена «частичная ремиссия» — уровень белка Бенс-Джонса λ составил 0,15 г/л. Выполнена контрольная ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ для оценки динамики изменений. По результатам исследования сохраняются метаболически активные остеолитические очаги с мягкотканным компонентом,

со снижением интенсивности накопления ФДГ по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 27).

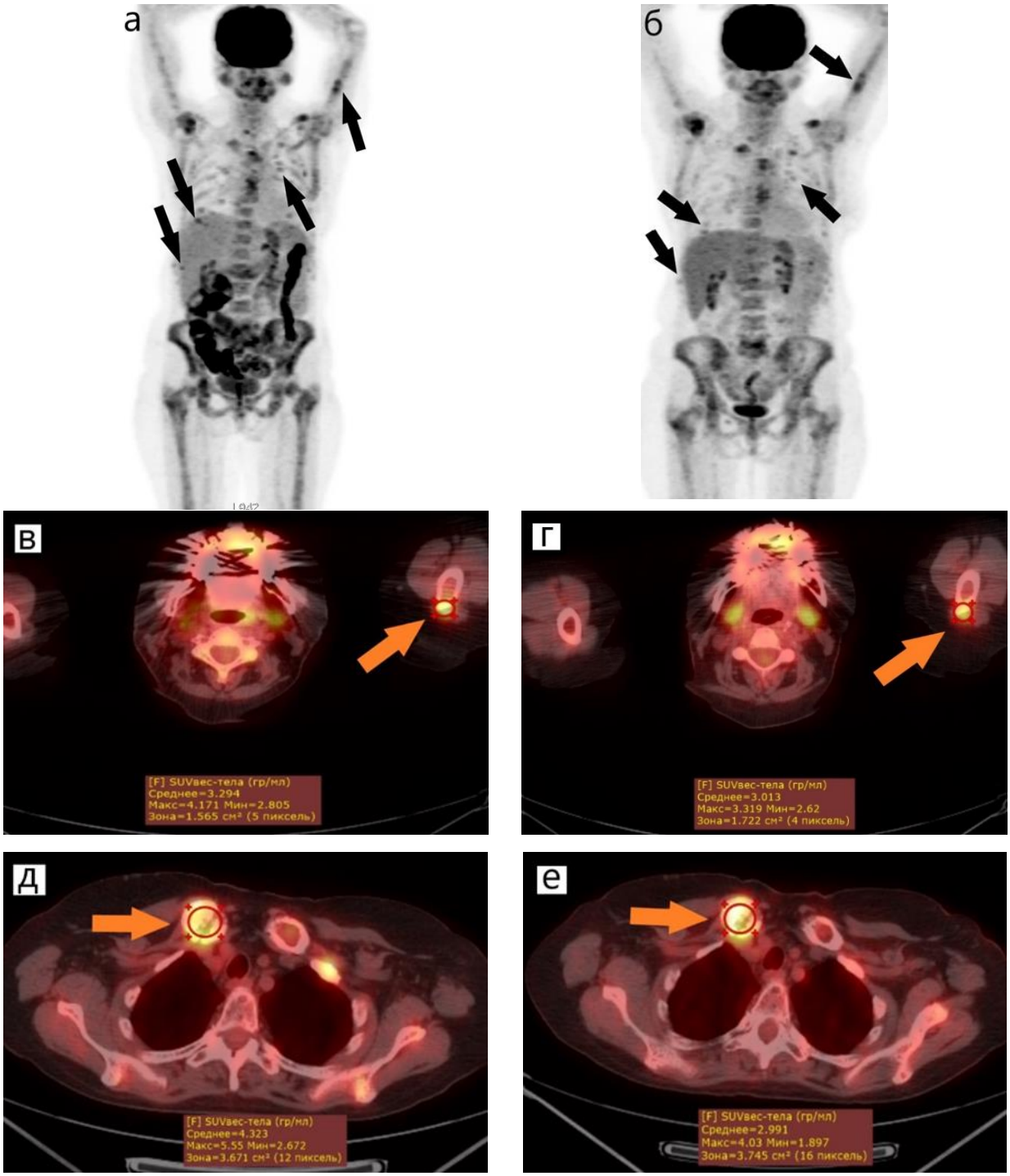


Рис. 27. ПЭТ/КТ с ^{18}F – ФДГ: а, б - 3D реконструкция; в, г, д, е – аксиальные ПЭТ/КТ срезы. а, в, д – исследование от марта 2017 г.; б, г, е – исследование от сентября 2017 г. Выявлено снижение накопления ФДГ в имевшихся ранее метаболически активных остеолитических очагах (указаны стрелками) в левой плечевой кости (а, б, в, г), в ребрах (а, б), в ключицах (д, е)

В октябре 2017 г. проведена контрольная ДРА, по результатам которой выявлена положительная динамика (рис. 28).

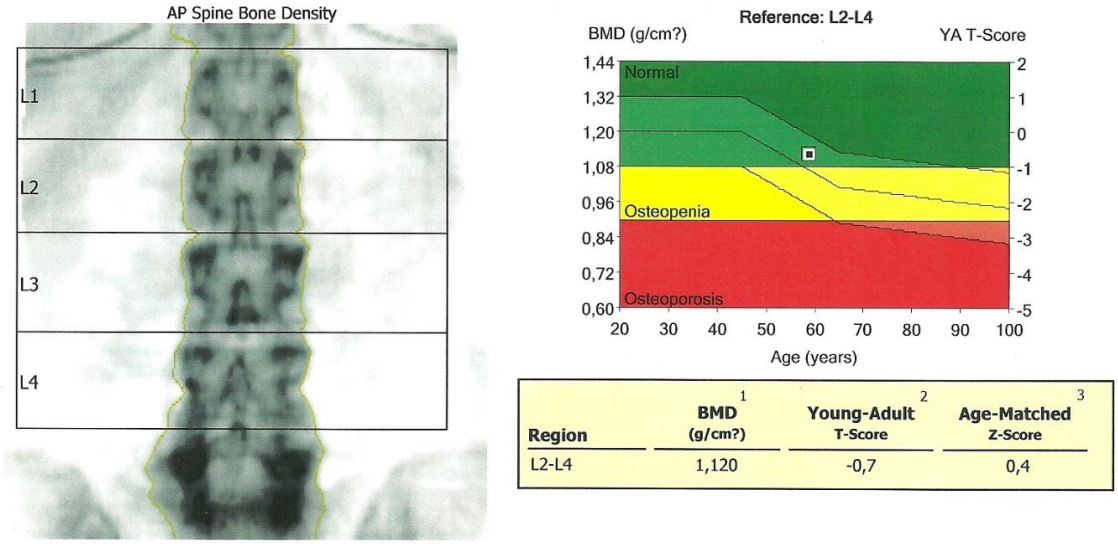


Рис. 28. Контрольная ДРА поясничного отдела позвоночника, положительная динамика. МПКТ в поясничном отделе позвоночника составляет 96% от пиковой костной массы, от популяционной нормы 108%. Т–критерий - 0,7SD, что соответствует норме.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. В настоящее время наблюдается по месту жительства

Приведенный случай продемонстрировал, что комплексное применение различных методов лучевой диагностики позволяют точно определить характер патологических изменений характерных для ММ, в динамике оценить активность процесса и в соответствии с этим вовремя скорректировать лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема диагностики специфических структурных изменений в веществе кости и в мягких тканях при ММ остается одним из наиболее актуальных и нерешенных вопросов лучевой диагностики и гематологии. Квалифицированная, своевременная и эффективная диагностика структурных изменений является одним из важнейших факторов, определяющим направление лечебных и профилактических мероприятий, планируемых врачом. (Caers, J., Garderet, L., Kortüm, K.M. et al, 2018).

В повседневной клинической практике в настоящее время для оценки ответа на лечение и определения статуса (фазы) заболевания пациентов с множественной миеломой используется Uniform International Myeloma Working Group (IMWG) (2016), Response Criteria for Multiple Myeloma основным клинико-лабораторным критерием которого является патологический белок (М-компонент), определяемый в моче и\или крови (Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al., 2016). Кроме уровня М-компонента так же большое значение для объективной оценки ответа на лечение имеет лучевая диагностика, поскольку наряду с клиническими и лабораторными изменениями важно наличие, или отсутствие плазмоцитом или костных повреждений (Joseph, N.S., Gentili, S., Kaufman, et al., 2017; Rajkumar, S.V. et al., 2019).

Как известно, множественная миелома характеризуется пролиферацией моноклональных плазматических клеток в костном мозге, секретирующих иммуноглобулины, которые препятствуют нормальному функционированию костного мозга, что приводит к повышенной резорбцией костной ткани, и вызывает ее разрежение и деструкцию. Эти иммуноглобулины обнаруживаются в сыворотке и\или моче, и в свою очередь (Landgren, O., Iskander, K. et al., 2017; Morrison, T., Booth, R.A., Hauff, K. et al., 2019; Joshua, D., Bryant, C., Dix, C. et al., 2019). Основным клиническим проявлением заболеванием у большинства (до 90 %) пациентов с ММ являются литические изменения вещества кости (Hanamura I., Iida S., 2018).

Проблема диагностики множественной миеломы, несмотря на внедрение в клиническую практику неинвазивных высокоинформативных методик (цифровая рентгенография, ДРА, КТ, МРТ, ПЭТ\КТ с ^{18}F-ФДГ продолжает оставаться актуальной задачей клинической медицины, поскольку объективная оценка распространенности опухолевого процесса играет ключевую роль в ведении пациента с ММ, влияет на интенсивность и вид получаемой терапии, на успех проведенного лечения (Mateos, M., San Miguel, J. et al., 2017).

Как правило, в диагностике применяются наиболее доступные и чаще встречаемые методики, такие как рентгенография, КТ или МРТ.

Рентгенография костей широко доступна, проста в использовании и интерпретации, позволяет исследовать практически все интересуемые анатомические области, обнаружить остеолитические очаги, их локализацию, размер, форму, количество. При ее использовании пациенты получают низкие дозы облучения.

Недостатком метода являются низкие чувствительность и специфичность при оценке состояния мягкотканых структур, при выявлении экстраоссального распространения опухоли на окружающие ткани и соседние органы.

Так же рентгенография костей не может с высокой точностью выявить нарушение минеральной плотности костной ткани, так как обнаружить характерные признаки остеопороза во многих случаях только по обычной рентгенограмме затруднительно.

Метод КТ обладает высокой чувствительностью по сравнению с рентгенографическим исследованием при обнаружении остеолитических изменений, а трехмерные изображения высокого разрешения, полученные с помощью КТ, обеспечивают более детальную оценку структуры вещества кости. Небольшие остеолитические очаги (<5 мм), которые в противном случае были бы пропущены при рентгенографии, выявляются с помощью КТ, особенно это имеет большое значение при оценке структур позвоночника (Mahnken et al., 2002; Hur et al., 2007).

С помощью компьютерной томографии с высокой точностью и достоверностью возможно выявить патологические изменения в интересующих областях, где трудно провести обследование с помощью рентгенографии, например, это лопатки и грудина (Horger et al.., 2005; Zamagni E., Cavo M. et al., 2012). Метод КТ дает возможность оценить архитектуру кости, патологические изменения окружающих мягких тканей и количественно измерить плотность костной ткани в единицах Хаунсфилда (HU).

Магнитно-резонансная томография является эффективным методом лучевой диагностики множественной миеломы благодаря ее способности непосредственно визуализировать изменения в костном мозге, которые являются характерными признаками заболевания (Bray T., Singh S., Latifoltojar A., et al., 2017; Stecco, A., Buemi, F., Iannessi, A. et al., 2018). Это наиболее чувствительный метод, способный выявить плазматическую инфильтрацию костного мозга на ранней стадии заболевания, до того, как произойдет деструкция кости, особенно в осевом скелете (Kazandjian D. et al, 2016).

Современные методы лучевой диагностики, такие как цифровая рентгенография или КТ, которые основаны на анатомической визуализации, ограничены в корректном определении распространенности опухолевого процесса, ввиду того, что базируются только лишь на визуализации макроморфологической картины. Они имеют трудности в выявлении патологических изменений, появление которых возможно до обнаружения структурной патологии. Например, остеолитические очаги, выявленные при КТ и рентгенографии сохраняются в процессе наблюдения за пациентом, несмотря на изменение метаболической активности заболевания и уровня М-компонента (Lasocki A., Gaillard F., Harrison S. J., 2017).

Также у пациентов с ММ встречается остеопороз, для выявления и наблюдения за которым одним из наиболее простых и доступных способов является ДРА, достоинствами которой являются неинвазивность, быстрое получение результатов измерения, относительная безопасность с минимальным

риском для здоровья, высокая точность и воспроизводимость количественного анализа.

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является оптимальным методом лучевой диагностики при оценке распространенности опухолевого процесса при ММ. Этот метод позволяет одновременно получить информацию о морфологических и метаболических изменениях, характерных для миеломы (Agarwal et al., 2013; Nakamoto N. et al., 2014; Waal E., Glaudemans A.W., Schröder C.P., et al., 2017). Эти данные имеют одно из первостепенных значений при начальной диагностике и стадировании ММ (Walker et al., 2012, Barwick T. , Bretsztajn L., Wallitt K., et al., 2019), особенно при наличии экстрамедуллярного поражения, так же при несекретирующей миеломе (Durie et al., 2002; Orchard K. et al., 2002; Dimopoulos M. et al., 2009; Agarwal et al., 2013).

При анализе подходов в диагностике ММ не существует единого диагностического алгоритма как при первичном стадировании процесса, так и при оценке ответа опухоли на лечение (Cengiz A., Arda H.Ü., Bolaman A., et al., 2018; Ziogas, D.C., Dimopoulos, M.A., Kastritis, E. et al., 2018).

Необходимо отметить, что в настоящее время в научной литературе небольшое количество публикаций, систематизирующих какие-либо наблюдения и клинические методы оценки эффективности проводимого лечения при онкогематологических заболеваниях с учетом оценки минеральной плотности костной ткани по средствам ДРА.

Так же появление и применение ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ и наличие современных возможностей объективного измерения различных параметров патологического процесса (SUVmax, MTV, TLG) обуславливают актуальность проведения анализа использования ДРА и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ для динамического мониторинга пациентов с ММ, а также возможности их применения в качестве критериев ответа на лечение.

Диссертационное исследование было направлено на совершенствование лучевой диагностики специфических патологических изменений у пациентов с множественной миеломой с использованием методов двухэнергетической

рентгеновской абсорбциометрии и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с использованием ^{18}F-ФДГ. Для реализации этого были поставлены следующие задачи:

1. Оценить изменение минеральной плотности костной ткани по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в процессе лечения у пациентов с ММ.
2. Измерить и сравнить значения интенсивности накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах при различных статусах заболевания.
3. Определить обоснованность применения референсных значений накопления РФП в печени (SUVmax) для оценки полноты ремиссии.
4. Вычислить и сравнить результаты измерения объема метаболически активной опухоли и общего объема гликолиза по ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в различные фазы заболевания.
5. Показать влияние измеренных величин по ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (объем метаболически активной опухоли и общий объем гликолиза на возможное изменение фазы заболевания (проведение регрессионного анализа).

В исследовании вошли результаты исследований двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ 86 пациентов с кодом по классификации МКБ 10 - С90 (множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования).

Первым шагом в ходе исследования были проанализировали результаты 172 ДРА до и после лечения у двух сформированных групп пациентов, получавших стандартную химиотерапию и ВДТХ с аутоТГСК. В каждой группе сравнивались результаты измерения Т-критерия, однако степень его выраженности имела значительное различие.

По имеющимся критериям денситометрической плотности до лечения у пациентов с ХТ были получены следующие данные: показатели стандартных отклонений SD «норма» — 16 (29 %) больных; показатели стандартных

отклонений SD «остеопения» — 27 пациентов (49 %); показатели стандартных отклонений SD «остеопороз» — 12 (22 %) обследованных.

После проведенного лечения при контрольном исследовании через 7-10 месяцев (m=9) выявлено повышение плотностных показателей у всех пациентов на 0,1-0,3 SD.

В сравнении с предыдущим исследованием установлено: с показателями SD «норма» увеличение количества пациентов с 16 до 20 (36,2 %); с диапазоном SD «остеопения» уменьшения количества больных с 27 до 23 (41,8%); с показателями SD «остеопороз» количество обследованных обследованных осталось прежним - 12 (22 %) человек, несмотря на общую тенденцию к увеличению МПКТ в исследуемой группе.

В группе II – у пациентов, получавших ВДХТ с аутоТГСК, до начала лечения были получены следующие результаты: показатели SD «норма» — 7 (22,5 %) человек; показатели SD «остеопения» — 15 (48,4 %) больных; показатели SD «остеопороз» — 9 (29,1 %) пациентов.

При контрольном исследовании в группе II после лечения наблюдалась положительная динамика в виде повышения МПКТ на 0,2-0,7 SD.

В сравнении с предыдущей денситометрией количество пациентов с показателями SD «норма» увеличилось с 7 до 13 (40,3 %); с показателями SD «остеопения» уменьшение больных с 15 до 11 (35,5 %); с показателями SD «остеопороз» уменьшение количества обследованных с 9 до 7 (24,6 %).

Анализ полученных результатов изменения МПКТ в группе I показал повышение Т-критерия на 0,1-0,3 SD, в то время как в исследуемой группе II (получавших ВДТХ с аутоТГСК) этот показатель увеличился в среднем на 0,2-0,7 SD. Сравнивая показатель Т-критерия до и после лечения в обеих группах получены следующие данные — в группе I выявлен средний прирост этого показателя составил 2,6 %; в группе II средний прирост Т-критерия 12,8 %.

В обеих группах после контрольного исследования так же выявлена тенденция в виде увеличения количества пациентов с полным и частичным ответом на лечение. Что свидетельствует о том, что ДРА может служить

дополнительным критерием оценки эффективности лечения у больных с множественной миеломой.

Полученные в ходе исследования результаты совпадают с рядом авторов (Mariette, X.,Khalifa, P., Ravaud, P., 1992; Abildgaard, N., Brixen, K., Kristensen, 1996) которые утверждают, что у пациентов с множественной миеломой денситометрия костей может быть полезным способом оценки эффективности лечения и может использоваться в качестве метода контроля для выявления пациентов с повышенным риском патологических переломов. Также не совпадают с другими учеными (Bhutani M., Turkbey B., Tan E., et al.. 2016; Muchtar, E., Dagan, A., Robenshtok, E. et al., 2017), подтвердившими в своих публикациях, что МПКТ незначительно изменяется после лечения и может применяться только для выявления возрастного снижения МПКТ.

Следующим шагом диссертационной работы была оценка результатов исследований ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ у всех пациентов в выборке, который разделился на несколько этапов.

В ходе исследования были проанализированы результаты 192 ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ.

Вне зависимости от стадии миеломы (по Durie-Salmon; ISS), вида секреции легких цепей результаты разделены на 4 группы по статусу заболевания, определяемого на момент исследования по критериям (IMWG) Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma, где «1» (n = 72) — строгая полная ремиссия и строгая полная ремиссия (сПР; ПР); «2» (n = 38) — очень хорошая частичная ремиссия и частичная ремиссия (охЧР; ЧР); «3» (n = 16) — стабилизация болезни (СтБ); «4» (n = 66) — прогрессирование болезни (ПрБ.).

После каждого исследования был произведен полуавтоматический подсчет интересующих параметров: уровень накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах; уровень накопления РФП (SUVmax) печени; объем метаболически активной опухоли (metabolic tumor volume — MTV), измеряемый в сантиметрах кубических (см3); общий объем гликолиза (total lesion glycolysis — TLG), измеряемый в г/мл* х см3.

Первым этапом исследования был анализ изменения значений интенсивности накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах у больных с ММ при различных статусах заболевания.

Минимальное значение SUV в выборке (n = 192) составил SUV = 0 (исследуемые группы «1» и «2»); максимальный уровень интенсивности накопления РФП составил SUVmax = 33,9 (группа «4») (среднее значение SUVmax = 15,15 ± 3,51).

Далее произведено сравнение медиан интересующей величины (SUVmax) в исследуемых группах с помощью критерия Краскала-Уоллиса (с помощью метода Неменьи производились попарные апостериорные сравнения медиан). Получены следующие результаты: в группе «1» SUVmax *Me* = 0 [0; 0,67]; в группе «2» SUVmax *Me* = 2,38 [0; 4,99]; в группе «3» SUVmax *Me* = 4,95 [3,38; 11,6]; в группе «4» SUVmax *Me* = 8,09 [3,38; 11,6].

С помощью метода Неменьи при последующем попарном сравнении медиан интенсивности накопления РФП (SUVmax) статистически значимые различия ($p < 0,05$) были обнаружены в исследуемых группах:«1» и «3»; «1» и «4» «2» и «4».

Результаты данного этапа совпадают с мнением, подтвержденным в работах Bailly, C., Carlier, T., Jamet et al. (2018) и Michaud-Robert, A., Zamagni, E., Carlier, T. et al. (2020), о том, что уровень накопления РФП в патологических очагах является биомаркером, который сильно коррелирует с отрицательным прогнозом течения болезни и ответом на лечение у пациентов с ММ.

Вторым этапом работы был анализ возможности применения референсных значений накопления РФП в печени (SUVmax) для оценки ремиссии при ММ.

В исследовании использовались сформированные группы «1» и «2». В обеих группах произведено измерение и последующее сравнение значений накопления РФП в печени (SUVmax печени) и в патологических очагах (SUVmax).

В группе «1» минимальное значение накопления РФП (SUV) в патологических очагах составил SUV = 0, максимальное значение SUVmax = 12,11 (среднее значение 5,6 ± 2,9); минимальное значение накопления РФП

в печени – SUVmax печени = 1, максимальное значение – SUVmax печени =3,38 (среднее значение 2,21 ± 0,5).

Сравнивая уровни накопления РФП в исследуемых структурах выявлено повышенное накопление РФП в патологических очагах по сравнению с печенью, несмотря на подтвержденный статус заболевания (строгая полная ремиссия и полная ремиссия).

В исследуемой группе «2» при аналогичном сравнении получены следующие результаты: минимальное значение SUV в патологических очагах SUV = 0, максимальное значение SUVmax = 12,76 (среднее значение 3,5±3,5); минимальное значение накопления ФДГ в печени составило SUVmax печени = 1,28, максимальное значение SUVmax печени = 4,62 (среднее значение 2,5 ± 0,9).

Анализируя уровни накопления РФП в интересующих структурах выявлено повышенное накопление ^{18}F-ФДГ в патологических очагах по сравнению с печенью, несмотря на подтвержденный статус заболевания (очень хорошая частичная ремиссия или частичная ремиссия).

В обеих исследуемых группах дальнейший анализ силы связи произведен с помощью коэффициентов корреляции. Для этого использовался коэффициент Пирсона между количественными показателями. Корреляции признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

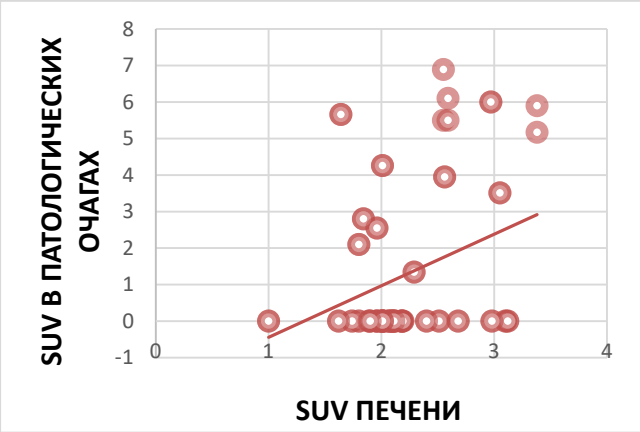
По результатам применения коэффициентов корреляции статистически значимые связи между переменными в группе «1» не были обнаружены.

Несмотря на полученные результаты «1» в группе пациентов «2» между переменными обнаружена значимая положительная связь средней силы — при увеличении одного из них, значения другого возрастают (таблица 16).

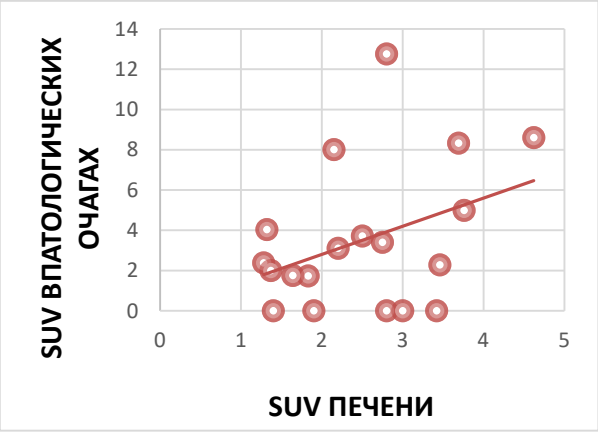
Таблица 16

Корреляции между показателями в контрольной группах «1» и «2»

	Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, p
«1»	SUV печени	SUVmax в очагах	0,3	0,08
«2»	SUV печени	SUVmax в очагах	0,5	0,028



Группа «1»



Группа «2»

Третьим этапом исследования было сравнение результатов вычисления объема метаболически активной ткани и общего объема гликолиза по ПЭТ/КТ в различные фазы заболевания.

После каждого исследования был произведен полуавтоматический подсчет интересующих параметров: объем метаболически активной опухоли (metabolic tumor volume — MTV), измеряемый в сантиметрах кубических (см3); общий объем гликолиза (total lesion glycolysis — TLG), измеряемый в «г/мл* × см3».

Во всех исследуемых группах проводился расчет и сравнение объема MTV.

Минимальный объем MTV составил MTV = 0 (группа «1»), максимальный MTV = 1449 см^3 (группа «4»).

Далее производилось вычисление медиан по параметру MTV в контрольных группах: в группе «1» MTV *Me* = 0 [0; 2,95]; в группе «2» MTV

Me =10.9 [0; 55]; в группе «3» MTV *Me* =190 [65,5; 326]; в группе «4» MTV *Me* =94 [33; 314].

Следующим шагом было проведение аналогичных измерений во всех исследуемых группах по параметру TLG. Минимальное значение параметра TLG составило 0,5 г/мл* х см^3 (группа «1») максимальное до 5023 г/мл* х см^3 (группа «4»)

Произведено вычисление медиан по параметру TLG в каждой из групп: в группе «1» TLG *Me* = 0 [0; 11]; в группе «2» TLG *Me* =26 [0; 124]; в группе «3» TLG *Me* =298 [107; 671]; в группе «4» TLG *Me* =199 [99; 812].

В ходе дальнейшего исследования при последующем попарном сравнении медиан статистически значимые различия ($p < 0,05$) по показателю «MTV» были обнаружены в исследуемых группах: «1» и «2»; «1» и «3»; «1» и «4»; «2» и «4».

Аналогичный анализ и сравнение медиан по показателю «TLG» выявили статистически значимые различия ($p < 0,05$) в исследуемых группах: «1» и «3»; «1» и «4»; «2» и «4».

Четвертым этапом диссертационного исследования была оценка влияния измеренных величин ПЭТ/КТ на возможное изменение фазы заболевания (проведение регрессионного анализа). Для оценки степени влияния отдельных факторов на течение заболевания использовался регрессионный анализ.

Мультиномиальные логистические регрессии использовались при анализе изменений, для которых «течение заболевания» является качественным показателем с несколькими уровнями (статус болезни), где за базовый уровень объясняющей переменной применялись значения, соответствующие обозначению «норма» (т.е. «строгая полная ремиссия» или «полная ремиссия» для статуса заболевания).

Полученные коэффициенты регрессии интерпретировались как отношения шансов (ОШ) развития той или иной версии течения заболевания по сравнению с его базовым уровнем. Для отношений шансов был также рассчитан 95 %-ный доверительный интервал (ДИ)

В случаях, где «статус заболевания» является количественным показателем (параметры MTV, TLG) использовалась линейная регрессия, а коэффициент интерпретировался как мера влияния на «статус заболевания»

Во всех случаях для коэффициентов регрессии оценивалась статистическая значимость p. Коэффициенты признавались как статистически значимыми на уровне $p \leq 0,05$.

При проведении регрессионного анализа влияния параметра метаболически активной ткани (MTV) получены результаты, свидетельствующие о том, что при увеличении MTV на 1 см3 статистически значимо повышается вероятность изменения статуса заболевания в виде «стабилизации болезни» или «прогрессирования болезни» у пациентов со «строгой полной ремиссией» или с «полной ремиссией».

После проведения аналогичного анализа влияния параметра TLG были получены результаты свидетельствующие, что увеличение величины TLG на 1 г/мл* х см3 незначительно повышается вероятность в виде в виде «стабилизации болезни» или «прогрессирования болезни» у пациентов со «строгой полной ремиссией» или «полной ремиссией».

В заключительных этапах диссертационного исследования доказана взаимосвязь между количественными параметрами (MTV, TLG) не только между различными статусами заболевания, но также и их влиянием на течение болезни.

Результаты нашей работы совпадают с результатами McDonald, J.E., Kessler, M.M., Gardner, M.W. et al., (2017), Fonti R., R., Pellegrino, S., Catalano, L. et al., (2020), Terao, T., Machida, Y., Tsushima, T. et al. (2020) и соавторов показывая, что значения величин MTV и TLG влияют на длительность безрецидивного периода, что параметр MTV может использоваться для прогнозирования общей выживаемости и безрецидивного периода у пациентов с множественной миеломой, и что данные величины следует стандартизировать и включать их в клинические испытания как самостоятельные измеряемые параметры при оценке исследования.

В ходе диссертационного исследования установлено, что ДРА и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ могут использоваться дополнительно как для контроля полноты ремиссии, так и дальнейшей оценки терапии у пациентов с ММ, поскольку с помощью данных методов возможно выявить патологические структурные и метаболические изменения, характерные для заболевания, и своевременно обнаружить прогрессирование заболевания до возможного возникновения клинических проявлений, что имеет первостепенное значения для лечащего врача, поскольку это оказывает влияние на тактику ведения пациента.

Внедрение в клиническую практику ДРА и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ как комплексного диагностического алгоритма может использоваться для оценки ответа на лечение ММ. Это позволяет усовершенствовать диагностику заболевания, а, следовательно, повысить эффективность лечения.

ВЫВОДЫ

1. Метод двухэнергетической абсорбционной рентгеноденситометрии дает возможность выявить наличие поражения костной ткани, и количественно оценить его до и после лечения (у пациентов с ВДХТ и аутоТГСК после лечения выявлено повышение Т-критерия на 0,2-0,7 SD (прирост Т-критерия 12,8 % против 2,6 % в группе со стандартной ХТ), что наряду с лабораторными показателями служит критерием оценки эффективности лечения у больных с множественной миеломой.

2. При измерении и сравнении значений интенсивности накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия медиан в исследуемых группах. При попарном сравнении медиан изучаемой величины в исследуемых группах статистически значимые различия выявлены в группах «1» и «3», «1» и «4», «2» и «4», что свидетельствует о возможности применения уровня накопления РФП в патологических очагах в качестве дополнительного радиологического критерия оценки ответа на лечение.

3. Референсные значения SUVmax печени не могут использоваться для констатирования частичной или полной ремиссии. Во время исследования не обнаружено связей между статусом заболевания и уровнями патологического накопления РФП (SUVmax) в патологических очагах и накоплением РФП в печени.

4. Сопоставив результаты вычисления объема метаболически активной ткани и общего объема гликолиза по ПЭТ/КТ у пациентов с разными фазами заболевания выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия медиан по параметру «объем метаболически активной опухоли» в группах «1» и «2», «1» и «3», «1» и «4», «2» и «3»; по параметру «общий объем гликолиза» в группах «1» и «3», «1» и «4», «2» и «4», что доказывает возможность использования этих величин в качестве дополнительных критериев оценки ответа на лечение.

5. Регрессионный анализ подтвердил влияние измеренных величин по ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ (объем метаболически активной опухоли и общий объем гликолиза) на изменение фазы заболевания, что имеет практическое значение в выборе тактики ведения пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для практического применения предлагается метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при первичном стадировании пациентов с ММ и при оценке ответа опухоли на терапию, поскольку метод дает возможность выявить и оценить патологические изменения минеральной плотности костной ткани, что может использоваться лечащим врачом при оценке эффективности проведенной терапии.

2. Целесообразно использование ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ у пациентов с ММ в качестве основного, так как с помощью данного метода возможно измерение и применение в клинической практике таких величин как объем метаболически активной опухоли (MTV) и общий объем гликолиза (TLG).

3. Анализируя результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ, не рекомендуется применять референсные значения интенсивности накопления РФП в печени для оценки полноты ремиссии при ММ.

4. После проведения повторных ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ рекомендовано измерение и указание в протоколе исследования следующих параметров — MTV и TLG, так как они могут использоваться при оценке ответа на лечение у пациентов с ММ и определении дальнейшей тактики ведения пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев С.А. Изменение объема метаболически активной опухоли методом ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ - новый возможный критерий статуса заболевания у пациентов с множественной миеломой (первые результаты) / С.А. Алексеев, Е.В. Крюков, В.Н., Троян, С.И. Курбанов и др. // Радиология-практика. – 2020. – № 5 (83). – С. 6-17.

2. Бессмельцев, С.С. Бортезомиб (велкейд) и мелфалан с преднизолоном в лечении множественной миеломы у пожилых больных / С.С. Бессмельцев, Л.В. Стельмашенко, Н.В. Степанова и др. // Онкогематология. – 2010. – № 2 (5). – С. 40-45.

3. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I / С.С. Бессмельцев // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – № 3 (6). – С. 237-257.

4. Гематология: национальное руководство под ред. О. А. Рукавицына. М.:ГЭОТАР–Медиа. – 2017. – С. 784. – ISBN 978–5–9704–4199–2

5. Зацепин С.Т. Дифференциальная диагностика системного остеопороза и миеломной болезни / С.Т. Зацепин, С.С. Родионова, Н.В. Божек, А.Т. Лесняк // Ортопедия. – 1987. – № 11. – С. 46-49.

6. Крюков Е.В. Денситометрия как метод мониторинга при лечении больных множественной миеломой / Крюков Е.В., Троян В.Н., Рукавицын О.А. С.А. Алексеев и др. // Медицинская визуализация. – 2018. – N5. – С. 106-113.

7. Крюков Е.В. Комплексное применение методов лучевой диагностики у пациентки с множественной миеломой (клиническое наблюдение) / Е.В. Крюков, В.Н. Троян, О.А. Рукавицын, С.А. Алексеев и др. // Медицинская визуализация. – 2020. – 24(4). – С. 133-145.

8. Крюков Е.В. Потенциальные возможности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в оценке статуса заболевания у пациентов с множественной миеломой / Е.В. Крюков, О.А. Рукавицын, В.Н. Троян, С.А. Алексеев и др. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.– 2020.– Т.6.– N1.– С. 56-65.

9. Кучма, Ю.М. Множественная Миелома / Ю.М. Кучма // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – № 1 (1). – С. 101-105.

10. Ландышев, Ю.С. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки у больных множественной миеломой / Ю.С. Ландышев // Дальневосточный Медицинский Журнал. – 2011. – № 4. – С. 26-29.

11. Марченко Я.М. Множественная Миелома / Я.М. Марченко // Вестник Молодого Ученого. – 2016. – № 3 (14). – С. 25-30.

12. Мелкова К.Н. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе / К.Н. Мелкова, С.Н. Абдусаламов, Н.В. Горбунова // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – № 4 (1). – С. 333-343.

13. Менделеева Л.П., Множественная Миелома / Л.П. Менделеева, О.С. Покровская // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2009. – № 1 (2). – С. 96-98.

14. Менделеева Л.П. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, О.С. Покровская // Гематология и трансфузиология. – 2016. – №61(1, прил. 2). – С. 1-24.

15. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. – 2018. – 213с.

16. Поп В.П. Множественная миелома и родственные ей заболевания / В.П. Поп, О.А. Рукавицин и др // 3–е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТФР–Медиа. – 2016. – 224 с.

17. Рехтина И.Г. Множественная миелома: диагностика, принципы терапии / И.Г. Рехтина // Врач. – 2010. – № 4. – С. 13-16.

18. Римашевская Е.В. Множественная миелома с секрецией иммуноглобулина А: особенности течения, прогноза и ответа на терапию / Е.В. Римашевская, Н.Е. Андреева // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 4

(50). – С. 21-26.

19. Рукавицын О.А. Поздний экстрамедуллярный рецидив множественной миеломы с преимущественным поражением двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (клиническое наблюдение и мини–обзор) / О.А. Рукавицын, Е.В. Крюков, В.Н. Троян, С.А. Алексеев // Онкогематология. – 2019. – Т. 14. – №4. – С. 27-39.

20. Рыжко В.В. «Несекретирующая» множественная миелома (обзор литературы и собственные наблюдения) / В.В. Рыжко, А.А. Клодзинский, Е.Ю. Варламова // Клиническая онкогематология. – 2010. – № 3 (3). – С. 270-277.

21. Сахин В.Т. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации / В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова, Е.В. Крюков и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12. – № 3. – С. 344-349.

22. Троян В.Н., Рукавицын О.А., Крюков Е.В. Возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрической денситометрии в мониторинге динамики лечения множественной миеломы / В.Н. Троян, О.А. Рукавицын, Е.В. Крюков // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339. – № 11. – С. 58-59.

23. Чипига Л.А. Современные подходы к обеспечению качества диагностики в позитронно–эмиссионной томографии / Л.А. Чипига, А.В. Водоватов, Г.В. Катаева и др. // Медицинская физика. – 2019. – № 2. – С. 78-92.

24. Abildgaard N. Assessment of bone involvement in patients with multiple myeloma using bone densitometry / N. Abildgaard, K. Brixen, J.E. Kristensen // European Journal of Haematology. – 1996. – № 5 (57). – P. 370-376.

25. Agarwal A. Evolving role of FDG PET/CT in multiple myeloma imaging and management / A. Agarwal, A. Chirindel, A.S. Bhartesh // AJR American Journal of Roentgenology. – 2013. – № 200. – P. 884-890.

26. Augat P. Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with

fractures of the proximal femur / P. Augat, B. Fan, N.E. Lane // Bone. – 1998. – № 22. – P. 395-402.

27. Bailly C. PET Imaging for Initial Staging and Therapy Assessment in Multiple Myeloma Patients / C. Bailly, R. Leforestier, B. Jamet et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – № 2 (18). doi:10.3390/ijms18020445

28. Bailly C. Interim PET Analysis in First-Line Therapy of Multiple Myeloma: Prognostic Value of ΔSUVmax in the FDG-Avid Patients of the IMAJEM Study / C. Bailly, T. Carlier, B. Jamet // Multicenter Study Clin Cancer Res. – 2018. – №24(21). – P. 5219-5224.

29. Bartel T.B. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma / T.B.Bartel, J.Haessler, T.L.Y.Brown, et al. // Blood. – 2009. – № 10 (114). – P. 2068-2076.

30. Barwick T. Imaging in myeloma with focus on advanced imaging techniques / T. Barwick, L. Bretsztajn, K. Wallitt et al. // The British Journal of Radiology. – 2019. – № 1095 (92). – P. 201-208.

31. Baur-Melynk, A. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma / A. Baur-Melnyk // European Journal of Radiology. – 2005. – № 55. – P. 56-63.

32. Baur-Melnyk A. Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma / A. Baur-Melnyk, S. Buhmann, C. Becker et al. // AJR American Journal of Roentgenology. – 2008. –№ 190. –P. 1097-1104.

33. Beksac M. Impact of PET-CT Response on Survival Parameters Following Autologous Stem Cell Transplantation Among Patients with Multiple Myeloma / M. Beksac, M. Gunduz, M. Ozen et al. // Comparison of Two Cut-Off Values. – 2014. – № 124. – P. 3983

34. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma / N. Becker // Rec Res Cancer Res. – 2011. – № 183. – P. 25-35. doi: 10.1007/978-3-540-85772-3_2.

35. Benitez C.L. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women / C.L. Benitez, D.L. Schneider, E. Barrett-Connor, D.J. Sartoris// Myeloma

Osteoporos. Int. – 2000. – №11 (3). –P. 203-210.

36. Bhutani M. Bone marrow abnormalities and early bone lesions in multiple myeloma and its precursor disease: a prospective study using functional and morphologic imaging / M. Bhutani, B. Turkbey, E. Tan et al. // Leukemia & Lymphoma. – 2016. – № 5 (57). – P. 1114-1121.

37. Bier G. Vertebral lesion distribution in multiple myeloma-assessed by reduced-dose whole-body MDCT / G.Bier // Skeletal Radiology. – 2016. – № 1 (45). – P. 127-133.

38. Bird J.M. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and UK Myeloma Forum (2011) Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma /J.M. Bird, R.G. Owen, S. D'Sa, J. Behrens // British Journal of Haematology. – 2011. –№ 154(1). – P. 32-75.

39. Brandelik S.C. Focal lesions in whole-body MRI in multiple myeloma : Quantification of tumor mass and correlation with disease-related parameters and prognosis / S.C. Brandelik // Der Radiologe. – 2018. – № 1 (58). – P. 72-78.

40. Bray T.J.P. Diagnostic utility of whole body Dixon MRI in multiple myeloma: A multi-reader study / T.J.P. Bray, S. Singh, A. Latifoltojar et al. // PloS One. – 2017. – № 7 (12). – P. 180-185.

41. Breyer, R.J. Comparison of imaging with FDG PET/CT with other imaging modalities in myeloma / R.J. Breyer // Skeletal Radiology. – 2006. – № 35. – P. 632-640.

42. Brigle K. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma / K. Brigle, B. Rogers// Seminars in Oncology Nursing. – 2017. – № 3 (33). – P. 225-236.

43. Caers J. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when / J. Caers, L. Garderet, K. M. Kortüm et al // Haematologica. – 2018. – 103. – P. 1772–1784.

44. Caldarella C. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating the response to treatment in patients with multiple myeloma / C. Caldarella, G. Treglia, M.A. Isgrò et al. // Int J Mol Imaging. – 2012. – № 201. – P.175-184.

45. Catamero D. Multiple Myeloma: Detecting Genetic Changes Through Bone Marrow Biopsy and the Influence on Care / D. Catamero // Clinical Journal of Oncology Nursing. – 2018. – № 3 (22). – P. 263-265.

46. Cavo M. Role of 18F–FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group / M. Cavo, E. Terpos, C. Nanni et al. // The Lancet. Oncology. – 2017. – № 4 (18). – P. 206-217.

47. Cengiz A. Correlation Between Baseline 18F-FDG PET/CT Findings and CD38- and CD138-Expressing Myeloma Cells in Bone Marrow and Clinical Parameters in Patients with Multiple Myeloma / A. Cengiz, H.Ü. Arda, A. Bolaman et al. // Turkish Journal of Hematology. – 2018. – № 3 (35). – P. 175-180.

48. Chantry A. Guidelines for the use of imaging in the management of patients with myeloma / A. Chantry, M. Kazmi, S. Barrington, V. Goh, N. Mulholland, M. Streetly, M. Lai // British Journal of Haematology. – 2017. – № 178. – P. 380–393.

49. Collins C. Multiple myeloma / J.E. Husband, R.H. Resnik // in Imaging in Oncology. – 1998. – № 2. – Open Access Library, n.d. URL http://www.oalib.com/references/13290333 (accessed 5.14.20).

50. Dammacco F. 18F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders / F. Dammacco, G. Rubini, C. Ferrari et al. // Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – № 1 (15). – P. 1-18.

51. Dankerl A. Multiple myeloma: molecular imaging with 11C-methionine PET/ CT – initial experience / A. Dankerl, P. Liebisch, G. Glatting et al. // Radiology. – 2007. – № 242. – P. 498-508.

52. Deng S. The Role of 18F-FDG PET/CT in Multiple Myeloma Staging according to IMPeTUs: Comparison of the Durie-Salmon Plus and Other Staging Systems / S. Deng, B. Zhang, Y. Zhou et al. // Contrast Media & Molecular Imaging. – 2018. – P. 419--428.

53. Dimopoulos, M.A. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma /M.A. Dimopoulos, L.A. Moulopoulos, A. Maniatis, R. Alexanian // Blood. – 2000. – № 96. – P. 2037-2044.

54. Dimopoulos M.A. & IMWG International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma / M.A. Dimopoulos, E. Terpos, R.L. Comenzo et al. // Leukemia. –2009. – №23. – P. 1545-1555.

55. Dimopoulos M.A. & International Myeloma Workshop Consensus Panel 3 Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3 / M.A. Dimopoulos, R. Kyle, J.P. Fermand et al. // Blood. – 2011. – №117. – P. 4701-4705.

56. Dimopoulos M.A. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement /M.A. Dimopoulos, J. Hillengass, S. Usmani et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2015. – №33. – P. 657-664.

57. Durie B.G. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival / B.G. Durie, S.E. Salmon // Cancer. – 1975. – №36. – P. 842-854.

58. Durie B.G. Whole-body (18)-FDG PET identifies high-risk myeloma / B.G. Durie, A.D. Waxman, A. D'Agnolo, C.M. Williams // Journal of Nuclear Medicine. – 2002. – №43. – P. 1457-1463.

59. Dutoit J. C. Whole-body MRI, dynamic contrast-enhanced MRI, and diffusion-weighted imaging for the staging of multiple myeloma / J. C. Dutoit, K. L. Verstraete. // Skeletal Radiology. – 2017. – № 6 (46). – P. 733–750.

60. Fonti R. 18F-FDG PET/CT, 99mTcMIBI and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma / R. Fonti, B. Salvatore, M. Quarantelli et al. // Journal of Nuclear Medicine. – 2008. – № 49. – P. 195-200.

61. Fonti R. Visual and volumetric parameters by 18F-FDG-PET/CT: a head to head comparison for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma / R. Fonti, S. Pellegrino, L. Catalano et al. // Ann Hematol. – 2020. – № 99. – P. 127-135.

62. Furukawa Y. Molecular pathogenesis of multiple myeloma / Y. Furukawa, J. Kikuchi // Int J Clin Oncol. – 2015. – №20(3). – P. 413-422.

63. Gariani J. Comparison of whole body magnetic resonance imaging

(WBMRI) to whole body computed tomography (WBCT) or 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT (18F-FDG PET/CT) in patients with myeloma: Systematic review of diagnostic performance / J. Gariani, O. Westerland, S. Natas et al. // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2018. – № (124). – P. 66-72.

64. Hanamura I. Multiple myeloma: update on pathophysiology and management / I. Hanamura, S. Iida // The Japanese Journal of Clinical Hematology. – 2018. – № 5 (59). – P. 529–538.

65. Healy, J.C. Radiology of myeloma. In: Myeloma: Biology and Management / ed. by J.S. Malpas, D.E. Bergsagel, R.A. Kyle // Oxford Medical Publications, New York. – 1994. – P. 222.

66. Hillengass J. Prognostic significance of focal lesions in whole body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma / J. Hillengass, K. Fechtner, M.A. Weber et al.// Journal of Clinical Oncology. – 2010. – №28. – P. 1606-1610.

67. Hillengass J. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group /J. Hillengass, L.A. Moulopoulos, S. Delorme et al. // Blood Cancer Journal. – 2017. – № 8 (7). – P. 599.

68. Hillengass J. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders / J. Hillengass, S. Usmani, S.V. Rajkumar et al. // Lancet Oncol. – 2019. – №20. – P. 302–312.

69. Horger M. Whole-body low dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography / M. Horger, C.D. Claussen, U. Bross-Bach et al. // European Journal of Radiology. – 2005. – № 54. – P. 289-299.

70. Hur J. Efficacy of multidetector row computed tomography of the spine in patients with multiple myeloma: comparison with magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography / J. Hur, C.S. Yoon, Y.H. Ryu et al. // Journal of Computer Assisted Tomography. – 2007. – №31. – P. 342-347.

71. International Myeloma Working Group Criteria for the classification of

monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group // British Journal of Haematology. –2003. – № 121. – P. 749-757.

72. Joseph N.S. High-risk Multiple Myeloma: Definition and Management / N.S. Joseph, S. Gentili, J.L Kaufman, S. Lonial, A.K. Nooka. // Clin Lymphoma Myeloma Leuk — 2017. – № 17. – P. 80–87.

73. Joshua D.E. Biology and therapy of multiple myeloma / D.E Joshua., C. Bryant, C. Dix, J. Gibson, J. Ho // Med J Aust. – 2019. – № 210. – P. 375–380.

74. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignance / D. Kazandjian // Semin Oncol. – 2016. – №43(6). – P. 676-681. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.

75. Kehrer M. Multiple Myeloma - Current Status in Diagnostic Testing and Therapy / M. Kehrer, S. Koob, A. Strauss et al. // Zeitschrift Fur Orthopadie Und Unfallchirurgie. – 2017. – № 5 (155). – P. 575-586.

76. Kosmala A. Imaging of Multiple Myeloma / A. Kosmala, T. Bley, B. Petritsch // RoFo: Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Rontgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin. – 2019. – № 9 (191). – P. 805–816.

77. Koutoulidis V. Functional and molecular MRI of the bone marrow in multiple myeloma / V. Koutoulidis, N. Papanikolaou, L.A. Moulopoulos // The British Journal of Radiology. – 2018. – № 1088 (91). – P. 170-185.

78. Kröpil P. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma / P. Kröpil, R. Fenk, L.B. Fritz et al. // European Radiology. – 2008. – № 18. – P. 51-58.

79. Kyle R.A. Epidemiology of the plasma-cell disorders / R.A. Kyle, S.V. Rajkumar // Best Pract Res Clin Haematol. – 2007. – №20(4). – P. 637-664. doi: 10.1016/j.beha.2007.08.001.

80. Kumar S. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar, B. Paiva, K.C. Anderson et al. // Lancet Oncol. – 2016. – 17(8). – P. 328-346

81. Landgren O. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment

response and good clinical outcomes / O. Landgren, K. Iskander // J Intern Med. – 2017. – № 281. – P. 365–382.

82. Laroche M. Comparison of MRI and computed tomography in the various stages of plasma cell disorders: correlations with biological and histological findings. Myelome-Midi-Pyrenees Group/ M. Laroche, J Assoun // Clinical and Experimental Rheumatology. – 1996. – № 14. – P. 171–176.

83. Lasocki A. Multiple myeloma of the spine / A. Lasocki, F. Gaillard, S.J. Harrison // The Neuroradiology Journal. – 2017. – № 3 (30). – P. 259–268.

84. Libby E. Disease-specific survival for patients with multiple myeloma: significant improvements over time in all age groups / E. Libby, D. Garcia, D. Quintana et al. // Leukemia & Lymphoma. – 2014. – № 12 (55). – P. 2850–2857.

85. Liebross R.H. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy / R.H. Liebross, C.S. Ha, J.D. Cox et al. // International Journal of Radiation, Oncology, Biology, Physics. – 1998. – №41. – P. 1063-1067.

86. McDonald J.E. Assessment of Total Lesion Glycolysis by 18F FDG PET/CT Significantly Improves Prognostic Value of GEP and ISS in Myeloma / J.E. McDonald, M.M. Kessler, M.W. Gardner et al. // Clin Cancer Res. – 2017. – №23. – P.1981-1987.

87. Mahnken A.H. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography / A.H. Mahnken, J.E. Wildberger, G. Gehbauer et al. // AJR American Journal of Roentgenology. – 2002. – № 178. – P. 1429-1436.

88. Mariette X. Bone densitometry in patients with multiple myeloma / X. Mariette, P. Khalifa, P. Ravaud, J. Frija et al // The American Journal of Medicine. – 1992. – № 93. – P. 595–598

89. Mateos M.-V. Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient/ M.-V. Mateos, J.F. San Miguel // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2017. – P. 498–507.

90. Mesguich C.. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings / C. Mesguich, R. Fardanesh,

L. Tanenbaum et al. // European Journal of Radiology. – 2014. – № 83. – P.2203-2222.

91. Michels T. C. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment / T.C. Michels, K.E. Petersen // American Family Physician. – 2017. – № 6 (95). – P. 373-383.

92. Moreau P. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P. Moreau, J. San Miguel, P. Sonneveld et al. // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2017. – № 4 (28). – P. 52-61.

93. Morrison T. Laboratory assessment of multiple myeloma / T. Morrison, R. A. Booth, K. Hauff, P. Berardi, A. Visram // Adv Clin Chem. – 2019. – № 89. – P. 1–58.

94. Moulopoulos L.A. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone / L.A. Moulopoulos, M.A. Dimopoulos, D. Weber et al. // Journal of Clinical Oncology. – 1993. – № 11. – P. 1311-1315.

95. Moulopoulos L.A. Multiple myeloma: MR patterns of response to treatment / L.A. Moulopoulos, M.A. Dimopoulos, R. Alexanian // Radiology. – 1994. – № 193. – P. 441-446.

96. Moulopoulos L.A. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group / L.A. Moulopoulos, V. Koutoulidis, J. Hillengass et al. // Blood Cancer Journal. – 2018. – № 10 (8). – P. 1-9.

97. Muchtar E. Bone mineral density utilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Bone mineral density utilization in multiple myeloma / E. Muchtar, A. Dagan, E. Robenshtok, T. Shochat, N. Oniashvili et al. // Hematological Oncology.– 2017. – № 35. – P. 703–710.

98. Myeloma: diagnosis and management. NICE. – 2018. – P. 27.

99. Nakamoto, Y. Clinical contribution of PET/ CT in myeloma: from the perspective of a radiologist / Y. Nakamoto // Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. – 2014. – № 14. – P. 10-16.

100. Nanni C. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results / C. Nanni, E. Zamagni, M.

Farsad et al. // European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging.– 2006. – № 33. – P. 525-531.

101. Nanni C. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel / C. Nanni, E. Zamagni, A. Versari et al. // IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET USe). Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2015. – №43. – P. 414-21.

102. Orchard K. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma / K. Orchard, S. Barrington, J. Buscombe et al. // British Journal of Haematology. – 2002. – № 117. – P. 133-135.

103. Ormond Filho A.G. Whole-Body Imaging of Multiple Myeloma: Diagnostic Criteria / A.G. Ormond Filho, B.C. Carneiro, D. Pastore // RadioGraphics. – 2019. – № 4 (39). – P. 1077-1097.

104. Princewill K. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey / K. Princewill // Cancer Investigation. – 2013. –№31. – P. 206-211.

105. Pulte D. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century / D. Pulte, L. Jansen, F.A. Castro // British Journal of Haematology. – 2015. – № 2(171). – P. 189-196.

106. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S.V. Rajkumar // American Journal of Hematology. – 2013. – № 3(88). – P. 226-235.

107. Rajkumar S.V. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos, A. Palumbo // Lancet Oncology. – 2014. – № 15. – P. 538-554.

108. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S.V. Rajkumar // American Journal of Hematology. – 2016. – № 7(91). – P. 719-734.

109. Rajkumar S. V. Multiple myeloma: Every year a new standard? / S.V. Rajkumar // Hematol Oncol. – 2019. – № 37. – P. 62–65.

110. Regelink J.C. Comparison of modern and conventional imaging techniques

in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review / J.C. Regelink, M.C. Minnema, E. Terpos et al. // British Journal of Haematology. – 2013. – №162. – P. 50-61.

111. Röllig C. Multiple myeloma / C. Röllig, S. Knop, M. Bornhäuser // The Lancet. – 2015. – № 9983 (385). – P. 2197-2208.

112. Rubini G. Myeloma bone and extra-medullary disease: Role of PET/CT and other whole-body imaging techniques / G. Rubini, A. Niccoli-Asabella, C. Ferrari, V. Racanelli, N. Maggialetti, F. Dammacco // Crit Rev Oncol Hematol. – 2016. – № 101. – P. 169–183.

113. Ruzafa J.C.Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model myeloma / J.C. Ruzafa, E. Merinopoulou, R.F. Baggaley et al. // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2016. – №25(8). –P. 871-879. doi: 10.1002/pds.3927.

114. Sager S. The value of FDG PET/CT in the initial staging and bone marrow involvement of patients with multiple myeloma / S. Sager, N. Ergül, H. Ciftci // Skeletal Radiology. – 2011. – № 40. – P. 843-847.

115. Stecco, A. Current concepts in tumor imaging with whole-body MRI with diffusion imaging (WB-MRI-DWI) in multiple myeloma and lymphoma / A. Stecco, F. Buemi, A. Iannessi, A. Carriero, A. Gallamini // Leuk Lymphoma. – 2018. –№ 59. –P. 2546–2556.

116. Spira D. Can wholebody low-dose multidetector CT exclude the presence of myeloma bone disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance? / D. Spira, K. Weisel, H. Brodoefel // Academic Radiology. – 2012. – №19. – P. 89-94.

117. Terao T. Pre-treatment metabolic tumour volume and total lesion glycolysis are superior to conventional positron-emission tomography/computed tomography variables for outcome prediction in patients with newly diagnosed multiple myeloma in clinical practice / T. Terao, Y. Machida, T. Tsushima et al. // Br J Haematol. – 2020. – №31. – P. 127-139

118. Terpos E. Myeloma bone disease: pathophysiology and management

/ E. Terpos, M.A. Dimopoulos // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2005. – № 8 (16). – P. 1223-1231.

119. Terpos E. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications / E. Terpos, M. Kleber, M. Engelhardt et al. // Haematologica. – 2015. – № 100. –P. 1254-1260.

120. Thomas C. Dual-energy CT: virtual calcium subtraction for assessment of bone marrow involvement of the spine in multiple myeloma / C. Thomas, C. Schabe, B. Krauss et al. // AJR American Journal of Roentgenology. –2015. – № 204. – P. 324-331.

121. Usmani S.Z. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3 / S.Z. Usmani, A. Mitchell, S. Waheed et al. // Blood. – 2013. – № 10 (121). – P. 1819-1823.

122. Waal E. Nuclear medicine imaging of multiple myeloma, particularly in the relapsed setting / E. Waal, A.W. Glaudemans, C.P. Schröder, et al. // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2017. – № 2 (44). – P. 332-341.

123. Wainwright S.A. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis / S.A. Wainwright, L.M. Marshall, K.E. Ensrud et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – №90(5). – P. 2787-2793.

124. Walker R.C. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications / R.C. Walker, B. Barlogie, J. Haessler et al // Journal of Clinical Oncology. –2007. – № 25. – P. 1121-1128.

125. Walker R.C. Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias / R.C. Walker, T.L. Brown, L.B. Jones-Jackson et al. // Journal of Nuclear Medicine. – 2012. – №53. – P. 1091-1110.

126. Xiao R. Radiographic progression of vertebral fractures in patients with multiple myeloma / R. Xiao, J.A. Miller, K. Margetis et al. // The Spine Journal: Official Journal of the North American Spine Society. –2016. – № 7 (16). – P. 822-832.

127. Zamagni E. The role of imaging techniques in the management of multiple myeloma / E. Zamagni, M. Cavo // British Journal of Haematology. – 2012. – 159. – P. 499-513.

128. Zamagni E. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma / E. Zamagni, C. Nanni, K. Mancuso et al. // Clin Cancer Res. – 2015. – № 21. – P. 4384-4390.

129. Zamagni E. Multiple myeloma: disease response assessment /E. Zamagni, C. Terragna, M. Cavo// Expert Review of Hematology. – 2016. – № 9 (9). – P. 831-837.

130. Ziogas D. C. factors for multiple myeloma in the era of novel therapies / D.C. Ziogas, M. A. Dimopoulos. E. Kastritis // Expert Rev Hematol. – 2018. – № 11. – P. 863–879.