



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-33-41

УДК 616-006.441-073.756.8

EDN: FRKVBD



Марзие Азмун¹, Мохаммад Моейни Ноде¹, Марьям Эмадзаде^{1,5},
Камран Ариана¹, Хабиболла Дадгар^{1,2,3}, Амирреза Хоросанчи^{2,3,4},
Эмран Аскари^{1,6}, Эйса Назар^{7,8}

¹ — Мешхедский университет медицинских наук, Мешхед, Иран

² — Исследовательский онкологический центр Разави, Мешхед, Иран

³ — Международный университет имама Резы, Мешхед, Иран

⁴ — Больница Разави, Мешхед, Иран

⁵ — Больница Гаем, Мешхед, Иран

⁶ — Центр исследований ядерной медицины, Мешхед, Иран

⁷ — Ортопедический исследовательский центр, Сари, Иран

⁸ — Мазандаранский университет медицинских наук, Сари, Иран

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПЭТ-КТ С ФДГ В ВЫЯВЛЕНИИ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

Marzieh Azmoun¹, Mohammad Moeini Nodeh¹, Maryam Emadzadeh^{1,3},
Kamran Ariana¹, Habibollah Dadgar^{1,2,3}, Amirreza Khorosanchi^{2,3,4},
Emran Askari^{1,6}, Eisa Nazar^{7,8}

¹ — Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² — Razavi Cancer Research Center, Mashhad, Iran

³ — Imam Reza International University, Mashhad, Iran

⁴ — Razavi Hospital, Mashhad, Iran

⁵ — Ghaem Hospital, Mashhad, Iran

⁶ — Nuclear Medicine Research Center, Mashhad, Iran

⁷ — Orthopedic Research Center, Sari, Iran

⁸ — Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Exploring the Role of FDG PET CT Scan in Detecting High Grade Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Резюме

Введение. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным типом неходжкинской лимфомы. В настоящее время стандартным методом оценки пациентов на ранних стадиях диагностики рака в онкологических центрах г. Мешхед является компьютерная томография (КТ), гистопатологическое исследование образцов ткани, взятие образца костного мозга и цитологические исследования. Все эти исследования требуют времени и значительных финансовых затрат. Следует отметить, что на данный момент наиболее рекомендуемым подходом к определению стадии лимфомы является ПЭТ-КТ с ФДГ, который сочетает в себе использование меченой глюкозы и КТ-сканирования и является более точной альтернативой. Цель настоящего исследования заключается в изучении возможностей ПЭТ-КТ с ФДГ как инструмента диагностики высокозлокачественной лимфомы. **Методы.** В настоящем исследовании оценивали пациентов с различными типами ДВККЛ, которые прошли ПЭТ-КТ-сканирование с ФДГ для определения стадии заболевания в больнице Разави (г. Мешхед, Иран) в период с 2017 по 2021 годы. Собирали необходимую клиническую и параклиническую информацию, включая информацию о стадии заболевания, локализации опухоли на момент постановки диагноза, результатах иммуногистохимического исследования и ответе на лечение. Кроме того, оценивали результаты ПЭТ-сканирования с ФДГ, включая распространенность процесса и метаболическую активность опухоли до начала лечения, патологические характеристики опухоли, клиническое поведение и ответ на лечение: частоту ответа (ЧО), выживаемость без признаков заболевания (ВБЗ) и общую выживаемость (ОВ) пациентов. Степень агрессивности в настоящем исследовании классифицировали по морфологическим характеристикам и результатам иммуногистохимического окрашивания, прогностическим факторам, клинической картине и ответу на лечение. Для анализа данных использовали пакет программ SPSS, а уровень значимости составлял $p < 0,05$. **Результаты.** Результаты сравнения двух групп пациентов с гистологически подтвержденной высокозлокачественной опухолью ($n = 12$) и неуточненной опухолью ($n = 14$) показали, что максимальные значения стандартизированного уровня накопления (SUVmax) у пациентов с агрессивной лимфомой составили $27,5 \pm 15,6$ (медиана: 25,6), а у пациентов с неуточненной лимфомой — $15,4 \pm 9,8$ (медиана: 14,4) ($p = 0,01$). Общая выживаемость пациентов с агрессивной формой составила 10 месяцев, а пациентов с неагрессивной формой — 24 месяца ($p = 0,002$). Кроме того,

значение SUVmax, равное 21,1, имело чувствительность и специфичность 66 % и 72 % соответственно для дифференциации агрессивных и неагрессивных форм опухоли. **Заключение.** Результаты показали, что ПЭТ-КТ и ФДГ может в значительной степени способствовать дифференциации агрессивных и неагрессивных форм лимфомы, поскольку повышение метаболической активности (SUVmax) зачастую свидетельствует об агрессивном процессе.

Ключевые слова: ДВККЛ, высокозлокачественная В-крупноклеточная лимфома, ПЭТ-КТ-сканирование, агрессивная лимфома, исход

Благодарность

Исследователи хотели бы выразить благодарность проректору по исследовательской работе Университета медицинских наук г. Мешхед и отделу клинических исследований больницы Гаем за содействие в реализации проекта

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Информация о финансировании

Настоящее исследование «Изучение роли ПЭТ-КТ с ФДГ в выявлении высокозлокачественной диффузной В-крупноклеточной лимфомы» основано на докторской диссертации в Университете медицинских наук г. Мешхед и получило финансовую поддержку проректора по исследовательской и технологической работе Университета медицинских наук г. Мешхед. Однако университет не принимал участие в разработке, проведении или написании этой статьи.

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено региональным этическим комитетом Университета медицинских наук г. Мешхед, код IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.523. Поскольку в исследовании использовалась лишь медицинская документация пациентов, а фактические вмешательства не выполнялись, этический комитет отменил требование по получению письменного информированного согласия.

Статья получена 28.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 07.08.2024 г.

Принята к публикации 23.12.2024 г.

Для цитирования: Марзие Азmun, Мохаммад Моейни Ноде, Марьям Эмададе и др. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПЭТ-КТ С ФДГ В ВЫЯВЛЕНИИ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(1): 33-41. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-33-41. EDN: FRKVBD

Abstract

Introduction. Diffuse B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non-Hodgkin's lymphoma. Currently, the standard method for evaluating patients at the initial stages of cancer diagnosis in Mashhad oncology centers involves computed tomography scans (CT scans), histopathological evaluation of tissue, bone marrow sampling, and cytogenetic studies, all of which are time-consuming and costly. It is worth mentioning that at present, the most recommended approach for determining lymphoma staging is the FDG-PET/CT scan, which combines labeled glucose with CT scan and offers a more accurate alternative. The objective of this study is to explore the potential of FDG-PET/CT scan as a tool for detecting high-grade lymphoma. **Methods.** In this study, patients with different types of DLBCL who underwent FDG-PET Scan for staging at Razavi Hospital, Mashhad, Iran between 2017 and 2021 were examined. The necessary clinical and paraclinical information, including the stage of the disease, the involved site at the time of diagnosis, the result of immunohistochemical examination, and the response to treatment were collected. FDG-PET Scan information including the extent of involvement and metabolic activity of the tumor before the start of treatment, pathological characteristics of the tumor, clinical behavior, and response to treatment in the form of response rate (RR), disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of the patients. Was also investigated. Aggressive histology in the present study was classified based on morphological characteristics and immunohistochemical staining, prognostic indicators, clinical behavior and response to treatment. Data were analyzed using SPSS software at a significance level of $p < 0.05$. **Results.** Comparing the two groups of patients with high grade histology ($n=12$) and NOS ($n=14$), the results showed that SUV max values in patients with aggressive lymphoma were 27.5 ± 15.6 (median 25.6) and in patients with NOS lymphoma was 15.4 ± 9.8 (median 14.4) ($p=0.01$). The overall survival of patients in the aggressive group was 10 months and in the non-aggressive group was 24 months ($p=0.002$). Also, the cut — off — point of 21.1 for SUV max has a sensitivity of 66 % and a specificity of 72 % in differentiating aggressive from non-aggressive types. **Conclusion.** The results revealed that FDG PET CT Scan can provide valuable insights into differentiating lymphomas with a more aggressive type from their usual types, as those with heightened metabolic activity (SUVmax) are often indicative of aggressive behaviors.

Key words: DLBCL, High-Grade B-Cell Lymphoma, PETCT SCAN, Aggressive Lymphoma, outcome

Acknowledgement

The researchers would like to thank the vice chancellor for research of Mashhad University of Medical Sciences and the Clinical Research Development Unit of Ghaem Hospital for facilitating the project

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The present study entitled "Exploring the Role of FDG PET CT Scan in Detecting High Grade Diffuse Large B-Cell Lymphoma" was derived from a doctoral thesis at Mashhad University of Medical Sciences and received financial support from the Research and Technology Vice-Chancellor at Mashhad University of Medical Sciences. However, the university was not involved in the design, execution, or writing process of the article.

Conformity with the principles of ethics

This research has been approved by the Regional Organizational Ethics Committee of Mashhad University of Medical Sciences with code IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.523. Given that only the health data of the patients was utilized in this study and no interventions were administered, the ethics committee exempted the need for written informed consent.

Article received on 28.06.2024

Reviewer approved 07.08.2024

Accepted for publication on 23.12.2024

For citation: Marzieh Azmoun, Mohammad Moeini Nodeh, Maryam Emadzadeh et al. Exploring the Role of FDG PET CT Scan in Detecting High Grade Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(1): 33-41. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-1-33-41. EDN: FRKVBD

Что нового?

Ввиду явного превосходства позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и ее высокой чувствительности в диагностике лимфатических и внелимфатических поражений, она играет важную роль в определении стадии ДВККЛ. Гистопатологическая оценка пораженной ткани и костного мозга, а также цитогенетическая оценка являются традиционными подходами к обследованию пациентов на ранних стадиях диагностики. Постановка диагноза и определение стадии заболевания требуют значительного времени и финансовых ресурсов. Кроме того, агрессивный характер этих методик и ситуация в Иране могут привести к ограничениям в их применении. Следовательно, настоящее исследование проводилось для оценки возможной роли ПЭТ-КТ и ФДГ в определении типа диффузной В-крупноклеточной лимфомы высокой степени злокачественности и ее дифференциации от менее агрессивных типов. Не следует забывать, что надежность визуальной и количественной оценки может снижаться, если отсутствуют унифицированные протоколы ПЭТ-сканирования и визуализации. Несмотря на отсутствие надлежащей стандартизации, количественное ПЭТ-сканирование с ФДГ может в значительной степени улучшить прогнозирование исхода лимфомы. За последние годы ПЭТ с ФДГ позволила улучшить диагностику и лечение пациентов с лимфомой.

Что важно?

В исследовании предлагается использовать ПЭТ-КТ с ФДГ наряду с морфологическим исследованием и патологическим иммунофенотипированием в рамках стандартного процесса определения стадии заболевания и пациентов, которым может быть целесообразно проводить цитогенетическое тестирование. Это приобретает особую значимость в Иране, где доступ к подобному тестированию ограничен.

SUV — Standardized Uptake Values, IPI — International Prognostic Index, NCSS — Number Cruncher Statistical Systems, ROC — Receiver operating characteristic, AUC — Area Under the Curve, ESMO — Европейское общество медицинской онкологии, R-CHOP — ритуксимаб, ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЦНС — центральная нервная система, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФДГ — фтордезоксиглюкоза

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее распространенным гистологическим подтипом неходжкинских лимфом, на ее долю приходится 30–40 % всех новых случаев [1]. Стандартное начальное лечение пациентов с ДВККЛ заключается в шести циклах химиотерапии с применением циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизона наряду с моноклональным антителом ритуксимабом (R-CHOP) [2]. Тем не менее в отличие от начальных стадий заболевания, когда лечение может ограничиваться меньшим количеством сеансов химиоиммунотерапии с радиотерапией или без нее, согласно Международному прогностическому индексу (International Prognostic Index, IPI), высокозлокачественная распространенная ДВККЛ может требовать интенсивного лечения, включая профилактическое лечение центральной нервной системы (ЦНС) [3, 4]. Несмотря на значительные достижения в лечении этого типа злокачественных новообразований, показатели полного излечения все еще ниже, чем при лимфоме Ходжкина, и примерно у одной трети пациентов после терапии первой линии наблюдается рецидив [5]. Ввиду явного превосходства позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и ее высокой чувствительности в диагностике лимфатических и внелимфатических поражений, она играет важную роль в определении стадии ДВККЛ [6]. Кроме того, в рамках нескольких международных клинических исследований оценивали роль ПЭТ-КТ с ФДГ на ранних стадиях лечения с целью дифференциации пациентов, которым требовалось интенсифицировать лечение, и пациентов с хорошим ответом на лечение, т. е. кандидатов на деэскалационную терапию [7-11]. Гистопатологическая оценка пораженной ткани и костного мозга, а также цитогенетическая оценка являются традиционными подходами к обследованию пациентов на ранних стадиях диагностики.

Согласно упомянутым параметрам, для постановки диагноза и определения стадии заболевания требуется много времени и ресурсов. Кроме того, агрессивный характер этих методик и ситуация в Иране могут привести к ограничениям в их применении. Следовательно, настоящее исследование проводилось для оценки возможной роли ПЭТ-КТ и ФДГ в определении типа диффузной В-крупноклеточной лимфомы высокой степени злокачественности и ее дифференциации от менее агрессивных типов.

Материалы и методы

В этом поисковом исследовании ретроспективно анализировали документацию отделения ядерной медицины больницы Разави (г. Мешхед, Иран) за 2017–2021 годы. Исследование одобрено региональным этическим комитетом Университета медицинских наук г. Мешхед, код IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.523. Исходя из информации, полученной из отделений гематологии и онкологии больниц Каем и Имам Реза, а также из частных клиник, в исследование включали документацию пациентов в возрасте от 15 до 65 лет с диагнозом диффузной В-крупноклеточной лимфомы, подтвержденным морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями. Всем пациентам планировалось выполнить ПЭТ-КТ с ФДГ до начала лечения.

В ретроспективном исследовании выбирают образец, и исследователь проводит его ретроспективный анализ. Кроме того, в ретроспективном анализе данные уже имеются в наличии, и их можно анализировать, поэтому требуется меньшая исследовательская команда и меньше ресурсов. Тем не менее исследование имело свои ограничения, в дальнейших исследованиях рекомендуется использовать проспективные подходы.

Настоящее исследование проводилось для отслеживания показателей выживаемости пациентов с диффуз-

ной В-крупноклеточной лимфомой. В период наблюдения протоколом предусматривалось рассмотрение информации о заболевании из медицинской документации, полученной из клиник и больниц, вместе с данными от лечащего врача за период от 4 месяцев до 3 лет. Связь с пациентами осуществлялась исключительно для уточнения того, жив ли пациент или умер.

Пациентов исключали из исследования, если имелась неполная информация, если у пациента отмечалась сердечная недостаточность, низкие показатели жизнедеятельности (ECOG PS ≥ 2), другие гематологические или солидные опухоли органов в анамнезе. Показатель ответа определяли по наличию полного ответа, частичного ответа, стабильного заболевания или прогрессирующего заболевания.

Полный ответ означает, что лечение полностью устранило заболевание, и в первичных локализациях отсутствуют признаки болезни. Частичный ответ означает, что поражение сократилось на 20 % по сравнению с первоначальным размером при использовании того же метода визуализации. Прогрессирующее заболевание — это появление новых участков поражения или увеличение размера существующих поражений минимум на 20 %. Стабильное заболевание — это любое другое состояние. Если по окончании лечения пациент с лимфомой не достигнет полного ответа, это считается неэффективностью лечения и резистентностью заболевания, и назначается следующая линия терапии. Результаты ПЭТ, включая SUV, используются для оценки патологических характеристик опухоли и ответа на лечение (первичный ответ, ВБЗ и ОВ).

Пациенты, у которых на ранних стадиях обнаруживается резистентность к химиотерапии, сталкиваются с рецидивами в течение шести месяцев, либо их заболевание прогрессирует и распространяется на внелимфатические локализации, такие как центральная нервная система, печень или костный мозг, и в таком случае диагностируется высокозлокачественная В-клеточная лимфома. Сюда относятся пациенты с четвертой стадией заболевания на начальном этапе, которые имели высокий индекс пролиферации (Ki67) или экспрессировали гены *MYC*, *BCL2* или *BCL6* (т.е. двойные/тройные экспрессоры). Показатели SUV таких пациентов сравнивали с показателями пациентов с другими неагрессивными типами ДВККЛ. Как правило, к высокозлокачественным В-клеточным лимфомам относятся лимфома с двумя транслокациями, лимфома с двойной экспрессией, лимфома Беркитта и лимфома, схожая с лимфомой Беркитта.

Во всех этих случаях отмечались схожие характеристики, такие как высокая скорость митоза (индекс пролиферации клеток Ki67 выше 80–90 %), поздняя стадия при постановке диагноза, начальное вовлечение центральной нервной системы, быстрое прогрессирование, многочисленные клинические симптомы, слабый ответ на лечение, быстрый рецидив и высокие показатели смертности. В нашем исследовании эти признаки отличают ДВККЛ неуточненного типа от высокозлокачественной В-клеточной лимфомы.

Последние данные свидетельствуют о том, что лимфома с двумя транслокациями и лимфома с двойной

экспрессией, наряду с ранее упоминавшимися патологическими и генетическими характеристиками, обладают общими клиническими характеристиками, включая резистентность к стандартному лечению, ранний рецидив, высокие показатели смертности, стадию 4 при постановке диагноза, высокий риск поражения центральной нервной системы и высокий индекс пролиферации [12].

В этом исследовании клинические критерии и морфологические характеристики микроскопического исследования и иммуногистохимического окрашивания использовались в патологической оценке в качестве критериев скрининга высокозлокачественной лимфомы. Из-за высокой стоимости исследований перестройки генов, которые в текущей экономической обстановке не являются стандартной практикой даже у госпитализированных пациентов, они не включены в это исследование.

Аналогичную выборку оценивали на основании исследования Ngeow с соавт. [13], где значения SUV_{max} по результатам ПЭТ-сканирования использовали для различения классической неходжкинской лимфомы и агрессивной В-клеточной лимфомы. В этом исследовании площадь под кривой (AUC) составила 0,81. При значении альфа, равном 0,05, и значении бета, равном 0,2, а также при использовании программного обеспечения NCSS (PASS11), по расчетам, минимальный размер выборки составил 12 человек в каждой группе (агрессивный и нормальный тип).

Поскольку это исследование является поисковым, в него включили лишь ограниченное число участников. Следует упомянуть, что настоящее исследование является первым этапом масштабного протокола исследования, и зачастую исследования меньшего размера помогают спланировать и модифицировать основное исследование. Точнее в масштабных клинических исследованиях поисковое и небольшое исследование проводится до основного исследования для анализа его валидности. У исследователей есть огромное желание включить данные, полученные в поисковом исследовании, в основное исследование, поскольку это позволяет исследователям сократить необходимое число участников и продолжительность исследования. Однако это допустимо только для внутренних поисковых исследований. Наконец, это было основным ограничением исследования, которое обсуждалось ранее. Еще одно ограничение заключалось в том, что поскольку количество событий в этом исследовании не достигло значения, необходимого для проведения анализа регрессии Кокса, этот анализ нами не проводился [14].

Поскольку отделение ядерной медицины больницы Равази является единственным отделением в восточном регионе Ирана, где выполняют ПЭТ-КТ с ФДГ, это позволило нам получить достаточный размер выборки. Всех пациентов обследовали в течение отведенного времени.

После проведения оценки нормальности распределения по методу Холмогорова–Смирнова применяли t-критерий Стьюдента (или Манна–Уитни) для сравнения непрерывных данных и хи-квадрат (или точный критерий Фишера) для анализа качественных данных. Кроме того, выживаемость пациентов анализировали при помощи логрангового критерия и метода Каплана–Майера.

При помощи ROC-кривой определяли пороговое значение SUV_{max} (по результатам ПЭТ-сканирования) после разделения пациентов на две группы на основании данных патологии — агрессивная и нормальная лимфома. Пакет программ SPSS использовали для статистического анализа, при этом уровень значимости составил $p < 0,05$ для всех анализов. Было определено, что для проведения анализа регрессии Кокса требуется не менее 10 событий на каждую переменную. Поскольку в этом исследовании количество событий (смертей) не достигло желаемого уровня (10 событий), анализ регрессии Кокса не проводили.

Интерпретация результатов ROC-кривой [15]:
Значение AUC составляет 0,5: используемый подход не позволяет различить обе группы (т.е. способность диагностировать пациентов, имеющих и не имеющих заболевание или состояние, по результатам теста).
Значение AUC от 0,7 до 0,8: используемый подход обладает приемлемой валидностью в различении двух состояний.
Значение AUC от 0,8 до 0,9: используемый подход демонстрирует отличную валидность в различении двух состояний.
Значение AUC выше 0,9: используемый подход демонстрирует превосходную валидность в различении двух состояний.

Результаты

Из 59 обследованных пациентов 26 пациентов соответствовали критериям участия в исследовании. Средний возраст участников составил $55,6 \pm 13,6$ лет, самому молодому участнику было 26 лет, а самому старшему — 75 лет. Большая часть участников были мужчинами — 19 человек (73,1%). Кроме того, у 34,6% (9 человек) имелись сопутствующие заболевания. Распределение пациентов по стадии заболевания выглядит следующим образом: 3-я стадия (10 участников, 38,5%), 2-я стадия (7 участников, 26,9%), 4-я стадия (5 участников, 19,2%) и 1-я стадия (4 участника, 15,4%). Согласно Международному прогностическому индексу, большая часть участников попала в подгруппы низкого/среднего риска (10 участников, 38,5%), высокого/среднего риска (7 участников, 26,9%) и группу 4-й стадии (5 участников, 19,2%). Неагрессивное течение отмечено у 14 пациентов (53,8%), в то время как у 12 пациентов (46,2%) наблюдалось агрессивное течение. Рецидив наблюдался у 1 пациента (3,8%), 7 пациентов (26,9%) скончались. Следует отметить, что все случаи смерти и рецидивов отмечены в группе с агрессивным течением заболевания (таблица 1).

На рис. 1 значение SUV_{max} при AUC = 0,79 (95% ДИ 0,61–0,96) показало приемлемую валидность в различении пациентов с агрессивным течением и неутонченным подтипом ($p=0,012$). Кроме того, значение 21,1 для SUV_{max} обеспечило чувствительность 66% и специфичность 72% в различении агрессивных и неагрессивных типов.

Результаты сравнения пациентов с агрессивным и неутонченным течением показали, что средний возраст пациентов составил соответственно $60,3 \pm 11,1$ лет

(медиана: 60,5 лет) и $51,6 \pm 14,6$ лет (медиана: 54 года). Наблюдаемое различие не является значимым ($p = 0,1$).

Значения SUV_{max} у пациентов с агрессивным течением составили $27,5 \pm 15,6$ (среднее значение: 25,6), а у пациентов с неутонченным течением — $15,4 \pm 9,8$ (среднее значение: 14,4). Наблюдаемое различие является статистически значимым ($p = 0,01$). (Рисунок 2).

На рис. 3 видно, что медиана общей выживаемости пациентов в группе агрессивного течения составила 10 месяцев, что существенно меньше, чем в группе с неутонченным течением (24 месяца, $p = 0,002$, логранговый критерий). К сожалению, по причине наличия только одного случая рецидива не представляется возможным проанализировать выживаемость без признаков заболевания.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Переменная		Частота	Процент
Пол	Мужчины	19	73,1
	Женщины	7	26,9
Сопутствующие заболевания**	Да	17	65,4
	Нет	9	34,6
Стадия заболевания	1	4	15,4
	2	7	26,9
	3	10	38,5
	4	5	19,2
Международный прогностический индекс	Низкий риск	3	11,5
	Низкий/средний риск	10	38,5
	Высокий/средний риск	7	26,9
	Высокий риск	6	23,1
Течение заболевания	Агрессивное	12	46,2
	Неагрессивное	14	53,8

Примечание. ** В настоящем исследовании агрессивные формы включают лимфому Беркитта, неклассифицируемую лимфому, схожую с лимфомой Беркитта, с высокой скоростью митоза (индекс пролиферации клеток Ki67 выше 80–90%), на поздней стадии при постановке диагноза, поражением ЦНС с самого начала, быстрым прогрессированием, многочисленными клиническими симптомами, плохим ответом на лечение и быстрым рецидивом

Table 1. Demographic characteristics of patients

Variable		Frequency	Percentage
Sex	Male	19	73.1
	Female	7	26.9
History of comorbidity**	Yes	17	65.4
	No	9	34.6
Disease Stage	1	4	15.4
	2	7	26.9
	3	10	38.5
	4	5	19.2
International Prognostic Index	Low risk	3	11.5
	Low-intermediate risk	10	38.5
	High-intermediate risk	7	26.9
Behavior group	High risk	6	23.1
	Aggressive	12	46.2
	Non-aggressive	14	53.8

Note. **The current study identified aggressive histology as the diagnosis of Burkitt's lymphoma, unclassifiable Burkitt-like lymphoma with a high mitosis rate (Ki67 cell proliferation index above 80-90%), advanced stage at diagnosis, CNS involvement from the start, rapid progression, numerous clinical symptoms, poor treatment response, and quick relapse.

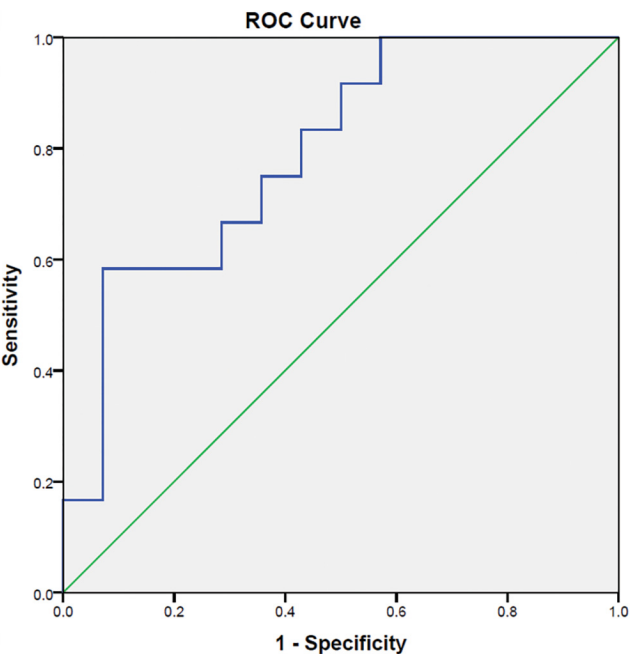


Рисунок 1. ROC-кривая значения SUV_{max} для различия агрессивной и неуточненной формы ДВККЛ

Figure 1. ROC curve of SUV_{max} value in differentiating aggressive from NOS subtype in DLBCL patients

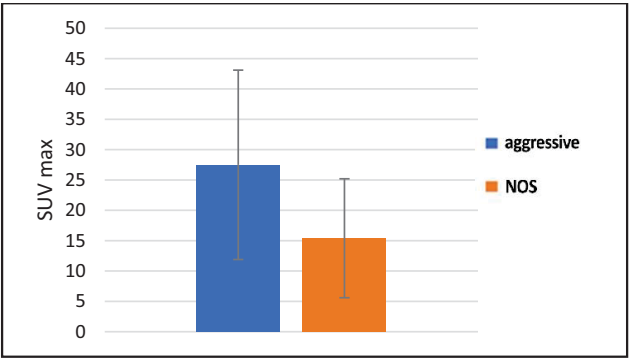


Рисунок 2. Сравнение значений SUV_{max} у пациентов с агрессивной и неуточненной формой ДВККЛ

Figure 2. Comparison of SUV_{max} in DLBCL patients with aggressive and NOS subtype

В настоящем исследовании обнаружено существенное различие в показателях смертности в группах с агрессивным и неуточненным течением. В первом случае показатели смертности составили 58,3%, а во втором — 0% ($p = 0,001$) (таблица 2).

Общую выживаемость сравнивали, сгруппировав пациентов на основании значений SUV_{max} (менее 21 и более 21,1). Анализ не показал существенных различий в выживаемости между двумя группами (24 месяца и 15 месяцев; логранговый критерий ($p=0,6$)). Небольшой размер выборки в настоящем исследовании мог помешать выявлению больших различий, несмотря на заметную разницу в показателях выживаемости между двумя группами.

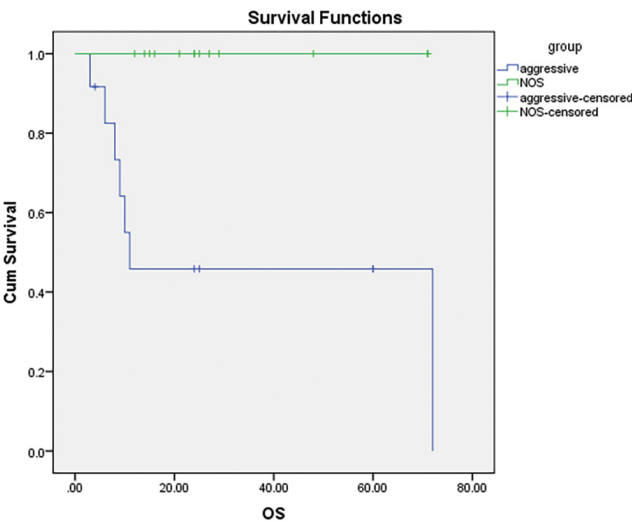


Рисунок 3. Сравнение общей выживаемости пациентов с агрессивной и неуточненной формой ДВККЛ

Figure 3. Comparison of overall survival of DLBCL patients with aggressive and NOS subtype

Таблица 2. Сравнение показателей смертности среди пациентов с ДВККЛ: агрессивное и неуточненное течение

		Агрессивная форма	Неуточненная форма	Значение p
Количество смертей		7 (58,3)	0	0,001*
Рецидивы		1 (8,3)	0	0,4*
Стадия заболевания	1	2 (16,7)	2 (14,3)	0,4**
	2	2 (16,7)	5 (35,7)	
	3	5 (41,7)	5 (35,7)	
	4	3 (25)	3 (14,3)	
Международный прогностический индекс	Низкий риск	0	3 (21,4)	0,3**
	Низкий/средний риск	5 (41,7)	5 (35,7)	
	Высокий/средний риск	4 (33,3)	3 (21,4)	
	Высокий риск	3 (25)	3 (21,4)	

Примечание. * Точный критерий Фишера
** Критерий Манна-Уитни

Table 2. Comparison of Mortality Rates in DLBCL patients based on Aggressive and NOS Histology

		Aggressive	NOS	p-value
Dead		7(58.3)	0	0.001*
Relapsed		1(8.3)	0	0.4*
Disease Stage	1	2(16.7)	2(14.3)	0.4**
	2	2(16.7)	5(35.7)	
	3	5(41.7)	5(35.7)	
	4	3(25)	3(14.3)	
International Prognostic Index	Low risk	0	3(21.4)	0.3**
	Low-intermediate risk	5(41.7)	5(35.7)	
	High-intermediate risk	4(33.3)	3(21.4)	
	High risk	3(25)	3(21.4)	

Note. *Fisher's exact test
** Mann-Whitney

Обсуждение

Недавние цитогенетические исследования показали, что диффузная В-крупноклеточная лимфома не является единообразным заболеванием и включает несколько подгрупп [16, 17]. Агрессивный характер в некоторых подгруппах может приводить к внелимфатическому поражению. Основным принцип упомянутых цитогенетических исследований заключается в оценке перестройки генов *MYC*, *BLC6* и *BLC6*. В результате, 90 % В-клеточных лимфом относится к подтипу с негерминативным центром (NGC) или активированными В-клетками (ABC), которые связаны с ухудшением прогноза и редко с двойной транслокацией, а остальные 10 % классифицируются как GCB, которые связаны с лучшим исходом и включают случаи двойного экспрессора (DE) и двойной транслокации (DH). Несмотря на ненадежность результатов ИГХ в классификации пациентов, доступ к цитогенетической оценке в г. Мешхед ограничен из-за высокой стоимости, что приводит к тому, что большей части пациентов назначают стандартное лечение без учета подгрупп. Тем не менее согласно руководству Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и в целях экономии ресурсов, пациенты с В-клеточной лимфомой сначала проходят ИГХ, затем результаты подтверждаются FISH и NGS. С расширением использования ПЭТ-КТ-сканирования у пациентов с лимфомой в настоящем исследовании рассматривается эффективность метода в выявлении различных форм диффузной В-крупноклеточной лимфомы (агрессивное и нормальное течение). Также являясь методом функциональной визуализации, ПЭТ может показывать активность клеток опухоли.

Проведенное исследование продемонстрировало, что проведение ПЭТ-КТ с ФДГ может быть полезным в оценке степени агрессивности ДВККЛ. Так, высокоагрессивные лимфомы характеризуются большей метаболической активностью и значением SUV_{max} , пороговое значение которого составляет 21,1 МБк/г, что может позволить прогнозировать агрессивное течение заболевания. Исследование Kuker с соавт. (2023) [18] и Zhou с соавт. (2016) [19] подтверждает прогностическое значение ПЭТ-КТ и ФДГ, особенно в прогнозировании общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания у пациентов с ДВККЛ. Такие выводы подчеркивают значение метаболической активности и значения SUV_{max} как прогностических факторов у пациентов с лимфомой.

Zhao с соавт. (2021) изучили 87 пациентов с ДВККЛ, которые прошли ПЭТ-КТ с ФДГ перед лечением. Полученные результаты показывают, что увеличение метаболической активности связано с ухудшением исходов у пациентов на режиме R-CHOP, а метаболический объем опухоли является независимым прогностическим фактором в этой группе пациентов [20].

Такие выводы подтверждаются другими исследованиями, включая исследования Esfahani с соавт. (2013) [21], Xie с соавт. (2016) [22] и Shagera с соавт. (2019) [23], в различных популяциях пациентов с лимфомой, где сообщается о схожей зависимости между метаболической активностью и выживаемостью пациентов. По-видимому, более высокая метаболическая активность и объем у пациентов

связаны с ухудшением результатов по сравнению с более низкими показателями. Результаты метаанализа 13 исследований с участием пациентов с ДВККЛ [24] и крупного клинического исследования фазы III (регистрационный код: NCT01287741) в реестре клинических исследований США [25] подтверждают такой вывод.

Сравнение пациентов с агрессивным и неутонченным течением в этом исследовании показало, что гистологический тип не имел существенной корреляции со стадией болезни на момент постановки диагноза и IPI. Тем не менее пациенты с агрессивным течением имели меньшую среднюю выживаемость и более высокие показатели смертности, что согласуется с результатами других исследований.

В нескольких исследованиях рассматривалось влияние агрессивного течения (ДВККЛ с двумя и тремя транслокациями) на прогноз и эффективность лечения пациентов с ДВККЛ. Baggans с соавт. (2010) обследовали 303 пациента с впервые диагностированной ДВККЛ, большая часть которых проходила терапию R-CHOP. Результаты показали, что диагноз ДВККЛ с двумя или тремя транслокациями ассоциируется с большей вероятностью GCB и более низкими показателями выживаемости по сравнению со случаями без транслокаций, но с более высоким баллом IPI [26]. В другом исследовании, проводившемся Агентством по изучению рака Британской Колумбии (BCCA), велось наблюдение за 135 пациентами с ДВККЛ, которые проходили лечение R-CHOP, и было обнаружено, что агрессивное течение приводит к ухудшению результатов [27].

Наше исследование подтверждает результаты проводившихся ранее исследований и предоставляет убедительные доказательства того, что ДВККЛ является разнородным заболеванием, которое требует тщательной гистопатологической оценки для постановки точного диагноза и лечения. Кроме того, настоящее исследование также свидетельствует о более низкой общей выживаемости пациентов с повышенной метаболической активностью, несмотря на отсутствие статистической значимости. Это исследование в числе первых рассматривает роль метаболической активности лимфомы в определении степени инвазивности злокачественного образования в Иране на значительного размера выборке. Однако исследование имеет ограничения, в частности ретроспективный характер. Другим ограничением являлось отсутствие возможности проведения полного цитогенетического исследования, особенно анализа FISH перестройки генов *MYC*, *BCL2* и *BCL6*.

Результаты могут быть менее обобщаемыми, если в категории менее агрессивного течения есть двойные экспрессоры, с учетом клинических критериев, использованных для классификации. Более того, поскольку зарегистрирован лишь один случай рецидива, анализ ВБЗ не проводился.

Исследуемая популяция была крайне гетерогенной, включала в себя пациентов как с двойной/тройной транслокацией ДВККЛ, так и с лимфомой Беркитта, что могло привести к тому, что были различные вариации исходов. Принимая во внимание тот факт, что диффузная В-крупноклеточная лимфома представляет собой

большую совокупность неходжкинских лимфом, в этом исследовании была предпринята попытка обеспечить, чтобы каждый пациент был отнесен к подгруппе диффузной В-крупноклеточной лимфомы с целью исключения негативного влияния неоднородности на интерпретацию результатов. Фактически неоднородность может свидетельствовать о различиях в отдельных образцах, между образцами и между результатами эксперимента в метаанализе.

Заболевание у таких пациентов диагностировано в более раннем возрасте, и они прошли более интенсивное лечение, что, вероятно, искажает результаты исследования. Результаты SUV_{max} не сравнивали на основании цитогенетической оценки, поскольку предполагалось, что зарегистрированные значения SUV_{max} могут быть скомпрометированы при проведении такой оценки. В будущих исследованиях необходимо оценить экспрессию белков *MYC*, *BCL6* и *BCL2* у пациентов, чтобы понять корреляцию SUV_{max} и прогноза заболевания. Кроме того, если будут позволять финансовые условия, можно проанализировать генетические модификации указанных белков методом ПЦР. Рекомендуется включить в будущее исследование радиомику для оценки изображения ПЭТ-КТ с ФДГ и установления прогнозной значимости каждого отдельного показателя.

Заключение

В исследовании приняло участие 26 пациентов, и было обнаружено, что значение SUV_{max} 21,1 МБк/г при 95 % ДИ 0,61–0,96 и значение AUC 0,79 являются эффективными средствами различения агрессивной и менее агрессивной формы ДВККЛ ($p=0,012$). В исследовании выдвинуто предположение об использовании ПЭТ-КТ с ФДГ вместе с морфологическими исследованиями и патологическим иммунофенотипированием при стандартной процедуре определения стадии заболевания с целью выявления пациентов, которым может быть целесообразно провести цитогенетическое тестирование. Это приобретает особую значимость в Иране, где доступ к подобному тестированию ограничен.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Марзие Азмун: рецензирование и редактирование

Мохаммад Моейни Ноде: концептуализация, написание — первоначальный черновик, формальный анализ, написание — рецензирование и редактирование

Марьям Эмадзаде: программное обеспечение, написание — рецензирование и редактирование

Камран Ариана: методология, написание — рецензирование и редактирование

Хабиболла Дадгар: концептуализация, написание — первоначальный черновик, написание — рецензирование и редактирование

Амирреза Хоросанчи: программное обеспечение, написание — рецензирование и редактирование

Эмран Аскари: программное обеспечение, написание — рецензирование и редактирование

Ейса Назар: программное обеспечение, написание — рецензирование и редактирование

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Marzieh Azmoun: review and editing

Mohammad Moeini Nodeh: Conceptualization, writing — original draft, formal analysis, writing — review and editing

Maryam Emadzadeh: Software, writing — review and editing

Kamran Ariana: Methodology, writing — review and editing

Habibollah Dadgar: Conceptualization, Writing — original draft, Writing — review and editing

Amirreza Khorosanchi: Software, writing — review and editing

Emran Askari: Software, writing — review and editing

Eisa Nazar: Software, writing — review and editing

Список литературы/ References:

1. Swerdlow, S.H., et al., WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International agency for research on cancer Lyon, France. 2008; 439 p.
2. Poeschel, V., et al., Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Dec 21; 394(10216): 2271–2281. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33008-9.
3. Tilly, H., et al., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep; 26 Suppl 5:v116–25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
4. SHIPP, M.A., International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30; 329(14): 987–94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402
5. Gong, Y., et al., Construction and validation of a novel nomogram for predicting the recurrence of diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP. *Pharmgenomics Pers Med*. 2023 Apr 1;16:291–301. doi: 10.2147/PGPM.S399336. eCollection 2023.
6. León, N.G., et al., Multicenter comparison of contrast-enhanced FDG PET/CT and 64-slice multi-detector-row CT for initial staging and response evaluation at the end of treatment in patients with lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2017 Aug;42(8):595–602. doi: 10.1097/RLU.0000000000001718.
7. Mamot, C., et al., Final results of a prospective evaluation of the predictive value of interim positron emission tomography in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol*. 2015 Aug 10; 33(23):2523–9. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9846. Epub 2015 Jul 6.
8. Freeman, C.L., et al., Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2021 Feb 18;137(7):929–938. doi: 10.1182/blood.2020005846.
9. Pfreundschuh, M., et al., Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL> 60 study of the DSHNHL. May 2017. *Journal of Clinical Oncology* 35(15_suppl): 7506–7506. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7506.
10. Dührsen, U., et al., Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL): a multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2024–2034. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8093. Epub 2018 May 11.
11. Hüttmann, A., et al., Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas"(PETAL) trial. *Ann Hematol*. 2019 Apr;98(4):897–907. doi: 10.1007/s00277-018-3578-0. Epub 2019 Jan 4.

12. Nowakowski, G.S. and M.S. Czuczman, ABC, GCB, and double-hit diffuse large B-cell lymphoma: does subtype make a difference in therapy selection? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e449-57. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e449.
13. Ngeow, J., et al., High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1543-1547. doi: 10.1093/annonc/mdp030. Epub 2009 May 27.
14. Ogundimu, E.O., D.G. Altman, and G.S. Collins, Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. *J Clin Epidemiol*. 2016 Aug;76:175-82. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.031. Epub 2016 Mar 8.
15. Hosmer Jr, D.W., S. Lemeshow, and R.X. Sturdivant, *Applied logistic regression (3rd Edition)* — eBook. Publication Date: April 1, 2013; 528 p.
16. Armitage, J.O., Clinically important variants of diffuse large B-cell lymphoma. *Transfusion and Apheresis Science*. June 2013; 49(1): 27-30. DOI: 10.1016/j.transci.2013.05.021.
17. Gogia, A., et al., Diffuse large B-cell lymphoma: an institutional analysis. *South Asian J Cancer*. 2018 Jul-Sep; 7(3): 200-202. doi: 10.4103/sajc.sajc_65_18.
18. Kuker, R., et al., Lesion dissemination derived from FDG PET/CT predicts outcomes in patients with relapsed/refractory DLBCL treated with Loncastuximab Tesirine in the LOTIS-2 trial. *Journal of Nuclear Medicine* June 2023, 64 (supplement 1): 369.
19. Zhou, M., et al., Prognostic value of total lesion glycolysis of baseline 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016 Dec 13; 7(50): 83544-83553. doi: 10.18632/oncotarget.13180.
20. Zhao, P., T. Yu, and Z. Pan, Prognostic value of the baseline 18F-FDG PET/CT metabolic tumour volume (MTV) and further stratification in low-intermediate (LI) and high-intermediate (HI) risk NCCNPI subgroup by MTV in DLBCL MTV predict prognosis in DLBCL. *Ann Nucl Med*. 2021 Jan;35(1):24-30. doi: 10.1007/s12149-020-01531-1. Epub 2020 Oct 1.
21. Esfahani, S.A., et al., Baseline total lesion glycolysis measured with 18F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr 9;3(3):272-81. Print 2013.
22. Xie, M., et al., Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2016 Mar; 21(2): 99-105. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000033. Epub 2015 Jul 17.
23. Shagera, Q.A., et al., Prognostic value of metabolic tumour volume on baseline 18 F-FDG PET/CT in addition to NCCN-IPi in patients with diffuse large B-cell lymphoma: further stratification of the group with a high-risk NCCN-IPi. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jul; 46(7): 1417-1427. doi: 10.1007/s00259-019-04309-4. Epub 2019 Apr 2.
24. Guo, B., et al., Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jan 9; 14(1): e0210224. doi: 10.1371/journal.pone.0210224. eCollection 2019.
25. Vitolo, U., et al., Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 1; 35(31): 3529-3537. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402. Epub 2017 Aug 10
26. Barrans, S., et al., Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10; 28(20): 3360-5. doi: 10.1200/JCO.2009.26.3947. Epub 2010 May 24.
27. Savage, K.J., et al., MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009 Oct 22;114(17):3533-7. doi: 10.1182/blood-2009-05-220095. Epub 2009 Aug 24.

Информация об авторах

Марзие Азмун — студенческий исследовательский комитет, медицинский факультет, Мешхедский университет медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: marzyehazmon@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9638-6612>

Мохаммад Моейни Ноде  — Доцент кафедры внутренней медицины медицинского факультета Мешхедского университета медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: moeininm@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3713-7671>

Марьям Эмадзаде — Доцент, Отделение клинических исследований и разработок, Больница Гаем, Мешхедский университет медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: emadzadehm@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1526-3765>

Камран Ариана — Доцент кафедры ядерной медицины медицинского факультета Мешхедского университета медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: Aryanak@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2403-8903>

Хабиболла Дадгар — Исследовательский центр рака им. Разави, Международный университет имама Резы, Мешхедский университет медицинских наук, Мешхед, Иран, e-mail: dadgar@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-7547>

Амирреза Хоросанчи — Razavi Cancer Research Center, Imam Reza International University, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: Dr.khorasanchi@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1689-8439>

Эмран Аскари — Assistant professor, Nuclear Medicine Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: emran.a69@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2973-2251>

Эйса Назар — Orthopedic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, e-mail: nazari951@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2860-6034>

Author information

Marzieh Azmoun — Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: marzyehazmon@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9638-6612>

Mohammad Moeini Nodeh  — Assistant professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, E-mail: moeininm@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3713-7671>

Maryam Emadzadeh — Assistant professor, Clinical Research Development Unit, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, E-mail: emadzadehm@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1526-3765>

Kamran Ariana — Assistant Professor, Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. E-mail: Aryanak@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2403-8903>

Habibollah Dadgar — Razavi Cancer Research Center, Imam Reza International University, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, E-mail: dadgar@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-7547>

Amirreza Khorasanchi — Razavi Cancer Research Center, Imam Reza International University, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: Dr.khorasanchi@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1689-8439>

Emran Askar — Assistant professor, Nuclear Medicine Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, e-mail: emran.a69@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2973-2251>

Eisa Nazar — Orthopedic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. e-mail: nazari951@mums.ac.ir, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2860-6034>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author