

ОЦІНКА ВПЛИВУ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ НА СТАН ТРАБЕКУЛЯРНОЇ ЧАСТИНИ ХРЕБЦІВ ГРУДНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА У ХВОРИХ НА ЛІМФОМУ ХОДЖКІНА ЗА ДАНИМИ ВІРТУАЛЬНОЇ БІОПСІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

ОЦІНКА ВПЛИВУ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ НА СТАН ТРАБЕКУЛЯРНОЇ ЧАСТИНИ ХРЕБЦІВ ГРУДНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА У ХВОРИХ НА ЛІМФОМУ ХОДЖКІНА ЗА ДАНИМИ ВІРТУАЛЬНОЇ БІОПСІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ – Метою дослідження було визначення динаміки денситометричної щільності та мікроструктурних параметрів трабекулярної кісткової тканини у хворих на лімфому Ходжкіна на етапі діагностики та після завершення 4–6 циклів хіміотерапевтичного лікування, факторів ризику та статевих відмінностей щодо виникнення даних змін. Використано комп'ютерні томограми 27 хворих (15 жінок, середній вік – 33,93±4,39 та 12 чоловіків, середній вік – 37,36±4,09) для проведення віртуальної біопсії та подальшого денситометричного та гістоморфометричного аналізу за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення. Результати вказують на те, що поліхіміотерапія ПХТ стала причиною статистично достовірних змін щільності та мікроструктури трабекулярної кістки, що спричиняють втрату кісткової міцності. Визначено статеві відмінності появи змін відповідних параметрів якості кісткової тканини.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ТРАБЕКУЛЯРНОЙ ЧАСТИ ПОЗВОНКОВ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ЗА ДАННЫМИ ВИРТУАЛЬНОЙ БИОПСИИ КОСТНОЙ ТКАНИ – Целью данного исследования было определение динамики денситометрической плотности и микроструктурных параметров трабекулярной костной ткани у больных лимфомой Ходжкина на этапе диагностики и после завершения 4–6 циклов химиотерапевтического лечения, факторов риска, половых различий появления этих изменений. Использовано компьютерные томограммы 27 больных (15 женщин, средний возраст – 33,93±4,39 и 12 мужчин, средний возраст – 37,36±4,09) для проведения виртуальной биопсии с последующим денситометрическим и гистоморфометрическим анализом с помощью специализированного программного обеспечения. Результаты указывают на то, что полихимиотерапия ПХТ стала причиной статистически значимых изменений плотности и микроструктуры трабекулярной кости, что влияет на потерю её прочности. Определены половые различия изменений соответствующих параметров качества костной ткани.

ASSESSING THE IMPACT OF CHEMOTHERAPY ON THE THORACIC VERTEBRAL TRABECULAR BONE CONDITION IN HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS ACCORDING TO THE VIRTUAL BONE TISSUE BIOPSY DATA – The aim of this study was to determine the dynamics of bone density and trabecular microstructure parameters in Hodgkin's lymphoma patients at the presentation and after completing 4–6 cycles of chemotherapy, to highlight the risk-factors, which affect the occurrence of these changes. CT scans of 27 patients (15 females, mean age 33.93±4.39 and 12 males, mean age 37.36±4.09) were used to perform virtual biopsy with subsequent densitometric and histomorphometric analysis using specialized image-analyzing software. The results revealed statistically significant changes of trabecular bone density and microstructure after the chemotherapy phase of treatment, which define bone strength loss. The gender differences of bone quality parameters were defined.

Ключові слова: лімфома Ходжкіна, денситометрична щільність, трабекулярна мікроструктура, стать, поліхіміотерапія.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, денситометрическая плотность, трабекулярная микроструктура, пол, полихимиотерапия.

Key words: Hodgkin's lymphoma, bone density, trabecular microstructure, gender, polychemotherapy.

ВСТУП До широкого спектра онкогематологічних захворювань, які внаслідок особливостей їх перебігу та лікування впливають на структурно-функціональний стан кісткової тканини (СФСКТ) у вигляді вторинного остеопорозу (ОП) та остеопенії, належить лімфома Ходжкіна (ЛХ) [2]. Потенційна виліковність даної патології та, відповідно, збільшення тривалості життя пацієнтів визначають потребу вчасної діагностики та корекції цього ускладнення [12]. Незважаючи на те, що в рекомендаціях European Society of Medical Oncology та National Comprehensive Cancer Network розглядається питання тривалого спостереження (протягом 5 років) за хворими на ЛХ та проведенням цілої низки лабораторно-інструментальних досліджень, направлених на виявлення наслідків проведеної терапії, відсутній акцент на потребі діагностики такого впливу на кісткову тканину [5, 13], немає даного пункту і в національних рекомендаціях [1]. Все більше проведених досліджень свідчать про необхідність поєднаної оцінки гістоморфометричних параметрів кісткової структури, необмежуючись показником мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), отриманим за допомогою DEXA, який до недавнього часу вважався “золотим стандартом” в діагностиці ОП.

Більшість опублікованих тематичних праць присвячена власне проблемі зниження МЩКТ у хворих з лейкоміями [8, 16], лімфомацитозом лімфома [2, 8], досліджено мікроструктурні параметри хребців у хворих з множинною мієломою без видимих кісткових уражень, проте відсутній такий аналіз у хворих на ЛХ, що є підґрунтям для діагностичного пошуку.

Метою роботи було методом віртуальної біопсії дослідити динаміку структурних змін КТ у пацієнтів із ЛХ на тлі поліхіміотерапії (ПХТ), виявити основні фактори, які визначають зміни трабекулярної частини кісткової тканини (ТЧКТ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для денсито-гістоморфометричного аналізу на діагностичному етапі та після завершення ПХТ використано комп'ютерні томограми 15 жінок та 12 чоловіків із ЛХ (середній вік – (33,93±4,39) та (37,36±4,09) року відповідно). Було поділено обстежених хворих за класифікацією Ann Arbor в модифікації Cotswold's (серед жінок: II – 50 %, III – 41,7 %, IV – 8,3 %; у чоловіків: II – 45,5 %, III – 36,4 %, IV – 18,1 %). Характеристика обстежених хворих за гістологічними формами ЛХ та наявністю (В) або відсутністю (А) симптомів інтоксикації наведено на рисунку.

Для аналізу було вибрано ділянку трабекулярної тканини хребців грудного відділу з уникненням кор-

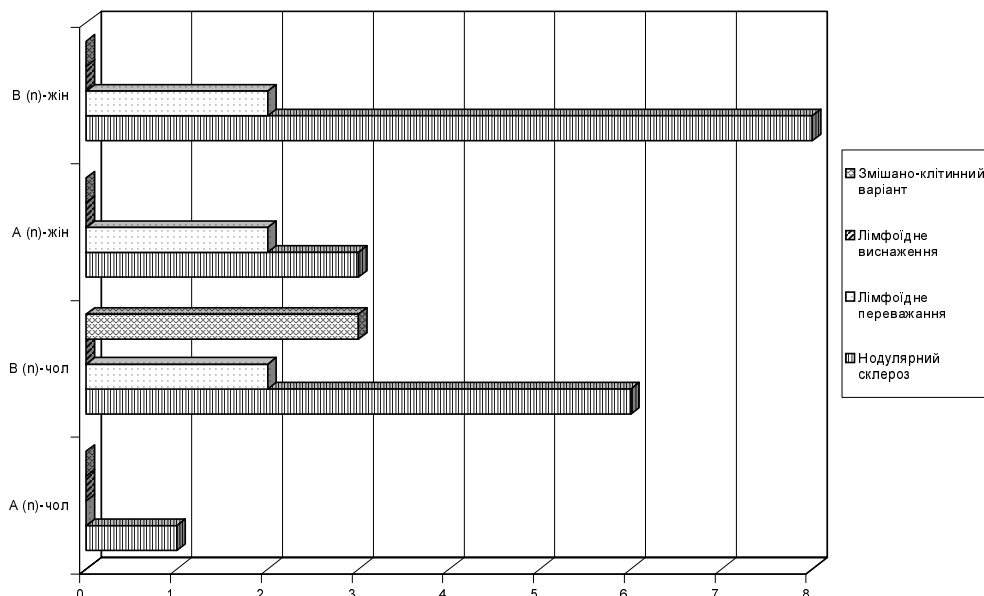


Рис. Поділ обстежених хворих залежно від наявності чи відсутності симптомів інтоксикації та гістологічної форми лімфоми Ходжкіна.

тикальної частини. Методика оцінки структури ТЧКТ полягала у використанні спеціалізованого програмного забезпечення (програма перегляду та аналізу комп'ютерних томограм – ClearCanvas Workstation та програма для аналізу медичних зображень – ImageJ з додатком BoneJ, США), яке оцінює варіацію сірих відтінків зображень на основі фільтру з фіксованим пороговим значенням із метою відокремлення мінерального компонента [4]. Оцінювали макро- та мікропоказники стану трабекулярної тканини хребців грудного відділу хребта: денситометричну щільність (ДЩ) в одиницях Хаусфілда (HU) [6], індекс мінерального компонента (BV/TV) – об'єм мінералізованої кістки на одиницю досліджуваної ділянки; площу поверхні кістки (BS) – базовий параметр оцінки 2-вимірної структури трабекул; питому поверхню кістки та її щільність (BS/BV; BS/TV); індекс конфігурації трабекул (SMI); фрактальну розмірність (за map-counting та box-counting алгоритмом); товщину трабекул (Tb.Th.) та відстань між трабекулами (Tb.Sp.); топологічні властивості трабекул: характеристика Ейлера

та показник зв'язаності трабекул (Connectivity) [8]; та текстурні параметри [3]. Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням статистичного пакета STATISTICA 6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Аналіз ДЩ-HU трабекулярної тканини хребців грудного відділу в межах статевої групи після отримання пацієнтами 4–6 курсів ПХТ за протоколами ABVD та BEACOPP, порівняно з діагностичним етапом, визначив достовірне її зменшення в ТЧКТ V, IX, XI хребцях грудного відділу в жінок, а у чоловіків достовірне зниження ДЩ-HU у всіх хребцях грудного відділу (табл.).

При аналізі мікроструктурних параметрів на етапі завершення ПХТ встановлено достовірне зниження показника BS в жінок у хребцях грудного відділу (Th I, II, III, VI та VII); в чоловіків також відбулося достовірне зменшення даного показника в I, VII, VIII, X грудних хребцях. Наступна динаміка простежувалась при оцінюванні показників BV, які зазнали достовірного зниження у I, III, V хребцях грудного відділу та загального

Таблиця. Денситометрична щільність трабекулярної частини грудних хребців у чоловіків та жінок на діагностичному етапі та після завершення поліхіміотерапії

HU	Діагностичний етап		Після завершення ПХТ	
	чоловіки (n=12)	жінки (n=15)	чоловіки (n=12)	жінки (n=12)
Th I	252,15±13,65	246,13±7,74	212,20±10,19* Δ	246,57±7,74
Th II	257,51±9,60*	232,47±9,87	209,33±9,04*	223,18±9,87
Th III	241,44±7,25	234,91±9,17	212,10±11,01*	224,78±9,17
Th IV	242,69±8,48	229,12±11,88	202,65±8,23*	217,65±11,88
Th V	231,10±8,96	231,23±8,32	200,60±11,61*	212,02±8,32*
Th VI	227,02±9,94	221,89±9,87	185,73±11,46*Δ	207,90±9,87
Th VII	233,76±8,65 ^Δ	209,12±9,89	181,75±9,37*Δ	201,90±9,89
Th VIII	222,67±6,96	226,72±11,50	184,94±11,05*Δ	210,58±11,50
Th IX	240,00±7,98	224,47±10,39	180,00±9,75*Δ	208,22±10,39*
Th X	227,05±9,53	227,36±8,38	179,68±11,46*Δ	219,62±8,38
Th XI	229,53±12,96	220,95±8,13	177,48±9,10*Δ	206,72±8,13*
Th XII	223,31±9,56	212,55±7,79	183,24±12,59*	201,42±7,79

Примітки: 1) * – достовірна різниця в межах статевої групи за критерієм Левена-Форсайта порівняно з діагностичним етапом; 2) Δ – достовірна різниця між статевими групами за критерієм Левена-Форсайта на етапі ПХТ.

об'єму досліджуваного кісткового компонента в хребцях (I, II, III, IV, V) грудного відділу в жінок та зростання індексу мінерального компонента (BV/TV) VIII та IX грудних хребців, достовірно збільшилась щільність поверхні кістки (BS/TV) в IV грудному хребці; у чоловіків відбулося достовірне зростання таких показників: мінерального компонента кістки (BV) в I грудному хребці, об'єму досліджуваного кісткового компонента (TV) в IV та XII в хребцях грудного відділу, індексу мінерального компонента (BV/TV) V та VIII хребців і достовірне зниження питомої поверхні кістки (BS/BV) в I, X, XI грудних хребцях та щільності поверхні кістки (BS/TV) у I, X, XI, XII. У жінок значення фрактальних розмірностей після завершення етапу ПХТ достовірно знизилась: Fractal Box Count – в I, II, III, V хребцях грудного відділу; Fractal Map Count – в V, IX, XI хребцях грудного відділу, а у чоловіків достовірно зменшились показники, визначені за методом Map-Count трабекулярної тканини IV, VII, VIII грудних хребців. При аналізі характеристики Ейлера виявлене достовірне зростання даного показника в жінок у V грудному хребці та одночасне достовірне зменшення показника зв'язаності трабекул в V, VII грудних хребцях; таку ж тенденцію спостерігаємо в чоловіків: збільшення показника Ейлера в IV, V Th та зменшення показника зв'язаності трабекул в X, XII Th. Достовірно зменшились значення товщини трабекул в II, V, VIII, IX та відстані між ними в IV грудному відділі хребта у жінок та в чоловіків також зменшились показники Tb.Th. в IV, V, VII Th та збільшився показник Tb.Sp. в IX Th.

Більшою мірою зазнали змін після проведення ПХТ текстурні особливості зображень хребців грудного відділу в чоловіків: достовірно зменшився показник Angular second moment в V, VIII, X та зріс показник Contrast в I, VI, VIII, IX, X, XI, XII зображеннях грудних хребців, збільшився показник Entropy в V грудному хребці; у жінок достовірно зменшився тільки показник Angular second moment в зображенні XI грудного хребця.

При порівняльному аналізі основних характеристик ТЧКТ з позиції статевих відмінностей на діагностичному етапі виявлено такі тенденції: достовірні різниця вихідних показників ДЩ (табл.) отримана тільки в Th II (на 9,72 % нижча в жінок) та в Th VII (на 10,54 % нижча в жінок), також відмінності отримано при оцінці питомої поверхні кістки (на Th I 43,1 % менша у жінок), фрактальних розмірностей (за методом Map-Count – на Th II – 8,3 %, Th VII – 3,26 % у жінок та за методом Box-count – Th VII – 5,22 %, ThX – 3,1 %) та текстурних показників, які характеризують гомогенність/гетерогенність зображення (Angular Second Moment/Contrast, Inverse Difference Moment, Entropy), зміни яких опосередковано відображають динаміку ремоделювання КТ. Виявлені незначні коливання даних показників у жінок, порівняно з чоловіками, спричинені перш за все особливостями темпів ремоделювання кісткової маси та її структурних параметрів, характерних для жіночої статі при порівнянні з чоловіками [14, 17]. На противагу отриманим даним, показник мінеральної складової КТ на вихідному етапі був нижчим у всіх хребцях грудного відділу в чоловіків, порівняно з таким показником у жінок, що в даному випадку може вказувати на вторинний характер змін

КТ, враховуючи молодий вік пацієнтів та встановлений діагноз ЛХ [15]. Враховуючи тотальне зниження даного показника, можна припустити опосередкований вплив на нього інтоксикаційної симптоматики (В-симптоми), яка була виявлена в 91,7 % обстежених чоловіків.

При порівнянні впливу стандартної ПХТ на параметри ТЧКТ в обох статевих групах, виявлено різну динаміку кількісних та структурних показників у чоловіків та в жінок. Зокрема, в чоловіків при порівнянні з жінками, найбільшого впливу зазнали такі показники: ДЩ (зниження значень майже у всіх хребцях грудного відділу), питома поверхня кістки (BS/BV) в Th IX, X та щільність даної поверхні (BS/BV) в Th VII, VIII, IX, X (є індикаторами зменшення поверхні кістки, яка підлягає ремоделюванню), параметри текстури (Angular Second Moment/Contrast, Inverse Difference Moment, Entropy), зокрема зростання показників гетерогенності зображення свідчить про більшу інтенсивність процесів ремоделювання в аналізованих ділянках. У жінок, на відміну від чоловіків, більшою мірою зазнали впливу трабекулярні характеристики (зменшення їх товщини Tb.Th. в Th II та відстані між ними Tb.Sp.Max у Th IV, їх зв'язаності – Connectivity Th VII, X) та зменшення значень фрактальних розмірностей, які характеризують складність трабекулярної структури.

Отримані дані в групі чоловіків щодо показників ДЩ співпадають з дослідженням S. J. Holmes et al. [10], в якому розглядають зміни МЩКТ у чоловіків із ЛХ після проведеної ПХТ та отримують результати, які свідчать на користь зменшення МЩКТ у чоловіків у стані повної ремісії після лікування. S. C. Kaste et al. [11] у своїй роботі також зазначили, що ризик виникнення остеопенічних ускладнень в групі хворих, які отримали специфічне лікування з приводу ЛХ, асоційований з чоловічою статтю.

Підсумовуючі отримані дані, зазначимо, що специфічне лікування у чоловіків, порівняно з жінками, більшою мірою вплинуло на макроструктурні властивості, оскільки відбулося достовірне зниження показника ДЩ, питомої поверхні кістки та змінилась текстура (збільшилась гетерогенність за показниками Entropy та Inverse Difference moment) зображень проаналізованих ділянок трабекулярної тканини хребців, що свідчить про інтенсифікацію процесу ремоделювання. У жінок, порівняно з чоловіками, зазнали змін мікроархітектурні характеристики трабекулярної тканини, зокрема відбулося стоншення трабекул та збільшення відстані між ними за показниками Tb.Th. та Tb.Sp і, як наслідок, зменшення значень фрактальних розмірностей та показника зв'язаності трабекул (Connectivity). Ці зміни асоційовані з наявністю мікропошкоджень та, відповідно, зменшенням стійкості до механічних навантажень трабекулярної мережі хребців. Це підтверджує, що роль такого параметра як ДЩ є неоднозначною в діагностиці ураження кісткової тканини й особливості структурної перебудови також є невід'ємними компонентами кісткової міцності.

ВИСНОВКИ 1. Отримано вагоме статистичне обґрунтування про зумовлений статтю негативний вплив стандартного хіміотерапевтичного лікування хворих на ЛХ на стан ТЧКТ хребців грудного відділу хребта в

чоловіків і жінок (за макро- та мікроструктурним типами відповідно).

2. Проведення стандартної ПХТ впливає як на кількісні, так і якісні параметри ТЧКТ як в чоловіків, так і у жінок з ЛХ, проте має різні точки прикладання, що надалі впливатиме на формування кісткової міцності, яка є інтегральною характеристикою КТ.

3. Наявність у хворих на ЛХ ознак інтоксикації (В-симптомів) є фактором, який спричиняє більший вплив на стан КТ у чоловіків порівняно з жінками.

4. Оцінка денсито-гістоморфометричних параметрів повинна стати складовою комплексної діагностики ураження КТ в даній категорії пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Проект наказу МОЗ "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів, розроблених на засадах доказової медицини, з медичної допомоги при лімфомах". – 2011. – http://www.moz.gov.ua/ua/portal/n_20120306_pppp.html.
2. Lymphoplasmacytoid lymphoma presenting as severe osteoporosis / W. Atoyebi, M. Brown, J. Wass [et al.] // *American journal of hematology*. – 2002. – Vol. 70(1). – P. 77–80.
3. Chappard D. Trabecular bone microarchitecture: a review / D. Chappard, M. F. Baslй // *Morphologie : bulletin de l'Association des anatomistes*. – 2008. – Vol. 92(299). – P.162–170.
4. Doube M. BoneJ: Free and extensible bone image analysis in Image / M. Doube, M. M. Kiosowski // *Bone*. – 2010. – Vol. 47(6). – P. 1076–1079.
5. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / D. A. Eichenauer, A. Engert, M. Dreyling [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 22 (Suppl 6.). – P. 55–58.
6. Engelke K. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions / K. Engelke, J. E. Adams // *Journal of Clinical Densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. – 2008. – Vol. 11(1). – P. 123–162.
7. Genant H. K. Advanced imaging assessment of bone quality / H. K. Genant, Y. Jiang // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 1068. – P. 410–428.
8. Faiman B. New tools for detecting occult monoclonal gammopathy, a cause of secondary osteoporosis / B. Faiman, A. Licata // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 77(4). – P. 273–278.
9. Halton J. Advanced Vertebral Fracture Among Newly Diagnosed Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Canadian Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) / J. Halton, I. Gaboury Research Program. – 2009. – Vol. 24(7). – P. 1326–1334.
10. Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease / S. Holmes, R. Whitehouse, S. Clark [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 1994. – Vol. 70(2). – P.371–375.
11. Kaste S. C. Pediatric Hodgkin Lymphoma Survivors at Negligible Risk for Significant Bone Mineral Density Deficits / S. C. Kaste, M. L. Metzger // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2009. – Vol. 52(4). – P. 516–521.
12. Late adverse effects of premature menopause in Hodgkin lymphoma survivors: design of a cohort study / I. M. Krul, A. W. Opstal-van Winden, S. S. Shagen // 9th international symposium on Hodgkin lymphoma, Abstract book. – Haematologica. – 2013. – Vol. 98(Suppl 2). – P. 63.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma – Vol. 1. – 2014. – http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.
14. Nelson D. Sex and ethnic differences in bone architecture / D. Nelson, M. Megyesi // *Current Osteoporosis Reports*. – 2004. – Vol. 2(2). – P. 65–69.
15. Points K. E. Osteoporosis in men / K. E. Points // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 70(3). – P. 247–254.
16. Alterations of bone mineral metabolism of children with different cell lineage types of acute lymphoblastic leukaemia under chemotherapy / A. Tragiannidis, C. Dokos, V. Sidi [et al.] // *Hippokratia*. – 2011. – Vol. 15(1). – P. 43–47.
17. Tuck S. P. Differences in bone mineral density and geometry in men and women: the Newcastle Thousand Families Study at 50 years old / S. P. Tuck, M. S. Pearce // *The British Journal of Radiology*. – 2005. – Vol. 78(930). – P. 493–498.

Отримано 26.11.14