

ОЦІНКА МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЗА ДАНИМИ РЕНТГЕНІВСЬКОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ТА ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ ОСТЕОПОРОТИЧНИХ ПЕРЕЛОМІВ У ХВОРИХ НА ДИФУЗНУ В-ВЕЛИКОКЛІТИННУ ЛІМФОМУ

©І. В. Жулкевич, П. А. Чукур

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. В Україні відмічається тенденція до підвищення захворюваності на неходжкінські лімфоми (НХЛ), тому дослідження змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), пов'язаних із лімфопроліферативними захворюваннями та віддаленими наслідками протипухлинної терапії, є актуальними та необхідними для профілактики остеопоротичних переломів.

Мета – визначити ризик виникнення вторинних остеопоротичних переломів, ризик ураження кісткового мозку і оцінити динаміку змін стану МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих з дифузною В-великоклітинною лімфою (ДВВКЛ) на діагностичному етапі (ДЕ) та після завершення хіміотерапії (ПЗХ).

Матеріал і методи. Проведено визначення мінеральної щільності трабекулярної кісткової тканини поперекових хребців (L1–L5) за допомогою функції ROI у програмі Radiant Dicom Viewer в кістковому вікні у 56 пацієнтів: 26 жінок та 30 чоловіків (середній вік (55,96±2,11) р.). Статистичний аналіз проведено за робастним критерієм Левена – Брауна – Форсайта.

Результати. При гендерному порівнянні на ДЕ згідно опитувальників FRAX та QFracture визначався більший ризик остеопоротичного перелому в жінок за всіма показниками: FRAX – основний остеопоротичний ризик 43,21 % і ризик перелому стегнової кістки 59,35 %; QFracture – ризик перелому стегна, зап'ястя, плеча або хребта 59,86 % та ризик перелому стегна 60,12 %. Зниження стану МЩКТ спостерігалось як на ДЕ, так і ПЗХ, у чоловіків та жінок. У чоловіків найбільше достовірне зниження МЩКТ на 19,59 % спостерігалось у L4, у жінок – у L3 на 13,11 %, $p < 0,05$.

Висновки. В усіх обстежених хворих на ДВВКЛ за результатами опитувальників FRAX та QFracture визначався підвищений ризик остеопоротичних переломів на ДЕ. Стан МЩКТ поперекових хребців на серіях КТ у хворих з ДВВКЛ на ДЕ у жінок був достовірно нижчий, ніж у чоловіків. ПЗХ спостерігалось зниження МЩКТ як у чоловіків, так і в жінок, достовірної різниці між групами хворих не встановлено.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дифузна В-великоклітинна лімфома; неходжкінська лімфома; хіміотерпія; мінеральна щільність кісткової тканини.

Вступ. В Україні відмічається тенденція до підвищення захворюваності на НХЛ, що за останнє десятиріччя зросла на 35 %. За даними Національного канцер-реєстру, у 2010 році грубий показник захворюваності на НХЛ в Україні складав 5,2 на 100 тис. населення, у 2016 році він збільшився майже на 15 % – до 5,9, в 2018 році показник становив 6,8 [1].

Дифузна В-великоклітинна лімфома (ДВВКЛ) є найпоширенішим варіантом НХЛ і складає близько 30 % усіх вперше діагностованих лімфом [2]. На сьогодні ДВВКЛ визнано курабельним захворюванням [3]. Стандартом лікування ДВВКЛ є протоколи поліхіміотерапії (ПХТ), що містять комбінації цитостатичних препаратів і преднізолону. Актуальним питанням є досягнення стійкої безрецидивної ремісії та профілактика віддалених наслідків ПХТ. Одним з таких наслідків є зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), тому більшість дослідників погоджуються з думкою, що пацієнтам необхідно проводити скринінг стану МЩКТ [4].

Зниження МЩКТ – відомий наслідок різних видів онкологічних захворювань та їх лікування. Це явище вивчалось стосовно лімфопроліферативних захворювань у дорослих [5] та у дітей і підлітків [6]. Існує мало досліджень МЩКТ, пов'язаних із

лімфопроліферативними захворюваннями та віддаленими наслідками протипухлинної терапії.

«Золотим» стандартом оцінки стану МЩКТ у більшості епідеміологічних досліджень вважається двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (DEXA) [7], проте сьогодні існує багато досліджень, які обґрунтовують, що комп'ютерна томографія (КТ) для вимірювання МЩКТ хребців має більшу чутливість, ніж DEXA [8]. Дослідження, присвячені вивченню факторів ризику зниження МЩКТ, асоційованого з ДВВКЛ за допомогою КТ, є малочисленими [9].

Мета – визначити ризик виникнення вторинних остеопоротичних переломів, ризик ураження кісткового мозку і оцінити динаміку змін стану МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих з ДВВКЛ на діагностичному етапі (ДЕ) та після завершення хіміотерапії (ПЗХ).

Матеріал і методи дослідження. Було проведено ретроперспективний аналіз даних 56 пацієнтів з ДВВКЛ, що отримували 4–6 курсів ПХТ за протоколами R-CHOP (n=15), CHOP (n=41) на базі Тернопільського обласного онкологічного диспансеру в період 2019–2021 рр. Встановлення діагнозу ДВВКЛ відбувалося на підставі клінічних даних гістологічного висновку за матеріалами морфологіч-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
ного дослідження біопсії лімфатичних вузлів та імуногістохімічного дослідження згідно з національними критеріями [10] та критеріями NCCN [11]. Пацієнти були поділені на 2 групи згідно з імуногістохімічним алгоритмом Christine P. Hays з гермінального центру – GCB (n=25) та з активованих В-клітин – ABC (n=31) [12]. Стадію пухлинного процесу визначали на ДЕ відповідно до рекомендацій Ann Arbor [13, 14].

У всіх пацієнтів було визначено міжнародний прогностичний індекс (МПІ) – IPI-NCCN [15]. МПІ, який складається з 5 предикторів (вік, рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ), наявність екстранодального ураження, стадія по Ann Arbor та оцінка загального стану онкологічного хворого – ECOG) та формує чотири групи ризику за бальною оцінкою: низький (0–1), низький середній (2–3), високий середній (4–5) і високий (6–8).

Прогноз ризику ураження кісткового мозку визначали за даними наявності клінічних В-симптомів, стадії захворювання, рівня гемоглобіну, кількості лейкоцитів, віку та збільшених клубових або пахових лімфовузлів, що дає можливість клінічно прогнозувати і визначати групи пацієнтів із низьким, помірним або високим ризиком ураження кісткового мозку [16].

Проведено визначення МЩКТ поперекових хребців (L1–L5) за допомогою функції ROI у програмі Radiant Dicom Viewer в кістковому вікні, уникаючи кортикального шару та інших ділянок, які можуть спотворити вимірювання (наприклад кісткові острівці, гемангіоми) [17]. Обстеження проводили на комп'ютерних томоргафах Philips Brilliance 64 CT Scanner та Siemens SOMATOM Definition AS на ДЕ та ПЗХ. При скануванні застосовували стандартні протоколи, вимірювання проводили у нативну фазу та за умови однакової товщини зрізу.

Наразі не існує контрольних даних вимірювання МЩКТ у здорових людей за допомогою КТ, оскільки дане дослідження супроводжується значним іонізуючим опроміненням, тому складно порівнювати результати без порівняння з вихідними даними. Дослідження Meredith et al. у якому визначилися показники МЩКТ в грудних, поперекових та першому крижовому хребцях не є достовірним, оскільки кількість пацієнтів становила лише 20 [18]. Автори Anderson et al. наводять ширші дані щодо 280 пацієнтів, на які ми спиралися для порівняння з нашим дослідженням. У їхньому дослідженні визначено чітку кореляцію між показниками одиниць Хаунсфілда (ОХ) та даними DEXA. Вказані автори навели середні значення ОХ для норми – 133,0±37,6, остеопенії – 100,8±24,5 та остеопорозу – 78,5±32,4 [19].

10-річний прогноз ризику остеопоротичного перелому визначали за допомогою опитувальни-

ків FRAX v4.2 (українська модель) [20, 21] та QFracture – 2016 [22, 23]. Опитувальники FRAX та QFracture створені для розрахунку ймовірності виникнення переломів при зниженні МЩКТ на майбутніх 10 років. Ми використовували їх для прогнозування вторинного остеопорозу, спричиненого ДВБКЛ.

Вивчено рівень маркерів ураження лімфатичної системи – бета 2 мікроглобуліну, лактатдегідрогенази та показника резорбції кісткової тканини – лужної фосфатази на ДЕ.

На основі отриманих даних отримано інтерактивну базу даних пацієнтів у вигляді таблиці MS Excel. Для статистичного аналізу застосовували статистичні пакети OpenStat (v. 3.5.5) і Statgraphics (v. 3.0). Основним критерієм вибрано робастний тест дисперсій Левена – Брауна – Форсайта [24] для спростування нульової гіпотези.

Результати й обговорення. Проведений ретроспективний аналіз 56 пацієнтів: 26 жінок та 30 чоловіків. Середній вік пацієнтів становив (55,96±2,11) років: чоловіків – (54,14±2,89) років, жінок – (58,16±3,30) років (рис. 1). Більшість пацієнтів (64 %) було старшого віку (>55 років): 17 чоловіків та 19 жінок. Середні значення загальних антропометричних показників становили: вага – (80,23±1,92) кг, зріст – (175,52±1,00) см, індекс маси тіла (ІМТ) – (25,95±0,46) кг/м². Підвищений ІМТ був у 57,14 % пацієнтів, у решти індекс був у межах норми. Пацієнтів із недостатньою масою у нашому дослідженні не було.

Наявність клінічних В-симптомів спостерігалася у 57,14 % (n=32) обстежених: у 60 % чоловіків (n=18) та 53,85 % жінок (n=14). За Ann Arbor у 50 % (n=28) пацієнтів виявлено II стадію захворювання, у 30,36 % (n=17) – IV стадію, в 16,07 % (n=9) – III стадію та лише у 2 пацієнтів (3,57 %) діагностовано I стадію (рис. 2). У 31 пацієнта (55,36 %) при проведенні імуногістохімічного обстеження згідно з алгоритмом Christine P. Hays було встановлено підтип ABC, у 25 хворих (44,64 %) – варіант GCB. Варіант GCB вважається прогностично більш сприятливим, у пацієнтів з імуногістохімічним підтипом ABC захворювання перебігає агресивніше.

Біохімічні показники маркерів ураження лімфопроліферативної системи на ДЕ мали такі середні значення: бета 2 мікроглобулін – 2676,53±161,57 нг/мл, лактатдегідрогеназа – 246,79±15,08 д/л, показник резорбції кісткової тканини – лужна фосфатаза – 93,34±4,11 од/л. Майже в половини пацієнтів були підвищені показники маркерів лімфопроліферації: бета 2 мікроглобуліну на 46,43 %, лактатдегідрогенази на 48,21 %, а показник лужної фосфатази вище норми спостерігався в 16,07 % хворих.

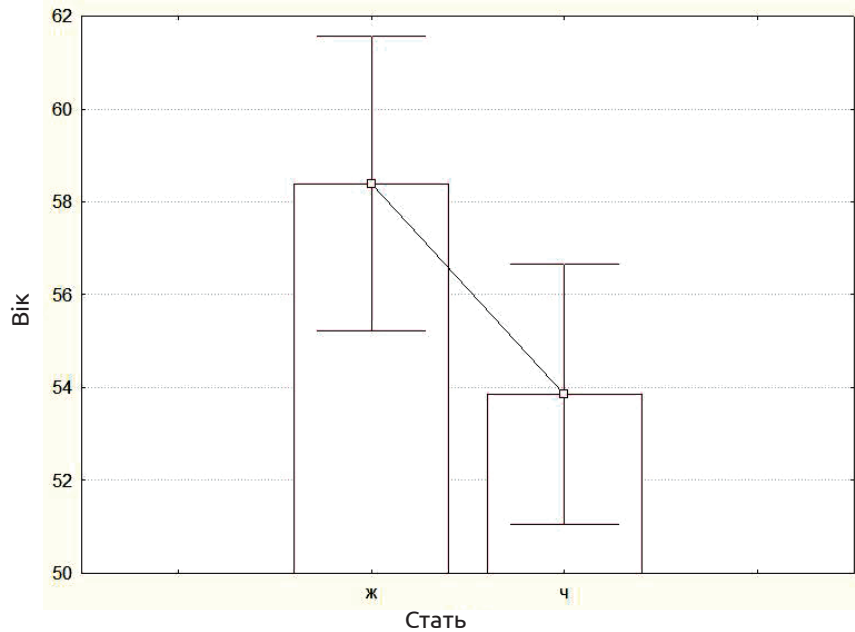


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за статтю та віком.

Відсоткове співвідношення стадій захворювання

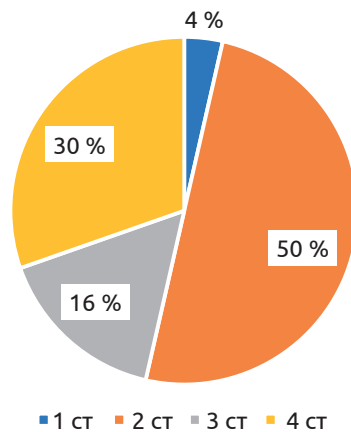


Рис. 2. Розподіл хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за стадіями поширення пухлинного процесу за Ann Arbor.

За показниками міжнародного прогностичного індексу – (IPI-NCCN) 33,33 % чоловіків та 30,77 % жінок перебували в групі з низьким ризиком, в групі з низьким середнім ризиком перебували 40 % чоловіків та 38,46 % жінок. У групі з високим середнім ризиком було 23,34 % чоловіків та 30,77 % жінок. Серед чоловіків лише 1 пацієнт був з високим показником індексу IPI-NCCN, жінок у групі з високим ризику не було (табл. 1). Середній показник міжнародного прогностичного індексу (IPI-NCCN) для загальної групи становив $2,50 \pm 0,22$.

Більшість пацієнтів перебували в середній та низькій групах ризику, що означало відносно

сприятливий прогноз стосовно тривалості безрецидивного виживання.

При оцінці ризику ураження кісткового мозку низький ризик виявлено у 10,71 % пацієнтів, середній – у 50 % та високий – у 39,29 % хворих. Таким чином, у 90 % хворих з ДВБКЛ на ДЕ спостерігається висока імовірність ураження кісткового мозку (рис. 3) [25].

При обрахунку 10-річного ризику остеопоротичного перелому за допомогою опитувальника FRAX отримані такі результати: основний остеопоротичний показник загальної групи становив $3,43 \pm 0,24$, у жінок – $4,42 \pm 0,39$, у чоловіків – $2,51 \pm 0,15$; ризик перелому стегнової кістки у загальній групі

Таблиця 1. Розподіл хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за міжнародним прогностичним індексом та статтю

Міжнародний прогностичний індекс (МПІ)	Чоловіки n=30, %	Жінки n=26, %
Низький (0–1)	33,33	30,77
Низький середній (2–3)	40,00	38,46
Високий середній (4–5)	23,34	30,77
Високий (6–8)	3,33	0

Ризик ураження кісткового мозку

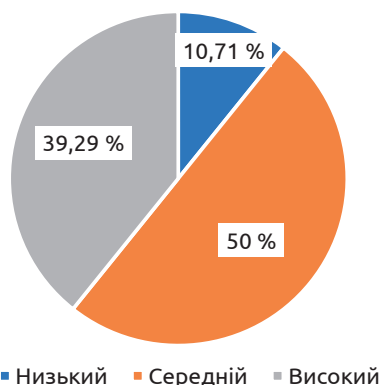


Рис. 3. Розподіл хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за ризиком ураження кісткового мозку.

становив $0,85 \pm 0,14$, в жінок – $1,23 \pm 0,25$, у чоловіків – $0,50 \pm 0,10$ (рис. 4).

За опитувальником QFracture середні значення показника перелому стегна, зап'ястя, плеча або

хребта у всіх пацієнтів становив $4,87 \pm 0,68$, у жінок – $7,05 \pm 1,19$, у чоловіків – $2,83 \pm 0,47$; показник перелому стегна у загальній групі становив $2,21 \pm 0,44$, у жінок – $3,21 \pm 0,81$, в чоловіків – $1,28 \pm 0,34$.

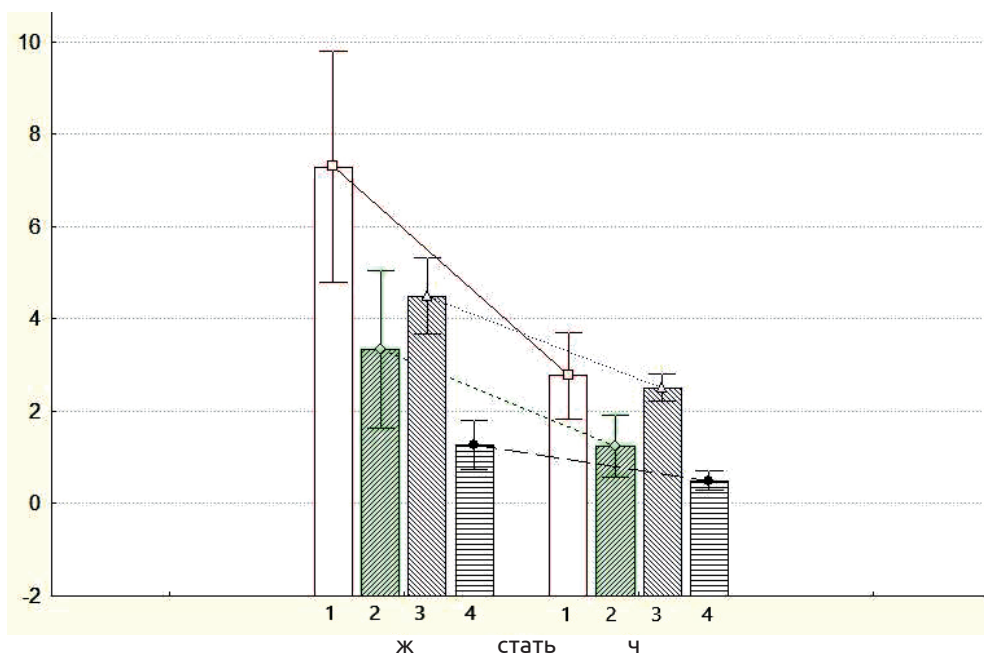


Рис. 4. Розподіл хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому за ризиком остеопоротичного перелому за допомогою опитувальників FRAX та QFracture.

Примітка: 1 – QFracture – ризик перелому стегна, зап'ястя, плеча або хребта; 2 – QFracture – ризик перелому стегна; 3 – FRAX – основний остеопоротичний ризик; 4 – FRAX – ризик перелому стегнової кістки.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

При порівнянні отриманих даних згідно з опитувальниками FRAX та QFracture для обстежених чоловіків і жінок визначався значно більший ризик остеопоротичного перелому в осіб жіночої статі за всіма показниками: FRAX – основний остеопоротичний ризик 43,21 % і ризик перелому стегнової кістки 59,35 %; QFracture – ризик перелому стегна, зап'ястя, плеча або хребта 59,86 % та ризик перелому стегна 60,12 %. Отримані дані вказують, що пацієнти з ДВБКЛ мають більший прогностичний ризик переломів, порівняно з даними, які наведені у дослідженні [26] (рис. 4).

При оцінці стану трабекулярної кісткової тканини поперекових хребців (L1-L5) на серіях КТ у хворих з ДВБКЛ за допомогою функції ROI у програмі Radiant Dicom Viewer середні значення МЩКТ у ОХ для 2 етапів були наступними: на ДЕ в чоловіків – 158,34±9,65 ОХ, ПЗХ – 129,64±9,06 ОХ; у жінок на ДЕ – 132,95±9,40 ОХ, ПЗХ – 117,92±11,36 ОХ (табл. 2). Згідно з Anderson et al. виявлено, що у чоловіків та жінок на ДЕ показники МЩКТ були в межах норми. ПЗХ у осіб чоловічої статі значення МЩКТ були на межі норми та остеопенії, у жінок – зниження МЩКТ спостерігалось до показників остеопенії.

Таблиця 2. Мінеральна щільність кісткової тканини хребців поперекового відділу хребта у жінок та чоловіків з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після проведення хіміотерапевтичного лікування

Хребці поперекового відділу хребта	Щільність в одиницях Хаунсфільда			
	ДЕ, чоловіки n=30	ПЗХ, чоловіки n=26	ДЕ, жінки n=26	ПЗХ, жінки n=21
L1	160,04±9,12	131,80±9,40*	135,91±9,383#	121,18±11,28
L2	155,14±8,68	129,59±8,81*	130,31±9,22#	116,20±10,90
L3	154,09±9,81	125,23±8,83*	129,98±9,02#	112,94±11,12
L4	160,50±9,98	129,06±9,35*	132,03±9,53#	117,50±11,35
L5	161,95±10,66	132,53±8,92*	136,54±9,87#	121,77±12,16

Примітка. * – достовірність (0,01 < p < 0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії за критерієм Левена – Брауна – Форсайта; # – достовірність (0,01 < p < 0,05) різниці між групами чоловіків та жінок на діагностичному етапі за критерієм Левена – Брауна – Форсайта.

Найнижчі показники МЩКТ як на ДЕ так і ПЗХ спостерігалися в осіб жіночої статі, проте достовірно нижчі показники МЩКТ на двох етапах визначалися в осіб чоловічої статі. У чоловіків найбільше зниження МЩКТ на 19,59 % спостерігалось у L4 – з 160,50±9,98 ОХ до 129,06±9,35 ОХ, p < 0,05. У жінок достовірно найнижчі показники зниження МЩКТ на 13,11 % визначалося у L3 – з 129,98±9,02 ОХ до 112,94±11,12 ОХ, p < 0,05. Достовірної різниці між групами хворих чоловіків та жінок на хіміотерапевтичному етапі не встановлено.

При порівнянні груп пацієнтів з наявністю симптомів інтоксикації (В-симтомів) (В) та їх відсутністю (А) (табл. 3) після проведення хіміотерапії достовірно зменшення МЩКТ виявлено в групі (А) у L5 на 15,24 %. Показник МЩКТ після курсів ПХТ у групі (В) достовірно зменшився на 15,57 % у всіх хребцях, окрім L1.

Оцінка стану МЩКТ поперекового відділу хребта за допомогою КТ, а саме кількісний аналіз стану трабекулярної частини хребців поперекового відділу хребта в одиницях Хаунсфільда, є дуже інформативною [27]. Ця методика дає змогу

Таблиця 3. Мінеральна щільність кісткової тканини хребців поперекового відділу хребта у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою на діагностичному етапі та після проведення хіміотерапевтичного лікування з В-симптомами (В) та без (А)

Хребці поперекового відділу хребта	Щільність в одиницях Хаунсфільда			
	відсутність В-симтомів		наявність В-симтомів	
	ДЕ, А n=24	ПЗХ, А n=24	ДЕ, В n=32	ПЗХ, В n=32
L1	148,11±11,98	129,62±13,38	149,39±7,68	125,15±7,90
L2	143,17±11,741	125,27±12,86	143,97±7,33	122,37±7,50*
L3	147,26±12,35	123,43±13,22	139,62±7,76	117,00±7,30*
L4	148,23±12,98	125,76±13,65	146,57±8,02	122,51±7,70*
L5	150,67±11,95	127,71±12,95*	149,76±9,65	127,73±8,56*

Примітка. * – достовірність (0,001 < p < 0,05) різниці між групами хворих на діагностичному етапі і після завершення хіміотерапії за критерієм Левена – Брауна – Форсайта.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення кількісно визначити й унаочнити високий ризик виникнення переломів у хворих з ДВВКЛ на ДЕ та після отримання курсів ПХТ і скерувати лікуючих лікарів стосовно моніторингу та забезпечення профілактичних заходів.

Висновки. 1. В усіх обстежених хворих на ДВВКЛ згідно з опитувальником FRAX визначався підвищений ризик остеопоротичних переломів, значно вищий показник виявлено у жінок ($4,42 \pm 0,39$), ніж у чоловіків ($2,51 \pm 0,15$). За опитувальником QFracture середні значення прогнозу перелому стегна, зап'ястя, плеча або хребта у жінок були $7,05 \pm 1,19$, у чоловіків – $2,83 \pm 0,47$.

2. При оцінці стану МЩКТ поперекових хребців на серіях КТ у хворих з ДВВКЛ середні значення у ОХ становили: на ДЕ в чоловіків – $159,61 \pm 9,24$ ОХ, ПЗХ – $129,64 \pm 9,06$ ОХ; у жінок на ДЕ – $132,95 \pm 9,40$ ОХ, ПЗХ – $117,92 \pm 11,36$ ОХ. При проведенні гендерного порівняльного аналізу у жінок на ДЕ стан МЩКТ був нижчий, ніж у чоловіків, на 16,04%. Після проведення стандартної ПХТ спостерігалось

зниження МЩКТ як у чоловіків, так і в жінок. У чоловіків найбільше зниження МЩКТ – на 19,59 % – спостерігалось у L4, у жінок – у L3 на 13,11 %.

3. За показниками міжнародного прогностичного індексу 33,33 % чоловіків та 30,77 % жінок, хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому, на ДЕ перебували в групі з низьким ризиком, 69,23 % жінок та 63,34 % чоловіків перебували в групі з середнім ризиком та 3,33 % чоловіків – в групі з високим ризиком прогнозу захворювання.

4. При оцінці ризику ураження кісткового мозку у хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому на ДЕ виявлено низький ризик ураження у 10,71 % пацієнтів, середній – у 50 % та високий – у 39,29 % хворих.

Перспективи подальших досліджень. Мета наших подальших досліджень – виявлення причин, що призводять до редукції мінеральної щільності трабекулярного компонента хребців у хворих на ДВВКЛ в залежності від тривалості і обсягу хіміотерапевтичного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2018–2019. [Електронний ресурс]. – URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm (дата звернення: 03.03.21).

2. Non-Hodgkin's lymphoma: a review / R. Singh, S. Shaik, B. Negi [et al.] // J. Family Med. Prim. Care. – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 1834–1840.

3. The use of optimal treatment for DLBCL is improving in all age groups and is a key factor in overall survival, but non-clinical factors influence treatment / N. Wong Doo, V. M. White, K. Martin [et al.] // Cancers (Basel). – 2019. – Vol. 11 (7). – P. 928.

4. Thompson M. A. Bone mineral density screening should be routine in lymphoma patients / M. A. Thompson, J. R. Westin, F. B. Hagemeister // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25 (4). – P. 913–914.

5. Вибирана Р. Й. Особливості розвитку остеопенічного синдрому в жінок, хворих на хронічну лімфоїдну лейкемію / Р. Й. Вибирана, І. В. Жулкевич // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 2. – С. 67–71.

6. Evaluation of bone mineral density in children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): chemotherapy with/without radiotherapy / A. Ghassemi, A. Banihashem, N. Ghaemi [et al.] // Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell. Res. – 2016. – Vol. 10 (3). – P. 153–160.

7. Показники мінеральної щільності кісткової тканини здорових чоловіків за результатами двофотонної рентгенівської денситометрії / С. І. Сміян, О. М. Масик, І. В. Жулкевич // Проблеми остеології. – 2002. – Т. 2. – С. 9–16.

8. Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis detection rates in postmenopausal women / N. Li, X. M. Li, L. Xu [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 895474.

9. Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study / J. Passou, L. Merlusca, I. Henry-Desailly [et al.] // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25 (2). – P. 481–486.

10. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при неходжкінських лімфомах та лімфомі Ходжкіна: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2013 р. № 866. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0866282-13#n20> (дата звернення: 05.03.21).

11. NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019 / A. D. Zelenetz, L. I. Gordon, J. S. Abramson [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2019. – Vol. 17 (6). – P. 650–661.

12. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray / C. P. Hans, D. D. Weisenburger, T. C. Greiner [et al.] // Blood. – 2004. – Vol. 103 (1). – P. 275–282.

13. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting / T. A. Lister, D. Crowther, S. B. Sutcliffe [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1989. – Vol. 7 (11). – P. 1630–1636.

14. Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures / S. A. Rosenberg, M. Boiron, V. T. J. DeVita [et al.] // Cancer Res. – 1971. – Vol. 31 (11). – P. 1862–1863.

15. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329 (14). – P. 987–994.

16. Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- Hodgkin lymphoma / T. P. Vassilakopoulos, M. K. Angelopoulos, N. Constantinou [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105 (5). – P. 1875–1880.
17. Жулкевич І. В. Клініко-діагностична апробація методу віртуальної біопсії кісткової тканини у хворих на лімфому Годжкіна / І. В. Жулкевич, Ю. В. Яворська // *Український радіологічний журнал*. – 2015. – Т. 23, вип. 4. – С. 31–34.
18. Lower preoperative Hounsfield unit measurements are associated with adjacent segment fracture after spinal fusion / D. S. Meredith, J. J. Schreiber, F. Taher [et al.] // *Spine*. – 2013. – Vol. 38 (5). – P. 415–418.
19. Use of computed tomography for assessing bone mineral density / J. J. Schreiber, P. A. Anderson, W. K. Hsu // *Neurosurg. Focus*. – 2014. – Vol. 37 (1). – P. 4.
20. FRAX® Інструмент оцінки ризику переломів. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66> (дата звернення: 03.03.21).
21. Watts N. B. The fracture risk assessment tool (FRAX®): applications in clinical practice / N. B. Watts // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2011. – Vol. 20 (4). – P. 525–531.
22. QFracture-2016 risk calculator. [Electronic re-
- source]. – Access mode: <https://qfracture.org> (date of application: 03.03.21).
23. Hippisley-Cox J. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study / J. Hippisley-Cox, C. Coupland // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344. – e3427.
24. Brown M. B. Robust tests for the equality of variances / M. B. Brown, A. B. Forsythe // *J. Am. Statistical Association*. – 1974. – Vol. 69 (346). – P. 364–367.
25. Bone marrow biopsy superiority over PET/CT in predicting progression-free survival in a homogeneously-treated cohort of diffuse large B-cell lymphoma / T.-H. Chen-Liang, T. Martín-Santos, A. Jerez [et al.] // *Cancer Med*. – 2017. – Vol. 6 (11). – P. 2507–2514.
26. Григор'єва Н. В. Фактори ризику переломів проксимального відділу стегнової кістки у хворих старших вікових груп / Н. В. Григор'єва, О. Б. Зубач // *Травма*. – 2016. – Т. 17, № 6. – С. 53–61.
27. Zhulkevich I. V. Age as a determinant of vertebral trabecular bone status in Hodgkin lymphoma patients after completion of chemotherapy: a prospective study / I. V. Zhulkevich, Y. V. Yavorska // *Вісник наукових досліджень*. – 2015. – № 2. – С. 37–40.

REFERENCES

1. Rak v Ukraini, 2018–2019 [Cancer in Ukraine, 2018–2019]. Retrieved from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm [in Ukrainian].
2. Singh, R., Shaik, S., Negi, B.S., Rajguru, J.P., Patil, P.B., Parihar, A.S., & Sharma, U. (2020). Non-Hodgkin's lymphoma: a review. *J. Family Med. Prim. Care.*, 9(4), 1834–1840. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1037_19
3. Wong Doo, N., White, V.M., Martin, K., Bassett, J.K., Prince, H.M., Harrison, S.J., & Giles, G.G. (2019). The use of optimal treatment for DLBCL is improving in all age groups and is a key factor in overall survival, but non-clinical factors influence treatment. *Cancers (Basel)*, 11 (7), 928. DOI:10.3390/cancers11070928
4. Thompson, M.A., Westin, J.R., & Hagemester, F.B. (2014). Bone mineral density screening should be routine in lymphoma patients. *Ann. Oncol.*, 25 (4), 913–914. DOI: 10.1093/annonc/mdu044
5. Vybyrana, R.Y., & Zhulkevych, I.V. (2013). Osoblyvosti rozvytku osteopenichnoho syndromu v zhinok, khvorykh na khronichnu limfoidnu leukemiiu [Peculiarities of osteopenic syndrome development in women suffering from chronic lymphoid leukemia]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 2, 67–71. DOI: 10.11603/2415-8798.2013.2.5776 [in Ukrainian].
6. Ghassemi, A., Banihashem, A., Ghaemi, N., Elmi, S., Erfani Sayyar, R., Elmi, S., & Esmaeili, H. (2016). Evaluation of bone mineral density in children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): chemotherapy with/without radiotherapy. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell. Res.*, 10(3), 153–160.
7. Smiyan, S.I., Masyk, O.M., & Zhulkevych, I.V. (2002). Pokaznyky mineralnoi shchilnosti kistkovoї tkanyny zdorovykh cholovikiv za rezultatamy dvofotonnoi renthenivskoi densytometrii [Indicators of bone mineral density of healthy men on the results of dual energy X-ray densitometry]. *Problemy osteolohii – Problems of Osteology*, 2, 9 [in Ukrainian].
8. Li, N., Li, X.M., Xu, L., Sun, W.J., Cheng, X.G., & Tian, W. (2013). Comparison of QCT and DXA: Osteoporosis detection rates in postmenopausal women. *Int. J. Endocrinol.*, 2013, 895474. DOI: 10.1155/2013/895474
9. Paccou, J., Merlusca, L., Henry-Desailly, I., Parcellier, A., Gruson, B., Royer, B., & Damaj, G. (2014). Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study. *Ann. Oncol.*, 25 (2), 481–486. DOI: 10.1093/annonc/mdt560.
10. (2013). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry nekhodzhkynskykh limfomakh ta limfomi Khodzhkina [On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma]. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 08.10.2013 r. № 866 – Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.10.2013 No. 866*. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0866282-13#n20> [in Ukrainian].
11. Zelenetz, A.D., Gordon, L.I., Abramson, J.S., Advani, R.H., Bartlett, N.L., Caimi, P.F., & Sundar, H. (2019). NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 17 (6), 650–661. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0029
12. Hans, C.P., Weisenburger, D.D., Greiner, T.C., Gascoyne, R.D., Delabie, J., Ott, G., & Chan, W.C. (2004). Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

- cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*, 103 (1), 275-282. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1545
13. Lister, T.A., Crowther, D., Sutcliffe, S.B., Glatstein, E., Canellos, G.P., Young, R.C., & Tubiana, M. (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.*, 7 (11), 1630-1636. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630
14. Rosenberg, S.A., Boiron, M., DeVita, V.T. Jr, Johnson, R.E., Lee, B.J., Ultmann, J.E., & Viamonte, M. Jr. (1971). Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res.*, 31 (11), 1862-1863.
15. (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 329 (14), 987-994.
16. Vassilakopoulos, T.P., Angelopoulou, M.K., Constantinou, N., Karmiris, T., Repoussis, P., Roussou, P., & Pangalis, G.A. (2005). Development and validation of a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*, 105 (5), 1875-1880. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0379
17. Zhulkevych, I.V., & Yavorska, Yu.V. (2015). Kliniko-diahnostychna aprobatsiia metodu virtualnoi biopsii kistkovi tkany u khvorykh na limfomu Hodzhkina [Diagnostic and clinical approval of virtual bone tissue biopsy technique in Hodgkin lymphoma patients]. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal – Ukrainian Radiological Journal*, XXIII, 4, 31-34 [in Ukrainian].
18. Meredith, D.S., Schreiber, J.J., Taher, F., Cammisa, F.P. Jr, & Girardi, F.P. (2013). Lower preoperative Hounsfield unit measurements are associated with adjacent segment fracture after spinal fusion. *Spine*, 38 (5), 415-418. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31826ff084
19. Schreiber, J.J., Anderson, P.A., & Hsu, W.K. (2014). Use of computed tomography for assessing bone mineral density. *Neurosurg. Focus.*, 37 (1), 4. DOI: 10.3171/2014.5.FOCUS1483
20. FRAX® Instrument otsinky ryzyku perelomiv [The fracture risk assessment tool]. Retrieved from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66> [in Ukrainian].
21. Watts, N.B. (2011). The fracture risk assessment tool (FRAX®): applications in clinical practice. *J. Womens Health (Larchmt)*, 20 (4), 525-531. DOI: 10.1089/jwh.2010.2294
22. QFracture-2016 risk calculator. Retrieved from: <https://qfracture.org>
23. Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2012). Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*, 344, e3427. DOI: 10.1136/bmj.e3427
24. Brown, M.B., & Forsythe, A.B. (1974). Robust tests for the equality of variances. *J. Am. Statistical Association*, 69 (346), 364-367.
25. Chen-Liang, T.H., Martín-Santos, T., Jerez, A., Rodríguez-García, G., Senent, L., Martínez-Millán, C., & Ortuño, F.J. (2017). Bone marrow biopsy superiority over PET/CT in predicting progression-free survival in a homogeneously-treated cohort of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med.*, 6 (11), 2507-2514. DOI: 10.1002/cam4.1205
26. Hryhoryeva, N.V., & Zubach, O.B. (2016). Faktory ryzyku perelomiv proksymalnoho viddilu stehnovoi kistky u khvorykh starshykh vikovykh hrup [Risk factors for fractures of the proximal femur in patients of older age groups]. *Travma – Trauma*, 17 (6), 53-61. DOI: 10.22141/1608-1706.6.17.2016.88618 [in Ukrainian]
27. Zhulkevich, I.V., & Yavorska, Y.V. (2015). Age as a determinant of vertebral trabecular bone status in Hodgkin lymphoma patients after completion of chemotherapy: a prospective study. *Visnyk naukovykh doslidzen – Bulletin of Scientific Research*, 2, 37-40. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.2.5576>

ОЦЕНКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПО ДАННЫМ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКОВ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

©И. В. Жулкевич, П. А. Чукур

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. В Украине отмечается тенденция по повышению заболеваемости на неходжкинские лимфомы (НХЛ), поэтому исследование изменений минеральной плотности костной ткани (МПКТ), связанных с лимфопролиферативными заболеваниями и отдаленными последствиями противоопухолевой терапии, актуальны и необходимы для профилактики остеопоротических переломов.

Цель – определить риск возникновения вторичных остеопоротических переломов, риск поражения костного мозга и оценить динамику изменений состояния МПКТ поясничного отдела позвоночника у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) на диагностическом этапе (ДЭ) и после завершения химиотерапии (ПЗХ).

Материал и методы. Проведено определение минеральной плотности трабекулярной костной ткани поясничных позвонков (L1–L5) с помощью функции ROI в программе Radiant Dicom Viewer в костном окне у 56 пациентов: 26 женщин и 30 мужчин (средний возраст – (55,96±2,11) лет). Статистический анализ проведен по робастным критериям Левена – Брауна – Форсайта.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Результаты. При гендерном сравнении на ДЭ согласно опросникам FRAX и QFracture определялся больший риск остеопоротических переломов у женщин по всем показателям: FRAX – основной остеопоротический риск 43,21 % и риск перелома бедренной кости 59,35 %; QFracture – риск перелома бедра, запястья, плеча или позвоночника 59,86 % и риск перелома бедра 60,12 %. Снижение состояния МПКТ наблюдалось как на ДЭ так и ПЗХ у мужчин и женщин. У мужчин большее достоверное снижение МПКТ на 19,59 % наблюдалось в L4, у женщин – в L3 на 13,11 %, $p < 0,05$.

Выводы. У всех обследованных больных ДВККЛ по результатам опросников FRAX и QFracture определялся повышенный риск остеопоротических переломов на ДЭ. Состояние МПКТ поясничных позвонков на сериях КТ у больных ДВККЛ на ДЭ у женщин было достоверно ниже, чем у мужчин. ПЗХ наблюдалось снижение МПКТ как у мужчин, так и у женщин, достоверной разницы между группами больных не установлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузная В-крупноклеточная лимфома; неходжкинская лимфома; химиотерапия; минеральная плотность костной ткани.

ASSESSMENT OF BONE TISSUE MINERAL DENSITY ACCORDING COMPUTER TOMOGRAPHY DATA AND RISK DETERMINATION OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL CELL LYMPHOMA

©I. V. Zhulkevych, P. A. Chukur

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. In Ukraine, there is a tendency to increase the incidence of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), so the study of changes in bone mineral density (BMD) associated with lymphoproliferative diseases and long-term effects of anticancer therapy are relevant and necessary for the prevention of osteoporotic fractures.

The aim – to determine the risk of secondary osteoporotic fractures, the risk of bone marrow involvement and assess the dynamics of changes in the BMD of the lumbar spine in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) at the diagnostic phase (DP) and after chemotherapy (ACT).

Material and Methods. The mineral density of the trabecular bone tissue of the lumbar vertebrae (L1-L5) was determined using the ROI function in the program Radiant Dicom Viewer in the bone window in 56 patients: 26 women and 30 men (mean age – 55.96 ± 2.11 g). Statistical analysis was performed according to the robust Leven-Brown-Forsythe criterion.

Results. In the gender comparison for DP, according to the FRAX and QFracture questionnaires, a higher risk of osteoporotic fracture was determined in women on all indicators: FRAX – the main osteoporotic risk of 43.21 % and the risk of femoral fracture 59.35 %; QFracture – 59.86 % risk of hip, wrist, shoulder or spine fracture and 60.12 % risk of hip fracture. Decreased BMD was observed in both DP and ACT in men and women. In men, the most significant decrease in BMD by 19.59 % was observed in L4, in women – in L3 by 13.11 %, $p < 0.05$.

Conclusions. According to the results of the FRAX and QFracture questionnaires, an increased risk of osteoporotic fractures on DP was determined in all examined patients with DLBCL. The condition of the lumbar vertebrae in the CT series in patients with DLBCL for DP in women was significantly lower than in men. ACT there was a decrease in BMD in both men and women, no significant difference between groups of patients was found.

KEY WORDS: diffuse large B-cell lymphoma; non-Hodgkin's lymphoma; chemotherapy; bone mineral density.

Отримано 22.05.2021