

КІЛЬКІСНІ МЕТАБОЛІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗЛОЯКІСНИХ ПЛОСКОКЛІТИННИХ ПУХЛИН ГОЛОВИ ТА ШИЇ ТА ТЕКСТУРАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЇХ ЗОБРАЖЕНЬ ПРИ ПЕТ/КТ

1 – Клініка Ізраїльської Онкології LISOD, Київ, Україна

2 – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Переважна більшість злоякісних пухлин голови та шиї (близько 90%) представлена плоскоклітинними карциномами верхніх аеродигестивних шляхів, які включають в себе новоутворення губи, порожнини рота, носової та ротової частин глотки, гортані, порожнини носа та придаткових пазух носа. Ці пухлин займають дев'яте місце в світі за частотою та характеризуються неприйнятно високими показниками смертності в країнах, що розвиваються. Плоскоклітинні пухлини верхнього аеродигестивного тракту мають агресивні біологічні властивості, для них характерне деструктивне локальне розповсюдження в тканинах голови та шиї з раннім розвитком метастатичного ураження лімфатичних вузлів шиї та можливістю прояву віддаленого метастазування, навіть після успішного локального лікування. Частина пацієнтів (до 10-30%) з плоскоклітинним раком губи чи порожнини рота в подальшому знов захворіє на другу первинну пухлину верхніх аеродигестивних шляхів [1].

В Україні злоякісні пухлини верхніх аеродигестивних шляхів замикають список перших десяти найбільш розповсюджених злоякісних пухлинних уражень. Частіше вони виникають у чоловіків, і близько 40-45% пацієнтів з вперше встановленим діагнозом злоякісного новоутворення верхніх аеродигестивних шляхів, наприклад, глотки, не проживають більше 1 року з моменту встановлення діагнозу [2].

Важливо, що менш ніж третина таких пацієнтів (31%) презентує з локальною хво-

робою на момент звернення або встановлення діагнозу і відповідно переважна більшість потребує оцінки регіонального та віддаленого розповсюдження задля точного стадіювання захворювання [3]. Стадіювання плоскоклітинних пухлин голови та шиї за загальноприйнятою системою TNM (AJCC) спирається на результати клінічного обстеження та візуалізуючих радіологічних методів. Точне стадіювання, в якому радіологічні дослідження відіграють провідну роль, є критичним для формування прогнозу та розробки коректної стратегії лікування. Комп'ютерна томографія (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) найбільш широко застосовуються для визначення локального розповсюдження пухлинного процесу голови та шиї, а метаболічна позитронно-емісійна томографія, поєднана із комп'ютерною томографією (ПЕТ/КТ), відіграє важливу роль у характеристиці локальної хвороби, оцінці регіонального та віддаленого розповсюдження при первинному стадіюванні, оцінці відповіді на проведене лікування та виявленні рецидивів та метастазів при відповідних клінічних проявах у пацієнтів протягом спостереження після лікування [4].

Позитронно-емісійна томографія дозволяє напівкількісно та кількісно оцінювати біохімічні процеси в організмі. Через те, що більшості злоякісних пухлин притаманне підвищене використання глюкози, застосування міченого ¹⁸F аналогу глюкози – фтордезлксиглюкози (ФДГ) у якості радіофармпрепарату для ПЕТ дозволяє візуалізу-

вати та характеризувати такі пухлинні ураження. Підвищена утилізація глюкози плоскоклітинними пухлинами голови та шиї забезпечується підвищеною експресією транспортерів глюкози GLUT-1 та активністю гексокінази. Розподіл ФДГ реєструється за локалізацією анігіляційних фотонів, що випромінює ^{18}F , а приєднання даних КТ забезпечує не лише корекцію аттенуації ПЕТ даних, а й масив структурних даних, що дозволяє точно локалізувати та характеризувати гіперметаболичні осередки [5].

Однією з переваг метаболічної ПЕТ/КТ є можливість кількісно оцінити певні біологічні функції пухлинного процесу. Проте, в контексті клінічного чи суто практичного застосування методу, оцінка даних метаболічної ПЕТ/КТ часто обмежена кількісним візуальним аналізом, в той час як кількісний аналіз залишається прерогативою наукових досліджень. Якісної інтерпретації часто достатньо для виявлення та оцінки розповсюдженості злоякісного пухлинного процесу або для виявлення рецидиву хвороби, проте більш детальний та поглиблений кількісний аналіз дає можливість розширити діагностичну цінність та інформативність методу, в першу чергу у випадках оцінки ефективності проведеного лікування, планування променевої терапії, забезпеченні прогностичної та предиктивної інформації. Кількісна оцінка є одним із базових компонентів «персоналізації» стратегії лікування в світлі сучасної доказової медицини. Крім цього, візуальна інтерпретація ПЕТ-зображень має ряд недоліків, в тому числі – операторозалежність, в той час як методики кількісної оцінки дозволяють розробляти параметри, значення яких можна порівнювати між різними установами, що допомагає в проведенні мультицентрових досліджень [6].

Найбільш часто застосованим кількісним параметром оцінки ПЕТ даних є стандартизований показник накопичення (Standardized Uptake Value – SUV), який відображає обсяг накопиченого радіофармпрепарату або активність в певній ділянці інтересу, стандартизований за тим чи іншим параметром (наприклад, вагою пацієнта). Розроблено різноманітні варіації цього показника, які характеризують розподіл ра-

діофармпрепарату в ділянці або об'ємі інтересу, такі як метаболічний пухлинний об'єм (MTV) та загальний гліколіз пухлини (TLG) [7]. На сьогоднішній день в арсеналі напівкількісної оцінки ПЕТ даних знаходиться велика кількість параметрів, які мають як свої переваги, так і недоліки, в першу чергу, обумовлені методикою розрахунку та сегментації ділянок інтересу.

Окрім кількісних метаболічних параметрів, ПЕТ дані, як і результати будь-якого томографічного методу візуалізації, придатні для поглибленого дослідження властивостей зображень або радіоміки. Текстуральний аналіз ПЕТ зображень дозволяє отримувати велику кількість параметрів, що описують властивості цих зображень, і згідно теорії радіоміки пов'язані з біологічними властивостями пухлин, які вони відображають.

Метою даного дослідження був пошук взаємовідносин кількісних метаболічних параметрів та текстуральних властивостей зображень метаболічної ПЕТ/КТ злоякісних плоскоклітинних пухлин верхнього аеродигестивного тракту зі ступенем їх клітинної диференціації, що визначається при гістологічному дослідженні, як із однією з біологічних властивостей пухлин, що впливає на агресивність її поведінки та має прогностичне значення; встановлення тих кількісних та текстуральних метаболічних параметрів, які б з відносно найбільшою точністю відображали ці біологічні властивості злоякісних плоскоклітинних пухлин голови та шиї, і таким чином могли би слугувати потенційним прогностичним біомаркером.

Матеріали та методи

Для проведення дослідження було ретроспективно відібрано 37 пацієнтів з гістологічно верифікованими плоскоклітинними пухлинами верхніх аеродигестивних шляхів (назо- та орофарингеальної локалізації, порожнини рота та гортані), яким було проведено метаболічну ПЕТ/КТ перед початком лікування. З них було 10 жінок (27%) та 27 чоловіків (73%), середній вік становив 57 років (37-75 років). При гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу первинних пухлин проведено визначення ступеню їх диференціації на високо-, помірно- та низь-

ко диференційовані. Наявність високо диференційованих пухлин (Grade 1) встановлено у 11 пацієнтів (30%), помірно диференційованих (Grade 2) та низько диференційованих (Grade 3) – у 17 (46%) та 9 (24%) пацієнтів, відповідно.

ПЕТ/КТ дослідження проведено за допомогою комбінованого томографу Philips GEMINI 16, методика візуалізації – відповідно до рекомендацій Європейської Асоціації Ядерної Медицини щодо проведення метаболічної ПЕТ/КТ візуалізації злоякісних солідних пухлин. Збір ПЕТ даних виконувався в 3D режимі, реконструкція ПЕТ зображень здійснювалась за стандартними алгоритмами виробника (Philips 3D-RAMLA). Корекція аттенюації ПЕТ зображень проводилась на основі трансмісійної КТ-сिनोगрама, стандартизація показників накопичення радіофармпрепарату – за вагою пацієнтів. Проведено розрахунок наступних кількісних метаболічних параметрів первинних пухлинних осередків: SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV, TLG – максимальне накопичення в об’ємі інтересу, пікове накопичення в об’ємі інтересу (середнє значення вокселів в сфері об’ємом 1 кубічний сантиметр побудованої навколо найбільш активного вокселю зі всього об’єму інтересу), середнє значення накопи-

чення всього об’єму інтересу, метаболічний пухлинний об’єм (сегментований за фіксованим значенням 42% максимального накопичення) та загальний пухлинний гліколіз, розрахований з метаболічного об’єму, відповідно. Розрахунок кількісних метаболічних параметрів здійснено за допомогою програмного забезпечення OsiriX MD (Pixmeo SARL). Текстуральний аналіз ПЕТ зображень проведено за допомогою програмного забезпечення, що вільно розповсюджується, LIFEx (lifexsoft.org) [8]. Розраховані наступні властивості зображень: гістограмні параметри та параметри форми, групи текстуральних параметрів декількох матриць (GLZLM, GLRLM, NGLDM та GLCM матриці, загалом 39 параметрів) які характеризують неоднорідність або гетерогенність розподілу радіофармпрепарату в об’ємі інтересу. Статистична обробка масиву отриманих даних здійснена за допомогою програмного забезпечення Graph Pad Prism 7.

Результати

Середні значення розрахованих кількісних метаболічних показників (SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV, TLG) відповідно до ступеню диференціації пухлинних тканин наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Середні значення кількісних метаболічних параметрів залежно від ступеню клітинної диференціації плоскоклітинних пухлин верхніх аеродигестивних шляхів

Ступінь диференціації пухлини	SUVmax	SUVpeak	SUVmean	MTV (42%max)	TLG
Grade 1	9,95	8,07	6,26	11,85	81,13
Grade 2	11,19	8,76	6,96	10,15	88,67
Grade 3	16,02	12,8	10,2	13,77	134,0

Статистично достовірної різниці між показниками для відокремлення високо диференційованих пухлин від помірно диференційованих, та помірно диференційованих від низько диференційованих в даній досліджуваній групі виявлено не було. Проте знайдено статистично достовірну

відмінність показників SUVmax ($p=0.0125$), SUVpeak ($p=0.0163$) та SUVmean ($p=0.019$) для диференціації найбільш агресивних, низько диференційованих пухлин від всіх інших (порівняно із сукупністю високо- та помірно диференційованих плоскоклітинних карцином) (табл. 2).

Кількісні метаболічні параметри низько диференційованих пухлин порівняно з пухлинами інших ступенів диференціації

Показник	SUVmax	SUVpeak	SUVmean	MTV	TLG
Grade 1+2	10,71±1,06	8,49±0,89	6,68±0,69	10,82±1,89	84,49±19,56
Grade 3	16,02±1,26	12,8±1,11	10,2±0,83	13,77±2,05	134±19,44
p	0,0125	0,0163	0,0119	0,41	0,18
AUC	0,758	0,773	0,758		

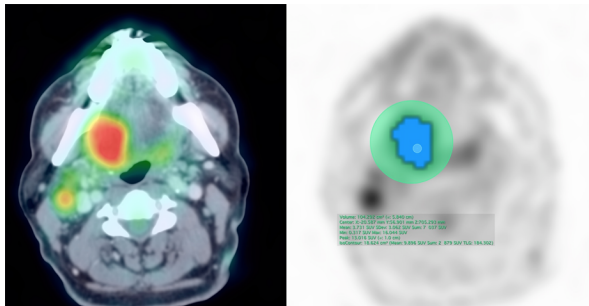


Рис. 1. Приклад сегментації метаболічно активного об'єму первинної пухлини правого піднебінного мигдалика – об'єднане ПЕТ/КТ зображення (ліворуч) та ПЕТ зображення із ділянкою інтересу та сегментованими вокселями (праворуч, виділені блакитним кольором). У сегментованому об'ємі розраховані наступні кількісні метаболічні показники – SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV, TLG.

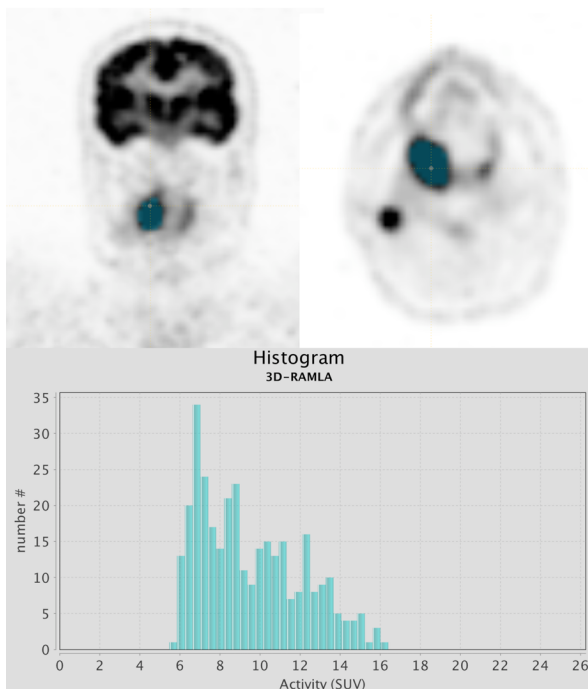


Рис. 2. Приклад сегментації метаболічно активного об'єму тієї ж первинної пухлини правого піднебінного мигдалика (рис. 1) з відображенням гістограми розподілу значень накопичення ФДГ в вокселях для розрахунку текстуральних параметрів.

При проведенні ROC аналізу для цих показників, оптимальними значеннями для відокремлення низько диференційованих пухлин за SUVmax є $>14,35$ (з чутливістю 77,8% та специфічністю 78,5%; AUC=0,785), за SUVpeak є $>11,97$ (із чутливістю 77,8% та специфічністю 78,5%; AUC=0,773) та за SUVmean є $>9,1$ (з чутливістю 77,8% та специфічністю 78,5%; AUC=0,785).

Достовірної різниці між значеннями MTV та TLG для відокремлення низько диференційованих пухлин у даній групі пацієнтів встановлено не було.

При аналізі результатів текстуральної обробки ПЕТ зображень було визначено схожу тенденцію. Так, жоден з 39 розрахованих показників не досяг статистично достовірної різниці для відокремлення високо диференційованих пухлин від помірно диференційованих, або помірно диференційованих від низько диференційованих в даній популяції пацієнтів. Проте, для п'яти показників було визначено статистично достовірну різницю значень при відокремленні низько диференційованих пухлин від сукупності високо- та помірно диференційованих плоскоклітинних карцином. Такими показниками були: енергія (гістограмний показник, який відображає рівномірність розподілу даних в гістограмі); три показника з GLRLM матриці (Grey Level Run Length Matrix – матриця розміру або довжини рівнозначних або гомогенних ділянок для кожного з рівнів сірого), а саме – LGRE (Low Grey-level Run Emphasis – розподіл гомогенних ділянок низької інтенсивності у зображенні), SRLGE (Short Run Low Grey-level Emphasis – розподіл коротких/малих ділянок низької інтенсивності у зображенні), LRLGE (Long Run Low Grey-level

Emphasis – розподіл довгих/великих ділянок низької інтенсивності у зображенні); один показник з GLZM матриці (Grey Level Zone Length Matrix – матриця, що забезпечує інформацію щодо розміру гомогенних ділянок для кожного з відтінків сірого/значення інтенсивності в 3 вимірах), а саме – LGZE (Low Grey Level Zone Emphasis – розподіл ділянок низької інтенсивності у зображенні). ROC аналіз даних цих показників дозволив визначити оптимальні граничні значення для відокремлення низько диференційованих плоскоклітинних карцином у даній популяції пацієнтів, які характеризувалися достатньо високими значеннями чутливості, проте їм бракувало специфічності. Значення цих показників наведені у табл. 3. Відносно нижчі кількісні значення вказаних текстуральних параметрів загалом характеризують зображення як більш неоднорідне, з нерівномірним розподіленням гомогенних ділянок різного розміру.

Також необхідно зазначити, що достовірної різниці значень площі під кривою (AUC) при проведенні ROC аналізу серед всіх кількісних та текстуральних показників визначено не було.

Обговорення

Головним завданням радіологічної візуалізації у випадках плоскоклітинних карцином голови та ший є встановлення розповсюженості патологічного процесу з найбільшою точністю. Метаболічна ПЕТ/КТ задовольняє потреби процесу стадіювання таких пухлин в рамках системи TNM. Первинний діагноз плоскоклітинного раку голови та ший

найчастіше встановлюється клінічно, за виявленням первинної пухлини та/або наявності клінічно явної лімфаденопатії ший. Хоча й висока просторова роздільна здатність конвенційних томографічних методів візуалізації (КТ та МРТ) дозволяє точно встановлювати Т-критерій при стадіюванні таких пухлин, визначаючи розміри та локальне поширення/залучення сусідніх анатомічних структур відомим пухлинним процесом [9], відомо й про додаткове діагностичне значення ПЕТ/КТ, в першу чергу для пошуку анонічного первинного пухлинного осередку при відомому метастатичному ураженні шийних лімфатичних вузлів [10-12]. Більше того, метаболічна ПЕТ/КТ дозволяє проводити напівкількісну та кількісну оцінку накопичення радіофармпрепарату злоякісною пухлиною перед початком лікування. Мабуть найбільш часто застосований в онкології кількісний показник метаболічної ПЕТ/КТ – SUVmax широко використовується для прогностифікації, проте його значення безпосередньо для плоскоклітинних пухлин голови та ший потребує ще подальшого вивчення. Частина проведених досліджень [13, 14] вказують на наявність прогностичного значення SUVmax первинного пухлинного осередку, в той же час інші дослідження [15,16] спростовують це ствердження. Тим не менш, літературні дані загалом підтримують тенденцію щодо сильного зв'язку SUVmax первинних плоскоклітинних пухлин голови та ший із поширенням хвороби, більших розмірів самої пухлини, метастатичного ураження лімфатичних вузлів та й диференціації пухлини [17-20].

Таблиця 3

Текстуральні параметри ПЕТ зображень низько диференційованих пухлин порівняно з пухлинами інших ступенів диференціації

	Energy	LGRE	SRLGE	LRLGE	LGZE
Grade 1+2	0,088±0,008	0,005±0,001	0,005±0,0008	0,007±0,001	0,006±0,0009
Grade 3	0,055±0,004	0,002±0,0004	0,0017±0,0003	0,002±0,0005	0,002±0,0005
P	0,018	0,021	0,025	0,021	0,022
AUC	0,730	0,732	0,764	0,753	0,754
Граничне значення	<0,0715	<0,0055	<0,0035	<0,0065	<0,0035
Чутливість	88,8	100	100	100	88,9
Специфічність	66,7	52,4	60	52,4	61,9

Результати нашого дослідження також підтримують зв'язок SUVmax із ступенем диференціації плоскоклітинних карцином голови та ший: в наведеній популяції пацієнтів цей показник був одним із тих, що значущо відрізнявся в групі з низько диференційованими пухлинами. З іншого боку, в ряді досліджень не вдалося встановити SUVmax в якості предиктивного параметру, наприклад, при передбаченні вірогідності рецидиву [21, 22].

Так, в одному з проспективних досліджень, присвячених предиктивному значенню SUVmax для пацієнтів з плоскоклітинними пухлинами голови та ший, було визначено кореляцію із T-критерієм пухлини – T1/2 пухлини в середньому мали менше значення SUVmax, порівняно з T3/4 пухлинами. Окрім цього, відзначалась значуща різниця медіани SUVmax між N0 та N1/N3 пацієнтами [18]. Ще одне проспективне дослідження [19] із залученням 109 пацієнтів із плоскоклітинними карциномами голови та ший та клінічно явним ураженням лімфатичних вузлів ший продемонструвало, що значення SUVmax більше 19,3 пов'язано із низькою диференціацією пухлин, інвазією шкіри, екстракапсулярним поширенням метастатичного ураження лімфатичних вузлів та відсутністю периневрального поширення. Мета-аналіз щодо прогностичної значущості SUV у пацієнтів з плоскоклітинними карциномами голови та ший продемонстрував вищий ризик прогресії, смерті та рецидиву у пацієнтів з високим SUVmax первинного пухлинного ураження [23]. Результати цього дослідження свідчать про можливість застосування SUVmax в якості прогностичного біомаркери, враховуючи, що вищі його значення корелюють з гіршими клінічними результатами.

Проте, складніші кількісні ПЕТ параметри, такі як MTV та TLG первинного пухлинного осередку продемонстрували більшу предиктивну та прогностичну цінність в ряді досліджень. Так, за даними одного із таких досліджень із залученням 41 пацієнта із плоскоклітинними карциномами голови та ший, граничне значення MTV в 7,2 дозволяє відокремлювати пацієнтів з гіршими результатами локального

контролю хвороби. Пацієнти з меншими MTV демонструють ліпшу загальну виживаність (94,7% проти 64,2% за 2 роки), більше того, була продемонстрована позитивна кореляція між високим MTV та ризиком лімфатичного метастатичного ураження та рецидивом у вигляді метастатичної хвороби. З іншого боку, в цьому ж дослідженні SUVmax не продемонстрував жодної предиктивної цінності [24]. В нашому дослідженні, в контексті зв'язку MTV та TLG із ступенем клітинної диференціації пухлин не було продемонстровано значущої різниці цих показників в групах пухлин різного ступеню диференціації, що може бути пов'язаним з тим, що дані показники знаходяться в першу чергу під більшим впливом розмірів самого пухлинного осередку. Проте серед кількісних ПЕТ показників так званого «другого порядку», значуща різниця для відокремлення низько диференційованих плоскоклітинних пухлин була виявлена у показниках SUVpeak та SUVmean.

Текстуральний аналіз ПЕТ зображень з метою характеристики пухлинних процесів привертає достатньо велику увагу дослідників за останні декілька років. Вимірювання текстуральних індексів ПЕТ зображень пухлин було запропоновано як доповнення до предикції відповіді ряду пухлин на терапію [25-29]. Також, достатньо відомо, що пухлинний процес часто є неоднорідним в проявах некрозу, фіброзу, ділянок ангиогенезу, високої клітинної проліферації, гіпоксії та наявності специфічних клітинних рецепторів. Такі біологічні характеристики представляють значний інтерес, так як асоціюються з агресивністю пухлинного процесу та чутливістю до певних видів спеціального лікування. Незважаючи на те, що взагалі ПЕТ зображенням властива не дуже висока просторова роздільна здатність, встановлено та підтверджується гіпотеза, що лежить в основі принципу радіоміки, про те, що розподілення радіофармпрепаратів в середині пухлини представляє більше інформації, аніж просте вимірювання SUV чи об'ємних метаболічних показників.

На основі цього припущення проводились дослідження щодо неоднорідності

розподілення фтордезоксиглюкози в різних пухлинних процесах, за допомогою розрахунку текстуральних параметрів ПЕТ зображень, в тому числі пухлин голови та шиї [25], шийки матки [25, 30], стравоходу [26, 28, 31] та легень [27, 29]. Проте, опубліковані численні результати не дозволяють прийти до єдиного висновку щодо того, які самі текстуральні параметри і як повинні вимірюватися для забезпечення відображення зв'язку з біологічними властивостями пухлинного процесу [32]. Так, з одного боку, частина досліджень [33] повідомляє про недостатність відтворюваності та стабільності текстуральних показників як функції параметрів збору та реконструкції ПЕТ даних, або не демонструють значущої предиктивної цінності [26], з іншого – продемонстровані дані про наявність зв'язку текстуральних показників із біологічними властивостями пухлинних процесів, зокрема, в контексті плоскоклітинних пухлин голови та шиї із експресією PD-L1, Ki67 та p16 статусом [34]. При аналізі текстуральних даних когорт пацієнтів даного дослідження вдалося продемонструвати зв'язок групи параметрів, що відображають неоднорідність чи гетерогенність розподілу фтордезоксиглюкози зі ступенем клітинної диференціації плоскоклітинних пухлин голови та шиї, з можливістю відокремлювати низько диференційовані пухлини, проте діагностична цінність текстуральних параметрів в цьому завданні за даними ROC аналізу не відрізнялась значно від такої, що генерується похідними SUV для даної популяції пацієнтів.

Література

1. Gupta B, Johnson NW, Kumar N. Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology*. S. Karger AG; 2016; 91(1):13-23.
2. Рак в Україні, 2015-2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Cancer in Ukraine, 2015-2016. Morbidity, mortality, indicators of oncological service]. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. 2017;(18):10-13. In Ukraine.
3. American Cancer Society. *Cancer facts&figures 2016*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2016
4. Goel R, Moore W, Sumer B, Khan S, Sher D, Subramaniam RM. Clinical Practice in PET/CT for the Management of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2017;209:289-303.
5. Wassef HR, Hanna N, Colletti P. PET/CT in Head-neck Malignancies. *PET Clinics*. Elsevier BV; 2016;11:219-232.

Висновки

Окрім даних, необхідних для стадіювання чи оцінки розповсюдженості пухлинного процесу, задля чого зазвичай достатньо якісної візуальної інтерпретації, метаболічна ПЕТ/КТ забезпечує отримання масиву кількісних даних, які можна виражати через велику кількість різноманітних параметрів, від простого підрахунку інтенсивності накопичення в єдиному вокселі до складних показників, що математичним чином відображають неоднорідність розподілення радіофармпрепарату в пухлині.

Значення як кількісних, так і текстуральних параметрів ПЕТ зображень демонструють зв'язок з гістологічними властивостями плоскоклітинних пухлин голови та шиї, зокрема, ступенем їх клітинної диференціації, дозволяючи відокремлювати низько диференційовані пухлини, що мають найбільш агресивний потенціал. Проте, значущої переваги діагностичної цінності текстуральних параметрів над кількісними в контексті зв'язку із ступенем диференціації в досліджуваній когорті визначено не було. Необхідно зазначити, що представленою дослідженню властиві й певні обмеження, в першу чергу через ретроспективний дизайн та відносно малу популяцію пацієнтів. Проте отримані результати та аналіз даних інших опублікованих робіт, присвячених даній проблемі, створює підґрунтя для продовження досліджень з розширенням об'єму даних задля визначення найбільш цінних об'єктивних кількісних ПЕТ-параметрів у веденні пацієнтів із плоскоклітинними карциномами голови та шиї.

6. Manca G, Vanzi E, Rubello D, Giammarile F, Grassetto G, Wong KK, et al. 18F-FDG PET/CT quantification in head and neck squamous cell cancer: principles, technical issues and clinical applications. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Nature; 2016;43:1360-1375.
7. Houshmand S, Salvati A, Hess S, et al. An update on novel quantitative techniques in the context of evolving whole-body PET imaging. *PET Clin* 2015;10(1):45-58.
8. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, et al. LIFEX: a free ware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Research*. American Association for Cancer Research (AACR); 2018; canres.0125.2018.
9. Tantiwongkosi B, Yu F, Kanard A, Miller FR. Role of (18)F-FDG PET/CT in pre and posttreatment evaluation in head and neck carcinoma. *World J Radiol*. 2014;6:77-191.
10. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 2004;101:2641-9.
11. Rudmik L, Lau HY, Matthews TW, Bosch JD, Kloiber R, Molnar CP, et al. Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck*. 2011; 33:935-40.
12. Pereira G, Silva JC, Monteiro E. Positron emission tomography in the detection of occult primary head and neck carcinoma: a retrospective study. *Head Neck Oncol*. 2012;4:34.
13. Kim SY, Roh JL, Kim MR, Kim JS, Choi SH, Nam SY, et al. Use of 18F-FDG PET for primary treatment strategy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *J Nucl Med*. 2007; 48:752-7.
14. Apostolova I, Steffen IG, Wedel F, Lougovski A, Marnitz S, Derlin T, et al. A sphericity of pretherapeutic tumour FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer. *Eur Radiol*. 2014;24:2077-87.
15. Schinagl DA, Span PN, Oyen WJ, Kaanders JH. Can FDG PET predict radiation treatment outcome in head and neck cancer? Results of a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38: 1449-58.
16. Romesser PB, Lim R, Spratt DE, Setton J, Riaz N, Lok B, et al. Relative prognostic utility of standardized uptake value, gross tumor volume, and metabolic tumor volume in oropharyngeal cancer patients treated with platinum based concurrent chemoradiation with a pre-treatment [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *Oral Oncol*. 2014;50:802-8.
17. Minn H, Lapela M, Klemi PJ, Grénman R, Leskinen S, Lindholm P, et al. Prediction of survival with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET in head and neck cancer. *J Nucl Med*. 1997; 38:1907-11.
18. Torizuka T, Tanizaki Y, Kanno T, Futatsubashi M, Naitou K, Ueda Y, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET in patients with head and neck squamous cell cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192:156-60.
19. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Pretreatment primary tumor SUVmax measured by FDG-PET and pathologic tumor depth predict for poor outcomes in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and pathologically positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:764-71.
20. Kubicek GJ, Champ C, Fogh S, Wang F, Reddy E, Intenzo C, et al. FDG-PET staging and importance of lymph node SUV in head and neck cancer. *Head Neck Oncol*. 2010;2:19.
21. Greven KM, Williams DW, McGuirt WF, Harkness BA, D'Agostino RB, Keyes JW, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2001;23:942-6.
22. Vernon MR, Maheshwari M, Schultz CJ, Michel M, Wong SJ, Campbell BH, et al. Clinical outcomes of patients receiving integrated PET/CT-guided radiotherapy for head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:678-84.
23. Xie P, Li M, Zhao H, Sun X, Fu Z, Yu J. 18F-FDG PET or PET-CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:1085-93.
24. Romesser PB, Qureshi MM, Shah BA, Chatburn LT, Jalisi S, Devaiah AK, et al. Superior prognostic utility of gross and metabolic tumor volume compared to standardized uptake value using PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Ann Nucl Med*. 2012;26:527-34.
25. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, et al. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit*. 2009;42:1162-1171.
26. Tixier F, LeRest CC, Hatt M, et al. Intra tumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med*. 2011;52:369-378.
27. Vaidya M, Creach KM, Frye J, Dehdashti F, Bradley JD, El Naqa I. Combined PET/CT image characteristics for radiotherapy tumor response in lung cancer. *Radiother Oncol*. 2012;102:239-245.
28. Tan S, Kligerman S, Chen W, et al. Spatial-temporal [(18)F]FDG-PET features for predicting pathologic response of esophageal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85:1375-1382.
29. Cook GJR, Yip C, Siddique M, et al. Are pre-treatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? J Nucl Med. 2013;54:19-26.
 30. Yang F, Thomas MA, Dehdashti F, Grigsby PW. Temporal analysis of intratumoral metabolic heterogeneity characterized by textural features in cervical cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:716-727.
 31. Dong X, Xing L, Wu P, et al. Three-dimensional positron emission tomography image texture analysis of esophageal squamous cell carcinoma: relationship between tumor 18F-fluorodeoxyglucose uptake heterogeneity, maximum standardized uptake value, and tumor stage. Nucl Med Commun. 2013;34:40-46.
 32. Brooks FJ. Osome misconceptions about tumor heterogeneity quantification. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40:1292-1294.
 33. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. Acta Oncol. 2010;49:1012-1016.
 34. Chen R-Y, Lin Y-C, Shen W-C, Hsieh T-C, Yen K-Y, Chen S-W, et al. Associations of Tumor PD-1 Ligands, Immunohistochemical Studies, and Textural Features in 18F-FDG PET in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Scientific Reports. Springer Nature; 2018;8.

Надійшла до редакції 10.07.18

© М.С. Новіков, Т.М. Бабкіна, 2018

КІЛЬКІСНІ МЕТАБОЛІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗЛОЯКІСНИХ ПЛОСКОКЛІТИННИХ ПУХЛИН ГОЛОВИ ТА ШИЇ ТА ТЕКСТУРАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЇХ ЗОБРАЖЕНЬ ПРИ ПЕТ/КТ

Новіков М.С., Бабкіна Т.М. (Київ)

А н о т а ц і я

Переважає більшість злоякісних пухлин голови та шиї представлена плоскоклітинними карциномами верхніх аеродигестивних шляхів. Метаболічна позитронно-емісійна томографія поєднана із комп'ютерною томографією (ПЕТ/КТ) відіграє важливу роль у характеристизації таких пухлин. Однією з переваг метаболічної ПЕТ/КТ є можливість кількісно оцінити певні біологічні функції пухлинного процесу. Окрім кількісних метаболічних параметрів, ПЕТ дані, як і дані будь-якого томографічного методу візуалізації придатні для поглибленого дослідження властивостей зображень або радіоміки. Текстуральний аналіз ПЕТ зображень дозволяє отримувати велику кількість параметрів, що описують властивості цих зображень і згідно теорії радіоміки пов'язані із біологічними властивостями пухлин яких вони відображають.

Мета даної роботи – пошук взаємовідносин кількісних метаболічних параметрів та текстуральних властивостей зображень метаболічної ПЕТ/КТ злоякісних плоскоклітинних пухлин верхнього аеродигестивного тракту із ступенем їх клітинної диференціації, що визначається при гістологічному дослідженні, як із однією з біологічних властивостей пухлин, що впливає на агресивність її поведінки та має прогностичне значення.

Матеріали та методи: відібрано 37 пацієнтів із гістологічно верифікованими плоскоклітинними пухлинами верхніх аеродигестивних шляхів. З них 10 жінок (27%) та 27 чоловіків (73%), середнім віком 57 років (37-75 років). При гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу первинних пухлин проведено визначення ступеню їх диференціації на високо- помірної та низькодиференційовані. Високодиференційовані пухлини (Grade 1) виявлені у 11 пацієнтів (30%), помірnodиференційовані (Grade 2) та низькодиференційовані (Grade 3) відповідно у 17 (46%) та 9 (24%) пацієнтів. ПЕТ/КТ дослідження проведені за допомогою комбінованого томографу Philips GEMINI 16, методика візуалізації відповідно до рекомендацій Європейської Асоціації Ядерної Медицини щодо проведення метаболічної ПЕТ/КТ візуалізації злоякісних солідних пухлин. Розрахунок кількісних метаболічних параметрів здійснено за допомогою програмного забезпечення OsiriX MD (Pixmeo SARL). Текстуральний аналіз ПЕТ зображень проведено за допомогою програмного забезпечення, що вільно розповсюджується, LIFEX (lifexsoft.org). Статистична обробка масиву отриманих даних здійснена за допомогою програмного забезпечення GraphPadPrism 7.

Результати: статистично достовірної різниці між показниками для відокремлення високодиференційованих пухлин від помірnodиференційованих та помірnodиференційованих від низькодиференційованих в даній досліджуваній групі виявлено не було. Проте знайдено статистично достовірну відмінність показників SUVmax ($p=0.0125$), SUVpeak ($p=0.0163$) та SUVmean ($p=0.019$) для диференціації найбільш агресивних, низькодиференційованих пухлин від всіх інших. При аналізі результатів текстуральної обробки ПЕТ зображень була визначена схожа тенденція. Так, жоден з 39 розрахованих показників не досяг статистично достовірної різниці для відокремлення високодиференційованих пухлин від помірnodиференційованих або помірnodиференційованих від

низькодиференційованих в даній популяції пацієнтів. Проте, для п'яти показників (LGRE, SRLGE, LRLGE, LGZE, енергія) була визначена статистично достовірна різниця значень при відокремленні низькодиференційованих пухлин від сукупності високо- та помірnodиференційованих плоскоклітинних карцином.

Висновки: окрім даних необхідних для стадіювання чи оцінки розповсюдженості пухлинного процесу, задля чого зазвичай достатньо якісної, візуальної інтерпретації, метаболічна ПЕТ/КТ забезпечує отримання масиву кількісних даних які можна виражати через велику кількість різноманітних параметрів, від простого підрахунку інтенсивності накопичення в єдиному вокселі до складних показників, що математичним чином відображають неоднорідність розподілення радіофармапрепарату в пухлині. Значення як кількісних, так і текстуральних параметрів ПЕТ зображень демонструють зв'язок із гістологічними властивостями плоскоклітинних пухлин голови та шиї, зокрема ступенем їх клітинної диференціації, дозволяючи відокремлювати низькодиференційовані пухлини, що мають найбільш агресивний потенціал.

Ключові слова: метаболічна ПЕТ/КТ, плоскоклітинні карциноми голови та шиї, кількісний та текстуральний аналіз.

QUANTITATIVE METABOLIC PARAMETERS OF MALIGNANT HEAD AND NECK TUMORS AND TEXTURAL FEATURES OF THEIR PET/CT IMAGES

Novikov M.Y.¹, Babkina T.M.²

1 – Israeli Oncologic Hospital LISOD

2 – P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

e-mail: n.novikov@lisod.ua

Abstract

Most of the malignant head and neck tumors are squamous carcinomas of upper aerodigestive tract. Metabolic positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) plays an important role in characterization of such tumors. One of advantages of metabolic PET/CT is an ability to quantitatively assess certain biological features of a malignant tumor. Apart of quantitative metabolic parameters, PET data, as long as data from any tomographic imaging modality is suitable for deepened image feature analysis or radiomics. Textural analysis of PET images allows to mine various image parameters that describe the features of these images and according to radiomics theory are connected to biological features of depicted tumors.

The purpose of this study – to search for connection of quantitative metabolic parameters and textural features of metabolic PET/CT images of head and neck malignant tumors to their differentiation grade, assigned by histological analysis, as one of the biological features that impacts tumors aggressiveness and has a prognostic value.

Materials and Methods: 37 patients with verified squamous head and neck carcinomas were selected for this study, 10 (27%) women and 27 (73%) men (mean age 57 years). Primary tumor biopsy specimen were characterized according to cellular differentiation into Grade 1 (highly differentiated, 11 patients, 30%), Grade 2 (moderately differentiated, 17 patients, 46%) and Grade 3 (poorly differentiated, 9 patients, 24%). Metabolic PET/CT performed with Philips GEMINI 16 scanner, study technique adjusted accordingly to EANM guidelines for tumor imaging. Quantitative metabolic parameters calculated with OsiriX MD software (Pixmeo SARL). PET textural analysis performed with free LIFEx software (lifexsoft.org). Statistical analysis performed with GraphPad Prism 7.

Results: no significant difference between quantitative metabolic parameters was achieved in this study population to differentiate highly, moderately and poorly differentiated tumors. Nevertheless, there was a statistically significant difference in SUVmax ($p=0.0125$), SUVpeak ($p=0.0163$) and SUVmean ($p=0.019$) when discriminating most aggressive, poorly differentiated from others. Similar results were achieved in textural analysis. None of 39 evaluated textural parameters reached statistical significance in separating highly differentiated tumors from moderately differentiated, or moderately differentiated from poorly differentiated ones. But five textural parameters showed significance (LGRE, SRLGE, LRLGE, LGZE, energy) when used to discriminate poorly differentiated tumors.

Conclusions: apart from data needed for staging of malignant tumors, which is usually completed by visual, qualitative assessment, metabolic PET/CT provides quantitative data expressed by means of numerous parameters – from simple uptake intensity measurements to complicated mathematical tracer uptake heterogeneity analysis. Quantitative parameters and textural features values show connection to histologic properties of squamous head and neck carcinomas, particularly, to differentiation grade, allowing to discriminate poorly differentiated tumors, harboring most malignant potential.

Keywords: metabolic PET/CT, squamous head and neck carcinomas, quantitative and textural analysis.