Streszczenie w języku polskim

Nowotwory okolicy głowy i szyi (*head and neck cancer*, HNC) są szóstymi pod względem częstości występowania nowotworami na świecie. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy (FDG) znakowanej fluorem ^{18}F ma ugruntowaną rolę w diagnostyce pacjentów z HNC. Odpowiednia ocena stadium zaawansowania klinicznego choroby u nowo zdiagnozowanych chorych na HNC pozwala oszacować rokowanie tych pacjentów i dobrać najlepszą dla nich opcję leczenia. Radioterapia jest, poza leczeniem chirurgicznym, główną metodą terapeutyczną w przypadku pacjentów z HNC. Wybór właściwej metody obrazowania jest konieczny do precyzyjnego wyznaczenia objętości poddawanych radioterapii. Nowoczesna hybryda ^{18}F-FDG-PET/MR łączy wyśmienity kontrast w zakresie tkanek miękkich i możliwość obrazowania wielopłaszczyznowego uzyskany w badaniu MR z obrazowaniem funkcjonalnym opartym o obrazy PET.

Cel

Celem badań było zweryfikowanie dokładności diagnostycznej i przydatności klinicznej badania PET/MR z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy (FDG) znakowanej fluorem ^{18}F u chorych na płaskonabłonkowego raka jamy ustnej i/lub gardła środkowego, w tym:

- ocena dokładności diagnostycznej ^{18}F-FDG-PET/MR w diagnostyce przedoperacyjnej chorych na płaskonabłonkowego raka jamy ustnej i/lub gardła środkowego z uwzględnieniem korelacji pomiędzy parametrami guza nowotworowego uzyskanymi na podstawie badania ^{18}F-FDG-PET/MR a statusem infekcji wirusami HPV i EBV oraz parametrami biochemicznymi w grupie chorych na nowotwory gardła środkowego i/lub jamy ustnej
- ocena przydatności i dokładności badania ^{18}F-FDG-PET/MR w wyznaczaniu objętości guza pierwotnego i przerzutowych węzłów chłonnych w procesie planowania radioterapii chorych na nowotwory regionu głowy i szyi

Materiały i metody

W grupie 38 pacjentów przeprowadzono badania tomografii komputerowej (CT) i pozytonowej tomografii emisyjnej/rezonansu magnetycznego (PET/MR). Na podstawie wyników powyższych badań obrazowych 21 chorych zostało zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego jako pierwszej linii leczenia. Pozostali pacjenci otrzymali radiochemioterapię lub radioterapię zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Pierwsza z prac Samołyk-Kogaczewskiej i wsp. (Cancers, 2020) omawia badanie, do którego włączono grupę 21 osób leczonych chirurgicznie. Materiał tkankowy uzyskany w wyniku zabiegu operacyjnego został poddany standardowemu badaniu histopatologicznemu (HP) z dodatkową oceną statusu p16, infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV), wirusem Epsteina-Barra (EBV) oraz wskaźnika Ki67. Określono dokładność diagnostyczną w zakresie oceny guza pierwotnego (cecha T) dla badania CT i PET/MR, a także czułość, swoistość, pozytywną (PPV) i negatywną (NPV) wartość predykcyjną odpowiednio dla CT i PET/MR w zakresie diagnostyki przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych. Przeprowadzono również weryfikację zależności między standaryzowaną wartością wychwytu (SUV), parametrami geometrycznymi guza, liczbą przerzutowych węzłów chłonnych w PET/MR i CT, parametrami biochemicznymi, wskaźnikiem Ki67, statusem p16, HPV i EBV oraz analizę statystyczną uzyskanych wyników.

Kolejna z publikacji Samołyk-Kogaczewskiej i wsp. (Strahlentherapie und Onkologie, 2019) dotyczyła badania, do którego włączono pacjentów poddanych radioterapii samodzielnej lub radiochemioterapii, wśród których wydzielono grupę 10 chorych na płaskonabłonkowego raka języka. W grupie tej wyznaczono objętości tarczowe dla guza pierwotnego (GTV) i przerzutowych węzłów chłonnych (nGTV) na podstawie obrazów CT i porównano z objętościami uzyskanymi na podstawie badań PET i MR. Do wyznaczenia objętości GTV/nGTV wykorzystano dwie metody: wizualną interpretację z manualnym wyznaczaniem granic guza nowotworowego na podstawie obrazowania CT (GTV-CT/nGTV-CT), PET (GTV-

PET/nGTV-PET) i MR (GTV-MR/nGTV-MR) oraz automatyczną metodę bazującą na określonym punkcie odcięcia (20%, 30%, 40%, 50%) wartości SUVmax w badaniu PET (uzyskując odpowiednio objętości: GTV-PET20%/nGTV-PET20%, GTV-PET30%/nGTV-PET30%, itd.). Przeprowadzono analizę statystyczną uzyskanych wyników. Objętości GTV-CT/nGTV-CT były wartościami referencyjnymi.

Ponadto przeprowadzono analizę przestrzenną pomiędzy konturami GTV-CT, GTV-MR i GTV-PET. Na podstawie fuzji obrazów CT, MR i PET wyznaczono współczynnik podobieństwa Dice'a (DSC) oraz obliczono zmodyfikowany dystans Hausdorfa (mHD). Wykorzystując współczynnik DSC i mHD obliczone dla GTV wyznaczonych na podstawie obrazów CT i hybrydowego badania PET/MR oszacowano dokładność rejestracji pomiędzy tymi dwoma technikami obrazowania.

Trzecia publikacja Samołyk-Kogaczewskiej i wsp. (Oncology and Radiotherapy, 2021) opisywała wyniki badania dotyczącego grupy 15 pacjentów z zaawansowanymi miejscowo nowotworami jamy ustnej i/lub gardła środkowego leczonych radiochemioterapią lub radioterapią samodzielną. Na podstawie badania CT, MR i PET wyznaczono objętości GTV dla guza pierwotnego posługując się metodą wizualną (GTV-CT, GTV-MR, GTV-PETvis) i automatyczną (GTV-PET20%, GTV-PET30%, itd.), opisanymi powyżej. Przeprowadzono analizę statystyczną, gdzie GTV-CT były objętościami referencyjnymi. Analizowano przestrzenne zależności między GTV otrzymanymi na podstawie badań CT, MR i PET oraz pomiędzy GTV-CT a GTV-PET/MR, wyznaczając współczynnik DSC i mHD dla poszczególnych par pomiarów.

Wyniki

Rezultaty badania opisanego w pierwszej z prac Samołyk-Kogaczewskiej i wsp. (Cancers, 2020) wskazują na to, iż badanie PET/MR charakteryzuje się większą zgodnością w ocenie stopnia T, wyższą swoistością, czułością, PPV i NPV w zakresie oceny węzłów

chłonnych niż obrazowanie CT. Zaobserwowano istotne statystycznie korelacje między SUVmax i maksymalną średnicą guza wyznaczoną na podstawie obrazów PET/MR, między SUVmean a objętością guza pierwotnego w CT i PET/MR oraz maksymalnym wymiarem guza zmierzonym na podstawie obrazów PET/MR. Pozostałe korelacje były słabe i nieistotne.

Ocena objętości guza pierwotnego zawarta w wynikach badania opisanego w kolejnej publikacji Samołyk-Kogaczewskiej i wsp. (Strahlentherapie und Onkologie, 2019) wykazała, że 80% GTV-MR i 40% GTV-PET było większe niż objętość referencyjna GTV-CT. Pozostałe objętości GTV-MR i GTV-PET były mniejsze niż GTV-CT. Biorąc pod uwagę wszystkie pomiary z wykorzystaniem wartości odcięcia SUVmax, 70% objętości było mniejszych niż odpowiadające im GTV-CT. W 50% przypadków objętości GTV-PET30% były najbardziej zbliżone do GTV-CT ze wszystkich uzyskanych metodą automatyczną. Wizualnie wyznaczone objętości GTV-PET były najbardziej zbliżone objętości w stosunku do GTV-CT ze wszystkich pomiarów bazujących na obrazach PET. Analiza statystyczna potwierdziła te wyniki. W porównaniu z nGTV-CT, 70% nGTV-MR i 20% nGTV-PET było objętościami większymi. Pozostałe pomiary nGTV-MR i nGTV-PET były mniejsze niż nGTV-CT. Pomiary nGTV na podstawie wartości progowych SUVmax były mniejsze niż nGTV-CTV w 52,5% przypadków. Analiza statystyczna wykazała, że nGTV-MR, nGTV-PET30% i nGTV-PET40% były istotnie skorelowane z nGTV-CT.

Średnia wartość DSC dla GTV-CT i GTV-MR wynosiła 0,74 (zakres 0,66–0,85), a dla GTV-CT i GTV-PET - 0,72 (zakres 0,57–0,79). Średni mHD między GTV-CT i GTV-MR wynosił 13,2 mm (zakres 4–19 mm), a między GTV-CT i GTV-PET - 12,4 mm (zakres 5–21 mm). Dokładność rejestracji obrazów CT i PET/MR została wyrażona w postaci współczynników mHD i DSC dla GTV-CT i GTV PET/MR, które wynosiły odpowiednio 0–28 mm (średnio 16,2 mm) i 0–0,82 (średnio 0,55).

Rezultaty badania omówionego w trzeciej z publikacji Samołyk-Kogaczewskiej i wsp. (Oncology and Radiotherapy, 2021) pokazały, że 87% GTV-MR i 80% GTV-PETvis stanowiło objętości większe niż referencyjne GTV-CT. W pozostałych przypadkach objętości GTV-MR i GTV-PETvis były zbliżone do GTV-CT. W 32% pomiarów GTV uzyskane metodą automatyczną (głównie GTV-PET20% i GTV-PET30%) były większe niż GTV-CT. Natomiast 63% objętości bazujących na określonych wartościach SUVmax (głównie GTV-PET40% i GTV-PET50%) było mniejszych niż GTV-CT.

Analiza statystyczna wykazała, iż objętości GTV-PETvis i GTV-PET30% były objętościami najbardziej zbliżonymi do referencyjnych GTV-CT. Pozostałe badane objętości różniły się znamiennie od GTV-CT.

W 27% przypadków zwiększony wychwyt FDG występował poza granicami GTV-MR. W pozostałych przypadkach (73%) kontury GTV-PETvis i GTV-MR pokrywały się.

Średni DSC dla GTV-CT i GTV-MR wyniósł 0,74 (zakres 0,54-0,88), a dla GTV-CT i GTV-PETvis - 0,78 (zakres 0,67-0,9). Średni mHD między GTV-CT i GTV-MRI wynosił 17,4 mm (zakres 4-29 mm), a między GTV-CT i GTV-PETvis - 16,9 mm (zakres 5-28 mm). Wartości mHD i DSC dla GTV-CT i GTV PET/MRI mieściły się odpowiednio w zakresie 0-24 mm (średnio 13,3 mm) i 0-0,84 (średnio 0,61).

Wnioski

Innowacyjna hybryda PET/MR z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy (FDG) znakowanej fluorem ^{18}F jest przydatna w przedoperacyjnym określaniu stadium zaawansowania klinicznego guza pierwotnego (cecha T) w przypadku chorych na płaskonabłonkowego raka jamy ustnej i/lub gardła środkowego. Wyniki uzyskane na podstawie badania ^{18}FDG-PET/MR są bardziej spójne z wynikami badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego niż te uzyskane na podstawie CT, co przemawia za przydatnością kliniczną badania ^{18}FDG-PET/MR. Badanie PET/MR z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy (FDG)

znakowanej fluorem ^{18}F charakteryzuje się większą czułością, specyficznością, pozytywną i negatywną wartością predykcyjną w diagnostyce przerzutowych węzłów chłonnych w porównaniu z badaniem CT, co sugeruje zasadność zastosowania ^{18}FDG-PET/MR w praktyce klinicznej. Stwierdzenie w badaniu PET/MR z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy (FDG) znakowanej fluorem ^{18}F istotnych korelacji pomiędzy wartościami SUVmax a maksymalnym wymiarem guza nowotworowego, jak również pomiędzy SUVmean a objętością guza i jego maksymalnym wymiarem ocenionym w ^{18}FDG-PET/MR, wskazuje na możliwą przydatność tych parametrów w praktyce klinicznej. Problem wymaga dalszych badań. Obecność białka p16, infekcji wirusami HPV, EBV nie jest istotnie związana z wartościami SUV oraz parametrami geometrii guza, jak również z ilością przerzutowych węzłów chłonnych w badaniu PET/MR z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy (FDG) znakowanej fluorem ^{18}F, co wyklucza zastosowanie ^{18}FDG-PET w diagnostyce różnicowej guzów, których etiologia związana jest z infekcjami wirusowymi. Zagadnienie to wymaga dalszych badań w przyszłości. Połączenie badań PET z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozy (FDG) znakowanej fluorem ^{18}F i MR dostarcza więcej informacji niż inne standardowe badania obrazowe, co może zwiększyć dokładność wyznaczania objętości guza nowotworowego, jak i przerzutowych węzłów chłonnych w procesie planowania radioterapii, jednak problem ten wymaga dalszych badań w przyszłości. Wyznaczenie GTV za pomocą ^{18}FDG-PET/MR wymaga jasno określonej metodologii. Prowadzone badania wykazały, iż najbardziej zbliżone objętości GTV uzyskiwano wykorzystując wartość 30% SUVmax jako wartość progową dla wyznaczenia GTV, natomiast 30% i 40% SUVmax dla nGTV. Potrzebne są dalsze badania prospektywne na większej grupie pacjentów, aby określić najlepszą technikę wyznaczania GTV przy użyciu innowacyjnego hybrydowego badania ^{18}FDG-PET/MR.