

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József, Ph.D., DSc



A kombinált PET / MRI klinikai alkalmazásai onkológiában, fej- és nyakrákban.

Ph.D. értekezés összefoglalása

Omar Freihat

Program-6 . Onkológia - Egészségtudományok

Programvezető:

Prof. Dr. Kiss István orvos, Ph.D., DSc.

Sub programot-6 /2 : Diagnosztikai Medical Imaging

Az alprogram vezetője: Prof. Dr. Peter Bogner, Ph.D.,

A kutatási téma címe : PET / CT és PET / MRI alapú kezelési módok a jelenlegi onkológiában.

Témavezetők:

Dr. habil . Zsolt Cselik MD, Ph.D., Doktori Iskola Health Sciences, University of Pécs .

Dr. habil . Kovács Árpád, Ph.D., Doktori Iskola Health Sciences, University of Pécs .

Pécs , 2021

1. Bevezetés:

A fej- és nyakrák a felső aerodigestív traktusból származik, a koponya alapjától a mellkasi kiömlésig terjedő szinttől. A fej- és nyakrákok a heterogén rákcsoporthoz tartoznak, amelyek anatómiailag közel állnak egymáshoz, de etiológiai, szövettani, diagnosztikai és kezelési megközelítésükben különböznek egymástól.¹ Az összes H&N rák körülbelül 91% -a laphámrák, 2% -a szarkóma, a másik 7% pedig adenokarcinoma, melanoma és nem jól meghatározott daganat. (Az európai nyers és az életkorral korrigált incidenciák szerint, a diagnózis éveitől 2000 és 2007 elemzése 83 népesség alapú ráknyilvántartás alapján * 2014). A fej és a nyak laphámsejtes karcinóma (HNSCC) az ajakban, szájüregben, hypopharynxben, oropharynxben, nasopharynxben vagy gégeben kialakuló daganatok széles választékát alakítja ki. 1. Az alkohol és a dohány ismert rizikófaktor a fej- és nyakrákok többségében, és az előfordulási arány magasabbnak bizonyult azokban a régiókban, ahol magas az alkohol- és dohányfogyasztás aránya.³

A dohányzás, az alkoholfogyasztás a legfontosabb rizikófaktor a rák kialakulásában⁴, az emberi papillomavírus (HPV) fertőzés és az Epstein-Barr vírus (EBV) fertőzés (nasopharyngealis rák Ázsiában) szintén a rizikófaktorokhoz kapcsolódik a fej- és nyaki rákkal.^{5,6} A herpes simplex vírus (HSV) egy másik kockázati tényező, de kevésbé szoros összefüggésben van az orális karcinómák kialakulásával, mint az EBV vagy a HPV.⁷ Az immunhiányt szintén fontos rizikófaktoroknak találják a fej- és nyakrák kialakulásában, ami háromszorosára növelheti az előfordulást.^{8,9} Csakúgy, mint más, de kevésbé releváns kockázati tényezők, amelyek szerepet játszhatnak a HNC fejlődésében, mint például a foglalkozási expozíció, a sugárzás, a genetikai tényezők, a bételmogyoró rágása, a rossz szájhygiéna és a parodontális betegség, amelyet a üreg.¹⁰⁻¹⁴

Az Amerikai Rákellenes Vegyes Bizottság (AJCC)¹⁵ szerint a fej- és nyaki rák a felső aerodigestív traktus bélshártyáiban jelentkezik. A TNM osztályozások a következők szerint vannak leírva: T, amely az elsődleges daganat mértékét jelzi az egyes helyeken a nyak területén, méretében vagy mindkettőben, általában a T-osztályozások hasonlóak a különböző helyektől, minimális különbségek vannak az egyes lokalizációk egyes részleteiben, a főbb helyek a következők: szájüreg, (2) az oropharynx, (3) a hypopharynx, (4) a gége, (5) az nasopharynx és (6) orr- és paranasális sinusok, N osztályozás, amely a szomszédos nyirokrendszerben metasztatikus nyirokcsomókat ír le. A regionális nyaki nyirokcsomó státusz nagyon fontos prognosztikai tényező

a fej- és nyakrákban, és minden egyes daganatban értékelni és értékelni kell. Az M osztályozás a távoli metasztázisok hiányát vagy jelenlétét írja le a test más szerveiben, leggyakrabban a tüdőben, a májban és a csontban. Miután összegyűjtötte ezeket a klinikai információkat, az egyes betegek specifikus TNM státusát táblázatokban megadva az I., II., III. Vagy IV.

A betegség mértékének jobb becslése és értékelése a kezelés előtt a képalkotás módszerei és technikái, például a komputertomográfia (CT), a mágneses rezonancia képalkotás (MRI), a pozitronemissziós tomográfia (PET) önmagában vagy kombináltan (PET CT vagy PET/MRI), valamint az ultrahangvizsgálat (US) alkalmazható, és előrehaladott daganatos stádiumokban hozzáadta az elsődleges daganat és a nyirokcsomó stádiumának, az elsődleges lokalizációnak és a regionális nyirokcsomók érintettségének pontosságát. Az elsődleges tumor kiértékelésének másik hasznos technikájaként az Endoszkópia előnyösebb a T stádium részletesebb értékeléséhez. A biopszia finom tűvel történő aspirációval (FNA) megerősítheti a daganat jelenlétét, és hasznos megérteni a betegség hisztopatológiai jellegét, de más összefüggésben egyedül nem zárhatja ki a betegség jelenlétét.

Új képalkotási módként a PET/MRI hatékony és pontos képalkotási módként jelent meg az onkológiában.¹⁶ A PET / MRI várhatóan értékeesebb, mint a PET vagy a CT önmagában vagy kombinálva, mert a PET / MRI jobb kontrasztot jelent a lágy szövetekben az MRI-től és alacsonyabb sugárzási dózist jelent, mint a CT.¹⁷ A PET / MRI kiváló szerepe más képalkotási módokkal szemben az, hogy képes számos funkcionális képalkotó technikát végrehajtani.¹⁸ Ide tartozik a DWI, amely a szövetbiológia nem invazív diagnosztikai technológiájaként széles körben alkalmazott technológia.¹⁹

A klinikai területen a nyaki nyirokcsomók különböző típusainak megkülönböztetésére és a kezelésre adott válasz képalkotó technológiák alkalmazására került sor, például az elsődleges daganat és nyirokcsomók jellemzőinek meghatározására; mint például a morfológia (forma és méret), a nekrosis jelenléte, a belső cellularitás, az elsődleges tumor stádiuma és fokozata.^{20,21} Ezeknek a kritériumoknak a segítségével sikerült anatómiai információkkal szolgálniuk a tumor sejtességéről és funkcionális aspektusáról, nemcsak a tumor lokalizációjáról és méretéről, hanem a tumor funkcionális és biológiai aspektusairól is. a tumor belsejében található hipermetabolikus területek^{22, 23}

1. Célok

2.1. Diffusion-Weighted Imaging (DWI) derived from PET/MRI for lymph node assessment in patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). (I)

- Célunk ebben a tanulmányban a DWI-ADC hatékonyságának értékelése volt a jó és rosszindulatú nyirokcsomók megkülönböztetésére a fej és a nyak között.
- A DWI-ADC hatékonyságának értékelése a centiméter alatti nyirokcsomók megkülönböztetésében is.
- Vizsgáltuk továbbá a DWI-ADC képességét a különböző daganati fokozatok és a tumor lokalizációjának megkülönböztetésében .

2.2. Pre-treatment PET/MRI based FDG and DWI imaging parameters for predicting HPV status and tumor response to chemoradiotherapy in primary oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). (II)

- Célunk az volt, hogy felmérjük a DWI-ADC és a 18F-FDG metabolikus képalkotó paraméterek képességét a HPV állapot előrejelzésében.
- Vizsgáltuk a DWI-ADC és a 18F-FDG képalkotó paraméterek szerepét a kemo- / sugárterápiára adott kezelési válasz előrejelzésében is.

2.3 Correlation between tissue cellularity and metabolism represented by diffusion weighted imaging (DWI) and 18F-FDG PET/MRI in head and neck cancer (HNC)

- Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk az ADC és az FDG metabolikus paraméterek által képviselt szöveti cellularitás és anyagcsere összefüggését.
- Vizsgáltuk a képalkotó paraméterek képességét a tumor agresszivitásának előrejelzésében is. (III)

2. Anyag és módszerek

3.1. DWI szerepe a jóindulatú és rosszindulatú nyirokcsomók megkülönböztetésében (I).

90 alanyot vontunk be, 65 beteget vettünk fel megerősített primer HNSCC-vel 18F-FDG PET / MRI-n (3T) átesve állomásozás és klinikai értékelés céljából. Mind a 65 beteget HNSCC miatt metasztatikus nyirokcsomókkal igazolták (a képalkotó vizsgálat és a biopszia közötti idő 1-3 nap között mozgott), és 25 egészséges alanyot választottak véletlenszerűen a radiológiai osztály rendelkezésre álló adatbázisából, egy csomópontot a nyaki régióból választottak ki. értékelés. A vizsgálatban a betegeknél alkalmazott felvételi kritériumok a következők voltak: (1) Megerősített primer HNSCC malignitás biopsziával; (2) Multiparametrikus MR képalkotás (DWI); (3) PET / MRI az elsődleges kezelés előtt az elsődleges kezelés előtt (műtét vagy / és rádió-kemoterápia); (4) Az összehasonlításhoz hisztopatológiai eredmények álltak rendelkezésre; (5) Nincs korábbi nyaki műtét, kemoterápia vagy (kemo) - sugárkezelés. Az egészséges alanyok kiválasztásának kritériumai a következők voltak: (1) A rosszindulatú daganatok kórtörténete; (2) Korábbi nyaki műtét nincs; (3) Nincs korábbi kemoradioterápiás kezelés; és (4) nincs fej- és nyakelváltozás, gyulladás, tályog vagy bármilyen rendellenesség. A nyirokcsomók metasztatikusnak tekintésének kritériumait megerősítették (1) Biopszia (arany standard); (2) A magas FDG felhalmozódást a rosszindulatú daganat indikációjának tekintették a <10 mm-es csoportban (biopsziát / FNS-t vettünk). Metasztatikus nyirokcsomók rövid tengely átmérővel <10 mm (n = 17) és rövid tengely átmérővel > 10 mm (n = 48). A nyirokcsomók normálisnak tekintésének kritériumai a következők voltak: (1) A malignus daganatok szabad története; (2) tojásdad vagy sima alakú; és (3) rövid tengely átmérője <10 mm.

3.2. A PET / MRI szerepe az OPSCC-ben (II).

46 bizonyítottan OPSCC-ben szenvedő beteg 18F-FDG PET / MRI-n esett át a stádiumozás és a restaging, a betegség értékelése és a terápia utáni nyomon követés során (átlagosan 5,6 hónap). A felvételi kritériumok (1) bebizonyosodott, hogy nem kezelt primer OPSCC-t, (2) betegek PET / MRI-n estek át, beleértve DWI szekvenciát is. (3) HPV tesztet végeztek. A kizárási kritériumok a következők voltak: (1) olyan betegek, akiknek nem volt mérhető ADC-

je (2) betegek, akiknek mozgásmintája volt vagy nem optimális a képminőségük, beleértve a mozgástermékeket is, és azok a betegek, akik nem estek át terápiás utókövetésen. Végül összesen 33 beteget vontunk be vizsgálatunkba. A rosszindulatú daganat végleges megerősítését a primer tumor és az áttétes nyirokcsomók biopsziája után végezték el. A PET SUVmax, TLG, MTV paramétereket minden betegnél Siemens Syngo Via (20VB) alkalmazással mértük, amely automatizált, körvonalazott volumetrikus elemzést biztosított a SUV alapján. A VOI Sphere eszköz segítségével a metabolikus térfogat kontúrokat szegmentáltuk. A VOI-kat vakon értékelték a hisztopatológiai jellemzők alapján. A SUVmax a legmagasabb SUV-vel rendelkező specifikus tumor egyetlen voxel aktivitás-koncentrációját képviselte.

Az ADC térkép automatikusan elkészült és elemzésre került a megvalósított eRAD képtárház és kommunikációs rendszer (PACS) szoftverben. Az ADC térképen a DWI képeket úgy elemeztük, hogy kézzel kerestünk egy érdekes vagy kerek vagy ovális régiót (ROI), amely lefedte a legnagyobb tumorátmérőt, egyetlen DWI szeleten, a daganat közepén belül a leghomogénebb részben az a terület, amely a hisztopatológiai jellemzőkhöz képest vakon a legalacsonyabb ADC-t vagy a legmagasabb SUV-t jelenti, miután a nekrotikus és cisztás területeket kizárta vagy elkerülte.

Az elsődleges daganat kezelési eredményeinek értékelésére a terápia előtti és utáni PET / CT és PET / MRI adatok alapján az Európai Szervezet a Rákkutatás és -kezelés (EORTC) rendszerét használtuk. A kezelés előtti képalkotó paraméterek prediktív értékének értékeléséhez két betegcsoportot hoztunk létre a PET / MRI terápiás válasz és a klinikai követés alapján. A két csoport a teljes remissziót (CR) képviselte, amely csak a teljes remisszióval és a nem teljes remisszióval (NCR) rendelkező betegeket foglalja magában, amelyek részleges válaszu, stabil betegségben és progresszív betegségben szenvedő betegeket is magukban foglalnak.

A tumorblokkokból származó p16 fehérje túlzott expressziójának immunhisztokémiáját (Ventana Medical System - p16 protokoll, Roche p16 cintec hisztológiai assay antitest 1: 5 hígítás) a Csolnoky Ferenc kórház patológiai osztálya végezte az elsődleges daganattól a magas kockázatú HPV jelenlétének kimutatására. fertőzés. Pozitívnak neveztük azokat az eseteket, amelyekben úgynevezett "blokkpozitivitást" figyeltünk meg, mivel mind a sejtmag,

mind a plazma erős festést mutat a tumorsejtekben. A további festési mintákat (pl. Csak citoplazmatikus) negatívnak értékeltük.

3.3. A szöveti sejtek és az anyagcsere összefüggése (III).

109 bizonyítottan HNC-ben szenvedő beteg 18F-FDG PET / MRI-n esett át a stádiumban és a restagingben, a betegség értékelésében. A felvételi kritériumok (1) bebizonyosodott, hogy nem kezelt primer HNC-t, (2) betegek PET / CT és PET / MRI-n estek át, beleértve a DWI-szekvenciát (3), egyetlen nyomjelző injekciót. Kizárási kritériumok (1) olyan betegek, akiknek nem mérhető ADC vagy FDG paraméterei voltak (2) betegek, akiknek mozgásmintája van vagy rossz képminőségük van. Végül összesen 71 beteget vontunk be vizsgálatunkba. A rosszindulatú daganat végleges megerősítését a primer tumor és az áttétes nyirokcsomók biopsziával kombinált PET / MRI vizsgálata után végezték el.

Mindegyik betegnél a SUVmax, TLG, MTV értékeket mértük a PET képalkotásból; Siemens-t (Syngo Via 10VB) használtuk, amely automatizált körvonalazott SUV-alapú volumetrikus elemzést adott. A metabolikus volumetrikus kontúrokat a Syngo Via (VOI) gömb eszköz segítségével szegmentáltuk. A legmagasabb SUV-vel rendelkező adott tumor egyetlen voxel aktivitás-koncentrációját a SUVmax képviselte. Rögzített 2,5 SUV küszöbértéket alkalmaztunk a tumor SUVmax esetében mind MTV, mind TLG esetében. Az adott VOI feletti mennyiséget az MTV képviselte, míg a TLG az átlagos SUVmean vagy SULmean VOI-értékét szorozva az MTV-vel. Az ADC térkép automatikusan elkészült és elemzésre került a megvalósított eRAD szoftveren. A DWI képeket körkörös vagy ovális régió (ROI) manuális megrajzolásával a legnagyobb tumorátmérőt lefedő ADC-térképre egyetlen DWI-szeleten (Fruehwald-Pallamar et al., 2011) rajzoltuk. az elválkozás középpontja a leghomogénebb részben, amely a legalacsonyabb ADC vagy a legmagasabb SUV volt, miután a nekrotikus és cisztás területeket kizárták és / vagy elkerülték.

3. Statisztikai analízis:

4.1. DWI szerepe a jóindulatú és rosszindulatú nyirokcsomók megkülönböztetésében (I).

A statisztikai elemzéshez az SPSS 25.0 verziót (IBM Corporation, USA) használtuk. A folyamatos változókat összehasonlítottuk a Student-féle t-teszttel vagy varianciaanalízissel, és

normál eloszlású változók átlag \pm szórásaként fejeztük ki. A Független minta t-tesztet használtuk az áttétes és a normális nyirokcsomók ADC-átlagértékeinek, valamint az alcsoportok elemzésének összehasonlítására. ROC görbét alkalmaztunk az érzékenység és a specificitás, az AUC és az optimális küszöb meghatározására a normál és rosszindulatú csomópontok megkülönböztetéséhez. Az optimális küszöbérték kiválasztását a legmagasabb Youden-indexű ponton választották (maximalizálva mind az érzékenységet, mind a specificitást). Az egyirányú varianciaanalízist (ANOVA) alkalmazták az elsődleges rák fokozata, az áttétes nyirokcsomók ADC értékei és az elsődleges tumor lokalizációja közötti egybeesés értékelésére. Post-Hoc analízist (Scheffé) használtunk a paraméterek összehasonlítására a hisztopatológia szempontjából jelentős eredmények esetén.

4.2. A PET / MRI szerepe az OPSCC-ben (II).

A statisztikai elemzést az SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) alkalmazásával végeztük. Az összegyűjtött adatokat leíró statisztikákkal (átlag \pm szórás) értékeltük, normál eloszlású változók esetén, medián és interkvartilis tartományban a nem normális eloszlású változók esetében. A mért FDG és DWI normalitását Shapiro-Wilks teszttel értékeltük. A Spearman-korrelációs együttható segítségével értékeltük az FDG és DWI paraméterek közötti korrelációt a T szakaszokkal, az N szakaszokkal és az osztályozókkal. Mann Whitney-teszt, Wilcoxon rang-összeg tesztje a csoportok összehasonlításához a normálisan nem elosztott változókkal; TLG és MTV ($P < 0,001$). A normál eloszlás miatt bekövetkezett ADCmean és SUVmax értékeket független t teszttel elemeztük a csoportok összehasonlításához (HPV státus és a terápia utáni eredmények), valamint ANOVA teszttel az ADC értékek és az elsődleges tumor fokozatai között. Chi-négyzet tesztet használtunk a kategorikus változók (HPV, T stádiumok, N stádiumok, fokozatok és a terápia utáni eredmények) közötti összefüggés értékelésére. Azokat a változókat, amelyeknél az egyváltozós elemzésben a $P < 0,1$, többszörös lineáris regressziós elemzésnek vetettük alá, hogy meghatározzuk azokat, amelyek egymástól függetlenül kapcsolódnak a képző paraméterekhez, az egyváltozós elemzés statisztikai különbségeinek integrálásával a többváltozós lineáris regressziós modellbe. ROC görbét alkalmaztunk a

legjobb határérték meghatározásához a HPV + és a HPV- megkülönböztetéséhez. A 0,05 alatti értéket statisztikailag szignifikáns eredményként jelöltük .

4.3. A szöveti sejtek és az anyagcsere összefüggése (III).

A statisztikai elemzést az SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) alkalmazásával végeztük. Az összegyűjtött adatokat leíró statisztikák (átlag \pm szórás) alkalmazásával értékeltük a normál eloszlású változókra, a nem normális eloszlású változókra pedig a medián és interkvartilis tartományt. A 18F-FDG paraméterek, az ADC értékek és a daganat mérete közötti összefüggés becslésére a Spearman rang-korrelációt (r) használtuk (változó folytatás). ANOVA vagy Kruskal – Wallis tesztet végeztünk azon klinikopatológiai jellemzőkön, amelyek befolyásolhatják a tumor 18FFDG-jét és ADC-jét. Azok a változók, amelyeknél $P < 0,1$ egyváltozós elemzésben többszörös lineáris regressziós elemzésnek vetették alá, hogy meghatározzuk azokat, amelyek függetlenül kapcsolódtak a képalkotó paraméterekhez, az egyváltozós elemzés statisztikailag szignifikáns különbségeinek integrálásával a többváltozós lineáris regressziós modellbe, transzformációs függvényt használtunk a változók konvertálására nem normális eloszlással normális eloszlásba, majd a faktorokat egyenként adtuk hozzá (Stepwise). A képalkotó paraméterekre Mann-Whitney-tesztet és független minta T-tesztet alkalmaztunk, miután a betegeket a nyirokcsomók pozitív (N +) és negatív nyirokcsomókba (N) történő bevonása alapján csoportosítottuk. A p -érték $< 0,05$ volt statisztikailag szignifikáns eredmény.

4. Eredmények

5.1. DWI szerepe a jóindulatú és rosszindulatú nyirokcsomók megkülönböztetésében (I).

5.1.1. Az ADC értéke normális és áttétes nyirokcsomók: A statisztikai elemzés összevetése után ADC érték az áttétes nyirokcsomók ADC érték a normális nyirokcsomókban, a ADCmean értéke áttétes nyirokcsomók szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a ADCmean értéke normális nyirok csomópontok. A metasztatikus és a normális csomópontok közötti megkülönböztetéshez szükséges optimális ADC érték eléréséhez az ROC

görbét alkalmaztuk . Az eredmény azt mutatja, hogy amikor az $(1,138 \pm 0,75)$ értéket optimális küszöbértékként használják a metasztatikus és a normális csomópontok megkülönböztetésére, az AUC 98,3%, az érzékenység és a specificitás 92,3%, illetve 98,6% volt. Továbbá annak értékelése, hogy a DWI képes-e megkülönböztetni a kis metasztatikus nyirokcsomókat. Az eredmények azt mutatják, hogy a ADCmean értékei áttétes nyirokcsomók rövid tengely átmérője jelentősen alacsonyabb volt, mint a ADCmean értékeiket normális nyirokcsomókban. Nem találtunk szignifikáns különbséget a 10 mm-nél kisebb áttétes nyirokcsomók és a 10 mm-nél nagyobb áttétes nyirokcsomók ADC- értéke között .

5.1.2. Korreláció az elsődleges HNSCC fokozat és az áttétes nyirokcsomók ADC értékei között: Eredményeink azt mutatják, hogy nincs szignifikáns különbség a metasztatikus nyirokcsomók ADC- értéke és a rosszul differenciált primer HNSCC között, valamint a metasztatikus nyirokcsomók ADC- értéke jól és mérsékelten differenciált, illetőleg.

5.1.3. ADC érték a nyirokcsomók és a korreláció a primer HNSCC tumor lokalizációját: ADCmean értékei áttétes nyirokcsomók OPSCC, HPSCC, LSCC, Sinus karcinóma és szájüregi carcinoma kiszámítottuk és értékelni, nem találtunk szignifikáns különbséget.

5.2. A PET / MRI szerepe az OPSCC-ben (II).

5.2.1. A HPV FDG és DWI paraméterekkel való összefüggése:

Az eredmények azt mutatják, hogy a HPV + ADCmean értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a HPV-. Ezenkívül szignifikáns inverz korrelációt találtunk az ADC és az elsődleges tumor fokozatok között (jól, közepesen és rosszul differenciált tumorok). Másrészt nem találtak szignifikáns különbséget a SUVmax , a TLG és a HPV státusú MTV között. Ezenkívül a SUVmax szignifikánsan magasabb volt a

magasabb N stádiumú betegeknél. Magasabb TLG-t és MTV-t figyeltek meg magasabb T-stádiummal.

5.2.2. A HPV és a hisztopatológiai jellemzők közötti összefüggés:

Nem találtunk szignifikáns összefüggést a HPV-csoportok és a T-stádiumok között; HPV +, nincs szignifikáns összefüggés a HPV státus és az N stádiumok között, a HPV + vagy az elsődleges tumor differenciáltsági foka.

5.2.3. A kezelési válasz előrejelzése:

Statisztikailag szignifikáns különbséget találtak a CR és az NCR kezelés előtti ADC értékei között. Jelentős különbséget találtak a CR és az NCR között a kezelés előtti TLG és MTV között. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a két csoport és az SUVmax között ($P = 0,664$). (3. ábra). Sőt, a HPV + és a HPV- szignifikánsan társult a CR és NCR betegek között.

5.3. A szöveti sejtek és az anyagcsere összefüggése (III).

Az eredmények azt mutatják, hogy a 18F-FDG paraméterek (SUVmax, TLG és MTV) nem korreláltak az ADC értékekkel. A 18F-FDG paraméterek (SUVmax, TLG és MTV) szignifikánsan és pozitívan korreláltak a tumor méretével. N stádium korrelált a magasabb SUVmax értékkel. A T és az N szakasz korrelált a magasabb TLG értékekkel. A T szakaszok korreláltak a magasabb MTV értékkel. Megállapították, hogy az alacsonyabb ADC-értékek korrelálnak a differenciálódás mértékével.

6. Megbeszélés:

6.1. DWI szerepe a jóindulatú és rosszindulatú nyirokcsomók megkülönböztetésében (I).

Vizsgálatunk során statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a metasztatikus és a normális nyirokcsomók ADC-értékei között ($P = 0,001$); az eredmény megegyezett a korábbi szerzőkkel. (Goldsmid & Willis, 2016; Kwee és mtsai, 2011; Perrone és mtsai, 2011; Srinivasan és mtsai, 2012; Taha Ali, 2012) Ezenkívül tanulmányunk azt javasolja, hogy a normál és rosszindulatú csomópontok megkülönböztetésének legjobb küszöbértéke (1,138 +

0,75 * 10⁻³mm² / sec), (92,3%) érzékenységgel és (98,6%) specifitással. Vizsgálatunk azt mutatja, hogy a DWI hasznos lehet a centiméter alatti metasztatikus nyirokcsomók megkülönböztetésében.

In Tanulmányunkban azt találtuk, hogy a DWI hasznos lehet megkülönböztetni kis nyirok. Szerint Barchetti et al. A DWI hatékony volt a kis metasztatikus nyirokcsomók megkülönböztetésére a HNSCC-ben, a mért nyirokcsomók (94,6%) kisebbek voltak, mint 10 mm, legjobb határértékként 0,96510⁻³ mm² / sec küszöböt használtak. (Barchetti et al., 2014) De Bondt és mtsai. hasonló eredményt talált, a DWI képes volt megkülönböztetni a metasztatikus a jóindulatú elváltozástól HNSCC-ben (a mért nyirokcsomók 95,4% -a <10 mm volt) az optimális ADC küszöbérték 1,0 / 10⁻³ mm² / s alkalmazásával. (De Bondt et al., 2009) Bár más szerzők azt találták, hogy a DWI nem teszi lehetővé a kis metasztatikus nyirokcsomók megkülönböztetését a HNSCC-ben. (HK Lim és mtsai, 2014)

6.2. A PET / MRI szerepe az OPSCC-ben (II).

Elemeztük a kombinált PET / MRI képalkotó paraméterek hatékonyságát, hogy megjósolhassuk a CRT által gyógyító szándékkal kezelt OPSCC HPV állapotát és helyi válaszát. Megállapítottuk, hogy a HPV + elváltozások alacsonyabb ADC-értékekkel társulnak, mint a HPV-elváltozások, amelyek non-invazív technikaként hasznosak lehetnek a HPV állapotának értékelésére. A (809 ± 0,37 * 10⁻³mm² / s) érték mellett a görbe alatti terület (AUC) 80,0% volt 73,7% -os érzékenység mellett, és 73,3% -os specificitás volt képes megkülönböztetni a HPV csoportokat. Ezzel szemben az FDG-paraméterek nem mutattak statisztikai szignifikanciát a HPV-csoportok között, ami azt jelenti, hogy az FDG nem lehet hasznos a HPV-állapot előrejelzésében. Vizsgálatunk azt is kimutatta, hogy a DWI, az FDG volumetrikus anyagcsere paraméterei (TLG és MTV) hasznos prediktor biomarkerek a kezelés előtti válasz értékelésére az OPSCC-ben, míg a SUVmax nem. Ezenkívül a HPV + betegcsoport jobb választ adott a terápiára, mint a HPV-betegek.

Ebben a tanulmányban azt találtuk, hogy a DWI és a metabolikus képalkotó paraméterek, a TLG és az MTV pontosabb információt szolgáltathatnak a kezelés előrejelzéséhez, mivel azt tapasztaltuk, hogy a terápia előtti magasabb TLG és MTV magasabb megismétlődés valószínűségéhez és alacsonyabb válaszarányhoz vezet (Paidpally et al. , 2014; K Pak és mtsai, 2014) ezek a megállapítások nem szüntetik meg az alapvető FDG paraméter

(SUVmax) szerepét az előrejelzésben, bár tanulmányunkban nem találtunk szignifikáns összefüggést az SUVmax és a válasz között. Összességében az OPSCC-ben beszámoltak arról, hogy a TLG-nek és az MTV-nek jobb eredményei vannak a teljes túlélés és a betegségmentes túlélés előrejelzésében. (Moan és mtsai., 2019) Az ADC-vel kapcsolatban eredményeink feltárták, hogy az ADC hasznos lehet a terápia utáni válasz előrejelzésében, bár a kezelés utáni vizsgálatok során 5 beteg adatait veszítettük el.

6.3. A szöveti sejtek és az anyagcsere összefüggése (III).

Eredményeink azt mutatták, hogy az FDG felvételi paraméterek (SUVmax , TLG és MTV) nem korreláltak szignifikánsan az ADCmean értékkel. Hasonló eredményeket figyeltek meg; Min és munkatársai a HNSCC vizsgálatában arról számoltak be, hogy nincs szignifikáns összefüggés az ADCmean és a SUVmax és a SUVmean között , és nem találtak szignifikáns összefüggést sem az ADCmean , sem az MTV és a TLG között .

Magyarázatunk a korreláció hiányára az a tény, hogy mindkét képalkotási paraméter megmagyarázza a szövet különböző mikrostruktúráinak jellemzőit, a DWI értékeli a vízmolekula mozgását a szövetben, és hatással van a cellularitásra, a proliferációs ráta és a sejtszám, amelyet a klinikai alkalmazásban a ROI méret elhelyezése és megfigyelők közötti változékonyság. (Lambregts et al., 2011) .

Eredményeinkből kiderül, hogy az FDG metabolikus paraméterei különböző összefüggésekről számoltak be; kimutatta, hogy az elsődleges tumor SUVmax és a TLG szignifikánsan korrelált az N stádiumokkal; a magasabb N stádium magasabb SUVmax és TLG értéket eredményezett , míg az MTV nem mutatott összefüggést N stádiumokkal. Továbbá vizsgálatunkban nem figyeltünk meg szignifikáns korrelációt az MTV és a nyirokcsomó állapota között.

Az ADC viszont szignifikáns összefüggést mutat a tumor fokozataival, amelyek tükrözik a víz mozgásának mértékét a daganatos sejteken belül, ez abból adódik, hogy a magasabb fokú daganatok (G3) nagyobb korlátozást mutatnak a víz molekulák mozgására (alacsonyabb cellularitás), amelyek ennek következtében befolyásolják az ADC-t. A másik oldalon az ADC nem mutatott szignifikáns összefüggést a T stádiumokkal, az N stádiumokkal vagy a tumor méretével, bár kissé fordított összefüggés volt az N stádiumokkal .

7. Következtetések:

A munka megerősíti a megvalósíthatósági DWI megkülönböztetni a normális és áttétes nyirokcsomók. Hasznos lehet a centiméter alatti nyirokcsomók megkülönböztetése is. Ezenkívül azt tapasztaltuk, hogy a kezelés előtti ADC előrejelezte a HPV állapotát és a posztterápiás eredményeket. A másik oldalon az FDG paraméterek képesek voltak megjósolni a tumor terápiára adott választ, de nem mutatnak megvalósítható szerepet a HPV státusának előrejelzésében. A jelentett eredmények alapján mind a DWI, mind az FDG paraméterek fontosak az OPSCC-ben szenvedő betegek értékeléséhez, és szerepük kiegészítheti egymást. Végül az FDG PET és az ADC MR paraméterek között nincs lineáris összefüggés. Az FDG PET-alapú glükóz metabolikus és DWI MR-eredetű cellularitási adatok a HNC daganatok különböző biológiai aspektusait jelenthetik, és az egyidejű PET / MR képalkotás kiegészítő diagnosztikai információkat nyújthat. A SUVmax nagyobb pontosságot mutatott a tumor agresszivitásának előrejelzésében, mint a DWI.

Korlátozások:

A minta heterogenitása, ami többszörös primer tumor lokalizációt jelent. Másodsor, az eredmény nem biztos, hogy minden egészségügyi központra érvényes az MRI technológiák és a b-érték erősségének változása miatt (a mágneses mező pontossága és minősége az eladótól függ). Harmadsor: a vizsgálat retrospektív megtervezése. egyetlen intézeti megközelítést és a hagyományos FDG és DWI paramétereket kell használni, amelyek nem tartalmazzák a textúra elemzését. Bár mérsékelt mintanagyságú, csak a HNC csoportba tartozó OPSCC-s betegeket vontuk be, hogy biztosítsuk az olyan homogén populációt, amely növelheti az eredményeink megbízhatóságát. FOCUS ING a keresési közötti korreláció 18F-FDG, ADC, és kórszövettani jellemzői csak HNC. Végül a többi funkcionális tumorparaméterrel, például az apoptózis faktorokkal való összefüggéseket nem elemezték. Negyedszer, a tanulmány megtervezése retrospektív volt.

Az új eredmények összefoglalása:

1. A DWI hatékony non-invazív technika a fej- és nyaki rák normális és rosszindulatú nyirokcsomóinak megkülönböztetésére.
2. A DWI hatékony és nem invazív technika a normál és a rosszindulatú nyirokcsomók megkülönböztetésére a szubcentiméterektől <10 mm rövid axiális átmérőjű normál és rosszindulatú nyirokcsomókban.
3. Nincs összefüggés a DWI és az FDG PET képalkotó paraméterei között, amelyek tükrözik a daganatos sejteket és az anyagcserét a fej- és nyaki rákban.
4. A DWI hatékony és nem invazív technika a HPV státusának előrejelzésére oropharyngealis laphámsejtes betegeknél.
5. A DWI hasznos lehet az oropharyngealis laphámsejtes terápiára adott tumor reakciójának előrejelzésében.
6. Az FDG-PET képalkotó paraméterek nem mutattak szignifikáns szerepet a HPV státusának előrejelzésében.
7. Az FDG-PET képalkotó paraméterek hasznosak lehetnek az oropharyngealis laphámsejtes terápiára adott válasz előrejelzésében.

Publication within the topic: numbered as appear in the text.

- I. **Freihat, O.**, Pinter, T., Kedves, A. et al. Diffusion-Weighted Imaging (DWI) derived from PET/MRI for lymph node assessment in patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Cancer Imaging* 20, 56 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00334-x>.
- II. **Freihat O**, Tóth Z, Pintér T, Kedves A, Sipos D, Cselik Z, Lippai N, Repa I, Kovács Á. Pre-treatment PET/MRI based FDG and DWI imaging parameters for predicting

- HPV status and tumor response to chemoradiotherapy in primary oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC). *Oral Oncol.* 2021 Feb 25;116:105239. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105239. Epub ahead of print. PMID: 33640578.
- III. Correlation between tissue cellularity and metabolism represented by diffusion weighted imaging (DWI) and 18F-FDG PET/MRI in head and neck cancer (HNC). **Omar FREIHAT1***, Zoltán TÓTH MD1,3, Tamas PINTER MD2,3, András KEDVES1,2,5, Dávid SIPOS1,2,5, Cselik ZSOLT MD PhD1,4, Imre REPA MD PhD1,2,3, Árpád KOVÁCS MD PhD1.
- IV. Cselik Z, Tóth Z, Kedves A, Sipos D, **Freihat O**, Vecsera T, Lukács G, Emri M, Bajzik G, Hadjiev J, Repa I, Moizs M, Kovács Á. Predictive value of PET/CT based metabolic information in the modern 3D based radiotherapy treatment of head and neck cancer patients - single institute study. *Hell J Nucl Med.* 2020 Sep-Dec;23(3):290-295. doi: 10.1967/s002449912207. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33306758.
- V. Kedves A, Tóth Z, Emri M, Fábíán K, Sipos D, **Freihat O**, Tollár J, Cselik Z, Lakosi F, Bajzik G, Repa I and Kovács Á (2020) Predictive Value of Diffusion, Glucose Metabolism Parameters of PET/MR in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated With Chemoradiotherapy. *Front. Oncol.* 10:1484. doi: 10.3389/fonc.2020.01484. Q1, 4.98 IF.

Bibliography:

- Blot, W J et al. 1988. "Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer." *Cancer research* 48(11): 3282–87.
- De Bondt, R. B.J. et al. 2009. "Diagnostic Accuracy and Additional Value of Diffusion-Weighted Imaging for Discrimination of Malignant Cervical Lymph Nodes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma." *Neuroradiology* 51(3): 183–92.
- Cruz, I et al. 1997. "Prevalence of Epstein-Barr Virus in Oral Squamous Cell Carcinomas,

- Premalignant Lesions and Normal Mucosa--a Study Using the Polymerase Chain Reaction." *Oral oncology* 33(3): 182–88.
- Deeken, John F et al. 2012. "The Rising Challenge of Non-AIDS-Defining Cancers in HIV-Infected Patients." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55(9): 1228–35.
- Edge, Stephen B, and Carolyn C Compton. 2010. "The American Joint Committee on Cancer: The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM." *Annals of Surgical Oncology* 17(6): 1471–74. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>.
- "European Crude and Age Adjusted Incidence by Cancer, Years of Diagnosis 2000 and 2007 Analysis Based on 83 Population-Based Cancer Registries *." 2014. <http://www.rarecarenet.eu/rarecarenet/images/indicators/Incidence.pdf>.
- Grulich, Andrew E, Marina T van Leeuwen, Michael O Falster, and Claire M Vajdic. 2007. "Incidence of Cancers in People with HIV/AIDS Compared with Immunosuppressed Transplant Recipients: A Meta-Analysis." *Lancet (London, England)* 370(9581): 59–67.
- Guha, Neela, Saman Warnakulasuriya, Jelle Vlaanderen, and Kurt Straif. 2014. "Betel Quid Chewing and the Risk of Oral and Oropharyngeal Cancers: A Meta-Analysis with Implications for Cancer Control." *International journal of cancer* 135(6): 1433–43.
- Hashibe, Mia et al. 2011. "NIH Public Access Author Manuscript Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Author Manuscript; Available in PMC 2011 March 9. Published in Final Edited Form as: Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 February ; 18(2): 541–550. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0347." 33(0).
- Hashim, D et al. 2016. "The Role of Oral Hygiene in Head and Neck Cancer: Results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 27(8): 1619–25.
- King, Ann D et al. 2004. "Necrosis in Metastatic Neck Nodes: Diagnostic Accuracy of CT, MR Imaging, and US." *Radiology* 230(3): 720–26.
- Lacko, Martin et al. 2014. "Genetic Susceptibility to Head and Neck Squamous Cell Carcinoma." *International journal of radiation oncology, biology, physics* 89(1): 38–48.
- Larsson, P A et al. 1991. "Reactivity against Herpes Simplex Virus in Patients with Head and Neck Cancer." *International journal of cancer* 49(1): 14–18.
- Pace L, Nicolai E, Aiello M, Catalano OA, Salvatore M. 2013. "Whole-Body PET/MRI in

- Oncology: Current Status and Clinical Applications.” *Transl Imaging*. 1(1): 31–44.
- Partovi, S. et al. 2014. “Qualitative and Quantitative Performance of ¹⁸F-FDG-PET/MRI versus ¹⁸F-FDG-PET/CT in Patients with Head and Neck Cancer.” *American Journal of Neuroradiology* 35(10): 1970–75. <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A3993> (September 22, 2018).
- Queiroz, Marcelo A et al. 2014. “PET/MRI and PET/CT in Follow-up of Head and Neck Cancer Patients.” *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41(6): 1066–75. <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2707-9> (September 22, 2018).
- Sale, Keith A, Derrick I Wallace, Douglas A Girod, and Terance T Tsue. 2004. “Radiation-Induced Malignancy of the Head and Neck.” *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 131(5): 643–45.
- Sankaranarayanan, R et al. 1998. “Head and Neck Cancer: A Global Perspective on Epidemiology and Prognosis.” *Anticancer research* 18(6B): 4779–86.
- Sauter, Alexander W. et al. 2013. “Correlation between [18F]FDG PET/CT and Volume Perfusion CT in Primary Tumours and Mediastinal Lymph Nodes of Non-Small-Cell Lung Cancer.” *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40(5): 677–84.
- Society for Medical Oncology, European. 2017. “2017 ESMO Essentials for Clinicians Head and Neck Cancers Chapter 1.” : 1–6. <http://oncologypro.esmo.org/content/download/113133/1971849/file/2017-ESMO-Essentials-for-Clinicians-Head-Neck-Cancers-Chapter-1.pdf>.
- Vaughan, T L, P A Stewart, S Davis, and D B Thomas. 1997. “Work in Dry Cleaning and the Incidence of Cancer of the Oral Cavity, Larynx, and Oesophagus.” *Occupational and environmental medicine* 54(9): 692–95.
- Veit-Haibach, Patrick et al. 2013. “Combined PET/CT-Perfusion in Patients with Head and Neck Cancers.” *European Radiology* 23(1): 163–73.
- Yamauchi H, Srinivasan A. 2014. “Diffusion Imaging of the Head and Neck.” *Curr Radiol Rep*. 2014;2:49 2(49).

