

# Зв'язок рівня морфологічного диференціювання та метаболічної активності плоскоклітинних карцином орофарингеальної ділянки за даними позитронно-емісійної томографії

М. Тиш<sup>1,A</sup>, А. В. Лисак\*<sup>2,B,C,D</sup>, О. О. Дядик<sup>3,E,F</sup>

<sup>1</sup>Госпіталь Бундесверу, Клініка та поліклініка отоларингології, хірургії голови та шиї, пластичної хірургії, алергології, м. Ульм, ФРН,  
<sup>2</sup>Патологоанатомічна лабораторія Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»,  
м. Київ, Україна, <sup>3</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. А. Шупика, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

новоутворення ротової порожнини, карцинома, метаболізм.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 1(45). – С. 60–66

DOI: 10.14739/2310-1237.2019.1.166300

\*E-mail: lisak-a@i.ua

Нині верифікація та визначення ступеня злоякісності пухлин орофарингеальної ділянки є актуальним діагностичним завданням у випадку морфологічної диференціації та водночас складним викликом щодо прогнозу перебігу захворювання за клінічними даними в кожному індивідуальному випадку.

**Мета роботи** – порівняння рівня гістологічного диференціювання плоскоклітинних карцином орофарингеальної зони та їх метаболічної активності за даними позитронно-емісійної томографії для оптимізації передопераційного визначення ступеня диференціювання пухлин. Визначення метаболічної активності пухлин орофарингеальної ділянки шляхом позитронно-емісійної томографічної діагностики та їх порівняння з гістологічною диференціацією біопсійного та операційного матеріалу.

**Матеріали та методи.** З 1 травня 2012 р. до 1 січня 2015 р. на базі військового госпіталю Бундесверу (м. Ульм, ФРН) дослідили 121 випадок сквамозноклітинних карцином орофарингеальної ділянки з передопераційним використанням позитронно-емісійної томографічної (ПЕТ) діагностики. Вивчили залежність між накопиченням 2-фтор-[<sup>18</sup>F]-2-дезоксид-глюкози та певними гістологічними критеріями. У дослідженні оцінювали рівень диференціювання за методикою Anneroth et al., 1987 і Bruyne et al., 1992.

**Результати.** Після підбору та перегляду біопсійного та операційного матеріалу залежно від рівня морфологічного диференціювання пухлин пацієнтів поділили на три основні групи. У першій, до якої належать високодиференційовані G1 пухлини, 22 пацієнти, у групі 2 – помірно диференційовані G2 – 45, у групі 3 – низькодиференційовані G3 – 54 особи. Усі ці групи описали морфологічно.

Надалі у групах виконали оцінювання результатів ПЕТ за показником  $SUV_{max}$ . Порівнюючи показники, виявили статистично важливу відмінність між групами ( $p < 0,001$  за критерієм Краскала–Уолліса для всіх показників). Отже, зі зменшенням Me рівня диференціації  $SUV_{max}$  пухлин суттєво ( $p < 0,05$ ) збільшується, а зростання  $SUV_{max}$  вказує на збільшення ступеня злоякісності пухлин.

**Висновки.** Встановили статистично значущий взаємозв'язок  $SUV_{max}$  та рівня морфологічної диференціації сквамозноклітинних карцином орофарингеальної ділянки. Продемонстрована можливість використання методу ПЕТ-діагностики як вірогідного критерію оцінювання рівня диференціювання пухлин, зокрема складних сквамозноклітинних карцином орофарингеальної ділянки.

## Ключевые слова:

новообразования ротовой полости, карцинома, метаболізм.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 1(45). – С. 60–66

## Связи уровня морфологической дифференцировки и метаболической активности плоскоклеточных карцином орофарингеального участка по данным позитронно-эмиссионной томографии

М. Тиш, А. В. Лысак, О. О. Дядык

На сегодня верификация и определение степени злокачественности опухолей орофарингеальной области остается актуальным диагностическим заданием в случае морфологической дифференцировки и сложным вызовом в плане прогноза течения по клиническим данным в каждом индивидуальном случае.

**Цель работы** – сравнение уровня гистологического дифференцирования плоскоклеточных карцином орофарингеальной зоны и их метаболической активности по данным позитронно-эмиссионной томографии для оптимизации предоперационного уровня дифференцировки опухолей. Определение метаболической активности опухолей орофарингеального участка за счет позитронно-эмиссионной томографической диагностики и их сравнения с гистологической дифференцировкой в биопсийном материале.

**Материалы и методы.** С 1 мая 2012 г. до 1 января 2015 г. на базе военного госпиталя Бундесвера (г. Ульм, ФРГ) исследовали 121 случай сквамозноклеточных карцином орофарингеального участка с предоперационным использованием позитронно-эмиссионной томографической (ПЭТ) диагностики. Изучена зависимость между накоплением 2-фтор[<sup>18</sup>F]-2-дезоксид-глюкозы и определенными гистологическими критериями. В исследовании оценивали уровень дифференцировки по методике Anneroth et al., 1987 и Bruyne et al., 1992.

**Результаты.** После подбора и просмотра биопсийного и операционного материала в зависимости от уровня морфологической дифференцировки опухолей пациентов поделили на три основные группы. В первой, в которую входят высокодифференцированные G1 опухоли – 22 пациента, в группе 2 – умеренно дифференцированные G2 – 45, в группе 3 – низкодифференцированные G3 – 54 больных. Все группы морфологически описаны.

В дальнейшем в группах оценили результаты ПЭТ по показателю SUV<sub>max</sub>. Сравнивая показатели, обнаружили статистически значимую разницу между группами ( $p < 0,001$  по критерию Краскела–Уоллиса для всех показателей). С уменьшением Me уровня дифференциация SUV<sub>max</sub> опухолей значительно увеличивается ( $p < 0,05$ ), а рост SUV<sub>max</sub> свидетельствует об увеличении степени злокачественности опухолей.

**Выводы.** В результате исследования установлена статистически значимая взаимосвязь SUV<sub>max</sub> и уровня морфологической дифференциации сквамозноклеточных карцином орофарингеального участка. Продемонстрирована возможность использования метода ПЭТ-диагностики как возможного критерия оценки уровня дифференцировки опухолей, в том числе сложных сквамозноклеточных карцином орофарингеального участка.

## Relations of the level of morphological differentiation and metabolic activity of squamous carcinomas of oropharyngeal areas according to positron emission tomography

M. Tisch, A. V. Lysak, O. O. Diadyk

Today verification and grading of oropharyngeal tumors, determination of their malignant potential remain an actual problem both in diagnostics and in predicting the growth of tumors.

**The aim** of the study was to determine the metabolic activity of the oropharyngeal tumors due to positron emission tomographic diagnosis and comparison with the morphological (histological) pattern.

**Materials and methods.** From May 1, 2012 to January 1, 2015, on the basis of the military hospital of Bundeswehr in Ulm, we investigated 121 cases of squamous-cell carcinoma of the oropharyngeal area with preoperative use of positron emission tomographic (PET) diagnostics. We have studied the relationship between the accumulation of 2-fluoro [18F] -2-deoxy-D-glucose and certain morphological criteria. The study assessed the level of differentiation according to the method of Anneroth et al., 1987 and Bryne et al., 1992.

**Results.** After selecting and viewing the biopsy and surgical material, depending on the level of morphological differentiation of the tumors, the patients were divided into three main groups. In the first, which includes highly differentiated – G1 tumors – 22 patients, in group 2, in contrast to G2 – 45 and in group 3, poorly differentiated G3 – 54. We have morphologically described all these groups.

Later in the groups, PET results were evaluated according to the SUV<sub>max</sub> index. Comparing the indices, a statistically significant difference was found between the groups ( $P < 0.001$  by the Kruskal–Wallis criterion for all indicators). So, as the level of Me decreases, the differentiation of SUV<sub>max</sub> tumors significantly ( $P < 0.05$ ) increases, and the growth of SUV<sub>max</sub> indicates an increase in the degree of malignancy of the tumors.

**Conclusions.** On the basis of the conducted research, a statistically visible relationship between the SUV<sub>max</sub> and the level of morphological differentiation of squamous carcinomas of the oropharyngeal area was established. The possibility of using the method of PET diagnostics as a possible criterion for assessing the level of differentiation of tumors, including complex squamous carcinomas of the oropharyngeal area, has been demonstrated.

### Key words:

mouth neoplasms, carcinoma, metabolic process.

### Pathologia

2019; 16 (1), 60–66

Стрімкий розвиток медицини зумовлює необхідність суттєвих змін у діагностиці новоутворень людини. Недостатньо діагностувати наявність пухлини, необхідно чітко розуміти її анатомічну локалізацію та рівень злоякісності. Якщо з встановленням локалізації за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) і комп'ютерної томографії (КТ) питання визначене, то з рівнем диференціювання залишається відкритим. КТ – неінвазійний, найбільш поширений метод дослідження що має суттєві обмеження щодо точності встановлення діагнозу. ПЕТ – неінвазійний метод, що надає інформацію не тільки про розмір, локалізацію пухлини, але й метаболічну активність. Така характеристика дає можливість на передопераційному етапі прогнозувати рівень диференціювання пухлини з вибором тактики лікування. Якщо обрано консервативний метод лікування, ПЕТ дає можливість оцінити його результати. Деякі вчені відзначають закономірність між рівнем метаболічної активності (накопиченням 2-фтор-[18F]-2-дезоксид-глюкози) та рівнем диференціювання пухлини. Однак закономір-

ність ПЕТ-результатів і рівня злоякісності пухлин орофарингеальної ділянки вірогідно не підтверджена та потребує вивчення надалі [1–9].

ПЕТ-метод базується на тому, що радіоактивні ізотопи беруть участь у фізіологічних процесах в організмі так само, як і нерадіоактивні. Нині найбільшого поширення набула 18-F фтордезоксиглюкоза, що метаболізується як звичайна глюкоза, період напіврозпаду цієї сполуки становить 110 хвилин. Цього часу вистачає, щоб розчин розчинився в рідині організму та частково накопичився в тканинах організму, які найбільше споживають глюкозу. Під час розпаду ізотопу відбувається звільнення енергії як вільного позитрона, шлях якого у тканинах становить 3–4 мм і завершується зіткненням з електроном із звільненням двох гамма-квантів або фотонів енергії 511 кЕв кожен, що завжди розлітаються під кутом  $180,0 \pm 0,4^\circ$ . Датчики, що розташовані навколо пацієнта, уловлюють фотони та реєструють, за допомогою математичної обробки можна встановити кількість і точне розташування місця розпаду ізотопів, а отже і пухлини [10–12].

Уперше описав цей метод Георг де Гевеші в 1923 р. на бобових, які він занурював у розчин солей свинцю, частина з них включала радіоактивний ізотоп. Після цього учений спостерігав за розподілом радіоактивного ізотопу в рослині за допомогою лічильника Гейгера [13].

Якщо інші методи діагностики: ультразвукове дослідження, рентгенографія, магнітно-резонансна томографія та комп'ютерна томографія – досліджують структурні зміни, що вже відбулися у процесі хвороби, то при ПЕТ досліджують процеси, які передують анатомічним змінам та є їхньою причиною [14].

Методика має переваги: високі чутливість і специфічність, розчин є біологічно активним, не впливає на досліджувані процеси, не має токсичного впливу.

Метаболічна активність будь-якого новоутворення – важлива складова діагностики, оцінювання рівня диференціювання пухлин. Рівень метаболічної активності відіграє величезну роль у лікуванні хворих на рак [15–18].

## Мета роботи

Порівняння рівня гістологічного диференціювання плоскоклітинних карцином орофарингеальної зони та їхньої метаболічної активності за даними позитронно-емісійної томографії для оптимізації передопераційного визначення ступеня диференціювання пухлин. Визначення метаболічної активності пухлин орофарингеальної ділянки шляхом позитронно-емісійної томографічної діагностики та порівняння їх із гістологічною диференціацією біопсійного та операційного матеріалу.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на базі патологоанатомічного та діагностичного відділень військового госпіталю Бундесверу (м. Ульм, ФРН). Взяли матеріали 121 пацієнта зі сквамозноклітинною карциномою орофарингеальної ділянки, які отримували лікування в госпіталі з 1 травня 2012 р. до 1 січня 2015 р.

Середній вік пацієнтів (медіанне значення) – 65 років (35–95 років), серед них 101 чоловік (83,5 %) і 20 жінок (16,5 %). Усім пацієнтам з діагностичною метою передопераційно виконали ПЕТ/КТ дослідження на апараті Philips Gemini PET/CT-System series C. Для визначення рівня диференціювання карцином використали класифікацію за Anneroth et al., 1987 і Bryne et al. [19].

Гістологічні зрізи завтовшки 4 мкм виконували на ротаційному мікротомі HM 355S, Section-Transfer-System, Walldorf. Забарвлення – в автоматичному стеєпері Ventana BenchMark (Ventana Medical Systems, Ventana, USA). Світлову мікроскопію виконували на мікроскопі Leica DM 6000 B, Leica Microsystems CMS GmbH, Wetzlar з об'єктивами  $\times 5$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ .

Аналізуючи результати дослідження, використали сучасні методи доказової медицини [20]. Під час перевірки закону розподілу аналізованих показників на нормальність (за критерієм Шапіро–Уїлка) виявили відмінність від нормального ( $p < 0,05$ ), тому для

наведення кількісних ознак розраховували медіанне значення показників (Me), значення першого та третього квартилів (QI + QIII), розраховували 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ) показників, що аналізували [21]. Для порівняння показників у трьох групах використали критерій Краскела–Уолліса, а для апостеріорних порівнянь – критерій множинних порівнянь Данна [21]. У всіх випадках як критичний рівень значущості взяли  $\alpha_{\text{крит}} = 0,05$ .

Розглядаючи прогностичні характеристики тесту за показниками  $SUV_{\text{max}}$  використали методику побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC-кривих) [21]. Адекватність тесту оцінювали за площею під ROC-кривою (AUC), наведено її 95 % ДІ [21]. Оптимальний поріг ухвалення рішення для тесту розраховували за показником Youden  $Inex = \text{Max}$  (чутливість тесту + специфічність тесту – 100 %), оцінювання прогностичних характеристик тесту при обраному порозі здійснили за показниками чутливості (95 % ДІ) та специфічності (95 % ДІ) тесту. Під час аналізу використали статистичний пакет MedCalc v.16.8 (MedCalc Software bvba, 1993–2016).

## Результати

Проаналізували дані ПЕТ діагностики та гістологічної картини пухлин у 121 хворого, ретроспективно оцінили рівень диференціювання досліджуваного матеріалу за методикою Anneroth et al., 1987 і Bryne et al., 1992. Пацієнтів поділили на три групи: група 1, до якої належать високо диференційовані G1 пухлини, – 22 пацієнти, група 2 – помірно диференційовані G2 – 45, група 3 – 54 пацієнти з низько диференційованими G3 сквамозноклітинними карциномами орофарингеальної ділянки.

Відповідно до запропонованого рівня оцінювання диференціювання пухлин за Anneroth et al., 1987 і Bryne et al., 1992 [19] морфологічно групи характеризувалися показниками:

– Група 1. Сквамозноклітинні карциноми G1 (*рис. 1*) рівень ороговіння в цій групі становив не менше ніж 20 %. Спостерігали слабкий чи помірно виражений поліморфізм пухлинних клітин, не менше ніж 50 % пухлинних клітин були зрілими та демонстрували ознаки, які характерні для плоского епітелію, тип росту – солідний із чіткими межами. Рівень мітотичної активності пухлинних клітин незначний, кількість мітозів – від 0 до 3 в полі зору, запальна реакція навколо пухлинних комплексів виражена чи помірна.

– Група 2. Сквамозноклітинні карциноми G2 (*рис. 2*) рівень ороговіння в пухлинах групи – на рівні не менше ніж 5 %, кількість зрілих клітин із характерними для плоского епітелію ознаками – не менше ніж 25 % від загальної популяції пухлинних клітин. Відзначали помірно виражений поліморфізм ядер, тип росту пухлини – інфільтративний, із вогнищево дрібними групами клітин, але не менше ніж 15 клітин у групі. Рівень мітотичної активності помірний, в оточуючих пухлинні комплекси тканинах спостерігали незначну або зовсім відсутню запальну реакцію.

– Група 3. До неї (*рис. 3*) належать пухлини з мінімальними ознаками, що характерні для плоского епітелію та характеризуються незначним рівнем

ороговіння, вираженим поліморфізмом ядер (зрілих клітин у досліджуваних пухлинних вогнищах менше ніж 25 %), високим мітотичним рівнем – кількість мітозів 5 і більше на поле зору. Тип росту пухлин з цієї групи інвазивний, переважно малими групами клітин (менше ніж 15 клітин) або поодинокими клітинами, запальна реакція у прилеглих тканинах відсутня.

Порівнюючи отримані результати гістологічного дослідження та ПЕТ-діагностики, визначили максимальне та мінімальне значення SUV як у всій когорті пацієнтів, так і в окремих групах. Загальне мінімальне значення  $SUV_{min}$  – 3,3; загальне максимальне значення  $SUV_{max}$  – 51,5.

Поділ у групах:

– у групі пухлин G1 мінімальне значення  $SUV_{min}$  – 3,3, максимальне значення  $SUV_{max}$  – 29,0, середнє значення – 11,1;

– у групі пухлин G2 мінімальне значення  $SUV_{min}$  – 5,0, максимальне значення  $SUV_{max}$  – 30,7, середнє значення – 16,5;

– у групі пухлин G3 мінімальне значення  $SUV_{min}$  – 3,5, максимальне значення  $SUV_{max}$  – 51,5, середнє значення – 20,4.

Дані, що одержали, наведені в *таблиці 1*.

Порівнюючи показники  $SUV_{max}$ , виявили зростання його значення при зниженні ступеня диференціювання пухлинної тканини ( $p < 0,001$  за критерієм Краскелла–Уолліса). Найменше ( $p < 0,05$ ) значення  $SUV_{max}$  було в пацієнтів групи з високо диференційованими сквамозноклітинними карциномами (G1), а найбільше ( $p < 0,05$ ) – в пацієнтів групи з низько диференційованими сквамозноклітинними карциномами (G3). Показники для пацієнтів групи з помірно диференційованими сквамозноклітинними карциномами (G2) мали проміжне значення  $SUV_{max}$ , що були статистично значущими ( $p < 0,05$ ), але нижчими ( $p < 0,05$ ), ніж для групи G3, вищими, ніж для групи G1 (*рис. 4*).

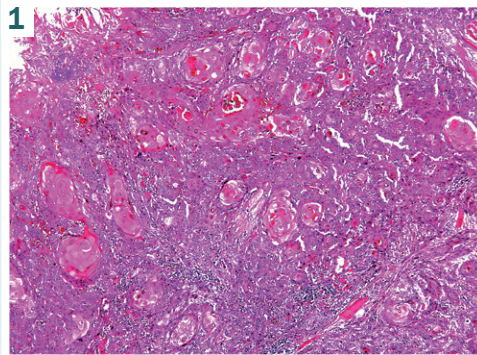
Для виявлення зв'язку ступеня диференціювання з значенням показників під час аналізу на першому етапі прогноз вважали несприятливим у випадках із низьким або середнім ступенем диференціювання для пацієнтів із G2 і G3, для пацієнтів із G1 прогноз вважали сприятливим.

Проводячи аналіз тесту за показником  $SUV_{max}$ , встановили адекватність моделі прогнозування ( $AUC = 0,78$  95 % ДІ 0,70–0,85, статистично значуще,  $p < 0,001$  перевищує 0,5; на *рис. 5* наведено ROC-криву тесту), що свідчить про задовільні прогностичні якості показника.

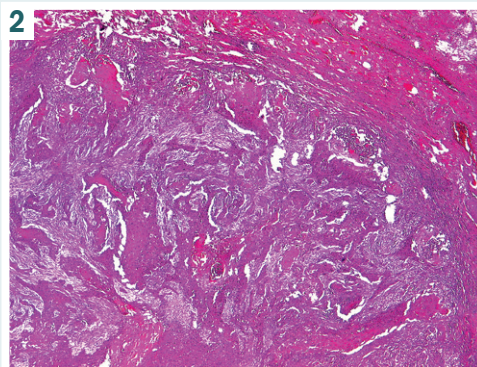
Обираючи оптимальний поріг (за Youden Index), встановили критичне значення показника  $SUV_{crit} = 14$ ; при перевищенні цього значення прогнозується ступінь гістологічного диференціювання G2, G3. При обраному порозі чутливість тесту становить 71,7 % (95 % ДІ 61,8–80,3 %), специфічність – 86,4 % (95 % ДІ 65,1–97,1 %).

На другому етапі аналізу випадком вважали тільки низький ступінь диференціювання для пацієнтів із гістологічною картиною G3, для пацієнтів із G1 чи G2 прогноз вважали сприятливим (не випадок).

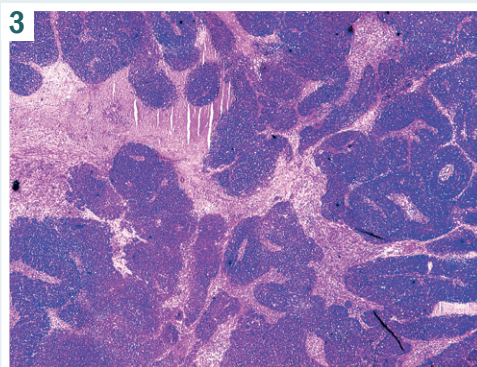
Аналізуючи тест за показником  $SUV_{max}$ , встановили адекватність моделі прогнозування (однак  $AUC = 0,70$



**Рис. 1.** Високо диференційована сквамозноклітинна карцинома ротової порожнини – G1. Забарвлення гематоксилином-еозином. Збільшення  $\times 50$ .



**Рис. 2.** Помірно диференційована сквамозноклітинна карцинома ротової порожнини – G2  $\times 50$ . Забарвлення гематоксилином-еозином. Збільшення  $\times 50$ .



**Рис. 3.** Низько диференційована сквамозноклітинна карцинома ротової порожнини – G3  $\times 50$ . Забарвлення гематоксилином-еозином. Збільшення  $\times 50$ .

95 % ДІ 0,61–0,78, статистично значуще,  $p < 0,001$  перевищує 0,5) (*рис. 6*), наведена ROC-крива тесту. Результати показують задовільну прогностичну якість показника  $SUV_{max}$ .

Обравши оптимальний поріг чутливості (за Youden Index), встановили критичне значення показника  $SUV_{crit} = 17,2$  (при перевищенні цього значення прогнозується G3). При обраному порозі чутливість тесту становить 68,5 % (95 % ДІ 54,4–80,5 %), специфічність тесту – 70,2 % (95 % ДІ 57,7–80,7 %).

## Обговорення

Відомості фахової літератури та здійснене дослідження свідчать не тільки про складність оцінювання різноманітних структур, що залучаються в пухлинний процес в орофарингеальній ділянці, але і про важливість визначення ключових діагностичних критеріїв, як-от метаболічна активність пухлинних клітин, що дає змогу на передопераційному етапі прогнозувати

Таблиця 1. Розподіл значень показників  $SUV_{max}$  у хворих на сквамозноклітинну орофарингеальну карциному G1, G2, G3, Me ( $Q_1-Q_{III}$ ).

Показник	Me ( $Q_1-Q_{III}$ )			Рівень значущості відмінності між групами
	G1 (n = 22)	G2 (n = 45)	G3 (n = 54)	
$SUV_{max}$	11,1 <sup>#</sup> (8,2–13,3)	16,5 <sup>*#</sup> (12,5–20,1)	20,4 <sup>*#</sup> (13,8–25,0)	<0,001

Для аналізу використали критерій Краскела–Уолліса, для парного апостеріорного порівняння використали критерій множинних порівнянь Данна. \*: відмінність від показника G1 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; #: відмінність від показника G2 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; \$: відмінність від показника G3 статистично значуща,  $p < 0,05$ .

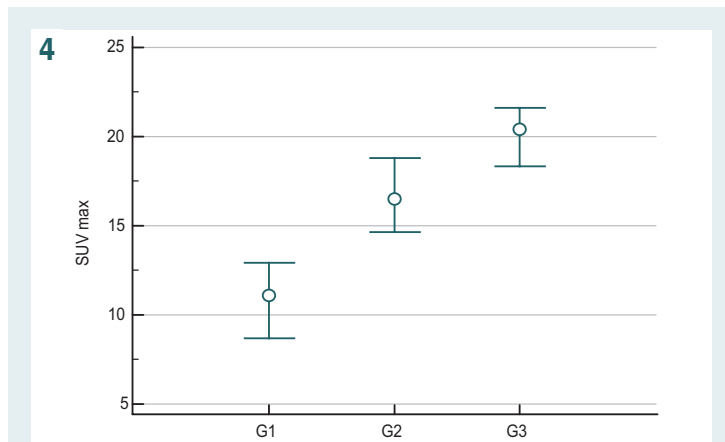


Рис. 4. Значення показника  $SUV_{max}$  для пацієнтів у трьох групах (медіанне значення та 95 % ДІ).

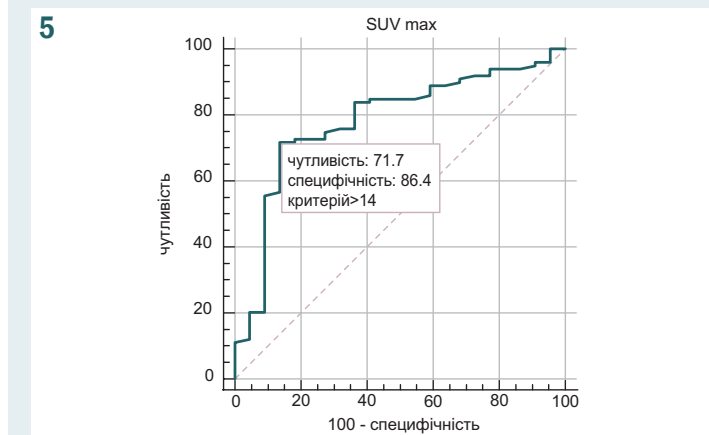


Рис. 5. ROC-крива тесту прогнозування ступеня диференціювання тканини (G3, G2 vs G1) за показником  $SUV_{max}$ . Наведено оптимальний (за Youden Index) поріг ухвалення рішення, чутливість і специфічність тесту.

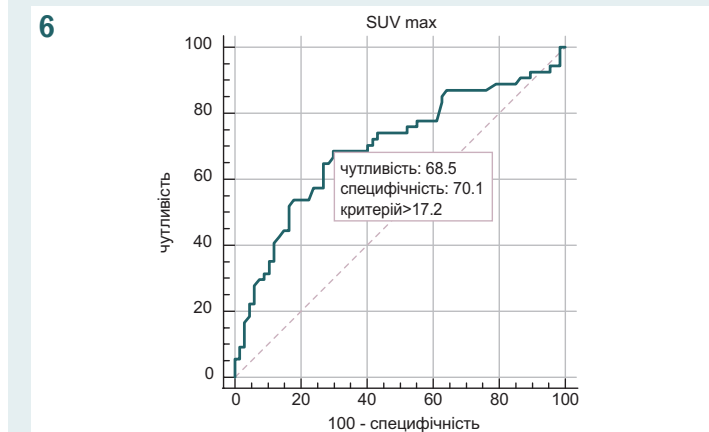


Рис. 6. ROC-крива тесту прогнозування ступеня диференціювання тканини (G3 vs G2, G1) за показником  $SUV_{max}$ . Наведено оптимальний (за Youden Index) поріг ухвалення рішення, чутливість і специфічність тесту.

рівень диференціювання пухлини з вибором тактики лікування, прогнозу захворювання.

Адекватне оцінювання рівня  $SUV_{max}$  та інших критеріїв можливе тільки під час ПЕТ, результати якої дають змогу встановити ключові діагностичні фактори, оскільки КТ і МРТ визначають лише анатомічну локалізацію новоутворень, а не рівень їхньої злякисності, метаболічної активності.

Низка досліджень також вказує на залежність  $SUV_{max}$  і рівня диференціювання пухлин при карциномі легень [21], шлунка та стравоходу [22], окремих лімфомах [23], ендометріальній карциномі [24]. Названі дослідження, як і результати нашого, є основою для створення новітньої міждисциплінарної діагностичної класифікації пухлин за результатами ПЕТ і гістологічного дослідження.

## Висновки

1. Статистично доведено можливість прогнозування рівня диференціювання орофарингеальних карцином за рівнем накопичення 2-фтор-[18F]-2-дезоксид-глюкози пухлинними тканинами. Результати свідчать про пряму залежність ( $p < 0,001$ )  $SUV_{max}$  і рівня морфологічного диференціювання сквамозноклітинної карциноми орофарингеальної зони.

2. Чутливість тесту прогнозування рівня диференціювання пухлин G1 за показником  $SUV_{max}$  становила 71,7 % (95 % ДІ 61,8–80,3 %), специфічність тесту – 86,4 % (95 % ДІ 65,1–97,1 %).

3. Чутливість тесту прогнозування рівня диференціювання пухлин G3 за показником  $SUV_{max}$  становила 68,5 % (95% ДІ 54,4–80,5 %), специфічність тесту – 70,2 % (95 % ДІ 57,7–80,7 %).

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження закономірностей накопичення 18-F-фтордезоксиглюкози та впровадження його в практику є перспективним напрямом для діагностики та градування пухлин різного походження та різного ступеня прогресії, включаючи пухлини орофарингеальної ділянки. Перспективним напрямком також є створення нової системи оцінювання рівня диференціювання пухлин залежно від показника  $SUV_{max}$ , що опосередковано вказує рівень диференціювання пухлин.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 20.11.2018

Після доопрацювання / Revised: 05.02.2019

Прийнято до друку / Accepted: 07.03.2019

**Відомості про авторів:**

Тиш М., д-р мед. наук, професор, начальник відділення госпіталю Бундесверу, Клініка та поліклініка отоларингології, хірургії голови та шиї, пластичної хірургії, алергології, м. Ульм, ФРН. Лысак А. В., начальник патологоанатомічної лабораторії, НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

Дядик О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної та топографічної анатомії, Національна академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

**Сведения об авторах:**

Тиш М., д-р мед. наук, професор, начальник отделения госпиталя Бундесвера, Клиника и поликлиника отоларингологии, хирургии головы и шеи, пластической хирургии, алергологии, г. Ульм, ФРГ.

Лысак А. В., начальник патологоанатомической лаборатории, НВМКЦ «Главный военный клинический госпиталь», г. Киев, Украина.

Дядик Е. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической и топографической анатомии, Национальная медицинская академия последилового образования имени П. Л. Шупика, Украина.

**Information about authors:**

Tisch M., Prof. Dr. med. habil., Head of the Hospital of the Bundeswehr, Clinic and polyclinic of otolaryngology, head and neck surgery, plastic surgery, allergy, Ulm, Germany. Lysak A.V., Head of the Pathoanatomical Laboratory, National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine.

Diadyk O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Pathological and Topographic Anatomy Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

**Список літератури**

- [1] Рудас М.С. Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике : учебно-методическое пособие / М.С. Рудас, И.Ю. Насникова, Г.Г. Матякин. – М. : Центральная клиническая больница УДП РФ, 2007. – 53 с.
- [2] Tsukamoto E. PET/CT today: system and its impact on cancer diagnosis / E. Tsukamoto, S. Ochi // *Annals of nuclear medicine*. – 2006. – Vol. 20. – Issue 4. – P. 255–267.
- [3] Registration of PET and CT images based on multiresolution gradient of mutual information demons algorithm for positioning esophageal cancer patients / S. Jin, D. Li, H. Wang, Y. Yin // *Journal of applied clinical medical physics*. – 2013. – Vol. 14. – Issue 1. – P. 3931.
- [4] Осипян Е.О. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в оценке местной распространенности опухолей полости рта и ротоглотки как основной фактор выбора тактики лечения (обзор литературы) / Е.О. Осипян, А.М. Мудунов // *Опухоли головы и шеи*. – 2017. – Т. 7. – №4. – С. 53–62.
- [5] Значение позитронно-эмиссионной томографии в оптимизации терапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина с использованием интенсивной программы EACOPP-14 / Е.А. Демина, А.А. Леонтьева, Г.С. Тумян и др. // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2017. – Т. 10. – №2. – С. 150–157.
- [6] PET-NECK: a multicentre randomised Phase III non-inferiority trial comparing a positron emission tomography-computerised tomography-guided watch-and-wait policy with planned neck dissection in the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in patients with squamous cell head and neck cancer / H. Mehanna, C.C. McConkey, J.K. Rahman, et al. // *Health Technology Assessment*. – 2017. – Vol. 21. – Issue 17. – P. 1–122.
- [7] Heterogeneity and irregularity of pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography improved prognostic stratification of p16-negative high-risk squamous cell carcinoma of the oropharynx / N.M. Cheng, Y.D. Fang, D.L. Tsan, et al. // *Oral oncology*. – 2018. – Vol. 78. – P. 156–162.
- [8] Prognostic Value of Head and Neck Tumor Proliferative Sphericity From 3'-Deoxy-3'-[18 F] Fluorothymidine Positron Emission Tomography / M. Majdoub, B.A.W. Hoeben, E.G.C. Troost, et al. // *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 2. – Issue 1. – P. 33–40.
- [9] Sayan A. Multiple metastases to bone from squamous cell carcinoma of the oropharynx: unusual findings on positron emission tomography-computed tomography / A. Sayan, Z.B. Gonen, V. Ilankovan // *British*

- Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2017. – Vol. 55. – Issue 10. – P. 1044–1045.
- [10] Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в диагностике первично-метастатического поражения лимфатических узлов шеи / Е.П. Куликов, Т.В. Захаркина, Н.И. Чевардов, и др. // *Российский онкологический журнал*. – 2015. – Т. 20. – №4. – С. 6–8.
- [11] Principles of PET/MR imaging / J.A. Disselhorst, I. Bezrukov, A. Kolb, et al. // *J Nucl Med*. – 2014. – Vol. 55. – Suppl. 2. – P. 2S–10S.
- [12] Molekulare Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren Molecular imaging of head and neck cancers / P. Stumpp, S. Purz, O. Sabri, T. Kahn // *Der Radiologe*. – 2016. – Vol. 56. – Issue 7. – P. 588–596.
- [13] de Hevesy G. Biographical [Electronic resource] / G. de Hevesy // *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. – Retrieved from: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1943/hevesy-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1943/hevesy-bio.html)
- [14] Rödel R. CT-Untersuchung zur Lokalrezidivdiagnostik bei Plattenkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich / R. Rödel, H. Christiansen // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2012. – Vol. 188. – Issue 9. – P. 839–840.
- [15] The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis / R.T.H. Leijenaar, G. Nalbantov, S. Carvalho, et al. // *Scientific reports*. – 2015. – Vol. 5. – P. 11075.
- [16] Bildgebung der Kopf-Hals-Region / M. Lell, K. Mantsopoulos, M. Uder, W. Wuest // *HNO*. – 2016. – Vol. 64. – Issue 3. – P. 189–210.
- [17] Preliminary study on the correlation between grading and histology of solitary pulmonary nodules and contrast enhancement and [18F] fluorodeoxyglucose standardised uptake value after evaluation by dynamic multiphase CT and PET/CT / S. Cappabianca, A. Porto, M. Pettilo, et al. // *Journal of clinical pathology*. – 2011. – Vol. 64. – Issue 2. – P. 114–119.
- [18] Positron Emission Tomography (PET) Chillers. (2018). [Electronic resource]. Medical Chillers. – Retrieved from: <http://www.medicalchillermfg.com/pet/> – Last access: 11 Jun 2018. – Title from the screen.
- [19] Burkhardt A. Oralpathologie. 3. Mundhöhle, angrenzendes Weichteil- und Knochengewebe / A. Burkhardt, K. Morgenroth // *Springer*. – 2000. – Vol. 3. – 625 p.
- [20] Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сабин ; пер. с англ. В.П. Леонова. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 141 с.
- [21] The variation of prognostic significance of Maximum Standardized Uptake Value of [18F]-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography in different histological subtypes and pathological stages of surgically resected Non-Small Cell Lung Carcinoma / C. Casali, M. Cucca, G. Rossi, et al. // *Lung cancer*. – 2010. – Vol. 69. – Issue 2. – P. 187–193.
- [22] Конурбаев Т.Р. Влияние метаболизма опухолей на стандартизованный уровень накопления радиофармпрепарата 18 ф-ФДГ (SUV) при ПЭТ/КТ исследованиях у больных раком пищевода и желудка [Электронный ресурс] / Т.Р. Конурбаев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – №1. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11231>
- [23] Ходжибекова М.М. Роль позитронной эмиссионной томографии с 18F-ФДГ в определении степени злокачественности неходжкинских лимфом / М.М. Ходжибекова // *Радиология-практика*. – 2014. – №1. – С. 31–37.
- [24] Nakamura K. The SUVmax of 18F-FDG PET correlates with histological grade in endometrial cancer / K. Nakamura // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2010. – Vol. 20. – Issue 1. – P. 110–115.

**References**

- [1] Rudas, M. S., Nasnikova, I. Yu., & Matyakin, G. G. (2007) *Pozitronno-e'missionnaya tomografiya v klinicheskoy praktike [Positron-Emission Tomography in Clinical Practice]*. Moscow [in Russian].
- [2] Tsukamoto, E., & Ochi, S. (2006). PET/CT today: system and its impact on cancer diagnosis. *Annals of nuclear medicine*, 20(4), 255–267.
- [3] Jin, S., Li, D., Wang, H., & Yin, Y. (2013). Registration of PET and CT images based on multiresolution gradient of mutual information demons algorithm for positioning esophageal cancer patients. *Journal of applied clinical medical physics*, 14(1), 3931. doi: 10.1120/jacmp.v14i1.3931
- [4] Osipyanyan, Ye. O., & Mudunov, A. M. (2017). Komp'yuternaya i magnitno-rezonansnaya tomografiya v ocenke mestnoy rasprostranennosti opukholej polosti rta i rotoglotki kak osnovnoj faktor vybora taktiki lecheniya (obzor literatury) [Computed tomography and magnetic resonance imaging in assessment of the local advancement of oral and oropharyngeal cancer as the key factor of treatment selection (literature review)]. *Opukholi golovy i shei*, 7(4), 53–62. [in Russian]. doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-53-62
- [5] Demina, E. A., Leont'eva, A. A., Tummyan, G. S., Ryabukhina, Yu. E., Medvedovskaya, E. G., Trofimova, O. P., et al. (2017). Znachenie pozitronno-e'missionnoj tomografii v optimizacii terapii rasprostranen-

- nykh stadij limfomy Hodzhkina s ispol'zovaniem intensivnoy programmy EACORR-14 [Relevance of Positron-Emission Therapy for Optimization of Treatment of Advanced Hodgkin's Lymphoma Using Intensive EACOPP-14 Program]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*, 10(2), 150–157. [in Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-150-157
- [6] Mehanna, H., McConkey, C. C., Rahman, J. K., Wong, W. L., Smith, A. F., Nutting, C., et al. (2017). PET-NECK: a multicentre randomised Phase III non-inferiority trial comparing a positron emission tomography-computerised tomography-guided watch-and-wait policy with planned neck dissection in the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in patients with squamous cell head and neck cancer. *Health Technology Assessment*, 21(17), 1-122. doi: 10.3310/hta21170.
- [7] Cheng, N. M., Fang, Y. D., Tsan, D. L., Lee, L. Y., Chang, J. T., Wang, H. M., et al. (2018). Heterogeneity and irregularity of pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography improved prognostic stratification of p16-negative high-risk squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral oncology*, 78, 156–162. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.01.030
- [8] Majdoub, M., Hoeben, B. A. W., Troost, E. G. C., Oyen, W. J. G., Kaanders, J. H. A. M., Le Rest, C. C., et al. (2017). Prognostic Value of Head and Neck Tumor Proliferative Sphericity From 3'-Deoxy-3'-[18 F] Fluorothymidine Positron Emission Tomography. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 2(1), 33–40. doi: 10.1109/TRPMS.2017.2777890
- [9] Sayan, A., Gonen, Z. B., & Ilankovan, V. (2017). Multiple metastases to bone from squamous cell carcinoma of the oropharynx: unusual findings on positron emission tomography-computed tomography. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(10), 1044–1045. doi: 10.1016/j.bjoms.2017.08.369
- [10] Kulikov, E. P., Zaharkina, T. V., Chevardov, N. I., Chernicyan, K. I., Redkin, A. N., & Ryzhik, O. V. (2015). Sovmeshennaya pozitronno-e'missionnaya i komp'yuternaya tomografiya v diagnostike pervichno-metastaticheskogo porazheniya limfaticeskikh uzlov shei [Combined positron emission and computer tomography in diagnostics of primary metastases in the lymph nodes of the neck]. *Rossiyskij onkologicheskij zhurnal*, 20(4), 6–8. [in Russian].
- [11] Disselhorst, J. A., Bezrukov, I., Kolb, A., Parl, C., & Pichler, B. J. (2014). Principles of PET/MR imaging. *J Nucl Med*, 55(Supplement 2), 2S–10S. doi: 10.2967/jnumed.113.129098
- [12] Stumpp, P., Purz, S., Sabri, O., & Kahn, T. (2016). Molekulare Bildgebung bei Kopf-Hals-Tumoren Molecular imaging of head and neck cancers. *Der Radiologe*, 56(7), 588–596. doi: 10.1007/s00117-016-0125-7
- [13] de Hevesy G. (2014). Biographical. *Nobelprize.org. Nobel Media AB*. Retrieved from [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1943/hevesy-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1943/hevesy-bio.html).
- [14] Rödel, R., & Christiansen, H. (2012). CT-Untersuchung zur Lokalizierungsdiagnostik bei Plattenkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich. *Strahlentherapie und Onkologie*, 188(9), 839–840. doi: 10.1007/s00066-012-0137-9
- [15] Leijenaar, R. T., Nalbantov, G., Carvalho, S., Van Elmp, W. J., Troost, E. G., Boellaard, R., et al. (2015). The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Scientific reports*, 5, 11075. doi: 10.1038/srep11075
- [16] Lell, M., Mantsopoulos, K., Uder, M., & Wuest, W. (2016). Bildgebung der Kopf-Hals-Region. *HNO*, 64(3), 189–210. doi: 10.1007/s00117-015-0065-7
- [17] Cappabianca, S., Porto, A., Petrillo, M., Greco, B., Reginelli, A., Ronza, F., et al. (2011). Preliminary study on the correlation between grading and histology of solitary pulmonary nodules and contrast enhancement and [18F] fluorodeoxyglucose standardised uptake value after evaluation by dynamic multiphase CT and PET/CT. *Journal of clinical pathology*, 64(2), 114–9. doi: 10.1136/jcp.2010.076562
- [18] (2018). Positron Emission Tomography (PET) Chillers. *Medical Chillers*. Retrieved from <http://www.medicalchillermfg.com/pet/>
- [19] Burkhardt, A., & Morgenroth, K. (2000). Oralpathologie. 3. Mundhöhle, angrenzendes Weichteil- und Knochengewebe. *Springer*, 3.
- [20] Petri, A., & Sabin, K. (2003). *Naglyadnaya statistika v medicine [Visual statistics in medicine]*. Moscow: Ge'otar-Med. [in Russian].
- [21] Casali, C., Cucca, M., Rossi, G., Barbieri, F., Iacuzio, L., Bagni, B., & Uliano, M. (2010). The variation of prognostic significance of Maximum Standardized Uptake Value of [18F]-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography in different histological subtypes and pathological stages of surgically resected Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Lung cancer*, 69(2), 187–93. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.10.015
- [22] Konurbaev, T. R. (2014). Vliyanie metabolizma opukholej na standartirovannyj uroven' nakopleniya radiofarmpreparata 18 f-FDG (SUV) pri PE'T/KT issledovanij u bol'nykh rakom pishhevoda i zheludka [Influence tumor metabolism on a standardized level of accumulation of the radiopharmaceutical 18 F-FDG (SUV) for PET/CT studies in patients with esophageal cancer and stomach]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 1. Retrieved from <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11231> [in Russian].
- [23] Khodzhibekova, M. M. (2014). Rol' pozitronnoj e'missionnoj tomografii c 18F-FDG v opredelenii stepeni zlokachestvennosti nehodzhkinskih limfom [Role of Positron Emission Tomography with 18F-FDG in Predicting Malignancy Grade of non-Hodgkins Lymphoma]. *Radiologiya-praktika*, 1, 31–37. [in Russian].
- [24] Nakamura, K., Kodama, J., Okumura, Y., Hongo, A., Kanazawa, S., & Hiramatsu, Y. (2010). The SUVmax of 18F-FDG PET correlates with histological grade in endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20(1), 110–5. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c3a288