

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ДАННЫХ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Бабкина Т.М.<sup>1</sup>, Новиков Н.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Клиника израильской онкологии «LISOD»

Позитронно-эмиссионная томография, объединенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с фтордезоксиглюкозой, меченной <sup>18</sup>F (<sup>18</sup>F-ФДГ), играет важную роль в ведении пациентов с онкологической патологией [1-3].

Использование ПЭТ-КТ в онкологической практике можно схематично разделить на четыре категории: (а) первичная диагностика и стадирование; (б) оценка ответа на проводимое лечение; (в) предварительная характеристика фармакокинетических свойств новых препаратов (после введения радиоактивной метки); (г) оценка эффективности новых препаратов (в соответствии с возможностями ПЭТ-КТ в оценке эффективности проводимой терапии). Оценка эффективности проводимого лечения является одной из наиболее часто возникающих задач в клинической практике, так как позволяет своевременно корректировать тактику проводимого лечения [2].

В частности, ПЭТ-КТ все чаще используется для мониторинга ответа на проводимое лечение солидных злокачественных новообразований [4] и лимфом [5]. Более того, ПЭТ-КТ часто рассматривается как методика количественной визуализации, так как позволяет *in vivo* измерять концентрацию радиофармпрепаратов, выражаемую в Bq/ml. Таким образом, данная количественная информация позволяет рассчитывать ряд параметров и показателей, позволяющих улучшить, а в дальнейшем, возможно, и заменить визуальную интерпретацию полученных изображений, которая по-прежнему широко используется в ежедневной клинической практике.

Использование количественных методов оценки данных ПЭТ-КТ в онкологической практике представляется важным по меньшей мере по двум причинам:

1. Количественная оценка превосходит качественный визуальный анализ, так как менее операторозависима, может быть полностью автоматизирована и позволяет проводить более достоверное сравнение результатов исследований, проведенных в различных учреждениях, что облегчает проведение мультицентровых клинических исследова-

ний. Визуальная оценка полученных данных обычно адекватна и достаточна для первичной диагностики и стадирования, в то время как сравнение (полу)количественных показателей до и после проведения лечения представляется более корректным для ранней оценки эффективности лечения. Более того, при использовании ПЭТ для оценки фармакокинетических свойств или эффективности новых препаратов только количественный анализ полученных данных позволяет получать значение необходимых параметров, таких как время пикового накопления, клиренс, площадь под кривой (AUC) в плазме, здоровых тканях и опухоли.

2. Ряд различных новых радиофармпрепаратов в настоящее время активно внедряется в клиническую практику с целью дополнить или заменить <sup>18</sup>F-ФДГ. Более того, хорошо известно что <sup>18</sup>F-ФДГ не эффективна в диагностике ряда злокачественных образований (например, первичные опухоли печени, которым не свойственно значительное повышение накопления <sup>18</sup>F-ФДГ) [6], а также при наличии сочетанных воспалительных процессов. Растущий арсенал новых радиофармпрепаратов позволит в будущем выбирать наиболее подходящий препарат для решения той или иной клинической задачи в зависимости от гистологического типа опухоли или физиологического процесса, который необходимо оценить. Для того чтобы достоверно оценить данные, получаемые при визуализации с различными препаратами, которые имеют различные кинетические модели, одной лишь визуальной оценки или использования простых количественных параметров, таких как стандартизированное значение накопления (SUV), недостаточно. Так, например, известно, что разность SUV в опухолях и здоровых тканях при использовании <sup>18</sup>F-FLT крайне мала [7]. Таким образом, разработка различных расчетных количественных параметров (для более достоверной дифференциации здоровых и опухолевых тканей) станет важной частью процесса разработки новых радиофармпрепаратов и внедрения их в клиническую практику.

Количественные параметры, получаемые при анализе ПЭТ-изображений, широко признаются как важные инструменты повышения точности диагностики, особенно в эру оценки эффективности и контроля результатов лечения. Наиболее популярным и широко распространенным количественным параметром, рутинно используемым в клинической практике и встречающимся в около 90% всех протоколов описаний ПЭТ-КТ исследований, является стандартизированный показатель накопления (SUV) [8]. Принято соотносить значение SUV с общим накоплением радиофармпрепарата в тканях, однако такое теоретическое предположение имеет ряд известных ограничений, представленных, например, в обширном обзоре Va и соавт. [9]. SUV представляет собой отношение между концентрацией радиофармпрепарата в определенной области интереса (ROI) или группе вокселей и введенной активностью, разделенное на нормализующий фактор:

$$SUV = \frac{\text{концентрация радиофармпрепарата } \left(\frac{kBq}{mL}\right)}{\frac{\text{введенная активность (MBq)} \cdot \text{нормализующий фактор (BW, BSA, LBM ...)}}{}}$$

где концентрация радиофармпрепарата (выражаемая в kBq/ml) и введенная активность (в MBq) отражают измеренную томографом активность в группе вокселей и общую введенную активность соответственно. В качестве нормализующего фактора обычно используется один из трех параметров: вес пациента (BW в килограммах), площадь поверхности тела (BSA в квадратных метрах, рассчитываемая из роста и веса пациента с помощью усредняющих уравнений, таких как формула DuBois) [10] и мышечная масса тела (LBM, расчет которой требует, кроме веса пациента, значение окружности запястья, талии и бедра) [11]. Соответственно используют значения  $SUV_{BW}$  (кг/мл),  $SUV_{BSA}$  (м<sup>2</sup>/мл) и  $SUV_{LBM}$  (кг/мл), хотя, следует отметить, что последний параметр применим только в исследованиях с <sup>18</sup>F-ФДГ, так как он учитывает чрезвычайно низкое накопление ФДГ в жировых тканях. Кроме того, опять-таки только лишь для исследований с <sup>18</sup>F-ФДГ была предложена коррекция с учетом уровня глюкозы в плазме крови, который может повлиять на накопление данного радиофармпрепарата [12].

Преимущества и недостатки данного количественного параметра всеобъемлюще обсуждались ранее рядом авторитетных авторов, в частности Boellard [13], Weber [14]. Одним из заметных преимуществ является отсутствие необходимости катетеризации артериального русла, что удешевляет процедуру, также не создает дополнительного дискомфорта для пациента. Короткое время сканирования позволяет провести исследования относительно большому количеству пациентов, что чрезвычайно важно в клинической практике, и получать изображения всего тела, производя серию коротких сканирований в различных положениях стола томографа.

Однако SUV в значительной мере подвержен зависимости от ряда факторов таким образом, что сравнение SUV, рассчитанных в различных учреждениях, может быть сомнительно даже при малейших различиях методики проведения исследования. Одними из факторов влияющих на значения SUV являются временной интервал между введением радиофармпрепарата и сканированием, настройки параметров получения изображений (особенности сканера и детекторов, коррекция аттенюации и рассеивания, алгоритмы реконструкции изображений), а также алгоритмы определения собственно опухолевого очага. При использовании SUV для оценки эффективности терапии допускается предположение об одинаковом клиренсе радиофармпрепарата из плазмы до и после проведения лечения, что представляет собой проблему, так как вариации в накоплении препарата в опухоли могут быть обусловлены не изменениями в самой опухоли, а различным клиренсом препарата из плазмы. Проблема достоверного сопоставления значений SUV усложняется еще и тем, что расчет SUV может проводиться с использованием различных нормализующих факторов, а в случае с применением <sup>18</sup>F-ФДГ еще и зависеть от того, была ли использована коррекция по концентрации глюкозы в плазме крови на момент исследования. Такая вариабельность отчасти объясняет тот факт, что даже последние рекомендательные документы по оценке эффективности лечения солидных образований не включают в себя ПЭТ, несмотря на то что профессиональное онкологическое сообщество, широко признает потенциал метода. На данный момент значительные усилия направлены на стандартизацию расчетов SUV для повышения достоверности сравнения результатов исследований, проведенных в различных учреждениях.

Несмотря на существующие ограничения, SUV зарекомендовал себя как эффективный параметр оценки эффективности терапии посредством сравнения значений до и после лечения при условии расчета в одном и том же учреждении с использованием одних и тех же параметров, особенно в исследованиях с <sup>18</sup>F-ФДГ. Яркими примерами, подтверждающими данный тезис, являются работы Hoekstra и соавт. [15] относительно немелкоклеточного рака легких, Krak и соавторов [16] при карциноме молочной железы, Krop и соавт. [17] при гастроэзофагеальном раке, Lin и соавт. [18], а также Cazaentre и соавт. [19] относительно неходжкинских лимфом.

Наиболее часто используемыми вариантами или показателями SUV являются  $SUV_{max}$  и  $SUV_{peak}$ .  $SUV_{max}$  определяется как значение SUV единичного наиболее интенсивного вокселя в области интереса (ROI), а  $SUV_{peak}$  является средним значением SUV вокселей в небольшом сферическом ROI (обычно 1 см<sup>3</sup>) вокруг вокселя с максимальным значением. Широкое распространение  $SUV_{max}$  заслужил благодаря возможности получать значения, которые, в сущности, не зависят от пользователя, однако важным недостатком данного параметра

является то, что он, по сути, не отражает неоднородность распределения радиофармпрепарата в ткани всей опухоли [20].

Большое количество работ, в которых «опорными» параметрами являются  $SUV_{max}$  или  $SUV_{peak}$ , в качестве преимущества данных параметров приводятся аргументы в пользу независимости их значений от эффекта парциального объема (PVE). К сожалению, известно [21], что данная гипотеза несостоятельна при измерении очагов, менее чем в три раза превышающих по размерам разрешающую способность реконструированного изображения. PVE зависит от размера, формы, степени накопления в опухоли и окружающих тканях. Чем меньше размеры образования и чем оно менее «компактное в отношении формы» (то есть более неправильное), тем более выражен PVE: небольшая опухоль будет выглядеть крупнее, однако менее агрессивной, чем она есть на самом деле. Более того, чем выше неоднородность области интереса, тем более выражен PVE. Данная зависимость особенно важна в онкологической практике, так как структура злокачественных опухолей зачастую неоднородна. Например, при визуализации опухолей с центральными некротическими изменениями PVE может создавать впечатление о наличии большего количества жизнеспособной опухолевой ткани в ее центре, в то время как активная периферическая часть опухоли будет выглядеть менее агрессивной, чем она есть на самом деле. Таким образом, PVE может оказывать значительное влияние на результаты исследований в рутинной онкологической практике. Обзор ряда методик коррекции PVE представлен в недавней работе, опубликованной Erlandsson и соавт. [22].

Следует также отметить, что существует определенная вариабельность в измерениях  $SUV_{max}$ , которая может отражать ошибку или клинически незначимые изменения. Так, De Langen и соавт. в своем метаанализе [23] приходят к интересному выводу, что изменение  $SUV$  между двумя исследованиями может считаться релевантным (то есть не ошибкой измерения) в 95% доверительном интервале при условии, что  $\Delta SUV_{max} > 30\%$  и  $\Delta SUV_{max} > 2$  или  $\Delta SUV_{max} > 25\%$  и  $\Delta SUV_{max} > 3$ .

Также важной особенностью измерений  $SUV_{max}$  является его значительная зависимость от уровня шума и-за определения значения единичного вокселя. Особое внимание этой особенности уделили Lodge и соавт. [24], анализируя данные исследования 20 пациентов с известным или подозреваемым злокачественным поражением в грудной клетке и животе с протоколом, стробированным по фазе дыхания. Данные реконструировались в пяти различных фазах, а воспроизводимость и повторяемость измерений анализировались в двух последовательных фазах сбора данных. Авторы пришли к нескольким интересным выводам, в частности: вариабельность значений  $SUV_{max}$  и-за уровня шума составляет около 50% всей вариабельности значений данного параметра,  $\Delta SUV_{max} < 30\%$  все еще лежит в пределах неуверенности или ошибки повторного измерения, а возможная

позитивная ошибка при измерении  $SUV_{max}$  может достигать 30% при коротком времени сбора данных (то есть при высоких уровнях шума). Также в данной работе рассмотрены особенности использования параметра  $SUV_{peak}$ . Как и следовало предполагать, данный параметр менее подвержен ошибкам измерения (позитивная ошибка в 10% при том же времени сбора данных), а влияние шума в изображении на значение  $SUV_{peak}$  в два раза меньше по сравнению с  $SUV_{max}$ . Однако следует отметить, что  $SUV_{peak}$ , вероятнее, более чувствителен к PVE, чем  $SUV_{max}$ . Также Vanderhoek и соавт. [25] обращают внимание на то, что различные исследователи и учреждения используют различное значение объема ROI при расчетах  $SUV_{peak}$ . Они выявили, что одно лишь изменение значения величины объема ROI для расчета  $SUV_{peak}$  может изменить категорию оценки ответа опухоли на проводимое лечение при использовании граничных значений, предлагаемых системой PERCIST ( $\pm 30\%$ ), примерно в половине случаев. Эти данные подчеркивают необходимость использования единого значения ROI при определении  $SUV_{peak}$ , например, как было предложено в работе Wahl [26] — фиксированного сферического объема в  $1 \text{ см}^3$ , отцентрированного на области наиболее высокого накопления в опухоли (что не обязательно включает в себя наиболее интенсивный воксель, отражающий  $SUV_{max}$ ).

При использовании  $SUV_{max}$  и  $SUV_{peak}$  вся информация об опухоли ограничивается измерением лишь небольшой области (или даже единичного вокселя в случае с  $SUV_{max}$ ). Основываясь на предположении, что проведение измерений из всего объема опухоли может лучше отражать общую опухолевую нагрузку, было предложено использование параметра  $SUV_{mean}$ .  $SUV_{mean}$  является средним значением  $SUV$  во всем определенном объеме или ROI. После определения всего опухолевого объема достаточно логично и последовательно рассчитать метаболический опухолевый объем или MTV и производное значение  $SUV_{mean} \times MTV$ , которое определяет общий гликолиз в опухоли (TLG). Данные параметры были впервые предложены Larson и соавт. [27] для оценки эффективности лечения локально распространенных опухолей аэродигестивного тракта. Естественно, что очерчивание опухолевого объема предполагает в той или иной степени применение процесса сегментации. Следует сразу отметить, что мануальные методики сегментации ассоциируются с высокой степенью вариативности, поэтому в дальнейшем речь пойдет об автоматических методиках определения опухолевого объема. Процесс автоматической сегментации напрямую подлжит влиянию ряда факторов, которые следует учитывать в процессе обработки изображений: уровень шума, пространственная разрешающая способность (в особенности после применения сглаживающих фильтров), размер вокселей, неоднородность накопления в опухоли и градиент накопления между опухолью и окружающей тканью. Недавно Zaidi и соавт. [28] опубликовали обзор доступных на сегодняшний момент методов сег-

ментации. Методы, которые позволяют рассчитывать MTV,  $SUV_{mean}$  и их производное — TLG, можно условно разделить на две большие категории:

1. Методики, доступные рутинно в обычной клинической практике, которые, в свою очередь, следует разделить на не требующие и требующие дополнительных калибровок.

2. Методики, которые все еще находятся на стадии разработки и не доступны или еще не одобрены для рутинной клинической практики.

К первой категории, а именно к группе методик, не требующих дополнительных калибровок, относятся методики расчета по процентному порогу —  $SUV^{n\%}$ , при которых включаются все воксели интенсивностью не менее чем заданное количество процентов от значения  $SUV_{max}$  (обычно от 41 до 70%) или  $SUV_k$ , при которой в область выборки включаются все воксели со значением SUV более k (обычно k=2,5 или k=3). Методики сегментации, требующие калибровки, основываются в основном на определении контрастности и в целом специфичны по отношению к конкретной модели сканера, алгоритму реконструкции изображений и размерам вокселей. Такие методики разрабатываются, например, группами авторов под руководством Schaefer [29] и Vauclin [30]. Методы, относящиеся ко второй категории, являются сложными автоматизированными методиками, работа которых построена на внутренних свойствах самих анализируемых реконструированных изображений и не требует дополнительных калибровок. Наиболее популярными направлениями разработок в данной области являются алгоритмы выявления краев [31], алгоритм «водоразделов» [32], градиентные алгоритмы [33] и другие методики, основанные на сложных математических преобразованиях [34, 35]. В опубликованной литературе представлены данные о воспроизводимости данных методик при экспериментальных исследованиях на фантомах [36-39], а также, получены данные о том, что подобные алгоритмы обладают большей точностью, чем уже используемые, относительно конвенциональных методик сегментации [38, 39].

За последние несколько лет в литературе повысился интерес к оценке прогностических значений MTV и TLG солидных злокачественных образований. Например, MTV, определенный с помощью алгоритмов, основанных на пороговых значениях, связан с выживаемостью без прогрессии (PFS) и общей выживаемостью у пациентов с карциномой слюнной железы [40], также было показано важное прогностическое значение MTV и TLG, рассчитанных на основании  $SUV_{2,5}$  у пациентов с раком поджелудочной железы [41]. TLG, рассчитываемый по пороговому алгоритму (40%  $SUV_{max}$ ), является независимым прогностическим фактором прогрессии заболевания при эпителиальном раке яичников [42]. Kaida и соавт. [43] проводили ПЭТ-исследования с расчетом волюметрических количественных параметров пациентам с раком молочной железы и пришли к выводу, что MTV и TLG соотносятся с определенными клинико-патологическими особенностями опухолей. Сравнивая три

различных количественных показателя, авторы продемонстрировали, что TLG как параметр, отражающий метаболическую активность опухоли, сильнее коррелирует с клинико-патологическими особенностями рака молочной железы, чем MTV или  $SUV_{max}$ . Kim и соавт. [44] представили данные о пользе MTV в качестве прогностического фактора при предоперационном обследовании пациентов с операбельным раком молочной железы. Im и соавт. рассчитывали значения  $SUV_{max}$ , MTV и TLG у пациентов с местнораспространенным раком молочной железы и пришли к выводу, что MTV и TLG могут успешно предсказывать результаты неоадьювантной химиотерапии [45].

Волюметрические количественные ПЭТ-параметры также являются потенциальными прогностическими маркерами в ведении пациентов с немелкоклеточным раком легких. Ряд исследований, посвященных этому вопросу, продемонстрировали, что MTV и TLG имеют прогностическое значение у пациентов, подлежащих хирургическому [46, 47], нехирургическому [48-50] лечению, а также после оперативного лечения [51]. Yoo и соавт. [52] продемонстрировали, что значение MTV первичной опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого позволяет разделять их на подгруппы с статистически достоверно лучшим или худшим прогнозом. Hyun и соавт. [53] также предложили использование волюметрических количественных параметров при ПЭТ, таких как MTV и TLG, в качестве независимых прогностических критериев, дополняющих гистопатологические параметры. Они также установили что, MTV и TLG более точны, чем  $SUV_{max}$ , в качестве прогностического параметра выживаемости пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого.

Chung и соавт. [54] оценивали связь между MTV и прогнозом у пациентов со злокачественными образованиями головы шеи (речь первым делом идет о плоскоклеточных раках полости рта и глотки, гортани) и пришли к выводу, что у пациентов с MTV более 40 мл риск рецидива в 3,4 раза больше, чем у пациентов с MTV менее 40 мл. Группа авторов из Стэнфордского университета провела исследование группы пациентов, которым проводилось радиохимиотерапевтическое лечение злокачественных образований головы и шеи [55]. Они пришли к выводу, что  $SUV_{max}$  и  $SUV_{mean}$  не коррелируют с общей выживаемостью или безрецидивной выживаемостью, в то время как повышенное MTV (в данном исследовании — выше среднего значения 11,2 мл) ассоциируется с риском рецидива и летального исхода заболевания.

В последнее время развиваются методики расчета нового поколения количественных показателей в ПЭТ-визуализации. Данные параметры направлены на количественную оценку гетерогенности накопления радиофармпрепаратов в опухоли, которая, в свою очередь, должна коррелировать с клинически значимыми параметрами. Данные параметры рассчитываются на основе реконструированных изображений и зачастую называются «текстуральными». Текстуральная



оценка изображений сама по себе не является новым методом, изначально была предложена в первой половине 70-х годов прошлого столетия Naralik [56]. В основу работоспособности данных методик заложена идея о непосредственном соотношении гетерогенности на клеточном и макрокопическом уровнях, истинная природа которого на сегодняшний день остается не до конца изученной [57, 58]. Биологическую неоднородность опухолевой ткани принято отождествлять с различными гистологическими свойствами, такими как метаболизм, пролиферация, некроз, структура васкуляризации, степень гипоксии. Данные свойства могут оказывать значительное влияние на прогноз заболевания и развития того или иного типа ответа на проводимую терапию. Соответственно, получение информации об этих текстуральных особенностях на макрокопическом уровне может иметь огромное значение для персонализированного выбора лечебной тактики.

Расчет гетерогенности при медицинской визуализации уже применялся в ряде ситуаций для различных методик. Более глубокий анализ имеющихся данных по этой теме представлен в обширном обзоре Davnall и соавт. [59]. В ПЭТ-визуализации текстуральный анализ основывается преимущественно на статистических методиках [60]. Для проведения таких расчетов необходимы несколько этапов: сегментация опухолевого объема, ресэмплинг «содержимого» полученной области или объема интереса (обычно на 32, 64 или 128 значения), расчет матрицы и расчет необходимых значений или индексов из полученной матрицы. Следует отметить, что на сегодняшний день нет единого мнения касательно методики проведения текстурального анализа. Более того, существует даже путаница в самом понятии данной методики. Например, между текстуральными показателями и параметрами, извлекаемыми из гистограмм значений вокселей в области интереса. Последние основываются на значениях так называемых показателей первого порядка, которые уже упоминались (SUV), и, соответственно, не отражают пространственное взаимоотношение вокселей, следовательно, не описывают текстуру как таковую [61].

Таким образом, с учетом возрастающих требований к достоверности и повторяемости диагностической информации, расширения спектра клинических задач, которые ставятся перед методом позитронно-эмиссионной томографии, разработка стандартизированных систем оценки получаемых данных является неотъемлемой частью развития клинического значения любого диагностического визуализирующего метода. На сегодняшний день ПЭТ-КТ обладает широким арсеналом методов и методик стандартизации и объективизации результатов исследований, основанных на количественной оценке данных, в том числе, например, разработанная и внедряемая система PERCIST. Однако методологические различия расчетов и анализа количественных показателей, отсутствие единых, общемировых стандартов применения и оценки ряда показателей свидетельствуют об акту-

альности данной проблемы, что демонстрируется большим количеством публикаций, посвященных данной тематике, и стимулируют дальнейшие исследования, призванные объективизировать и стандартизировать оценку большого количества разнообразных показателей, получаемых при позитронно-эмиссионной томографии, имеющих диагностическое и прогностическое значение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Juweid M., Cheson B. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy // *N Engl J Med.* — 2006. — 354(5). — P. 496–507.
2. Allen-Auerbach M., Weber W. Measuring response with FDG-PET: methodological aspects // *Oncologist.* — 2009. — 14(4). — P. 369–377.
3. Krause B., Schwarzenbock S., Souvatzoglou M. FDG PET and PET/CT // *Recent Results Cancer Res.* — 2013. — 187. — P. 351–369.
4. Herrmann K., Benz M., Krause B., Pomykala K., Buck A., Czernin J. (18)F-FDG-PET/CT in evaluating response to therapy in solid tumors: where we are and where we can go. Q // *J Nucl Med Mol Imaging.* — 2011. — 55(6). — P. 620–32.
5. Hutchings M., Barrington S. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. // *J Nucl Med.* — 2009. — 50 (Suppl 1). — P. 21–30.
6. Nanni C., Fantini L., Nicolini S., Fanti S. Non FDG PET. // *Clin Radiol.* — 2010. — 65 (7). — P. 536–548.
7. Weber W. Monitoring tumor response to therapy with 18F-FLT PET. // *J Nucl Med.* — 2010. — 51(6). — P. 841–844.
8. Beyer T., Czernin J., Freudenberg L. Variations in clinical PET/CT operations: results of an international survey of active PET/CT users. // *J Nucl Med.* — 2011. — 52. — P. 303–310.
9. Bai B., Bading J., Conti P. Tumor quantification in clinical positron emission tomography // *Theranostics.* — 2013. — 3 (10). — P. 787–801.
10. DuBois D.D.E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known // *Arch Intern Medicine.* — 1916. — 17. — P. 863–871.
11. Zasadny K.R., Wahl R.L. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction // *Radiology.* — 1993. — 189(3). — P. 847–850.
12. Lindholm P., Minn H., Leskinen-Kallio S., Bergman J., Ruotsalainen U., Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer—a PET study // *J Nucl Med.* — 1993. — 34 (1). — P. 1–6.
13. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis // *J Nucl Med.* — 2009. — 50 (Suppl 1). — P. 11–20.
14. Weber W.A. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome // *J Nucl Med.* — 2005. — 46(6). — P. 983–995.
15. Hoekstra C.J., Hoekstra O.S., Stroobants S.G., Vansteenkiste J., Nuyts J., Smit E.F., Boers M., Twisk J.W., Lammertsma A.A. Methods to monitor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer with 18F-FDG PET // *J Nucl Med.* — 2002. — 43(10). — P. 1304–1309.
16. Krak N.C., van der Hoeven J., Hoekstra O.S., Twisk J.W., van der Wall E., Lammertsma A.A. Measuring ((18)F)FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2003. — 30. — P. 674–681.
17. Kroep J., Cuesta M.A., Craanen M.E., Hoekstra O.S., Comans E.F., Bloemena E., Hoekstra C.J., Golding R.P., Twisk J.W., Peters G.J., Pinedo H.M., Lammertsma A.A. Positron emission tomography using 2-deoxy-2-(18F)-fluoro-D-glucose for response monitoring in locally advanced gastroe-

- sophageal cancer; a comparison of different analytical methods. *Mol Imaging Biol.* — 2003. — 5(5). — P. 337–346.
18. Lin C., Iffi E., Haioun C., Petegnief Y., Luciani A., Dupuis J., Paone G., Talbot J.N., Rahmouni A., Meignan M. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis // *J Nucl Med.* — 2007. — 48(10). — P. 1626–1632.
19. Kenny L., Coombes R.C., Vigushin D.M., Al-Nahhas A., Shousha S., Aboagye E.O. Imaging early changes in proliferation at 1 week post chemotherapy: a pilot study in breast cancer patients with 3'-deoxy-3'-(18F)fluorothymidine positron emission tomography // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2007. — 34(9). — P. 1339–1347.
20. Moon S.H., Hyun S.H., Choi J.Y. Prognostic significance of volume based PET parameters in cancer patients // *Korean J Radiol.* — 2013. — 14. — P. 1–12.
21. Soret M., Bacharach S., Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging // *J Nucl Med.* — 2007. — 48. — P. 932–945.
22. Erlandsson K., Buvat I., Pretorius P., Thomas B., Hutton B. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology // *Phys Med Biol* (2012) 57:119–159.
23. de Langen A., Vincent A., Velasquez L., van Tinteren H., Boellaard R., Shankar L. Repeatability of 18F-FDG uptake measurements in tumors: a metaanalysis // *J Nucl Med.* — 2012. — 53. — P. 701–708.
24. Lodge M., Chaudhry M., Wahl R. Noise considerations for PET quantification using maximum and peak standardized uptake value // *J Nucl Med.* — 2012. — 53. — P. 1041–1047.
25. Vanderhoek M., Perlman S., Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response // *J Nucl Med.* — 2012. — 53. — P. 4–11.
26. Wahl R., Jacene H., Kasamon Y., Lodge M. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors // *J Nucl Med.* — 2009. — 50(Suppl 1). — P. 122–150.
27. Larson S., Erdi Y., Akhurst T., Mazumdar M., Macapinlac H., Finn R. et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis // *Clin Positron Imaging.* — 1999. — 2. — P. 159–171.
28. Zaidi H., El Naqa I. PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2010. — 37. — P. 2165–2187.
29. Schaefer A., Kremp S., Hellwig D., Rube C., Kirsch C., Nestle U. A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2008. — 35. — P. 1989–1999.
30. Vauclin S., Doyeux K., Hapdey S., Edet-Sanson A., Vera P., Gardin I. Development of a generic thresholding algorithm for the delineation of 18FDG-PET-positive tissue: application to the comparison of three thresholding models // *Phys Med Biol.* — 2009. — 54. — P. 6901–6916.
31. Reutter B., Klein G., Huesman R. Automated 3-d segmentation of respiratory-gated pet transmission images // *IEEE Trans Nucl Sci.* — 1997. — 44. — P. 2473–2476.
32. Riddell C., Brigger P., Carson R., Bacharach S. The watershed algorithm: a method to segment noisy pet transmission images // *IEEE Trans Nucl Sci.* — 1999. — 46. — P. 713–719.
33. Geets X., Lee J., Bol A., Lonneux M., Gregoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2007. — 34. — P. 1427–1438.
34. Belhassen S., Zaidi H. A novel fuzzy C-means algorithm for unsupervised heterogeneous tumor quantification in PET // *Med Phys.* — 2010. — 37. — P. 1309–1324.
35. Hatt M., Cheze le Rest C., Turzo A., Roux C., Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET // *IEEE Trans Med Imaging.* — 2009. — 28. — P. 881–893.
36. Tylski P., Stute S., Grotus N., Doyeux K., Hapdey S., Gardin I. et al. Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in (18)F-FDG PET // *J Nucl Med.* — 2010. — 51. — P. 268–276.
37. Cheebsumon P., Yaqub M., van Velden F., Hoekstra O., Lammertsma A., Boellaard R. Impact of (18F)FDG PET imaging parameters on automatic tumour delineation: need for improved tumour delineation methodology // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2011. — 38. — P. 2136–2144.
38. Hatt M., Cheze Le Rest C., Albarghach N., Pradier O., Visvikis D. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2011. — 38. — P. 663–672.
39. Prieto E., Lecumberri P., Pagola M., Gomez M., Bilbao I., Ecay M. et al. Twelve automated thresholding methods for segmentation of PET images: a phantom study // *Phys Med Biol.* — 2012. — 57. — P. 3963–3980.
40. Ryu I., Kim J., Roh J., Lee J., Cho K., Choi S. et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured by 18F-FDG PET/CT in salivary gland carcinomas // *J Nucl Med.* — 2013. — 54. — P. 1032–1038.
41. Lee J., Kang C., Choi H., Lee W., Song S., Lee J. et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on preoperative 18F-FDG PET/CT in patients with pancreatic cancer // *J Nucl Med.* — 2014. — 55. — P. 898–904.
42. Lee J., Cho A., Lee J., Yun M., Lee J., Kim Y. et al. The role of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on (18)F-FDG PET/CT in the prognosis of epithelial ovarian cancer // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2014. — 41. — P. 1898–1906.
43. Kaida H., Toh U., Hayakawa M., Hattori S., Fujii T., Kurata S. et al. The relationship between 18 F-FDG metabolic volumetric parameters and clinicopathological factors of breast cancer // *Nucl Med Commun.* — 2013. — 34. — P. 562–70.
44. Kim J., Yoo S.W., Kang S.R., Cho S.G., Oh J.R., Chon R., Min J.J. et al. Prognostic significance of metabolic tumor volume measured by 18 F-FDG PET/CT in operable primary breast cancer // *Nucl Med Mol Imaging.* — 2012. — 6. — P. 278–85.
45. Im H.J., Kim Y.K., Kim Y.I., Lee J.J., Lee W.W., Kim S.E. Usefulness of combined metabolic–volumetric indices of 18 F-FDG PET/CT for the early prediction of neoadjuvant chemotherapy outcomes in breast cancer // *Nucl Med Mol Imaging.* — 2013. — 47. — P. 36–43.
46. Zhang H., Wroblewski K., Liao S., Kampalath R., Penney B.C., Zhang Y. et al. Prognostic value of metabolic tumor burden from (18)FFDG PET in surgical patients with non-small-cell lung cancer // *Acad Radiol.* — 2013. — 20. — P. 32–40.
47. Lin Y., Lin W.Y., Kao C.H., Yen K.Y., Chen S.W., Yeh J.J. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volumes on PET-CT in predicting disease-free survival of patients with stage I non-small cell lung cancer // *Anticancer Res.* — 2012. — 32. — P. 5087–5091.
48. Zaizen Y., Azuma K., Kurata S., Sadashima E., Hattori S., Sasada T. et al. Prognostic significance of total lesion glycolysis in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy // *Eur J Radiol.* — 2012. — 81. — P. 4179–84.
49. Liao S., Penney B.C., Wroblewski K., Zhang H., Simon C.A., Kampalath R. et al. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18 F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2012. — 39. — P. 27–38.
50. Liao S., Penney B.C., Zhang H., Suzuki K., Pu Y. Prognostic value of the quantitative metabolic volumetric measurement on 18F-FDG PET/CT in Stage IV nonsurgical small-cell lung cancer // *Acad Radiol.* — 2012. — 19. — P. 69–77.

51. Kim K., Kim S.J., Kim I.J., Kim Y.S., Pak K., Kim H. Prognostic value of volumetric parameters measured by F-18 FDG PET/CT in surgically resected non-small-cell lung cancer // *Nucl Med Commun.* — 2012. — 33. — P. 613–620.
52. Yoo S.W., Kim J., Chong A., Kwon S.Y., Min J.J., Song H.C. et al. Metabolic tumor volume measured by F-18 FDG PET/CT can further stratify the prognosis of patients with stage IV non-small cell lung cancer // *Nucl Med Mol Imaging.* — 2012. — 46. — P. 286–293.
53. Hyun S.H., Choi J.Y., Kim K., Kim J., Shim Y.M., Um S.W. et al. Volume-based parameters of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection // *Ann Surg.* — 2013. — 257. — P. 364–370.
54. Chung M.K., Jeong H.S., Park S.G., Jang J.Y., Son Y.I., Choi J.Y. et al. Metabolic tumor volume of (F-18)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer // *Clin Cancer Res.* — 2009. — 15. — P. 5861–5868.
55. La T.H., Fillion E.J., Turnbull B.B., Chu J.N., Lee P., Nguyen K. et al. Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head and neck cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2009) 74:1335–41.
56. Haralick R., Shanmugam K., Dinstein I. Textural features for image classification // *IEEE Trans Syst Man Cybern.* — 1973. — SMC-3. — P. 610–621.
57. Brooks F. On some misconceptions about tumor heterogeneity quantification // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2013. — 40. — 1292–1294.
58. Cheng N., Fang Y., Yen T. The promise and limits of PET texture analysis // *Ann Nucl Med.* — 2013. — 27. — P. 867–869.
59. Davnall F., Yip C., Ljungqvist G., Selmi M., Ng F., Sanghera B. et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? // *Insights Imaging.* — 2012. — 3(6). — P. 573–589.
60. Chicklore S., Goh V., Siddique M., Roy A., Marsden P., Cook G. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* — 2013. — 40. — P. 133–140.
61. Asselin M.-C., O'Connor J.P.B., Boellaard R., Thacker N.A., Jackson A. Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET // *Eur J Cancer.* — 2012. — 48. — P. 447–455.

#### СУЧАСНІ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ ДАНИХ ПОЗИТРОННО-ЕМІСІЙНОЇ ТОМОГРАФІЇ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Бабкіна Т.М.<sup>1</sup>, Новіков М.Є.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

<sup>2</sup> Клініка ізраїльської онкології «LISOD»

**РЕЗЮМЕ.** Позитронно-емісійна томографія відіграє важливу роль в онкологічній практиці, дозволяє отримувати

значний масив даних, які мають діагностичне і прогностичне значення. У представленому огляді літератури наведені сучасні методики кількісної оцінки цих даних, надані переваги та недоліки різноманітних підходів до розрахунків та інтерпретації кількісних показників, розглянуті проблеми та актуальні на сьогодні питання, які стоять на шляху розвитку об'єктивізації та стандартизації кількісної інтерпретації даних ПЕТ-КТ. Наведені приклади клінічного застосування таких даних та їх роль у веденні пацієнтів із різноманітною онкологічною патологією. **Ключові слова:** позитронно-емісійна томографія, кількісна оцінка даних

#### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ДАННЫХ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Бабкина Т.М.<sup>1</sup>, Новиков М.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика,

<sup>2</sup> Клиника израильской онкологии «LISOD»

**РЕЗЮМЕ.** Позитронно-емісійна томографія грає важливу роль в онкологічній практиці, дозволяє отримувати значительный массив данных, которые имеют диагностическое и прогностическое значение. В представленном обзоре литературы приведены современные методики количественной оценки этих данных, предоставлены преимущества и недостатки различных подходов к расчетам и интерпретации количественных показателей, рассмотрены проблемы и актуальные на сегодня вопросы, стоящие на пути развития объективизации и стандартизации количественной интерпретации данных ПЭТ-КТ. Приведенные примеры клинического применения таких данных и их роль в ведении пациентов с разнообразной онкологической патологией.

**Ключевые слова:** позитронно-емісійна томографія, кількісна оцінка даних

#### MODERN TECHNIQUES OF QUANTITATIVE PET-CT ASSESSMENT IN ONCOLOGY

Babkina T.M.<sup>1</sup>, Novikov N.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> P.L. Shupik Ukrainian National Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> Israeli Oncological Hospital «LISOD»

**SUMMARY.** PET-CT plays important role in oncology, it provides massive amount of data that has diagnostic and prognostic value. Current review centres on up-to-date techniques of quantitative assessment of this data, advantages and disadvantages of different methods of quantitation and consequent interpretation are listed. Issues of current interest, that stand in the way of standardization and objectification development in quantitative PET-CT analysis are reviewed. Examples of clinical use of quantitative PET data and their role in oncological patients management are provided. **Keywords:** positron emission tomography, quantitative evaluation data