

УДК: 616-066.441-07:611.018.4-076

ІГОР ВАЛЕНТИНОВИЧ ЖУЛКЕВИЧ, ЮЛІЯ ВІКТОРІВНА ЯВОРСЬКА

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

## КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНА АПРОБАЦІЯ МЕТОДУ ВІРТУАЛЬНОЇ БІОПСІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ЛІМФОМУ ГОДЖКІНА

**Мета роботи.** Впровадження в клінічну практику неінвазивної методики оцінки денсито-гістоморфометричних показників у хворих з лімфомою Годжкіна (ЛГ) на діагностичному етапі та після завершення хіміотерапії.

**Матеріали та методи.** Вимірювання показників кісткової тканини проведено на серединних зрізах комп'ютерних томограм хребців 40 хворих (середній вік —  $35,38 \pm 2,2$  р.) з ЛГ. Значення денсито-гістоморфометричних параметрів отримали, використовуючи спеціалізоване програмне забезпечення (ClearCanvas Workstation та ImageJ з додатком BoneJ). В основі статистичного аналізу — робастний критерій Левена–Брауна–Форсайта.

**Результати.** При порівняльному аналізі значень денситометричної щільності було виявлено достовірне зменшення (до 12,6 %) цього показника в чоловіків у всіх хребцях (окрім I та V) та до 14,15 % у жінок (в VI, VIII Th) порівняно з вихідними даними на діагностичному етапі. Проведення хіміотерапії мало вплив на зміну стану мінералізації, індекс конфігурації трабекул у жінок та зменшення значень фрактальних та текстурних параметрів в обох групах. Достовірний вплив на зміни трабекулярної тканини мали також стадія ЛГ та наявність В-симптомів.

**Висновки.** Клініко-діагностичне впровадження неінвазивної методики оцінки стану трабекулярної тканини хребців дозволило встановити статеві відмінності та фактори, які також сприяють структурній перебудові трабекулярного компонента у хворих на ЛГ після завершення хіміотерапії, порівняно з вихідними значеннями кількісних та якісних проаналізованих параметрів.

**Ключові слова:** лімфома Годжкіна, трабекулярна кісткова тканина, гістоморфометрія, хіміотерапія.

Вивчення гістоморфометричних характеристик стану кісткової тканини (КТ) пов'язане з інвазивними втручаннями, тому виникає необхідність створення неінвазивних методів, спрямованих на оцінку стану трабекулярного компонента КТ (ТККТ) у широкій клінічній практиці і в онкології та остеології зокрема.

Відомим фактом є зміни мінеральної щільності КТ у хворих на солідні пухлини, гострі та хронічні лейкози. Украй мало досліджень, присвячених спостереженню за динамікою змін мінеральної щільності КТ у хворих на ЛГ. Проте згідно з даними окремих досліджень зміни мінеральної щільності КТ спостерігаються у значній частині таких хворих [2].

Мета дослідження, по-перше, клінічно апробувати у пацієнтів, хворих на ЛГ, розроблену нами неінвазивну методику денсито-гістоморфометричної оцінки стану КТ хребців грудного відділу хребта (ГВХ), спрямовану на інтегральну оцінку стану ТККТ на мезоскопічному рівні; по-друге, оцінити динаміку змін стану ТККТ у хворих на ЛГ на діагностичному етапі (ДЕ) і під час хіміотерапевтичного (ХТ) лікування.

### МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 40 хворих на ЛГ, які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільському

обласному клінічному онкологічному диспансері. Діагноз ЛГ встановлювали згідно з національними критеріями діагностики з обов'язковою імуногістохімічною верифікацією.

Дослідження стану ТККТ хребців ГВХ здійснювали за даними комп'ютерно-томографічних досліджень (на томографах Philips Brilliance 64 CT Scanner та Siemens SOMATOM Definition AS) методом вимірювання денситометричної щільності (ДЩ) у трабекулярній частині хребців ГВХ на ДЕ захворювання та після завершення ХТ. Денситометрія в трабекулярному шарі хребців ГВХ проводилась у програмі аналізу зображень у форматі DICOM — ClearCanvas Workstation. Прямі вимірювання виконували на серединних зрізах хребців у 5 зонах, уникаючи ділянок кортикальної частини. Результати отримували в одиницях Хаусфільда (HU) [7].

Методика оцінки структури ГВХ полягала у використанні спеціалізованого програмного забезпечення — ImageJ з додатком BoneJ, який вільно поширюється Національним інститутом здоров'я (США) [4]. З метою стандартизації та стабілізації отриманого зображення використано цифровий фільтр — вайвлет «Mexican hat» [4].

Оцінювали показники стану ТККТ хребців грудного відділу хребта (табл. 1). Кожен із показників є інтегральною складовою якості КТ і визначає її біомеханічні властивості.

Таблиця 1

**Показники стану трабекулярного компонента хребців грудного відділу хребта за методом віртуальної комп'ютерно-томографічної біопсії**

Параметр (*)	Одиниці вимірювання	Характеристика
Базові показники КТ [1; 5; 8; 9; 11]		
BS	мм <sup>2</sup>	Площа поверхні кістки
BV	мм <sup>2</sup>	Площа кісткового компонента досліджуваної ділянки
TV	мм <sup>2</sup>	Загальна трабекулярна площа досліджуваної ділянки
BV/TV	ум. од.	Індекс мінерального компонента використовується для оцінки рівня кісткової мінералізації
Індекс конфігурації трабекул (SMI)	ум. од.	Визначає геометрію інтертрабекулярної мережі
Фрактальні характеристики КТ [8]		
Фрактальна розмірність (Fractal Dimension)	ум. од.	Описує подібність структури КТ і характеризує «спадковість» галуження трабекулярної частини КТ за mar-counting та box-counting алгоритмами
Текстурні характеристики КТ [3, 8]		
Contrast	ум. од.	Характеризує структурні варіації зображення трабекулярної частини КТ
Angular Second Moment	ум. од.	Показник гомогенності зображення трабекулярної частини КТ
Entropy	ум. од.	Показник негомогенності зображення трабекулярної частини КТ
Inverse Difference Moment	ум. од.	Показник негомогенності зображення, що відображає динаміку структурної перебудови КТ у процесі ремоделювання

Примітка: \* — за рекомендаціями Standardized nomenclature of histomorphometric parameters from the American Society of Bone and Mineral Research [10].

Для статистичного аналізу застосовували статистичні пакети OpenStat (v. 3.5.5) і Statgraphics (v. 3.0). Основним критерієм статистичного аналізу вибрано робастний критерій — тест дисперсій Левена–Брауна–Форсайта [6].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено порівняльний аналіз змін ДЩ на діагностичному етапі та після етапу ХТ у групах чоловіків, жінок та в загальній групі пацієнтів. Середній вік хворих статистично не відрізнявся між собою (чоловіки — 36,86 ± 2,50 року, жінки — 33,74 ± 3,82 року та вік пацієнтів у загальній групі — 35,38 ± 2,22 року).

При проведенні порівняльного статистичного аналізу (табл. 2), встановлено, що у групі чоловіків після проведення поліхіміотерапії ДЩ достовірно зменшилась на 12,6 % в усіх хребцях ГВХ (крім I та

V) порівняно з вихідними даними на ДЕ. Показник ДЩ у групі жінок з ЛГ після етапу ХТ достовірно зменшився тільки в VI та VIII хребцях — на 14,15 %.

При вивченні процесів мінералізації КТ встановлено: на ДЕ у групі жінок індекс мінерального компонента виявився достовірно меншим в IV, V та IX хребцях ГВХ у порівнянні з таким показником після завершення ХТ; у чоловіків отримали достовірне зменшення площі мінералізованої кістки на ДЕ порівняно з даним параметром після завершення етапу ХТ.

При аналізі індексу конфігурації трабекул ГВХ отримані різнонаправлені зміни: в загальній групі обстежених пацієнтів з ЛГ даний параметр в IV грудному хребці був достовірно меншим на ДЕ, в VII та XII хребцях відзначалося зростання даного параметра, а в жінок спостерігалось зростання індексу конфігурації трабекул (SMI) в II, VII, VIII хребцях ГВХ після завершення

Таблиця 2

**Денситометрична щільність трабекулярної тканини хребців грудного відділу у жінок та чоловіків з лімфомою Годжкіна на діагностичному етапі та після проведення хіміотерапевтичного лікування**

Хребці грудного відділу	Денситометрична щільність (в одиницях Хаусфільда)			
	Діагностичний етап, жінки (n = 19)	Після завершення ПХТ, жінки (n = 18)	Діагностичний етап, чоловіки (n = 21)	Після завершення ПХТ, чоловіки (n = 17)
I	246,57 ± 7,55	247,80 ± 9,10	236,46 ± 10,09	225,32 ± 13,85
II	247,48 ± 9,55	224,32 ± 12,50	234,17 ± 8,90	217,79 ± 8,15*
III	241,94 ± 10,19	223,56 ± 12,68	232,38 ± 6,57	215,01 ± 9,23*
IV	232,64 ± 11,01	220,46 ± 10,58	228,98 ± 7,87	203,07 ± 7,74*
V	233,85 ± 9,25	207,17 ± 10,02	217,03 ± 7,86	200,44 ± 9,23
VI	226,09 ± 9,97	205,87 ± 10,74*	209,18 ± 8,99	189,92 ± 8,26*
VII	218,93 ± 10,73	204,72 ± 10,84	215,06 ± 8,45	184,02 ± 8,59*
VIII	231,39 ± 11,67	207,28 ± 12,55*	209,69 ± 8,36	187,91 ± 7,72*
IX	229,71 ± 11,27	210,21 ± 12,25	218,31 ± 9,56	181,49 ± 9,89*
X	230,81 ± 9,13	216,28 ± 11,50	214,46 ± 7,62	181,54 ± 8,99*
XI	219,85 ± 9,23	204,16 ± 10,87	216,50 ± 9,18	176,18 ± 7,36*
XII	212,72 ± 9,18	198,72 ± 11,41	206,17 ± 8,25	181,36 ± 9,29*

Примітка: \* — достовірність (0,001 < p < 0,05) різниці між групами хворих за критерієм Левена–Брауна–Форсайта.

ХТ у порівнянні з ДЕ, що свідчить на користь трансформації трабекул хребців ГВХ після завершення етапу ХТ.

При оцінюванні фрактальних розмірностей ТККТ виявили таку динаміку: після завершення етапу ХТ в порівнянні з вихідними даними у групі жінок достовірно зменшився даний показник за box-counting в II ( $1,32 \pm 0,02$  та  $1,25 \pm 0,03$ ), III ( $1,32 \pm 0,02$  та  $1,24 \pm 0,02$  відповідно) і за tar-counting алгоритмом в IX ( $2,42 \pm 0,02$  та  $2,35 \pm 0,02$ ) і XI ( $2,46 \pm 0,02$  та  $2,41 \pm 0,02$ ) грудних хребцях. У групі чоловіків отримано достовірне зниження даного показника в VII ( $1,52 \pm 0,03$  та  $1,45 \pm 0,03$  відповідно), IX ( $1,56 \pm 0,02$  та  $1,51 \pm 0,02$ ) та його зростання за tar-counting в II хребці ГВХ після завершення ХТ. Наступне дослідження показників фрактальних розмірностей ТККТ хребців ГВХ у групах пацієнтів з II та III стадіями ЛГ вказало на статистично достовірне зростання даного параметра, отриманого за допомогою алгоритму box-counting в ТККТ I грудного хребця і достовірне його зменшення в ТККТ XI хребця ГВХ у чоловіків з II стадією ЛГ після завершення ХТ в порівнянні зі значенням на ДЕ; при обчисленні даного показника за tar-counting алгоритмом були виявлені зміни цього параметра у вигляді достовірного його збільшення в ТККТ I та III ГВХ у групі чоловіків з III стадією ЛГ.

При порівнянні параметрів текстури зображень ТККТ відзначалося зростання параметра, який вказує на гетерогенність зображення, а саме — достовірне збільшення значення ентропії (Entropy) в зображеннях V, VII та XII хребців ГВХ у чоловіків на етапі завершення ХТ та достовірне зменшення параметра гомогенності (Angular second moment) зображення VI та збільшення в VII, X хребцях ГВХ у жінок.

При аналізі показників ДЩ на ДЕ та після завершення ХТ у групах жінок та чоловіків з II та III стадіями ЛГ, було виявлено достовірне зниження даного показника в середньому на 17 % в ТККТ V–XI грудних хребців у групі чоловіків із III стадією ЛГ після завершення етапу ПХТ.

Проаналізовано також зміну індексу конфігурації трабекул у хворих з II та III стадіями лімфоми Годжкіна та виявлено, що у жінок з II стадією значення даного параметра достовірно збільшилося в ТККТ II та

XII грудних хребців та в групі чоловіків з III стадією ЛГ також було виявлено достовірне зростання даного показника в ТККТ V та VIII хребцях грудного відділу.

Досліджено вплив критерія наявності (В) або ж відсутності (А) інтоксикаційної симптоматики хворих на ЛГ на зміни макро- та мікроструктурних характеристик ТККТ. Установлено, що показник ДЩ ТККТ на ХТ етапі достовірно зменшився порівняно з вихідними даними на ДЕ в групі жінок з В-симптомами — в середньому на 10,33 % (V, VI Th), а також в групі чоловіків з В-симптомами — в середньому на 27,36 % (III, IV, VII, IX, X, XI, XII Th) порівняно з ДЕ. Статистично достовірних змін ДЩ ТККТ грудних хребців у групах чоловіків та жінок без інтоксикаційної симптоматики (А) не отримано.

## ВИСНОВКИ

1. Клініко-діагностична апробація розробленої нами неінвазивної методики денситометричної оцінки стану КТ ГВХ дозволила оцінити динаміку змін стану ТККТ у хворих на ЛГ на ДЕ і ХТ етапі лікування та визначити основні фактори, які мають вплив на інтенсивність та ступінь прояву змін КТ у хворих на ЛГ.

2. Проведення стандартної ХТ впливає як на кількісні, так і на якісні параметри ТККТ як у чоловіків, так і в жінок з ЛГ, проте має різні точки прикладання у кожній статі, що в подальшому впливає на формування кісткової міцності, яка є інтегральною характеристикою КТ.

3. Стадія розповсюдженості захворювання та наявність у хворих на ЛГ ознак інтоксикації (В-симптомів) є фактором ризику, який спричиняє більший вплив на окремі параметри ТККТ у чоловіків порівняно з жінками.

4. У жінок, хворих на ЛГ, менш інтенсивно відбувається зниження ДЩ, ніж у чоловіків, але більшою мірою порушується мінералізація ТККТ після завершення ХТ.

5. У хворих на ЛГ має місце ураження КТ, яке характеризується не тільки втратою ДЩ ТККТ після ХТ, але й запуском механізмів її структурної перебудови на рівні трабекул.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Age-Related Changes in Trabecular and Cortical Bone Microstructure* / H. Chen, X. Zhou [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. — 2013. — P. 213–234.
2. *Bone mineral density screening should be routine in lymphoma patients* / M. A. Thompson, J. R. Westin [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2014. — Vol. 25, N 4. — P. 913–914.
3. *Bone Texture Analysis on Direct Digital Radiographic Images: Precision Study and Relationship with Bone Mineral Density at the Os Calcis* / E. Lespessailles, C. Gadois [et al.] // *Calcified Tissue International*. — 2007. — Vol. 80, N 2. — P. 97–102.
4. *Bone J: Free and extensible bone image analysis in ImageJ* / M. Doube, M. Klosowski [et al.] // *Bone*. — 2010. — Vol. 47, N 6. — P. 1076–1079.
5. *Bouxsein M. L. Quantifying the material and structural determinants of bone strength* / M. L. Bouxsein, E. Seeman // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. — 2015. — Vol. 23, N 6. — P.741–753.
6. *Brown M. B. Robust tests for the equality of variances* / M. B. Brown, A. B. Forsythe // *Journal of the American Statistical Association*. — 1974. — Vol. 69. — P. 264–267.
7. *Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions* / Engelke K., Adams J. E. [et al.] // *Journal of Clinical Densitometry*. — 2008. — Vol. 11, N 1. — P. 123–62.
8. *Kardamakis D. Series Cancer Metastasis: Biology and Treatment Vol. 12.* / D. Kardamakis, V. Vassilou, E. Chow. — Springer, 2009. — P. 400.

9. Mazurkiewicz A. Relationships between structure, density and strength of human trabecular bone / A. Mazurkiewicz, T. Topoliński // Acta of Bioengineering and Biomechanics. — 2009. — Vol. 11, N 4. — P. 55–61.

10. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: A 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee / D. W. Dempster, J. E. Compston [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. — 2013. — Vol. 28, N 1. — P. 2–17.

12. Trabecular bone microarchitecture is related to the number of risk factors and etiology in osteoporotic men / E. Legrand, G. Audran [et al.] // Microscopy Research and Technique. — 2007. — Vol. 70, N 11. — P. 952–959.

Стаття надійшла до редакції 02.05.2015.

И. В. ЖУЛКЕВИЧ, Ю. В. ЯВОРСКАЯ

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ МЕТОДА ВИРТУАЛЬНОЙ БИОПСИИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

**Цель работы.** Внедрение в клиническую практику неинвазивной методики оценки денсито-гистоморфометрических показателей у больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) на диагностическом этапе и после завершения химиотерапии.

**Материалы и методы.** Виртуальная биопсия проведена на срединных срезах компьютерных томограмм позвонков 40 больных (средний возраст —  $35,38 \pm 2,2$  г.) с ЛХ. Значения денсито-гистоморфометрических параметров получили, используя специализированное программное обеспечение (ClearCanvas Workstation и ImageJ с приложением BoneJ). В основе статистического анализа — робастный критерий Левена–Брауна–Форсайта.

**Результаты.** При сравнительном анализе значений денситометрической плотности было выявлено достоверное уменьшение (до 12,6 %) этого показателя у мужчин во всех позвонках (кроме I и V) и до 14,15 % у женщин (VI, VIII Th), по сравнению с исходными данными на диагностическом этапе. Проведение химиотерапии повлияло на изменение состояния минерализации, индекс конфигурации трабекул у женщин и уменьшение значений фрактальных и текстурных параметров в обеих группах. Достоверное влияние на изменения трабекулярной ткани имели также стадия ЛХ и наличие В-симптомов.

**Выводы.** Клинико-диагностическое внедрение неинвазивной методики оценки состояния трабекулярной ткани позвонков позволило установить половые различия и факторы, которые также способствуют структурной перестройке трабекулярного компонента у больных с ЛХ после завершения химиотерапии по сравнению с исходными значениями количественных и качественных проанализированных параметров.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, трабекулярная костная ткань, гистоморфометрия, химиотерапия.

I. ZHULKEVICH, Y. YAVORSKA

I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University

## DIAGNOSTIC AND CLINICAL APPROVAL OF VIRTUAL BONE TISSUE BIOPSY TECHNIQUE IN HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS

**Aim of study.** The implement into clinical practice a non-invasive method of histomorphometric and densitometric trabecular bone status evaluation in Hodgkin lymphoma (HL) patients at the presentation and after completion of chemotherapy.

**Materials and methods.** Virtual biopsy in 40 (mean age  $35,38 \pm 2,22$ ) patients with Hodgkin lymphoma was performed at thoracic midvertebral CT slices. Densitometric and histomorphometric parameters of vertebral trabecular bone were obtained by using ClearCanvas Workstation and ImageJ with BoneJ application software. The robust Brown-Forsythe Levene test was used as a main criterion for statistical analysis.

**Results.** Comparative analysis of bone density changes showed a significant decrease (up to 12,6 %) in all vertebrae (except I and V Th) in males and up to 14,15 % in females (only in VI, VIII) compared to the initial values at the presentation of the disease. Chemotherapy had an impact on mineralization status, structure model index in females, significant decrease of fractal and texture values in both groups, the decrease of bone surface parameter in males. Another significant factor for trabecular bone changes was the stage of HL and the occurrence of B symptoms.

**Conclusion.** Clinical and diagnostic implementation of a non-invasive method for trabecular bone status analysis revealed gender differences and predisposing factors for trabecular structural rearrangement in HL patients after the completion of chemotherapy compared to the initial values of quantitative and qualitative parameters.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma, trabecular bone status, histomorphometry, chemotherapy.

### Контактна інформація:

Жулкевич Ігор Валентинович

д. мед. наук, професор кафедри онкології, променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

тел.: +38 (067) 630–23–52

e-mail: zhulkevich@gmail.com