

BAŞ VE BOYUN SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSERİNDE TÜMÖR VE LENFADENOPATİ BT HİSTOGRAM PARAMETRELERİ İLE TÜMÖR EVRESİ VE HPV DURUMU ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR AND LYMPHADENOPATHY CT HISTOGRAM PARAMETERS AND TUMOR STAGE AND HPV STATUS IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Yasin SARIKAYA¹, Sevtap ARSLAN²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı
²Şuhut Devlet Hastanesi Radyoloji Bölümü

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada baş ve boyun skuamöz hücreli kanserinde (BBSHK) tümör ve metastatik lenfadenopati bilgisayarlı tomografi (BT) histogram parametreleri ile tümör evresi ve *Human papilloma virüs* (HPV) durumu arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 'Kanser Görüntüleme Arşivi' veri tabanında kayıtlı 'Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Kanseri' isimli çalışmaya ait anonim veri seti ve bu çalışmaya kayıtlı olguların anonim BT görüntüleri kullanılmıştır. Tedavi öncesi 1.3 mm kesit kalınlığında kontrastlı boyun BT incelemesi bulunan ve HPV durumu bilinen olgular çalışmaya dahil edilmiştir. 215 tümör ve 197 lenfadenopatiden histogram analizi gerçekleştirilmiştir. Lezyonların en geniş boyuta ulaştığı aksiyel kesit belirlenerek bu kesitte lezyon sınırları nekrotik-kistik alanları da içerecek şekilde çizilmiş ve bu alan üzerinden histogram parametreleri (ortalama, varyans, çarpıklık, kurtosis, 1.persentil (P), 10.P, 50.P, 90.P ve 99.P) hesaplanmıştır. Histogram parametreleri ile tümörlerin T (tümör), N (lenf nodu) ve TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evresi ve HPV durumu karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya 178 erkek, 37 kadın olgu dahil edilmiştir (medyan yaş 57 yıl). Tümör histogram parametrelerinden ortalama değer, varyans, 10.P, 50.P, 90.P ve 99.P değerleri ile lenfadenopati histogram parametrelerinden çarpıklık değeri farklı T evreleri arasında istatistiksel anlamlı fark göstermiştir (p değerleri sırasıyla 0.05, 0.038, 0.032, 0.047, 0.046, 0.022 ve 0.008). N0 evre kanserlerin tümör 10.P değerinin N3 evre kanserlerden istatistiksel anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (p:0.028). Tümör ve lenfadenopatiye ait histogram parametrelerinden hiçbirisi farklı TNM evreleri arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir (p değerleri 0.073-0.792). Tümör varyans değeri ve 50.P değeri HPV pozitif tümörlerde HPV negatif tümörlere göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.035 ve 0.048).

SONUÇ: BT histogram parametreleri farklı T evresi, N evresi ve HPV durumuna sahip BBSHK arasında istatistiksel anlamlı fark göstermiştir. Heterojeniteyi gösteren varyans değeri T evresi yüksek tümörler ile HPV negatif tümörlerde daha yüksek bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: Baş ve boyun skuamöz hücre karsinomu, Human papilloma virüs, Bilgisayarlı tomografi, Histogram analizi

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the association between computed tomography (CT) histogram parameters of the tumor and lymphadenopathy and tumor stage and *Human papillomavirus* (HPV) status in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

MATERIAL AND METHODS: Data archive and CT images from the 'HNSCC' study, which are publicly available on 'The Cancer Imaging Archive' website, were used in this study. Patients who had a pretreatment contrast-enhanced neck CT examination with a slice thickness of 1.3 mm and whose HPV status were known were included in the study. Histogram analysis was performed on 215 tumors and 197 lymphadenopathies. Tumor and lymphadenopathy boundaries, including cystic and necrotic areas, were manually drawn from a single axial CT slice where the lesion size was the largest. Then, histogram parameters (mean, variance, skewness, kurtosis, 1st percentile (P), 10th P, 50th P, 90th P, 99th P) were calculated from the corresponding areas. Histogram parameters were compared with T (tumor), N (lymph node), and TNM (tumor-lymph node-metastasis) stage and HPV status of tumors.

RESULTS: 178 males and 37 females were included in this study (median age 57 years). There were significant differences in mean, variance, 10th P, 50th P, 90th P, and 99th P values of the tumor and skewness value of lymphadenopathy between T stages (p: 0.05, 0.038, 0.032, 0.047, 0.046, 0.022 ve 0.008, respectively). We found that the 10th P value of the tumor was significantly higher in the N0 stage than in the N3 stage (p:0.028). There were no significant differences in histogram parameters between TNM stages (p:0.073-0.792). Variance and 50th P values of the tumor were significantly lower in HPV positive tumors than in HPV negatives (p: 0.035 ve 0.048, respectively).

CONCLUSIONS: CT histogram parameters showed significant differences between T stage, N stage, and HPV status in HNSCC. Variance value reflecting the heterogeneity was found higher in HPV negative tumors and high T stages.

KEYWORDS: Head and neck squamous cell carcinoma, Human papilloma virüs, Computed tomography, Histogram analysis

Geliş Tarihi / Received: 09.12.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 01.03.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Yasin SARIKAYA
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: yasinsf@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-4504-1335, 0000-0001-9880-3095

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (03.12.2021/13).

GİRİŞ

Baş ve boyun skuamöz hücreli kanseri (BBSHK) dünya genelinde yılda >500.000 yeni vakanın ve >180.000 ölümün kaynağı olan ve oral kavite, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks ve larinks tümörlerini içeren heterojen bir tümör grubudur (1). Onkojenik virüs enfeksiyonu, sigara ve alkol tüketimi BBSHK için risk faktörleri arasında bulunmaktadır. BBSHK tümör evresine bağlı olarak cerrahi, radyoterapi ve kemoradyoterapi ile tedavi edilmektedir (2). Tümör evresinin belirlenmesi amacıyla hastaların çoğuna tedavi öncesinde bilgisayarlı tomografi (BT) başta olmak üzere çeşitli görüntüleme yöntemleri uygulanmaktadır. Görüntüleme yöntemleri AJCC (American Joint Committee on Cancer staging system) TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evrelemesinin ana bileşenleri olan tümör boyutu ve yayılımı gibi bilgileri sağlamaktadır (3).

Artan tümör evresi ile birlikte prognozun kötüleştiği bilinmektedir. Tümör evresinin yanı sıra bazı ek faktörler de BBSHK'de prognoz ile ilişkilidir. Bu faktörlerden en bilinenlerden biri tümörün *Human papilloma virüs* (HPV) durumudur. HPV pozitif BBSHK HPV negatif kanserlerden klinik ve biyolojik olarak farklılıklar göstermektedir. HPV pozitif BBSHK'nin kemoradyoterapi yanıtının daha iyi olduğu gösterilmiştir. HPV pozitif BBSHK tanılı hastaların yaklaşık %80'i 5 yıldan uzun süre yaşarken bu oran HPV negatif BBSHK hastalarında %50'lere düşmektedir (4, 5). HPV pozitif ve negatif BBSKH'lerinin görüntüleme özellikleri de farklılıklar göstermektedir. Belirsiz sınırlı, heterojen ve çoğunlukla komşu kaslara invazyon gösteren HPV negatif BBSHK'nin aksine HPV pozitif kanserlerin iyi sınırlı ve daha homojen oldukları ve lenf nodu metastazlarının sıklıkla kistik özellikte olduğu gösterilmiştir (6-8). HPV enfeksiyonunun tanısında kabul gören yöntemler viral DNA'nın in situ hibridizasyonla saptanması veya immünohistokimyasal yöntemlerle p16 protein ekspresyonunun gösterilmesidir (9).

Son dekadlarda hızla gelişen bir alan olan radyomiks/tekstür analizi dokudan insan gözü ile ayırt edilemeyen çok sayıda sayısal verinin çıkarılmasını sağlayan matematiksel bir modeldir (10). BBSHK'de BT ve manyetik rezonans görün-

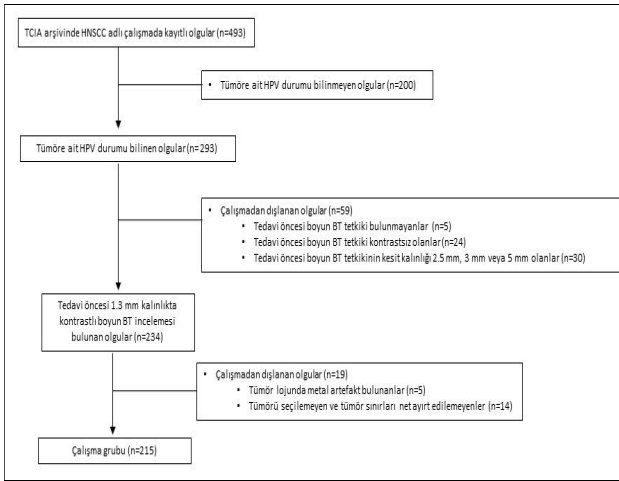
tüleme (MRG) ile yapılan çalışmalarda tümörün radyomiks/tekstür analizinin HPV durumu da dahil olmak üzere bazı moleküler özellikler ve tümör derecesini belirlemede kullanılabileceği gösterilmiştir (11 - 27). Bu çalışmalar primer tümörden radyomiks/tekstür analizi üzerine yoğunlaşmış olup HPV durumunun ve tümör evresinin belirlenmesinde tümör ile birlikte lenfadenopatiden de analizin yapıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada BBSHK'de tümör ve metastatik lenfadenopatiden gerçekleştirilecek BT tekstür analizinin histogram parametreleri ile tümör evresi (T evresi, N evresi ve TNM evresi) ve HPV durumu arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışmamızda 'Kanser Görüntüleme Arşivi (The Cancer Imaging Archive-TCIA-)' veri tabanında kayıtlı 'Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Kanseri (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-HNSCC-)' isimli çalışmaya ait anonimize veri seti ve bu çalışmaya kayıtlı olguların anonimize BT görüntüleri kullanılmıştır (28, 29). Çalışmaya kayıtlı 493 olgudan tümöre ait HPV durumu bilinen 293 olgunun (HPV DNA in situ hibridizasyonu veya p16 protein ekspresyonu değerlendirilmiş olgular) BT görüntüleri TCIA kurallarına uygun olarak indirilmiştir (30). BT görüntüleri 'Radiant DICOM Viewer 2020.2.3' programı ile açılarak değerlendirilmiştir. BT görüntülerinin kalitesi vizüel olarak değerlendirilmiştir. Düşük kaliteli tetkikler, hareket artefaktı veya metalik artefakt bulunan tetkikler ve kontrast fazı uygun olmayan tetkikler çalışmadan dışlanmıştır.

Çalışmada standardizasyonun sağlanması ve parsiyel volüm artefaklarından kaynaklanacak ölçüm hatalarının önüne geçilmesi amacıyla tedavi öncesinde (kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi) kontrastlı boyun BT incelemesine sahip olan olgulardan BT kesit kalınlığı 1.3 mm olan 234 olgunun görüntüleri çalışma kapsamında değerlendirilmiştir (**Resim 1**). Çalışma grubunu oluşturan kontrastlı boyun BT incelemelerinde 120 mL kontrast madde intravenöz olarak 3 mL/sn hızında verilmiş ve gecikme zamanı 90 sn olarak ayarlanmıştır.



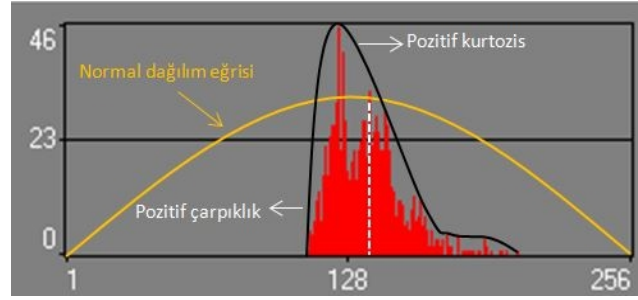
Resim 1: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini gösteren akış şeması

Görüntü Analizi

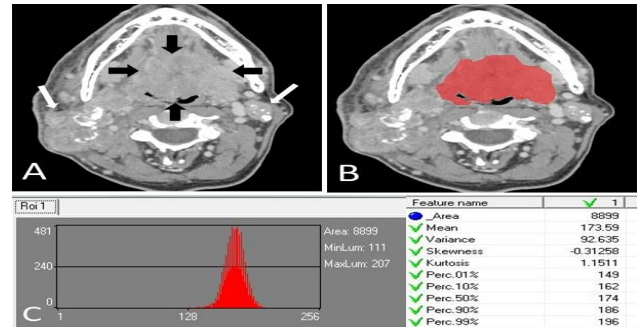
Her olgunun BT görüntüleri 5 yıllık radyoloji deneyimine sahip tek gözlemci (S.A) tarafından aynı pencere ayarlarında (pencere seviyesi 23 ve pencere genişliği 389) değerlendirilmiş ve tümörün en geniş boyuta ulaştığı aksiyel görüntü belirlenerek kaydedilmiştir. Benzer şekilde lenfadenopatisi bulunan hastalarda aynı pencere ayarlarında en büyük lenfadenopatinin en geniş boyuta ulaştığı aksiyel görüntü belirlenip bu görüntü kaydedilmiştir. Kaydedilen görüntüler 'MaZda v4.6' programı ile açılarak tümör sınırları ve lenfadenopati sınırları nekrotik ve kistik alanları da içerecek şekilde manuel olarak çizilmiştir.

Tümör veya lenfadenopati sınırları çizilirken lezyonların içerisine giren majör vasküler yapılar, kalsifikasyonlar ve nekrotik lezyonlar için hava değerleri ölçümün dışında bırakılmıştır. Belirlenen alanlar üzerinden lezyonlara ait histogram özellikleri [ortalama, varyans, skewness-çarpıklık-, kurtosis, 1.persentil(P), 10.P, 50.P, 90.P ve 99.P] hesaplanmış ve her olgu için ayrı ayrı kaydedilmiştir (**Resim 2 ve 3**).

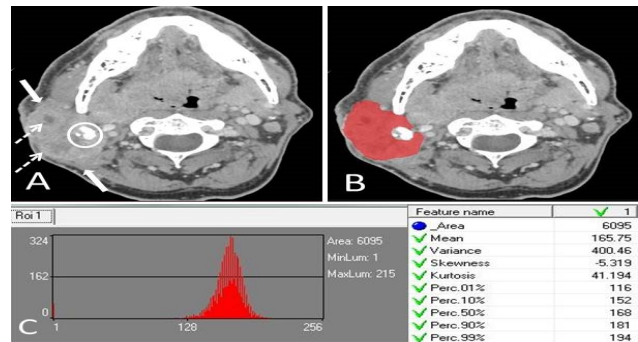
Tümör lojunda metal artefakt bulunan 5 olgu ile primer tümörü seçilemeyen veya tümör sınırları net olarak ayırt edilemeyen 14 olguda tümör histogram analizi yapılamamıştır. Sonuç olarak toplam 215 tümörden histogram analizi gerçekleştirilmiştir (Resim 1). 215 olgu içerisinde N0 evre tümörü bulunan 18 olguda lenfadenopati histogram analizi yapılmamış olup toplam 197 lenfadenopatiden histogram analizi gerçekleştirilmiştir (**Resim 4**).



Resim 2: Histogram parametrelerinin şematik gösterimi. Sarı renkli eğri normal dağılımı, siyah renkli eğri ölçüm sonucu elde edilen histogram eğrisini göstermektedir. Kesikli beyaz çizgi histogram eğrisinin ortalama değeridir. Histogram eğrisi normal dağılımı eğrisine göre sağa çarpık (pozitif çarpıklık) ve yukarı doğru sivridir (pozitif kurtosis). Eğrideki tüm değerlerin ortalama değere göre dağılımları varyans olarak ifade edilmektedir (daha geniş bir aralıkta dağılım daha yüksek varyansı ifade eder). Değerler persentil çizelgesinde denk geldikleri persentil değeri ile ifade edilir (örneğin 10. P).



Resim 3: HPV pozitif dil kökü skuamöz hücreli kanseri tanısı alan, T evresi evre 4, N evresi evre 2 ve TNM evresi evre 4 olarak saptanan 30 yaşında erkek hasta. (A) Tedavi öncesi kontrastlı boyun BT incelemesinde dil kökünde orta hattın her iki tarafına uzanım gösteren, orofarinks hava sütununu daraltan, heterojen kontrastlanan kitle izleniyor (siyah oklar). Her iki tarafta seviye 2'de kalsifikasyonlar içeren lenfadenopatiler görülüyor (beyaz oklar). (B) Tümörün en geniş boyuta ulaştığı aksiyel kesitten MaZda v4.6 programı ile yapılan iki boyutlu segmentasyonu gösteren görüntü. (C) B görüntüsünde belirlenen alana ait histogram eğrisi ve histogram parametrelerinin kantitatif değerleri



Resim 4: (A) Resim 2'deki hastanın daha inferiorından geçen aksiyel BT görüntüsünde 8x5 cm boyutunda konglomere lenfadenopati izleniyor (oklar). Lenfadenopati içerisinde kalsifikasyon (daire) ve kistik-nekrotik alanlar (kesikli oklar) mevcut. (B) Lenfadenopatinin en geniş boyuta ulaştığı aksiyel kesitten MaZda v4.6 programı ile yapılan iki boyutlu segmentasyonu gösteren görüntü. Kistik-nekrotik alanlar ölçüme dahil edilmişken kalsifikasyonun ölçüm alanı dışında bırakıldığına dikkat ediniz. (C) B görüntüsünde belirlenen alana ait histogram eğrisi ve histogram parametrelerinin kantitatif değerleri.

Etik Kurul

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 03.12.2021 tarih ve 2021/13 sayılı kararı ile bu çalışma için etik kurul onayı alınmasına gerek bulunmadığına karar verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS v.22.0 (IBM Inc, Armonk, NY, USA) programında yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verilmiştir. Çalışmanın tanımlayıcı analizleri normal dağılıma uyan sayısal veriler için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal veriler için ortanca ve minimum-maksimum değerler, kategorik veriler için ise sıklık ve yüzde şeklinde belirtilmiştir. Farklı T, N ve TNM evrelerine sahip olan tümörlerin sayısal verileri normal dağılıma uyan veriler için One-way ANOVA testi ile, normal dağılıma uymayan veriler için Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık saptanan veriler için post hoc testi olarak One-way ANOVA testi için Tukey testi, Kruskal Wallis testi için Dunn'un post hoc testi kullanılmıştır. HPV pozitif ve negatif gruplar arasında kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. HPV pozitif ve negatif gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan veriler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Histogram parametrelerinin HPV pozitifliğini ve yüksek tümör evresini öngörme durumları lojistik regresyon analizi ile değerlendirilerek parametreler için Odds oranları (Odds ratio-OR-) ve %95 güven aralıkları (%95 GA) hesaplanmıştır. Tümör ve lenfadenopati histogram parametreleri ile tümör evresi ve HPV durumu arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya BBSHK bulunan 215 olgu dahil edilmiştir (178 erkek, 37 kadın). Medyan yaş 57 yıldır (minimum-maksimum: 29-87 yıl). Olguların 79'unu (%37) hiç sigara içmeyenler oluştururken 86'sı (%40) eski sigara içicisi ve 50'si (%23) aktif sigara içicisidir. Tümör orijinleri dil kökü,

tonsil, glossofaringeal sulkus, yumuşak damak ve orijini bilinmeyen tümörler olarak kategorize edildiğinde bu gruplarda bulunan olgu sayıları sırasıyla 113, 83, 7, 3 ve 9'dur. Tümörlerin T evreleri T1: 40, T2: 90, T3: 49 ve T4:36 olgu; N evreleri N0: 18, N1: 19, N2: 172 ve N3: 6 olgu; TNM evreleri ise evre 2: 10, evre 3: 37 ve evre 4: 168 olgu olarak bulunmuştur. 183 tümör HPV pozitif, 32 tümör HPV negatiftir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Demografik veriler ve tümör karakteristikleri

Parametre	n = 215
Cinsiyet	
Erkek	178 (%83)
Kadın	37 (%17)
Yaş (yıl)	57 (29-87)
Sigara içme durumu	
Hiç içmemiş	79 (%37)
Eski içici	86 (%40)
Aktif içici	50 (%23)
Tümör orijini	
Dil kökü	113 (%53)
Tonsil	83 (%39)
Glossofaringeal sulkus	7 (%3)
Yumuşak damak	3 (%1)
Orijini bilinmeyen	9 (%4)
T Evresi	
T1	40 (%18)
T2	90 (%42)
T3	49 (%23)
T4	36 (%17)
N Evresi	
N0	18 (%8)
N1	19 (%9)
N2	172 (%80)
N3	6 (%3)
TNM evresi	
Evre 2	10 (%5)
Evre 3	37 (%17)
Evre 4	168 (%78)
HPV durumu	
Pozitif	183 (%85)
Negatif	32 (%15)

Yaş ortanca ve parantez içinde minimum-maksimum değerler şeklinde, diğer veriler olgu sayısı ve parantez içinde yüzde olarak verilmiştir.

Farklı T evrelerine ait kanserlerin tümör ve lenfadenopati histogram parametreleri karşılaştırıldığında tümör parametrelerinden varyans, 10.P, 50.P, 90.P ve 99.P değerleri ile lenfadenopati parametrelerinden çarpıklık değerinin farklı T evreleri arasında istatistiksel anlamlı fark gösterdiği bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.038, 0.032, 0.047, 0.046, 0.022 ve 0.008) (**Tablo 2**).

Tablo 2: T evresine göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gösteren parametreler

Parametre	T Evresi				p
	T1	T2	T3	T4	
Ortalama*	171 (132-207)	177 (145-211)	175 (151-203)	174 (156-199)	0.05*
Varyans*	136 (18-724)	134 (33-573)	147 (54-586)	193 (46-523)	0.038*
Tümör					
10.P*	153±15 (135-208)	160±11 (144-207)	159±12 (152-204)	157±9 (156-203)	0.032*
50.P*	172 (135-208)	177 (144-207)	178 (152-204)	175 (156-203)	0.047*
90.P*	186 (150-238)	190 (163-235)	192 (164-222)	191 (168-225)	0.046*
99.P*	196 (159-250)	200 (167-256)	203 (173-234)	201 (179-243)	0.022*
Lenfadenopati					
Çarpıklık*	-0.4308 (-5.0353-1.1175)	-0.4002 (-2.4821-0.85664)	0.7588 (-0.95312-5.4956)	0.1594 (-0.68218-3.857)	0.008*

Normal dağılıma uyan sayısal parametreler * ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal parametreler * ortanca (minimum-maksimum değer) olarak verilmiştir.

*: Kruskal Wallis testi, *: One way ANOVA testi

Lojistik regresyon analizinde bu parametreler için hesaplanan OR değerleri (%95 GA) sırasıyla şu şekildedir: 1.001 (0.999-1.003, p:0.224), 1.013 (0.993-1.034, p:0.195), 1.026 (1.004-1.048, p:0.018), 1.023 (1.005-1.042, p:0.011), 1.019 (1.004-1.035, p:0.013), 0.964 (0.669-1.389, p:0.843). Farklı T evrelerinin tümör ortalama değerleri arasında sınırda istatistiksel anlamlılık

saptanmıştır (p: 0.05). Lojistik regresyon analizinde tümör ortalama değeri için OR: 1.024 (%95 GA: 1.003-1.046, p:0.024) hesaplanmıştır. Tümör ve lenfadenopatiye ait diğer histogram parametreleri farklı T evrelerine göre istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir (p değerleri 0.145- 0.827).

Post hoc analiz sonuçlarına göre farklı T evreleri arasında istatistiksel anlamlı fark gösteren tümör histogram parametrelerinden ortalama değer T2 tümörlerde T1 tümörlere göre; varyans T4 tümörlerde T1 ve T2 tümörlere göre; 10.P değeri T2 tümörlerde T1 tümörlere göre; 50.P değeri T2 ve T3 tümörlerde T1 tümörlere göre; 90.P ve 99.P değerleri T2, T3 ve T4 tümörlerde T1 tümörlere göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır. T3 tümörlerin lenfadenopati çarpıklık değeri T1, T2 ve T4 tümörlerin lenfadenopati çarpıklık değerlerinden istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (p değerleri için **Tablo 3'e** bakınız).

Tablo 3: Tablo 2'nin post hoc analiz sonuçları

Karşılaştırılan T evreleri	P değerleri							
	Ortalama ^a	Varyans ^a	Tümör	10P ^b	50P ^a	90P ^a	99P ^a	Lenfadenopati Çarpıklık ^a
T1-T2	0.045	0.874	0.022	0.016	0.035	0.039		0.900
T1-T3	0.095	0.398	0.103	0.009	0.01	0.006		0.011
T1-T4	0.108	0.024	0.475	0.096	0.024	0.008		0.463
T2-T3	0.652	0.240	0.987	0.579	0.398	0.281		0.003
T2-T4	0.706	0.006	0.693	0.702	0.544	0.284		0.484
T3-T4	0.892	0.124	0.892	0.427	0.889	0.928		0.002

^a: Dunn'un post hoc testine ait p değerleri, ^b: Tukey post hoc testine ait p değerleri
Koyu yazılan p değerleri istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Farklı N evrelerine ait kanserlerin tümör ve lenfadenopati histogram parametreleri karşılaştırıldığında yalnızca tümör 10.P değeri farklı N evreleri arasında istatistiksel anlamlı fark göstermiştir (p:0.048). Post hoc analiz sonuçları N0 evre tümörlerin tümör 10.P değerinin N3 evre tümörlerin tümör 10.P değerinden istatistiksel anlamlı yüksek olduğunu ortaya koymuştur (161±9.47 vs 145±20.15, p:0.028). Tümör ve lenfadenopatiye ait diğer histogram parametreleri farklı N evrelerine göre istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir (p değerleri 0.110-0.631). Lojistik regresyon analizinde tümör 10.P değeri için OR: 0.976 (%95 GA: 0.950-1.002, p:0.065) hesaplanmıştır.

Tümör ve lenfadenopati BT histogram parametrelerinden hiçbirisi farklı TNM evreleri arasında istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir (p değerleri 0.073-0.792). HPV pozitif tümöre sahip olguların %87'si, HPV negatif tümörlerin %59'u erkek cinsiyet olup cinsiyet dağılımında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur

(p<0.001). HPV pozitif tümörlerde en sık görülen tümör orijini %57 ile dil kökü iken HPV negatif tümörlerde %53 ile tonsildir (p: 0.004). En sık görülen T evresi HPV pozitif tümörlerde %45 ile T2 tümörlerken HPV negatif tümörlerde %34 ile T3 tümörlerdir (p:0.008) (**Tablo 4**).

Tablo 4: HPV pozitif ve negatif gruplarda demografik verilerin ve tümör evrelerinin karşılaştırması

Parametre	HPV pozitif (n:183)	HPV negatif (n:32)	p
Cinsiyet			<0.001 ^a
Erkek	159 (%87)	19 (%59)	
Kadın	24 (%13)	13 (%41)	
Yaş (yıl)	57 (38-81)	58 (29-87)	0.562 ^b
Sigara içme durumu			0.062 ^a
Hiç içmemiş	70 (%38)	9 (%28)	
Eski içici	72 (%39)	14 (%44)	
Aktif içici	41 (%23)	9 (%28)	
Tümör orijini			0.004 ^a
Dil kökü	104 (%57)	9 (%28.2)	
Tonsil	66 (%36)	17 (%53)	
Glossofaringeal sulkus	6 (%3.3)	1 (%3.1)	
Yumuşak damak	1 (%0.4)	2 (%6.3)	
Orijini bilinmeyen	6 (%3.3)	3 (%9.4)	
T Evresi			0.008 ^a
T1	36 (%20)	4 (%13)	
T2	82 (%45)	8 (%25)	
T3	38 (%21)	11 (%34)	
T4	27 (%14)	9 (%28)	
N Evresi			0.260 ^a
N0	13 (%7)	5 (%16)	
N1	19 (%10)	0	
N2	146 (%80)	26 (%81)	
N3	5 (%3)	1 (%3)	
TNM evresi			0.449 ^a
Evre 2	7 (%4)	3 (%9)	
Evre 3	32 (%17)	5 (%16)	
Evre 4	144 (%79)	24 (%75)	

Yaş ortanca ve parantez içinde minimum-maksimum değerler şeklinde, diğer veriler olgu sayısı ve parantez içinde yüzde olarak verilmiştir.

^a: Ki-kare testi

^b: Mann-Whitney U testi

Tümör 50.P değeri HPV pozitif tümörlerde HPV negatif tümörlere göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur [176 (minimum-maksimum: 144-207) vs 181(minimum-maksimum: 135-208), p:0.048]. Tümör varyans değeri HPV pozitif tümörlerde HPV negatif tümörlere göre istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır [139.94 (minimum-maksimum: 33.39-571.24) vs 183.90 (minimum-maksimum: 17.77-477.79), p:0.035]. Lojistik regresyon analizinde tümör 50.P değeri için OR: 1.65 (%95 GA: 1.027-2.67, p: 0.039), tümör varyans değeri için OR: 1.002 (0.999-1.004, p:0.238) hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada BBSHK'de BT histogram parametreleri ile HPV durumu ve tümör evresi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Lojistik regresyon analizinde tümör histogram parametrelerinden ortalama değer, 50.P, 90.P ve 99.P değerlerinin T evresi ile, tümör 50.P değerinin HPV durumu ile istatistiksel anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur. N0 evre tümörlerin 10.P değeri N3 evre tümörlerden istatistiksel anlamlı yüksek saptanmakla birlikte lojistik regresyon analizinde tümör 10.P değeri ile N evresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. TNM evresi ile BT histogram parametreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

BBSHK'de tümörün boyutu, yayılımı ve invazyon derinliği; metastatik lenf nodu varlığında lenf nodunun boyutu, unilateral veya bilateral oluşu ve ekstanodal yayılım varlığı; uzak metastaz bulunması gibi faktörleri göz önüne alarak belirlenen TNM evresi prognozla direkt olarak ilişkilidir (3). Bu özelliklerin yanı sıra HPV pozitifliği gibi birçok faktör BBSHK'de prognozu etkilemektedir. Son yıllarda gelişmekte olan bir alan olan radyomiks/tekstür analizi görüntü pikselleri arasında insan gözü ile ayırt edilemeyecek değişiklikleri saptamaya ve görüntüden birçok sayısal özellik çıkarmaya imkan veren matematiksel bir modeldir (10). BBSHK ile ilgili yapılmış çalışmalarda BT ve MRG radyomiks/tekstür özelliklerinin HPV durumu, p53 mutasyonu, tümör derecesi, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve ekstrakapsüler yayılımı saptamada kullanılabileceği ortaya konmuştur (11 - 27). Bu özelliklerin saptanmasında altın standart yöntem histopatolojik değerlendirme olmakla birlikte biyopsi yapmanın zor olduğu hastalarda veya tümörün heterojen olduğu durumlarda radyomiks/tekstür analizi ile noninvaziv değerlendirme yapılması klinik fayda sağlayabilir. Radyomiks analizinin noninvaziv bir yöntem olmasının yanında bir diğer avantajı histopatolojik değerlendirmenin aksine dokunun küçük bir örneği yerine tüm dokuyu değerlendirmeyi mümkün kılmasıdır (10).

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi BBSHK'de de artan T ve N evreleri kötü prognoz ile ilişkilidir. Artan T ve N evrelerinin tümör ve lenf nodu perfüzyonunda değişikliklere ve sonuç olarak intratümöral hipoksi ve nekroz gelişimine neden olarak daha heterojen mikroçevreye yol açtığı bildirilmiştir (24). Heterojen mikroçevrenin farklı T ve N evresine sahip tümörlerin radyomiks/tekstür parametrelerinde değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir (21, 23). Ren ve ark. MRG radyomiks özelliklerinin (21) ve Parmar ve ark. BT radyomiks özelliklerinin (23) BBSHK'de tümör evresini belirlemede yüksek tanısal performans gösterdiğini bulmuşlardır (eğri altında kalan alan sırasıyla 0.853 ve 0.80). Romeo ve ark. BT tekstür çalışmalarında primer tümörün tekstür özelliklerinin N evresini %90 doğrulukla tahmin ettiğini göstermişlerdir (22). Çalışmamızda T1 tümörlerin ortalama değeri ve 10.P değeri T2 tümörlerden, 50.P değeri T2 ve

T3 tümörlerden, 90.P ve 99.P değerleri ise T2, T3 ve T4 tümörlerden istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur (p değerleri için Tablo 3'e bakınız). Bu sonuçlar düşük T evresine sahip tümörlerin daha düşük dansite değerleri ile karakterize olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda değerlerin ortalamadan uzaklıklarını gösteren varyans değeri T4 tümörlerde T1 ve T2 tümörlere göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmış olup (p değerleri sırasıyla 0.024 ve 0.006) bu bulgu yüksek T evresine sahip tümörlerin daha heterojen olduğunu göstermektedir. Histogram eğrisinin asimetrisini gösteren ve heterojeniteyle ilişkili olan çarpıklık değeri T3 tümörlerin metastatik lenfadenopatilerinde T1, T2 ve T4 tümörlerin lenfadenopatilerine göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.011, 0.003 ve 0.002). Bu sonuç T3 tümörlerin T1 ve T2 tümörlere göre daha heterojen olduğunu göstermektedir. T3 tümörlerde lenfadenopati çarpıklık değerinin T4 tümörlerden yüksek bulunması çelişkili bir bulgudur. Bu sonucun olası nedenleri araştırıldığında T3 tümörlerin %77'sinin T4 tümörlerin ise %75'inin HPV pozitif tümörler olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu sonucun HPV durumu ile ilişkili olma ihtimali düşüktür. Çalışmada histopatolojik korelasyon yapmak mümkün olmadığından bu sonucun nedeni net olarak aydınlatılamamıştır.

Tedavi ve prognozu etkilediği için BBSHK'de tümörün HPV durumunun bilinmesi önem arz etmektedir. HPV enfeksiyonunun prevalansı orofaringeal skuamöz hücreli kanserlerde (dil, ağız tabanı ve bukkal mukoza) %50.6 iken orofarinks dışı BBSHK'de prevalans %4.1 ile 23.7 arasında değişmektedir (31, 32). Histopatolojik olarak HPV negatif BBSHK matür sitoplazmaya sahip poligonal hücrelerden oluşan, infiltratif patern gösteren ve stromal desmoplastik reaksiyonla birlikte olan keratinize paternde görülürken; HPV pozitif tümörler belirgin nükleollü iğsi tipte hiperkromatik nükleus içeren hücrelerden oluşan, sık mitotik aktivite ve komedonekroz gösteren ancak stromal reaksiyona neden olmayan non-keratinize paterne sahiptir (33). HPV pozitif ve negatif tümörler arasındaki bu histopatolojik farklılıklar görüntüleme radyomiks özelliklerine de yansiyabilir. Nitekim birçok çalışmada BT radyomiks analizinin non-invaziv olarak HPV durumunu belirleyebileceği gösterilmiştir (13-

17, 19, 23 - 27). Buch ve ark. BBSHK'de yaptıkları BT tekstür çalışmasında histogram özelliklerinden medyan değer ve entropinin HPV pozitif ve negatif tümörler arasında istatistiksel anlamlı fark gösterdiğini bulmuşlardır (13). Fujita ve ark. non-orofaringeal BBSHK'de histogram parametrelerinden ortalama ve ortanca değeri HPV pozitif tümörlerde istatistiksel anlamlı daha düşük bulmuşlardır (14). Leijenaar ve ark. BT radyomiks çalışmalarında HPV pozitif tümörlerin HPV negatiflere göre daha az kontrast tuttuğunu ve daha düşük minimum dansite değeriyle karakterize olduklarını göstermiştir (16). Bizim çalışmamızda da tümör 50.P değeri HPV pozitif tümörlerde HPV negatif tümörlere göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur (p:0.048). Bogowicz ve ark. BT radyomiks çalışmalarında HPV pozitif tümörlerin varyasyon katsayısının daha düşük olduğunu yani bu tümörlerin daha homojen olduğunu göstermişlerdir (24). Çalışmamızda varyans değeri HPV pozitif tümörlerde negatif tümörlere göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur (p:0.035). Bu sonuç HPV pozitif tümörlerin daha homojen olduğunu göstermektedir.

HPV negatif tümörlerin lenf nodu metastazları sıklıkla kistik özelliktedir. İntranodal kistik değişikliklerin primer tümörün HPV durumunu saptamada %87 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızda lenfadenopati histogram parametrelerinden hiçbiri HPV durumu ile istatistiksel anlamlı ilişki göstermemiştir. Bu sonuç metastatik lenfadenopatilerden sadece en büyük olanın değerlendirilmiş olması, lenf nodunun tüm hacmi yerine tek bir kesitten analiz yapılmış olması ve nekrotik alanlar içeren lenfadenopatilerin sayısal değerlerinin kistik lenfadenopatilerin sayısal değerleriyle örtüşme göstermesine bağlı olabilir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Tümör ve lenfadenopatilerin histogram özelliklerinin tek gözlemci tarafından ölçülmüş olması nedeniyle ölçümlerin gözlemciler arası tekrar edilebilirliği değerlendirilememiştir. Bu çalışmada tümörün şekil özellikleri (boyut, sınır özellikleri, invazyon gibi) değerlendirmeye alınmamıştır. Ancak TNM evrelemede T evresi belirlenirken tümör boyutu ve komşu yapılara invazyon göz önüne alınmaktadır. Ayrıca HPV

pozitif tümörlerin negatiflere göre daha düzgün sınırlı oldukları bilinmektedir. Dolayısıyla sonraki çalışmalarda tümörün şekil özelliklerinin de değerlendirilmesi çalışmaların doğruluğunu artıracaktır. Çalışmada farklı orijine sahip tümörler değerlendirilmiştir ve bu durum heterojeniteye neden olmuştur. Sadece aynı orijine sahip tümörlerin değerlendirilmesi çalışmaların tekrar edilebilirliğini artırabilir. Çalışmamızda tümör ve lenfadenopati BT histogram parametreleri tek kesitten ölçülmüş ve lenfadenopati bulunan olgularda sadece en büyük lenfadenopati değerlendirilmiştir. Analizin lezyonların tüm hacmini kapsayacak şekilde yapılması ve örneklenen lenfadenopati sayısının artırılması durumunda farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu çalışmada parsiyel volüm artefaktlarından kaynaklanacak ölçüm hatalarını önlemek amacıyla kesit kalınlığı 1.3 mm seçilmekle birlikte veri setindeki tümör boyutları geniş bir aralıkta dağılım gösterdiğinden küçük tümörlerin analizleri parsiyel volüm artefaktlarından etkilenmiş olabilir. Son olarak çalışmada anonimize veri setinin kullanılması nedeniyle bazı verilere (histopatolojik veriler gibi) erişmek mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada BBSHK'de BT histogram parametrelerinin farklı T evresi, N evresi ve HPV durumuna sahip tümörler arasında istatistiksel anlamlı fark gösterdiği ve T evresi yüksek tümörler ile HPV negatif tümörlerin daha heterojen iç yapıda olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımız daha fazla sayıda morfolojik özelliğin tekstür analizine etkisinin araştırılacağı, daha geniş ve homojen hasta gruplarında yapılacak çalışmalar açısından yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(3):386-96.
3. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):52.

4. Lassen P, Primdahl H, Johansen J, et al. Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in advanced oropharynx and non-oropharynx cancer. *Radiother Oncol.* 2014;113(3):310-6.
5. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.
6. Cantrell SC, Peck BW, Li G, Wei Q, Sturgis EM, Ginsberg LE. Differences in imaging characteristics of HPV-positive and HPV-Negative oropharyngeal cancers: a blinded matched-pair analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(10):2005-9.
7. Chan MW, Yu E, Bartlett E, et al. Morphologic and topographic radiologic features of human papillomavirus-related and -unrelated oropharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 2017;39(8):1524-34.
8. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. *Head Neck.* 2008;30(7):898-903.
9. Augustin JG, Lepine C, Morini A, et al. HPV Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: What Is the Issue? *Front Oncol.* 2020;10:1751.
10. Forghani R, Chatterjee A, Reinhold C, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: prediction of cervical lymph node metastasis by dual-energy CT texture analysis with machine learning. *Eur Radiol.* 2019;29(11):6172-81.
11. Ahn SJ, Choi SH, Kim YJ, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient map of standard and high B-value diffusion MR imaging in head and neck squamous cell carcinoma: a correlation study with histological grade. *Acad Radiol.* 2012;19(10):1233-40.
12. Dang M, Lysack JT, Wu T, et al. MRI texture analysis predicts p53 status in head and neck squamous cell carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(1):166-70.
13. Buch K, Fujita A, Li B, Kawashima Y, Qureshi MM, Sakai O. Using Texture Analysis to Determine Human Papillomavirus Status of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas on CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(7):1343-8.
14. Fujita A, Buch K, Li B, Kawashima Y, Qureshi MM, Sakai O. Difference Between HPV-Positive and HPV-Negative Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancer: Texture Analysis Features on CT. *J Comput Assist Tomogr.* 2016;40(1):43-7.
15. Huang C, Cintra M, Brennan K, et al. Development and validation of radiomic signatures of head and neck squamous cell carcinoma molecular features and subtypes. *EBioMedicine.* 2019;45:70-80.
16. Leijenaar RT, Bogowicz M, Jochems A, et al. Development and validation of a radiomic signature to predict HPV (p16) status from standard CT imaging: a multicenter study. *Br J Radiol.* 2018;91(1086):20170498.
17. Mukherjee P, Cintra M, Huang C, et al. CT-based Radiomic Signatures for Predicting Histopathologic Features in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Radiol Imaging Cancer.* 2020;2(3):e190039.
18. Wu W, Ye J, Wang Q, Luo J, Xu S. CT-Based Radiomics Signature for the Preoperative Discrimination Between Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Grades. *Front Oncol.* 2019;9:821.
19. Zhu Y, Mohamed ASR, Lai SY, et al. Imaging-Genomic Study of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Associations Between Radiomic Phenotypes and Genomic Mechanisms via Integration of The Cancer Genome Atlas and The Cancer Imaging Archive. *JCO Clin Cancer Inform.* 2019;3:1-9.
20. Fujima N, Homma A, Harada T, et al. The utility of MRI histogram and texture analysis for the prediction of histological diagnosis in head and neck malignancies. *Cancer Imaging.* 2019;19(1):5.
21. Ren J, Tian J, Yuan Y, et al. Magnetic resonance imaging based radiomics signature for the preoperative discrimination of stage I-II and III-IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Radiol.* 2018;106:1-6.
22. Romeo V, Cuocolo R, Ricciardi C, et al. Prediction of Tumor Grade and Nodal Status in Oropharyngeal and Oral Cavity Squamous-cell Carcinoma Using a Radiomic Approach. *Anticancer Res.* 2020;40(1):271-80.
23. Parmar C, Leijenaar RT, Grossmann P, et al. Radiomic feature clusters and prognostic signatures specific for Lung and Head & Neck cancer. *Sci Rep.* 2015;5:11044.
24. Bogowicz M, Riesterer O, Ikenberg K, et al. Computed Tomography Radiomics Predicts HPV Status and Local Tumor Control After Definitive Radiochemotherapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99(4):921-28.
25. Yu K, Zhang Y, Yu Y, et al. Radiomic analysis in prediction of Human Papilloma Virus status. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017;7:49-54.
26. Ranjbar S, Ning S, Zwart CM, et al. Computed Tomography-Based Texture Analysis to Determine Human Papillomavirus Status of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2018;42(2):299-305.
27. Mungai F, Verrone GB, Pietragalla M, et al. CT assessment of tumor heterogeneity and the potential for the prediction of human papillomavirus status in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Radiol Med.* 2019;124(9):804-11.
28. Grossberg AJ, Mohamed ASR, Elhalawani H, et al. Imaging and clinical data archive for head and neck squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy. *Sci Data.* 2018;5:180173.

- 29.** Clark K, Vendt B, Smith K, et al. The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging*. 2013;26(6):1045-57.
- 30.** Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S, et al. Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: a cancer registry-based study. *Int J Cancer*. 2012;131(5):1179-86.
- 31.** Upile NS, Shaw RJ, Jones TM, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck outside the oropharynx is rarely human papillomavirus related. *Laryngoscope*. 2014;124(12):2739-44.
- 32.** El-Mofty SK, Zhang MQ, Davila RM. Histologic identification of human papillomavirus (HPV)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes: a reliable predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2008;2(3):163-8.