



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ

“Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна

**КАТЕДРА „ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА, ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНА РЕНТГЕНОЛОГИЯ И
ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ“**

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

Д-Р ЦВЕТЕЛИНА ЙОРДАНОВА ПЕТРОВА-ГЕОРГИЕВА

**РОЛЯ НА 18F-FDG ПЕТ/КТ В ДИАГНОСТИЧНИЯ
АЛГОРИТЪМ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИТЕ ЕПИТЕЛНИ
ТУМОРИ НА ГЛАВА И ШИЯ**

ДИСЕРТАЦИЯ

за придобиване на образователна и научна степен „доктор“

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:

Медицинска радиология и рентгенология
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Доц. д-р Борислав Чаушев, д.м.

Варна 2022

СЪДЪРЖАНИЕ:

Списък на използвани съкращения.....	3
Въведение.....	4
I. Литературен обзор.....	6
II. Цел и задачи.....	28
III. Материали и Методи.....	29
IV. Резултати и Обсъждане.....	35
1. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ за откриване на неясно първично туморно огнище (НПО) при пациенти с доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином.....	36
2. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ при стадиране на злокачествените епителни тумори на глава и шия (ТГШзе).....	46
3. Приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ за доказване на локален рецидив при пациенти с ТГШ и сравнение на диагностичната стойност на ПЕТ/КТ с физикалния метод и КТ.....	54
4. Приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка отговора от лечение при пациенти с ТГШ.....	60
5. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ при проследяване на пациенти с ТГШ.....	77
6. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ като метод за детекция на втори първичен тумор и далечни метастази при пациентите с ТГШ.....	93
VI.Изводи.....	107
VII.Приноси.....	110
VIII. Препоръки за практиката.....	111
IX. Често задавани въпроси и свързаните с тях препоръки.....	112
X. Списък с публикации по темата	113
IX. Участия с доклади по темата в национални и международни форуми.....	113
XII. Библиография.....	114

I. Списък с използвани съкращения в текста

ТГШ- **тумори на глава и шия**- имат се предвид злокачествени епителни

ПЕТ/КТ- позитронно емисионен томограф, комбиниран с компютърен томограф

КТ- компютърен томограф

НПО- неясно първично туморно огнище- с неизвестна локализация

ЛЛ- лъчелечение

ХТ- химиотерапия

¹⁸F-FDG- fluorodesoxyglucose

SUV_{max}- максималното натрупване на глюкоза

PPV- positive predictive value

NPV- negative predictive value

Въведение

Злокачествените епителни тумори на глава и шия (ТГШзе) са хетерогенна група от карциноми в различни локализации в областта на глава и шия: в устна и устна кухина, нос и параназални синуси, назофаринкс, орофаринкс, хипофаринкс, ларинкс и слюнчени жлези. Те са обект на интердисциплинарната работа на специалисти от различни клиники. За диагностиката на ТГШ основна роля има физикалният метод, допълван от конвенционалните методи и 18F-FDG ПЕТ/КТ.

Работейки интензивно с първият в България ПЕТ/КТ, през последните 11 години ние натрупахме опит с много голям брой пациенти с карциноми в различни локализации в цялото тяло, но особено интересни са тези в областта на глава и шия. Интерпретацията на FDG-РЕТ/СТ образите на глава и шия е трудна поради многото анатомични структури разположени в непосредствена близост, както и поради многото причини за артефактна и физиологична активност в тази локализация, затова надежната оценка на находките в глава и шия изисква много опит и внимателно търкуване на всяка от тях.

През клиниката по нуклеарна медицина преминаха и пациенти с неясно първично туморно огнище (НПО) и с доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином. При тези пациенти 18F-FDG ПЕТ/КТ установи първичния тумор при много от тях. Други бяха насочени към департамента по нуклеарна медицина с хистологично верифициран първичен ТГШ, чиито стадиращ и рестадиращ ПЕТ/КТ определи по-нататъшната лечебна тактика, според резултата от целотелесното изследване. 18F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти с НПО може успешно да открие първичния тумор при 20-50% от пациентите, което дава шанс за навременно и адекватно лечение.

Предимство на целотелесният ПЕТ/КТ метод при пациентите със ТГШ е възможността, за прецизно стадиране при пациенти с напреднал Т стадий на първичния тумор, като може да повиши или намали стадия на първичния тумор, да установи метастази в клинично и образно негативни лимфни възли или да определи като неметастатични описани като такива от КТ уголемени лимфни възли, както и да открие далечни метастази, с което превъзхожда конвенционалните методи, КТ и физикален метод.

Точното определяне границите на първичния тумор и установяване на ангажирани лимфни възли е нужно на лъчетерапевтите за прецизно планиране полето за лъчелечение и за точно очертаване зоните за свръхдозирание. Доказването на рецидив с конвенционални образни методи КТ и магнитно резонансна томография при суспекция или при проследяване на ТГШ е предизвикателство за образните диагностични методи, тъй като се затруднява след провеждане на лечение (оперативно или ЛЛ), поради промяна в анатомията на структурите локално. Появата на оток и фиброзна тъкан също затрудняват физикалния оглед и диагностиката на локален рецидив. При тези пациенти 18F-FDG ПЕТ/КТ има предимство с висока чувствителност за ранна детекция на рецидив, поради възможността за оценка на функционални промени в тъканите, дори в морфологично променени структури.

18F-FDG ПЕТ/КТ е метод, който успешно установява втори първичен тумор и далечни метастази, които често са клинично негативни и остават дълго време неустановени докато не прогресират и предизвикат симптоматика.

При голяма част от пациентите именно те са причина за смърт дори в ранен стадий на първичните ТГШзе. При оценка отговора от лечение на ТГШ е важно надеждо да се отграничат пациентите, които са с пълен метаболитен отговор в глава и шия, от тези които не са. Възможността за коректно селектиране на пациентите след края на лечение в тези две групи, на такива с пълен метаболитен отговор локорегионално от всички останали пациенти с непълен метаболитен отговор (които не са отговорили напълно), би помогнало на специалистите ангажирани с лечението на ТГШ да определят необходимостта за допълнителна терапия при пациенти, при които това е необходимо, а групата на пациенти без белези на виталност на тумора локорегионално биха могли само да се проследяват.

Работата ни с 18F-FDG ПЕТ/КТ при ТГШ, многото пациенти преминали през нашата клиника и възможността да проследим част от тях, ни подтикна да анализираме нашите резултати, да опишем опита ни, да се опитаме да дадем препъръки за практиката, както и да потърсим отговорите на често задавани въпроси.

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Епидемиология. Хистологично разпределение.

Ежегодно в света се диагностицират около 644 000 болни със злокачествени тумори на глава и шия, като заболяемостта при мъжете е приблизително 2 пъти по-висока, от тази при жените. В България заболяемостта от рак на ларинкса през 2009 година е 16,8/100 000 за мъжете и 0,2/100 000 за жените, за туморите на глава и шия от останалите локализации (устни, устна кухина, език, слюнчени жлеза, тонзили, фаринкс) – 0,9- 4,1/100 000 за мъже и 0,1-1,6/100 000 за жени. Всяко от тези заболявания поотделно е с ниска честота, но като група заболяемостта и смъртността от тях в България през 2017 година са съответно 14,8/100000 и 2,2/100000, според данните от Българския раков регистър (1). По данни от Националния център за здравна информация, регистрираните злокачествени заболявания на устни, устна кухина и фаринкса за 2016 год. е 97,4/100 000. Най-често срещания хистологичен вариант при злокачествените туморни на глава и шия е плоскоклетъчния карцином, който е 90 %.

Рискови фактори

За развитие на злокачествените епителни тумори на глава и шия рискови фактори са тютюнопушенето и алкохола. Тези фактори често водят до развитие на синхронни тумори с локализация в белия дроб или езофага. В метаанализ на Mehanna H et al. (2013) (71) установяват че човешкият папилома вирус (HPV-16) е чест причинител на туморите на орофаринкса.

Според данните от изследванията на Morris LG et al (2011) (78) и на Jones AS et al (1995) (42) приблизително при 1,4%-18% от ЗТГШ се срещат втори първичен тумор, в рамките на 6 месеца от поява на първия тумор особено, когато първичният тумор се локализира в ларинкса, а тютюнопушенето и консумацията на алкохол води до синхронни тумори в бял дроб, в глава и шия и в езофага, като повечето от туморите са с плоскоклетъчна хистология.

Заболеваемост по стадии

Почти 66% от пациентите с ТГШ са в напреднал стадий при установяване на заболяването. Въпреки напредъка в лечебните възможности през 2007 година в САЩ възникват приблизително 11 210 смъртни случаи при карциноми на глава и шия, според данните от проучването на Jemal A et al. (2007) (41).

По-често злокачествените тумори на глава и шия се срещат при възрастни мъже, пушачи и консумиращи алкохол. Случаите в младите и при двата пола се увеличават. Превалира по-честото възникване на тези видове карциноми при мъжете отколкото при жените, като средната възраст за поява е в 6-тата декада, според Parkin DM et al. (2005) (84).

Една трета от пациентите с ТГШ при презентацията си са в I или II клиничен стадий, по-често тези тумори при диагностицирането си са в напреднал стадий. Според Kim SY et al (2007) (45) синхронните първични тумори са една от основните причини за смърт при ранен стадий на плоскоклетъчните карциноми на глава и шия.

Според Ries LAG et al (2008) (96) през последните две десетилетия има леко намаляване на общата честота на рака на глава и шия.

Наблюдава се увеличаване на рака на езика и тонзилата, въпреки намаляване употребата на тютюн. Инфекцията с човешки папиломен вирус (HPV), и по-специално тип 16 (HPV-16), сега е доказан етиологичен фактор за развитието на HPV позитивния орофарингеален карцином с различни епидемиологични, клинични, анатомични, радиологични, поведенчески, биологични и прогностични характеристики от HPV отрицателния орофарингеален карцином.

Проучването на Sturgis EM et al (2011) (113) показват, че честотата на плоскоклетъчните карциноми на глава и шия е останала стабилна или дори намаляла в края на 80-те години поради постепенното намаляване на тютюнопушенето и алкохола, които са основните рискови фактори за тези ракови заболявания.

Въпреки това, честотата на орофарингеалния плоскоклетъчен карцином с различна характеристика, особено в базата на езика и тонзилите, се е увеличил с 2-3% годишно през периода 1973-2001 г., а след това с 5.22% годишно от 2000 г. до 2004 г. в САЩ, това са данни от Shiboski CH et al (2005) (107).

Клинико-патоанатомичен преглед на ТГШ и класификация

Според класификацията на СЗО от 2006 год. туморите на глава и шия са разнообразна група, които според локализацията си се разделят на подгрупи: носна кухина и параназални синуси, назофаринкс, хипофаринкс, ларинкс и трахея, тумори на устна кухина, орофаринкс и тумори на слюнчени жлези.

Най-често срещаният хистологичен вариант при злокачествените епителни тумори на глава и шия е плоскоклетъчният карцином, който е 90% от всички тумори в тази локализация. Неплоскоклетъчните хистологии: аденокарциноми на слюнчени жлези, карциноми на малките слюнчени жлези (аденоидно кистични и мукоепидермоиден и други) и спиноназален недиференциран карцином. Други рядко срещани хистологични видове неепителни тумори са саркоми, лимфоми, меланоми.

Най-често срещаният хистологичен вариант при злокачествените тумори на глава и шия е плоскоклетъчният карцином, който е 90 %. Плоскоклетъчните злокачествени епителни тумори на глава и шия имат предвидимо развитие и независимо от локализацията диагностичният алгоритъм при тях е идентичен.

Клиничната презентация на злокачествените епителни тумори на глава и шия е вариабилна според типа на тумора, хистологичния вариант, грейдинга, много клинични фактори, включително наличието на човешки папилома вирус. Прогнозата и лечението са различни. Общата 5 годишна преживяемост е 60%, според проучването на Paidpally V et al (2012) (83).

Генетични изследвания

Продължителното въздействие на канцерогените води до поява на злокачествените епителни тумори в глава и шия. При 40-70% от пациентите имат мутация в тумор-супресивния ген p53, според Geisler SA et al (2002) (26).

При над 95% от пациентите със злокачествени епителни тумори на глава и шия се наблюдава висока експресия на рецептора за епидермален растежен фактор (EGFR), която обуславя лоша прогноза по отношение на преживяемостта, това сочат данните от проучването на Chung CH et al (2007) (13).

Стадиране на злокачествените епителни тумори на глава и шия

Поради твърде сложните анатомични особености на всяка област- устни, устна кухина, орофаринкс, хипофаринкс, назофаринкс, нос, синуси и ларинкс, стадирането на ТГШ е комплицирано, поради което Американският обединен комитет по рака насочва усилията си да включи туморите от различни локализации в TNM класификация, която е специфична за отделните локализации.

Основната цел на TNM системата е да осигури класификация възосновата на анатомичната локализация на първичния тумор. Точното стадиране на раковите заболявания е важно за правилния подбор на лечение, за предсказване на резултатите от него и прогнозата. Злокачествените епителни плоскоклетъчни тумори на глава и шия имат сравнително логично и предвидимо развитие. Стадирането на ТГШ с плоскоклетъчна хистология, се базира на резултата от клиничния преглед след ендоскопия и данните от морфологичните образни методи магнитно резонансна томография (МРТ), компютърна томография с контраст и ехографско изследване. Независимо от конкретната им локализация, диагностичното поведение при тях е сходно.

Т-категория на тумора определя местното разпространението на първичния карцином, N-категория определя ангажирането на локорегионалните лимфни възли и M-категория далечни метастази (системна дисеминация на метастатичния процес). Всички случаи трябва да са

потвърдени с микроскопски методи; при колебание между две съседни стойности за стадий се избира по-ниската (по-малко напреднала болест).

Когато има множествени първични тумори с една и съща хистология, диагностицирани едновременно в един и същ орган, туморът с най-висока T категория се избира при определяне на стадия; при наличие на двустранни множествени тумори, диагностицирани едновременно в чифтни органи, стадирането се извършва отделно за всеки орган; метакронни първични тумори (втори първичен тумор и следващ) в един и същ или в различни органи, които не са рецидиви, се стадират отделно като нов злокачествен тумор; когато няма доказателства за първичен карцином или локализация на първичния тумор е неизвестна (НПО), стадирането може да се основе на предположения на клинициста за локализация на първичното злокачествено новообразование, като се кодира T0 и се използват резултати от изследвания за определяне на N и M; използването на Tx трябва да бъде само тогава, когато не е извършен минимум изследвания, които се изискват за да се определи категория T при съответна локализация; категорията Nx трябва да се използва в много редки случаи, когато не са резецирани или не са изследвани никакви лимфни възли, или не е извършен посочения в TNM-системата минимум диагностични изследвания за определяне на N стадия.

Ние квалифицирахме злокачествените епителни тумори на глава и шия по 7-мата ревизия на Американския обединен комитет по рака, тъй като обработвахме данни на пациенти преминали на 18F-FDG ПЕТ/КТ изследване в периода 2015-2017 година.

През 2018 година екипа на Huang SHI et al (2017) (36) публикуваната 8-мо издание на TNM класификацията включваща следните промени в стадирането на глава и шия (с изключение на рака на щитовидната жлеза): нови етапи на класификация [HPV-свързан орофарингеален карцином (HPV + Орофарингеален карцином) и сарком на глава и шия на меките тъкани и модифициране на категориите T и N [категории T и N за рак назофаринкса, категории T за плоскоклетъчен карцином в устна кухина, N категории за невирусен рак на главата и шията и неизвестно първично туморно огнище (НПО), и категории T за кожен карцином на главата и шията), включва определяне на екстранодално разпространение за всички невирусни ракови заболявания на глава и шия.

Екипите на Ridge JA et al (2017) (95), O'Sullivan B et al (2017) (81), Lydiatt WM et al (2017) (65), Patel SG et al (2017) (86) и Kraus DH et al (2017) (52) публикуват следните данни за T класификацията: отразява разпространението на първичният тумор, със специфични детайли при някои локализации на злокачествените епителни тумори на глава и шия поради анатомичната им локализация. При по-голяма част от ТГШ T1 е тумор с размер до 2см, T2- от 2-4см, T3- над 4см, N- класификацията за шийни лимфни възли е унифицирана за всички мукозни локализации с изключение на назофарингеалния карцином, а именно N1- метастаза в 1 ипсилатерален лимфен възел с диаметър до 3 см или по-малък, (без екстранодално разпространение (ENE-) според 8-ма ревизия на Американския обединен комитет, N2a,b,c- 3-6 см (и ENE-), (метастаза в един ипсилатерален възел 3-6 см, или множество метастази в ипсилатерални лимфни възли, не по-големи от 6 см, или в контралатерални лимфни възли, с размери до 6см), N3a,b-метастаза в лимфен възел над 6 см (ENE (-) (или метастази във всеки възел с клинично изявен ENE (+) според 8-ма ревизия на американския обединен комитет по рак).

Според данните на Lee AWM et al (2017) (58) при назофаренгиалния карцином нодалното стадиране е различно: N1 едностранна метастаза в цервикален лимфен възел под 6 см и/или едностранни или двустранни метастази в ретрофаренгиални лимфни възли, 6 см или по-малки в максимален размер, (над каудална граница на крикоидния хрущял според американския обединен комитет по рака 8), N2- двустранни метастатични лимфни възли 6 см или по-малки (над супраклавикуларната фоса според американския обединен комитет по рака (AJCC) 7/над каудална граница на крикоидния хрущял според AJCC 8, N3-едностранни или двустранни метастази в шийни лимфни възли, над 6 см в максималния си размер, и/или локализация над супраклавикуларната фоса според AJCC 7/ а според 8-ма ревизия на AJCC под каудална граница на крикоидния хрущял.

Клиничното стадиране преди лечение се оценява с префикс „с“ TNM, а след хирургично лечение и хистологичен резултат се определя патоанатомичния стадий със символ „р“, като той не отменя клиничното стадиране.

Когато е проведено неoadювантно лечение независимо дали е лъчелечение или химиотерапия след стадирането се отбелязва със символ усTNM, а със символа „r“ се означава стадия при верифициран рецидив на онкологичното заболяване след период на ремисия.

Стадия на рецидива не отменя първоначалния стадий при стадиране и диагностициране на онкологичното заболяване. Важно е прецизното стадиране на всяко злокачествено заболяване, защото това определя терапевтичния подход и прогнозата при всеки пациент.

Според препоръките на 8-ма ревизия на TNM класификацията според която p16-тестване е задължително за всички орофаренгиални карциноми, ако p16-тестване не е проведено случаят се стадира като p16-негативен по TNM.

При неясно първично огнище се кодира с Tx когато не е проведен диагностичния минимум изследвания за определяне на T категория при съответната локализация. С T0 се кодира при направен минимум изследвания и на база предположения на клинициста, като се има предвид и резултатите за N и M-категории.

Според мултицентрично проучване на Leoncini E. et al. (2015) (60) увеличаването на възрастта, стадия на заболяването и консумацията на алкохол са неблагоприятни предиктивни фактори за преживяемост при пациентите с ТГШ, преживяемостта е различна според локализацията на първичният тумор.

Kuzas PA et al (2008) (56) установява, че вероятността за метастази в цервикални лимфни възли се определя от локализацията на първичния тумор, стадия на заболяването и хистологията му.

При презентация на метастатични шийни лимфни възли се отчита лоша прогноза, намалява 5 годишната преживяемост и налага лечение в цервикалната област, според проучването на Snow GB et al (1982) (112).

Tantiwongkosi B et al (2014) (114) публикуват данни от проучването си, в което установяват че детекцията на далечни метастази променя прогнозата и терапевтичното поведение при злокачествените епителни тумори на глава и шия.

Диагностични изследвания

Оториноларингологични и дентални изследвания

Огледално фиброоптично изследване

Paul BS et al (2013) (87) публикува данни според които огледът е базов метод за диагноза на туморни заболявания на околоностни кухини, фаринкса и ларинкса.

Според Chang JJ et al (2012) (11) чрез индиректен огледален метод се визуализира епифаринксът, ларинксът и хипофаринксът, но поради нефизиологичното положение на устата и езика не винаги може да постигне пълна/оптимална визуализация.

Ендоскопското изследване е необходимо при всеки случай на дисфония или дисфагия и има приложение за оценка отговора от химиотерапия и лъчелечение. Ендоскопия с биопсия е „златен стандарт“ за диагностична оценка и вземане на биопсия при патологични лезии на ларинкс и хипофаринкс. Този диагностичен метод проведен в амбулаторни условия, ускорява диагностичния процес, елиминира анестезиологичните рискове и намалява разходите, според Lippert D et al (2015) (63).

Директната ларингоскопия под обща анестезия

Директната ларингоскопия под обща анестезия е с ниска чувствителност (25%) и специфичност (97%) за доказване на персистенция след проведено лъчелечение, като отстъпва на субективната оценка на хирурга оториноларинголог (съответно 46% и 98%), според данни от проучването на Zbaren P. през 2013 година (123).

С ендоскопско изследване може да бъде установен синхронен тумор в областта на глава и шия, бели дробове или хранопровод. Най-често се срещат втори малигнени тумори при пациенти с карцином на хипофаринкс, а с ниска вероятност синхронни тумори се срещат при ларенгиални злокачествени тумори, това са данни публикувани от Guardiola E et al (2004) (28).

Jain KS et al (2013) (40) установява, че с промяната в рисковите фактори от миналото, тютюнопушене и консумация на алкохол, и етиологичният фактор в наши дни- HPV-инфекция, се променя и честотата на срещане на втори малигнен тумор при карциномите на орофаринкса и устната кухина, като до преди 1990г. са били по-често срещани, а след тази година намаляват.

Съчетаването на резултатите от ларингоскопия с автофлуоресценция и стандартна ендоскопия под обща анестезия се установява чувствителност за визуализиране на неопластични лезии на ларинкса, както следва 86,9% и 71%, специфичност 82,% и 80,6%, това са данни от работата на екипа на Zargi M. през 2000 година (121).

Морфологични изследвания

Инцизионна биопсия

Инцизионната биопсия се извършва се чрез клиновидно изрязване на част от граничната зона на тумора на достатъчна дълбочина; материалът трябва да включва патологична и нормална тъкан, данни публикувани от Ellis E et al (2014) (20).

Ексцизионна биопсия

Ексцизионна биопсия е диагностична процедура, при която се отстранява цялата патологична тъкан за целите на хистопатологичното изследване, обикновено се използва за изрязване на малки тумори до 1-2см, данни публикувани от Kalmar JR et al (2011) (43).

Биопсично изследване на замразени тъкани (гефрир)

Гефрир се препоръчва да се използва при следните ситуации: диагнозата оказва непосредствено влияние върху хирургичното поведение; лезията не е достъпна за предоперативна биопсия; проведена е неуспешна предоперативна биопсия; стадиране на малигнени неоплазми; оценка на резекционни граници и адекватност на ексцизията.

Образни изследвания

Ехографско изследване

Ехографското изследване е безвреден (нейонизиращ), достъпен метод с висока чувствителност и специфичност (когато се комбинира с тънкоигленна биопсия) за стадиране на цервикални лимфни възли и изследване на тумори на щитовидна жлеза и слюнчени жлези. Ултразвуковата навигация в комбинация с тънкоигленна аспирационна биопсия има голями предимства при ранен плоскоклетъчен карцином и клинично непалпиращи се лимфни възли, с диаметър 4-5мм, това са данни публикувани от Rodian F et al (2011) (97).

При ехографското изследване не е възможно да бъдат изследвани всички региони на глава и шия: инфратемпорално, птеригопалатинни фоси, базата на черепа,назофаринкс, хипофаринкс, ларинкс. Метод на избор при суспектни цервикални лимфни възли е ултразвуковото изследване.

По данни от проучването на Geenha NT et al (2010) (25) при сравнение с компютърната томография и палпация, тънкоигленната аспирационна биопсия има по-високи специфичност и чувствителност при метастатичен плоскоклетъчен карцином.

Компютърна томография

Компютърната томография дава информация за дълбочина, размери на тумора, наличието на ангажирани съседни структури и шийни лимфни възли. Визуализира добре костните структури. Поради кратката продължителност на изследването е предпочитан метод за изследване при пациенти, които им е невъзможно да лежат продължително време на масата на скенера при: сърдечна недостатъчност, белодробен оток, клаустрофобия или силни болки.

При наличие на метални импланти, които са контраиндикация за провеждане на магнитно резонансна томография, при пациентите се извършва КТ изследване. Добрата възпроизводимост на образа, високата разделителна способност на метода, липсата на суперпониране на структурите и прилагането на венозен контраст позволяват едновременна оценка на всички структури изграждащи главата и шията с този конвенционален образен метод.

Според Di Martino E et al (2000) (17) чувствителността на КТ при детекция на първичен тумор при рецидив е 68% и 63%, специфичността съответно е 69% и 80%. Затруднено при КТ изследването е разграничаване на постоперативни или постлъчетерапевтични промени от рецидив, както и наблюдаване на фалшиво негативни резултати при първични глотисни карциноми и мукозни карциноми със суперфициално разпространение.

При пациенти с висок риск от развитие на синхронни тумори (при пушачи) се препоръчва допълнително провеждане на КТ на торакакс. При алергия на пациентът към венозен йод-съдържащ контраст и провеждането му при нативни условия, КТ изследването се лишава от голяма част от своята информативност.

Магнитно резонансна томография

Dillon WP et al (1986) (18) изтъква предимството на този конвенционален образен метод пред КТ, добрата делинеация на тъканите (особенно в назофаринкс, основата на черепа и орофаринкс), визуализиране на структурите в дълбочина, и представянето им като 3D образ, което подпомага точна анатомична локализация на патологичните находки, без използване на венозен контраст.

Поради липсата на йонизиращо лечение при това изследване е предпочитано пред КТ, при изследване на деца. Магнитно резонансната томография детектира костно-мозъчно ангажиране, периневрално ангажиране, интракраниално разпространение и засягане на дуралната обвивка, по данни на двата научно изследователски екипа Patel SG et al (2005)(86) и Ginsberg LE et al (2002) (27).

При некатегорични резултати от КТ или магнитно резонансната томография за малигнено ангажиране на цервикални лимфни възли е уместно провеждане на ПЕТ/КТ или тънкоиглена аспирационна биопсия. Този нейонизиращ образен метод се провежда за оценка на първичния

тумор на глава и шия, оценка на нодално ангажиране, периневрално разпространение и разграничаване на постоперативни промени от рецидив на онкологичното заболяване.

Позитронноемисионна томография с компютърна томография (ПЕТ/КТ)

Позитронно емисионната томография комбинирана с компютърен томограф е целотелесен хибриден образен метод за морфологична и функционална диагностика с утвърдена роля при злокачествените епителни туморите на глава и шия. В основата на визуализацията на туморните клетки при 18F-FDG ПЕТ/КТ е механизма за натрупване на радиофармацевтика в туморните клетки, което позволява отграничаването им от околните клетки, при ПЕТ изследване. 18F-FDG е тумор неспецифичен радиофармацевтик, тоест той се натрупва както в туморни огнища така и в инфламаторни лезии.

Откритията на Otto Warburg са в основата на принципите на туморното изобразяване, което се прилага при ПЕТ изследванията. Warburg описва “аеробната гликолиза” (разграждането на глюкоза до лактат в присъствие на кислород), при която се повишава експресията на глюкозни мембранни транспортери (GLUT1-5) и повишена активността на основните ензими контролиращи гликолизата. 18F-FDG е глюкозен аналог, представлява глюкоза маркирана с позитронен емитер 18F, който позволява детекция на тази субстанция в клетки, които я натрупват интензивно.

Smith TA et al (2001) (111) описва причината за навлизането на маркираната глюкоза в туморните клетки като „в капан“ поради това, че 18F-FDG се фосфолирира в клетката с участие на ензима хексокиназа до FDG-6-фосфат, който след това не може да се метаболизира по-нататък от глюкозо-6-изомераза.

По този начин 18F-FDG остава за по-дълго време от нормалната глюкоза в храната като „в капан“ в туморната клетка, вместо да се разгради при процеса гликолиза до въглероден диоксид и вода. Поради факта, че 18F-FDG не е тумор специфичен радиофармацевтик, този радиофармацевтик може да се натрупва и при бенигнени процеси като: инфламаторни процеси, доброкачествени тумори, постоперативни и други причини. Според Metser U et al (2007) (74) натрупване на 18F-FDG поради немалигна причина може да се установи при ПЕТ/КТ изследвания, при 25% от случаите.

Min H. и сътрудниците му през 1998 година (76) оценяват ПЕТ с 18F-FDG като неинвазивен метод за оценка на степента на пролиферативна активност при карциноми.

В изследването на Habercorn U. et al. (1991) (31) потвърждава корелацията между натрупването на маркирана глюкоза при епителните туморите на глава и шия с плоскоклетъчна хистология и степента на пролиферативната им активност.

Ralphrenny W. и екипа му през 2002 година (34) демонстрират зависимост между стойността на SUVmax (над 10) при плоскоклетъчни тумори на глава и шия, независимо от туморния стадий и диаметъра на първичния тумор, като независим прогностичен фактор за лоша прогноза. Стандартната стойност за полуколичествена оценка на натрупването на 18F-FDG в туморните клетки може да бъде изключително полезна за разграничаване на тумори с по-

агресивна биологична природа, което е от съществено значение за идентифициране на пациенти, при които се изискват интензивни протоколи за лечение (химеотерапия и лъчелечение).

Позитронноемисионната томография с компютърна томография е хибриден образен метод за морфологична и функционална диагностика с утвърдена роля при злокачествените епителните туморите на глава и шия. Според проучванията на На РК. и екипа му през 2006 година (30) и Gupta T. и сътрудниците му през 2011 година (29), този хибриден образен метод превъзхожда конвенционалните образни методи КТ и магнитно резонансната томография при стадиране, рестадиране и оценка ефекта на лечение, детекция на рецидив, синхронни тумори и играе важна роля за планиране на последващо терапевтичното поведение, особено при неподозирани метастатични цервикални лимфни възли и далечни метастази.

Въпреки утвърдените преимущества на ПЕТ/КТ при тумори на глава шия като основен метод за диагностика, трябва да се има предвид, че при Т-стадиране на първичният тумор КТ и магнитно резонансната томография остават предпочитани образни изследвания, поради по-добрата анатомична резолюция и тъканен контраст в сравнение с ПЕТ/КТ без венозен контраст, което не позволява точно делинеиране на локалното разпространение на първичният тумор. Въпреки че ПЕТ/КТ с венозен контраст осигурява детайлен анатомичен и функционален образ, той не се използва рутинно. КТ остава предпочитан метод при оценка на ларинка и кортикално костно ангажиране, според данни от проучването на Zbaren P et al (1997) (122).

При мета-анализ Rusthoven KE et al. (2004) (98) е установяват, че при 25% от случаите с неясно първично туморно огнище с метастатични цервикални лимфни възли ПЕТ/КТ открива първичния тумор, със специфичност, чувствителност и точност съответно 88,3%, 74,9% и 78,8%.

При откриването на първичният тумор при огнища с неясна първична локализация ПЕТ/КТ има определящо значение за избора на локорегионално лечение на установената първична неоплазия и прогноза при тези пациенти. По данни от литературата се установява 3 годишна преживяемост при пациенти с установен първичен тумор- 100%, а само 58% преживяемост при пациенти, при които не е бил установен първичният тумор. Miller FR et al. (2005) (75) демонстрират детекция на първично туморно огнище при 45,2% от случаите на карциномите с неясна първична локализация на глава и шия.

Yoo J. et al. (2013) (120) препоръчва провеждането на ПЕТ/КТ за детекция на позитивни огнища, суспектни за малигнени и определяне на места за биопсия при последваща панедоскопия.

¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ методът има висока точност при детекция за определяне степен на ангажиране на околните структури от първичния тумор в областта на глава и шия. ПЕТ/КТ изследването дава важна информация за прецизното Т-стадиране, след което се определя терапевтичния подход, като се преценява дали ще се приложи оперативно лечение, в какъв обем, в комбинация от лъчелечение с или без системна терапия, а при установяване на далечни метастази независимо ранния стадий на тумора, пациентът бива насочван за системно лечение.

Прецизното първично стадиране и определяне екзактните граници на първичния тумор с образен метод визуализиращ делинеацията на структурите в ложето на първичния тумор, е от

изключително значение за прецизното планиране на обемите на лъчелечение, свръхдозирването в тях, в ерата на интензивно модулираното лъчелечение, за максимално съхранение на околните здрави тъкани (Vinod S. et al 2016) (117).

В проучване на Pedraza S et al (2019) (88) са обработени данните на 100 пациента провели FDG-ПЕТ/КТ за стадиране с първичен тумор в: устна кухина 18%, орофаринкс 20%, хипофаринкс 12%, назофаринкс 11%, ларинкс 37% и в параназални синуси при 2%, в стадии от I до IV клиничен стадий, при които ПЕТ/КТ променя TNM стадия при 27 пациента, като при 28 пациента променя T стадия (повишава го при 14% и го понижава при 14%), с което поменя и обема на лъчелечение в областта на първичния тумор. При 47 пациента променя N стадия, с което променя и обемите за интензивно лъчелечение в шия: при 8 пациента го понижава, при 2 пациента резултата от ПЕТ/КТ е фалшиво позитивен, при 9 пациента е фалшиво негативен, при 5 пациента повишава N стадия. В това проучване при 10% от пациентите ПЕТ/КТ рекласифицира TNM стадия на злокачествения тумор.

За промяна в стадия на всеки един от компонентите определящ клиничния стадий според TNM класификацията, става ясно че е от определящо значение е метода, с който се осъществява стадирането на пациентите със злокачествени епителни тумори на глава и шия, защото това ще определи терапевтичното поведение в насока промяна на обемите на лъчелечение, интензивността на облъчване във всеки от тях, преценката за включване на системна таргетна или химиотерапия, както и преценката за резектабилност на тумора. Определящо е и установяването на далечни метастази и в тези случаи подхода се променя от курабилен в палиативен.

Данните от проучване на Tatar G et al 2018 (115) показват, че при детекция на първичния ларенгиален тумор чувствителността на ПЕТ/КТ е по-голяма от тази на МРТ/КТ 93,8%. Точността при определяне на нодалния стадий при ларенгиален карцином е 88,8% за ПЕТ/КТ и отново превъзхожда МРТ/КТ (66.6%). При първоначално TNM стадиране се установява по-висока диагностична точност на ПЕТ/КТ метода от 86,6% в сравнение с МРТ/КТ 44,4%. Данните от това проучване подчертават необходимостта от провеждане на ПЕТ/КТ при стадиране на пациенти със злокачествени тумори в ларинкса.

Данните от проучването на Albano D et al 2021 (4) при 54 пациенти с карцином на ларинкс сравняват ролята на ПЕТ/КТ и конвенционалния метод и установяват, че хибридният образен метод установява далечни метастази при 7 пациента и повишава стадия, а чувствителността, специфичността, позитивната предсказваща стойност, негативната предсказваща стойност и точността при нодално сатдиране е както следва 100%, 85,7%, 94,6%, 100% и 95,7% за ПЕТ/КТ и съответно 91,4%, 85,7%, 94,1%, 80% и 89,8% за конвенционалния метод.

Send T et al 2017 (104) подчертават ролята на ПЕТ/КТ при злокачествените епителни тумори на глава и шия поради висока чувствителност на метода и това, че при еднократно скениране се визуализира цялото тяло.

При нодално стадиране на злокачествените епителни тумори на глава и шия ПЕТ/КТ е с водеща роля пред конвенционалните образни методи, КТ и магнитно резонансната томография, особено при клинично негативни цервикални лимфни възли. Вероятността за метастачни лимфни възли без клинична презентация, поради малките им размери е много

голяма при тумори на устна кухина и орофаринкс, според Schoder H. et al (2006) (100). Wensing VM et al (2006) (118) установяват чувствителност на ПЕТ при нодално стадиране 33-67%.

Kovac AF et al. (2004) (50) препоръчват при негативен резултат от ПЕТ, пациентът да проведе синтинелна лимфна биопсия (за детекция на микрометастази, поради ограничение в големината на резолюцията на ПЕТ, 4мм), същите автори препоръчват при позитивен ПЕТ резултат за хиперметаболични цервикални лимфни възли да се проведе шийна лимфна дисекция, като по този начин се селектират пациентите, при които не е нужно провеждане на хирургична интервенция и това ще промени терапевтичното поведение.

Локорегионалният контрол се е подробрил през годините при пациентите с тумори на глава и шия, но той не съответства на по-добър успех от лечение и по-добра преживяемост, поради увеличаването на смъртността от втори първичен тумор и далечни метастази, които са водеща причина за неуспех на лечение, затова ранното им откриване е от съществено значение за прецизно стадиране на тумора и вземане на решение за оптимално терапевтично поведение и последващ успех от него Kim SA и екипа му през 2017 година (46). В проучване на същият автор и екипа му установяват следните резултати: високи стойности на чувствителност и негативна предсказваща стойност, съответно 97,5% и 100% (определящи 18F-FDG ПЕТ/КТ като надежден скринингов метод за откриването на синхронни тумори и далечни метастази, при стадиране или при рестадиране след проведено лечение на злокачествени епителни тумори, дори при липса на клинична изява); ниска позитивна предсказваща стойност 60% (което налага използването на допълнителни образни методи за изключване на фалшиво позитивни резултати); ПЕТ/КТ детектира синхронни тумори и далечни метастази съответно 4,0% и 7,4%, при проследяване на пациентите със злокачествени епителни тумори на глава и шия, в двугодишен период.

Shen G et al 2014 (106) в мета-анализ на 18 проучвания подчертават отличната роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ за установяване на нодални метастази и дистални метастази при пациенти с карцином в назофаринкс.

Escott E et al 2013 (21) подчертава ролята на целотелесния 18F-FDG ПЕТ/КТ метод при пациентите със злокачествени епителни тумори на глава и шия и при пациенти с неясно туморно огнище, за установяване на първичен тумор, като асистира при оценка на тумора локорегионално, може да установи далечни метастази и втори първични тумори и е компонент, както при стадиране така и при рестадиране на тези пациенти.

Вторите първични тумори са една от основните причини за смърт при ранен стадий на плоскоклетъчните карциноми на глава и шия. Те се откриват при малък процент от пациентите, но могат да доведат до смърт дори при тези с ниско рискови карциноми в глава и шия, затова ранната им детекция би могла да насочи клиницистите какъв да бъде терапевтичният подход и подпомогне добрия изход след лечение.

Дисталните метастази обикновено се появяват късно в хода на заболяването, докато синхронните тумори се откриват дори при ранен стадий на туморите на глава и шия. При дисеминиран метастатичен процес, дори при солитарна метастаза се променя TNM стадирането и пациента преминава в IV клиничен стадий, а лечебният подход преминава от курабилен към палиативен.

В проучване на Ren Y.Y и сътрудниците му през 2017 година (94) екипа прилага 18F-FDG ПЕТ/КТ при пациенти с новодиагностицирани карциноми в назофаринкса за детекция на далечни метастази. Те изследваха 264 пациента при които при 37 (14%) установяват далечни метастази.

В проучванията на авторските колективи на Ng SH et al. 2008 (80), Senf A et al. 2008 (105) и Haerle SK et al. (2011) (32) се установява висока точност на FDG-ПЕТ метода (90-95%) в сравнение с конвенционалния метод КТ, за детекция на далечни метастази при пациенти със злокачествени епителни тумори на глава и шия.

Мета-анализ на Xu GZ et al (2011) (119) установява високи стойности на чувствителност и специфичност съответно 87,5% и 95%, при търсене на втори първичен тумор или далечни метастази с FDG ПЕТ/КТ, като според тях негативен ПЕТ/КТ не изключва напълно наличието на втори първичен тумор.

Ранното диагностициране на синхронни тумори и далечни метастази с целотелесния FDG ПЕТ/КТ, едновременно с точно определяне разпространението на първичните туморите на глава и шия, дава възможност за правилен избор на терапевтичната стратегия, определяща успех от лечението. Това е изключително преимущество на хибридният образен метод и го определя като ценна модалност за ранна диагностика при клинично неизявени туморни огнища.

Конвенционалните образни методи, за разлика от целотелесния ПЕТ/КТ установяват втори първичен тумор, но при напреднал стадий, по данни от Choi JY et al (2005) (12).

ПЕТ/КТ има важна роля за оценка ефекта от лечение. Провеждането на хирургична интервенция или лъчетерапия води до инфламаторни промени, фиброза и нарушаване на нормалната анатомия на структурите, което затруднява конвенционалните образни методи да разграничат резидуален тумор от липсата на такъв при пълен терапевтичен ефект от проведеното лечение, според Laubenbacher C. et al (1995) (57).

В мета-анализ на екипа на Gupta T. през 2011 година (29) стойности за чувствителност, специфичност, позитивна предсказваща стойност и негативна предсказваща стойност, при детекция на резидуален тумор с 18F-FDG ПЕТ/КТ са както следва 94%, 82%, 75% и 95%.

Резултатите от този мета-анализ утвърждават 18F-FDG ПЕТ/КТ като надежден образен метод за изключване на витална туморна тъкан в областта на първичния тумор и региона на шията, поради високата стойност на негативната предсказваща стойност- 95%. Следователно при негативен ПЕТ/КТ образ и липса на метаболитно активни огнища, при пациентът може надеждно да се отчете пълен терапевтичен отговор от проведеното лечение и не е необходимо последващо лечение. При отчитане на позитивен ПЕТ/КТ образ резултатите за ниска позитивна предсказваща стойност от същият метаанализ, говорят че при установяване на метаболитно активно огнище, е необходимо да се проведат допълнителни диагностични изследвания, за да се установи характера на находката, тъй като причини за позитивен ПЕТ/КТ може да се дължи, както на инфламаторни промени така и на туморна персистенция.

Данните от проучването на Prestwich RJ, et al (2012) (91) показват, че 18F-FDG ПЕТ/КТ не трябва да се извършва по-рано от 12 седмици след края на лъчетерапията поради риск от

фалшиво позитивен резултат (инфламаторни промени не могат да се отграничат от резидуален тумор), като средно период над 16,8 седмици след лечение повишава точността на ПЕТ/КТ.

Проучването на Andrade RS et al (2006) (6) показва, че 18F-FDG ПЕТ/КТ превъзхожда конвенционалните образни методи за установяване на остатъчна туморна тъкан, което би позволило на хирурга да направи подбор на пациентите, които се нуждаят от хирургична интервенция след проведено химео и лъчелечение.

Значение за прогнозата и преценката за последващ терапевтичен подход, значение има както оценка на първичният тумор така и отговорът на метастатичните лимфни възли. В рандомизирано проучване PET-NECK под ръководството на Mehanna H. през 2015 година (72) се оценява преживяемостта и честотата на оперативни усложнения, като пациентите са разделени в две групи: с плановата лимфна дисекция след проведени химеолъчелечение и пациенти със скринингов ПЕТ/КТ, при които след отчетен негативен ПЕТ/КТ не е проведена шийна дисекция. Резултатите утвърждават необходимостта за провеждане на скринингов ПЕТ/КТ след лечение, за да се селектират пациентите, които не се нуждаят от лимфна дисекция, като това няма да повлияе върху преживяемостта, но ще им спести усложненията от постоперативни усложнения, които биха влошили качеството им на живот.

Ранното установяване на рецидив е предизвикателство.

При пациентите със злокачествени епителни тумори в глава и шия поради промяна в анатомията на структурите в областта на първичният тумор след проведено лечение (хирургично или лъчетерапия), установяването на оток и фиброза затрудняват диагностицирането на рецидив при физикален преглед и с конвенционални образни модалности като КТ и МРТ. Резултатите от проучването на Abqral R et al. (2009) (3) потвърждават висока ефективност на хибридният образен метод при оценка на рецидиви в сравнение с конвенционалните образни методи, чувствителност и специфичност 100% и 85%, позитивна предсказваща стойност 77%, негативна предсказваща стойност 100% и точност 90%.

Според Bestwick DM. и екипа му през 2012 година (8) ключова роля на диагностичния ПЕТ/КТ метод е способността му да разграничава надеждно пациентите с рецидив, с което селектира тези които се нуждаят от своевременно лечение.

В проспективно проучване на Kim SA et al. (2016) (46) включващо 278 пациенти, които са провели оперативна интервенция или дефинитивно ЛЛ или ХТ/ЛЛ установява, че посттерапевтичния FDG ПЕТ/КТ открива рецидив при 98,5% от пациентите и може да се използва като независим предиктор за лоша преживяемост след лечение при туморите на глава и шия.

Според екипа на McDermott M. през 2013 година (70) първоначалния 18F-FDG ПЕТ/КТ след лечение служи за детекция на остатъчен тумор, а провеждането на втори 18F-FDG ПЕТ/КТ след интервал над 6 месеца може да бъде полезен за откриване на късни рецидиви.

Lowe VJ et al. (2000) (64) установява 100% чувствителност за 18F-FDG ПЕТ/КТ проведен в интервал между 2-ри и 10-ти месец след лечение, установявайки рецидиви и далечни метастази, като при първият ПЕТ/КТ са установени 10 от 16 рецидива, 90% от които са

локорегионални, а останалите 6 рецидива са установени при провеждане на втори ПЕТ/КТ (50% от които са локорегионални).

Данните от проучването на Schoder H. и сътрудниците му през 2004 година (101) утвърждават ПЕТ като метод за детекция на рецидиви с по-висока чувствителност от КТ, МРТ, ултразвуковото изследване и физикалното изследване. Хибридният ПЕТ/КТ е по-ефективен от ПЕТ, с по-висока точност на метода, редуцира двусмислените резултати като позволява корелиране на функционалните промени с КТ образ, и точно определяне на анатомичната им локализация според публикуваните резултати на същият авторски колектив.

В 10 годишен ретроспективен анализ на 1114 пациенти с плоскоклетъчни карциноми на глава и шия, колектива от учени на Alem S Но. през 2013 година (5) установяват 2 годишна преживяемост при пациенти с негативен ПЕТ/КТ, проведен на 3 месец след лечение (за детекция на ранен рецидив/или персистенция на тумора). Същите ПЕТ негативни пациенти са проследени с ПЕТ/КТ на 12 месец и 24 месец за детекция на окултни рецидиви, резултати съответно 9% и 6%. В същото проучване не се отчита разлика в преживяемостта (3 години) при пациентите с рецидив детектиран с ПЕТ/КТ и пациентите с клинично установен рецидив.

Честота на рецидиви е по-голяма при установени метастатични лимфни възли N2-3, дори при пълен клиничен отговор. ПЕТ/КТ има по-висока чувствителност и специфичност за детекция на рецидиви, в сравнение с конвенционалните образни методи КТ и магнитно резонансната томография, респективно 92-94% и 78-96%, поради промените които настъпват след лечение в анатомичните структури, затрудняващи морфологичните образни методи.

Недостатъци на ПЕТ/КТ

Недостатъците на ПЕТ/КТ са голям брой причини водещи до фалшиво позитивни резултати: инфекции, възпаление, физиологична активност в шийна, ларенгиална мускулатура, палатинни тонзили, устна кухина (меко небце, твърдо небце, пръстен на Валдайер, слюнчени жлези), кафява мастна тъкан, околоочна мускулатура, повишена активност в мозъчната кора затрудняваща интерпретацията на структурите в областта на базата на черепа, повишена активност в реактивни лимфни възли след хирургична интервенция.

Причини за фалшиво негативни резултати:

Причини за фалшиво негативни резултати мога т да бъдат: тумор възникнал в структура с физиологично натрупваща радиофармацевтика (карцином на тонзила), при малък размер на тумора, под разделителната способност на ПЕТ/КТ 8мм, при инициално ниска утилизация на радиофармацевтика от първичния тумор, ако скенирането се проведе по-рано след

проведено лечение. Артефактна активност от метални импланти, зъбни протези или движение на пациента по време на скениране.

Докато симетричното натрупване на радиофармацевтика в слюнчените жлези е физиологично, то фокалното и асиметрично натрупване в паротидна жлеза търпи ДД Вартин тумор, плеоморфен аденом, първичен паротиден лимфом или интрапаротиден метастатичен лимфен възел от кожен карцином. Причини за негативен ПЕТ резултат при първичен паротиден карцином може да се дължи на хистологичния вариант на тумора: типичен аденокистичен карцином, високо диференциран мукоепидермоиден карцином или некротичен плоскоклетъчен карцином, според Purohit BS колектива през 2014 година (92).

Helpfrenny W. и екипа му през 2002 година (34) определят прогностична стойност на SUVmax над 10, кореспондира с лоша прогноза. В друго проучване на Schwartz DL1 и екипът през 2004 година (102) установяват че стойността на SUV в лимфни възли няма предиктивна стойност.

В статия на Paidpally V. и сътрудниците му през 2012 година (83) дискутират SUVmax като широко използван предиктивен фактор за отговор от лечение, локорегионален контрол и преживяемост, като цитират стойност SUVmax=9 или над 9, като маркер за отграничаване на пациенти с по-лоши резултати и се свързва с по-агресивни тумори. Същият екип автори препоръчват оценка ефекта от лечение да се провежда 6-12 месеца след лечение, при което се постига 100% чувствителност и отрицателна предсказваща стойност; проведен ПЕТ/КТ рано след лечение (на 12 седмица след лъчелечение) води до много фалшиво позитивни резултати, което се дължи на инфламаторните промени в този период; понижаване стойността на SUVmax с 50-65% спрямо изходната преди лечение, показва отлична прогностична стойност за пълен терапевтичен отговор, локорегионален контрол и преживяемост; стойности на SUVmax над 4 при последващи сканирания достигат 100% чувствителност за резидуален тумор и позитивна предиктивна стойност за лош отговор от лечението, докато стойности SUVmax под 2,5 се асоцират с пълен терапевтичен отговор от лечението и по-дълга преживяемост.

Kitajima K et al 2014 (47) публикуват данни за стойност на SUVmax в метастатични шийни лимфни възли, а не в първичния тумор при пациенти с карцином на ларинкс и установяват, че тя е прогностичен фактор за установяват на рецидив.

Оценка ефекта от лечение с ПЕТ/КТ

От данните в литературата и нашите наблюдения при злокачествените епителни тумори на глава и шия, преобладават пациентите с напреднал стадий. Според изследователския екип на Iyer N.G и резултатите им през 2015 година (39) прилагането на оперативно лечение, лъчелечение, химиотерапия или съчетаната терапия зависи от резектабилността на тумора и от локализацията му. Те провеждат рандомизирано проучване при 119 пациента за сравнение на оперативния подход с адювантното лъчелечение при пациенти с авансирал, неметастатичен плоскоклетъчен карцином на глава и шия. При дългосрочното проследяване в това рандомизирано проучване се демонстрира сигнификантно преимущество на оперативното лечение при пациенти с карцином на устна кухина и максиларен синус.

Според данните от проучването на Cascicedo J. и сътрудниците му през 2016 (9) установяват високата NPV, и изтъкват че посттерапевтичният ПЕТ/КТ е особено важен за определяне на виталност на тумора, което може да определи терапевтичното поведение, затова и провеждането на ПЕТ/КТ след края на лечение е от голяма важност и необходимост за онколога. Времето за посттерапевтичния ПЕТ/КТ би могло да е 8 седмици след приключване на лечение или 12 седмици като с увеличаване на периода, след който ще се проведе ПЕТ/КТ стойността на негативната предсказваща стойност се увеличава, понеже се резорбира посттерапевтичното възпаление и така намаляват случаите на фалшиво позитивни резултати. При установяване на негативен ПЕТ/КТ резултат след лъчелечение, екипа свързан с лечението на пациентите със злокачествени епителни тумори на глава и шия могат да вземат решение да не се провежда шийна лимфна дисекция, което би подобрило качеството на живот на пациентите.

Ниският глюкозен метаболизъм в тумора след 1 цикъл от химеольтерапия или лъчелечение е предиктор за пълен терапевтичен отговор от лечение и по-дълга преживяемост, докато високи стойности на глюкозния метаболизъм в тумора е предиктор за локален рецидив и по-малка преживяемост.

В проучване на Andrade RS. и сътрудниците му през 2006 година (6) оценяващи отговора на лечение след дефинитивно лъчелечение 4-8 седмица, установяват превъзходство на ПЕТ/КТ за детекция на резидуален тумор, в сравнение с диагностичният КТ с контраст; чувствителност, специфичност и точност съответно 76%, 93%, 85,7% за хибридният образен метод и 92,3%, 46,7%, 67,9% за КТ с контраст. Същият колектив установява 100% специфичност на ПЕТ/КТ след 8-ма седмица, в сравнение с ниска специфичност на КТ с контраст 28%.

В проучване на Shin D.M et al 2013 (108) е описано че по-голяма част от пациентите със злокачествени епителни тумори на глава и шия са с локално авансирани тумори, при които се препоръчва комбинираната терапия.

В мета-анализ на 51 проучвания е оценен отговора от дефинитивно лечение след 8-ма седмица при 2335 пациента с карциноми на глава и шия описани от Gupta T. и екипа му през 2011 година (29). В този мета-анализ са установени стойности на чувствителност, специфичност, позитивна предсказваща стойности и негативна предсказваща стойност на посттерапевтичния ПЕТ/КТ за резидуален тумор както следва: 79,9% (73.7-85.2%), 87.5% (85.2-89.5%), 58.6% (52.6-64.5%), 95.1% (93.5-96.5%) и посттерапевтичен ПЕТ/КТ за шийни лимфни възли 72,7% (66.6-78.2%), 87.6% (85.7-89.3%), 52.1% (46.6-57.6%) и 94.5% (93.1-95.7%).

Porceddu et al през 2011 (90) в проспективно проучване при 112 пациента с карциноми в глава и шия публикуват данни за пълен отговор от лечението. Сигнификатни за патологични лимфни възли те установяват при 50 пациента (45%) провели КТ: от тях 41 са ПЕТ негативни, а 9 са ПЕТ позитивни. Пациентите с патологични лимфни възли от КТ, но негативни от ПЕТ са оставени за наблюдение. 41 от всички 50 пациента не им е направена шийна лимфна дисекция, благодарение на негативния ПЕТ/КТ резултат, което определя важната роля на метода.

Два авторски колектива на Zundel MT през 2011 година (125) и Slevin F. през 2015 година (110) установяват висока точност на отложения във времето след приключване на лечението ПЕТ/КТ проведен 4 месец с 100% NPV, което надежно изключва туморна персистенция.

Използването на визуални методите за оценка на метаболитния отговор от лечение са в състояние да предкажат ремисия на тумора след лъчелечение. Съществуват различия в периода за оценка с ПЕТ/КТ на отговора от лечение: 6 седмици, 7 седмици, 8 седмици, 12 седмици или 3 месеца, след приключване на лечението. Използвайки ПЕТ/КТ изследване след края на лечение се постигат по високи предсказващи стойности за PPV и NPV когато се търси туморна персистенция след лъчелечение. В проучването на Sjovall J et al (2015) (109) те установяват PPV 56% и NPV 94% при оценка метаболитния отговор в шийни лимфни възли при злокачествените епителни тумори на глава и шия 6 седмици след лъчелечение. Същият екип смята, че използваната визуална скала на Likert, в случая скала на Deaville за оценка на натрупването на маркираната с ^{18}F глюкоза в шийните лимфни възли след терапия за запазване на органи при пациентите със злокачествени епителни тумори на глава и шия, е обещаващ инструмент за намаляне до минимум проблема при интерпретацията на ПЕТ/КТ образите като двусмислени. Те установяват, че при оцененка на лимфните възли с 4-та и 5-та степен по тази скала в тях се определя наличие на витална туморна тъкан и те трябва да бъде отстранени чрез шийна лимфна дисекция. Същият авторски колектив определя гранична стойност на широко използвания в клиничната практика за полуколичествената оценка показател SUVmax 2,0, за отграничаване на пациентите с пълен регионален отговор за разлика от други авторски колективи, които определят гранична стойност на показателя 2,5 и 3,0, като първа cut off стойност. В проучването на този авторски колектив са анализирани резултати от ПЕТ на 105 пациента 6 седмици след лъчелечение на група от карциноми в орофаринкса, ларинкса и хипофаринкса.

Все повече различни изследователски екипи вперват поглед в метаболитната оценка на шийните лимфни възли след лечение.

Високата негативна стойност на посттерапевтичния ПЕТ/КТ позволява изключване на витална туморна тъкан, което играе роля за преценка на по-нататъшно терапевтично поведение. В рандомизирано проучване от 2015год на екипа на Mehanna H. (PET-NECK trial) (72) са изследвани пациенти със злокачествени епителни тумори на глава и шия в две групи. В първата група е проведена планирана шийна лимфна дисекция след края на лъчехимеолечение, докато във втората група се извършва скринингов ПЕТ/КТ за подбор на пациенти с негативен ПЕТ/КТ, при които не се провежда дисекция на шийните лимфни възли. В двете рамена не се установява достоверна разлика в преживяемостта, но в групата със скринингов ПЕТ/КТ са направени по-малък брой лимфни дисекции, което определя и по-малкият брой следхирургични усложнения при тези пациенти, водещо до по-доброто качество на живот при селектираните пациенти.

В мета-анализ на Isles MG и екипа му през 2008 година (38), които проучват ролята на ПЕТ за детекция на резидуален тумор след лъчелечение и химиотерапия при 1871 пациенти с плоскоклетъчен карцином на глава и шия. Те установяват чувствителност, специфичност, позитивна предсказваща стойност, негативна предсказваща стойност на посттерапевтичния

ПЕТ 94%, 82%, 75% и 95%, като чувствителността е по-висока след 10 седмица от края на лечението. В същият мета-анализ ПЕТ е посочен като точен образен метод за надеждна оценка ефекта от лечение, който дава възможност за подбор на пациенти, при които не се налага допълнителни инвазивни процедури като ендоскопия и цервикална лифна дисекция. ПЕТ/КТ е неинвазивен образен метод с основна роля в определяне ефекта от лечение и избор на последващ терапевтичен подход при туморите на глава и шия, с висока негативна предсказваща стойност, което позволява изключване на витален тумор локорегионално, а благодарение на целотелесното скениране, е възможно едновременно оценка на локорегионалния статус и ранно детектиране на далечни метастази или втори първичен тумор. Данните от литературата показват, че локорегионалният контрол се е подобрил при туморите на глава и шия, но той не съответства на по-добър успех от лечението и по-добра преживяемост, поради увеличаването на смъртността от втори тумори и далечни метастази, които са водеща причина за неуспех на лечението. Ето защо ранното откриване на втори неопластични огнища и системна дисеминация от основното заболяване е от определящо значение за прецизно стадиране на тумора и вземане на решение за оптимално терапевтично поведение, което би овенчало с успех усилията на мултидисциплинарния екип за постигане на положителен отговор от лечение.

В мета-анализ на Gao S. и сътрудниците му през 2014 година (24) установяват висока чувствителност 92% и специфичност 95% на хибридният целотелесен образен FDG ПЕТ/КТ метод при пациенти със суспектен рецидив на злокачествени епителни тумори на глава и шия. В друго проучване на Манса G. И екипа му през 2016 година (67) при пациенти с карцином на устна кухина установяват, че най-често метастазите са в бял дроб, следвани от черен дроб и кости.

В проучването на Flygare L. и екипа му през 2020 година (23) анализират 524 пациента със злокачествени епителни тумори в глава и шия. От проведения ПЕТ/КТ са установени далечни метастази при 10 (3%) от пациентите, при всички пациенти първичният тумор е авансирал. При четирима пациента целотелестоното ПЕТ/КТ скениране установява далечни метастази под диафрагмата. В това проучване са установени синхронни тумори при 14 (4.2%) от пациентите, от които пет се локализируют под диафрагмата. Данните от това проучване сочат, че риска за далечни метастази и втори първичен тумор при пациентите с карциноми на глава и шия е нисък, но навременното им откриване определя възможност за своевременна промяна в лечебния подход, който би бил индивидуализиран спрямо необходимостта на всеки пациент.

Преимущество на хибридният образен метод ПЕТ/КТ е, че при едномоментно скениране се визуализира цялото тяло, което позволява детекция на малигнености отдалечени от първичния тумор, под клавикулите, но и под диафрагмата.

Визуалната скалата на Likert е метод за качествена оценка на ПЕТ/КТ образите и с нея може да се оценява метаболитният отговор след лечение. Тя е обещаващ инструмент за намаляване до минимум на проблема с ПЕТ скенирането, оценено като двусмислено. Консенсус по отношение на качествена оценка би олеснил интерпретацията на ПЕТ образите в клиничната практика. Визуалната оценка на относителната разлика между туморния метаболизъм и

метаболизма в околната, нормална тъкан обикновено е достатъчна за идентифициране на тумори и определяне на отговора от лечение, според проучване на Ong SC et al (2008) (82).

Въпреки че това е клинично валидно липсват стандартни критерии за **визуална инспекция**, които да позволят сравнение между пациентите и между проучванията, именно за да се преодолее този проблем се използват различни Likert за оценка на ПЕТ образите. Това е обект на работа на различни научни екипи. Най-често прилаганата Likert скала е тази на Deauville приложима при лимфоми след проведена химеотерапия. Пет степенната визуална Likert скала на Deauville се използва за качествена оценка при болестта на Хочкин поради високата си предсказваща способност и възпроизводимостта си, по данни от проучването на Meignan M. и екипа му публикувани през 2010 година (73).

Има само няколко проучвания публикували данни за възпроизведими **критерии, които са и клинично удобни за качествена оценка на глюкозния метаболизъм** едно, от които е на изследователския екип на Marcus C. използвали **визуална скала за интерпретация на ПЕТ/КТ образите** през 2014 година (68). Същият авторски колектив въвежда утвърдени критерии на Хопкинс по 5-степенна скала, много подобна на критериите на Deauville. Този авторски колектив провежда ПЕТ изследване при 50% от пациентите 13-24 седмици след лечението.

Наскоро проведеното проучване на Leung AS и екипа му през 2015 година (61) анализират 247 пациента с неметастатичен карцином на ТГШ и демонстрират, че при късно проведено ПЕТ изследване за оценка на метаболитния отговор от лечение, 7 седмици след приключване на лечението се отчита по-висока точност на метода.

Обект на работата на много изследователски екипи е способността на визуалните скали да предскажат ремисия на тумора след приключване на лъчение. Различните авторски колективи включват различни групи пациенти с проведено само дефинитивно лъчелечение и в съчетана лъчехимиотерапия, като включването на системната химиотерапия към облъчването в шия, може да доведе до по-малко случаи с регионална туморна персистенция. Критериите визуална Likert скала на Deauville се базират на относителната активност в тумора в сравнение с чернодробната активност и медиастиналната активност. Екипа на Hutchings M. през 2006 година (37) публикуват данни, според които двусмислените резултати при болестта на Хочкин не е с лоша, а е с добра прогноза. Скалата на Deauville е прилагана в многоцентрово проучване като това на Barrington SF и екипа му през 2010 (7) оценяващи ПЕТ образите след края на лечение.

Досега липсва консенсус как се оценяват качествено и се докладват резултатите от ПЕТ/КТ изследванията. Екипа на Krabbe CA et al 2009 (51) прилага 5-степенна скала в серийна ПЕТ оценка на 3-ти, 6-ти, 9-ти и 12-ти месец след лечение и демонстрира PPV 51% и NPV 100%, като използва рутинното клинично проследяване като референтна стойност.

Анализа на данните от ПЕТ изследвания и оценката им по визуални скали за добавяне в доклада към ПЕТ/КТ изследванията има полза за улесняване интерпретацията от онколозите, хирурга или лъчетерапевта които са ангажирани с лечението на пациентите със злокачествени

заболявания на глава и шия, за да изберат правилната лечебна тактика. Няма консенсус относно оптималните критерии за тълкуване на образите от 18F-FDG ПЕТ/КТ оценка на отговора от лечение след (химио)радиотерапия при пациенти с плоскоклетъчен карцином на глава и шия.

В проучване на Zhong J. и екипа му през 2020 година (124) сравняват точността на критериите за тълкуване по четири различни скали за оценка на натрупване на **18F-FDG локорегионално**, в областта на първичния тумор и шийните лимфни възли. Четирите скали за визуална интерпретация на отговора от лечение са: NI-RAD, Porceddu, Hopkins и Deauville и ги използват за прогнозиране на локорегионалния контрол и преживяемостта без прогресия. Метаболитният отговор в това проучване е оценен в четири точкови скали (пълен метаболитен отговор, неопределен, частичен отговор, прогресия). В това проучване качествена оценка на 18F-FDG ПЕТ/КТ след лечение на злокачествените епителни злокачествени тумори на глава и шия с прилагане на четири валидирани скали за визуална интерпретация на метаболитния отговор локорегионално, показва добра дискриминационна способност за прогнозиране на изхода от заболяване. Анализирани са данните от ПЕТ/КТ изследванията при 562 пациента, с карциноми в различни локализации: в орофаринкс 397, хипофаринкс 53, ларинкс 48, неясно първично огнище 64. По-голяма част от тях са провели съчетана лъчехимиотерапия, а 142 (25%) само лъчелечение. Екипа от учени установяват висока специфичност, позитивна и негативна предсказваща стойност, които биха могли да помогнат за вземане на клинични решения и за стратифициране на пациентите в различни групи, при които да се определи какво да бъде поведението, оперативно, биопсия или наблюдение.

Работата ни в колаборация с клиницисти онколози, лъчетерапевти, специалисти от клиниките по лицево-челюстна хирургия, лъчетерапия и ушно-носно-гърлени болести ни подтикна да се опитаме да използваме визуална оценка, за да разделим пациентите с ТГШ след края на лечение (лъчелечение с или без допълнително системно лечение) според метаболитния отговор локорегионално в две групи. Първата група да включва пациентите с пълнен метаболитен отговор локорегионално, които не се нуждаят от допълнителна интервенция в областта на шията (биопсия/оперативно лечение), а при липса от ПЕТ/КТ образа за системна дисеминация, тези пациенти могат да бъдат оставени за проследяване, без допълнително системно лечение. Във втората група от пациенти с ТГШ да селектираме са тези, при които се налага да бъде проведена допълнителна интервенция локорегионално и да бъдат доуточнени.

Посочените литературни данни показват че:

1. 18F-FDG ПЕТ/КТ е хибриден образен метод с важна роля при стадирането на епителните карциноми на глава и шия, който допълва резултатите от конвенционалните образни методи компютърна томография и магнитно резонансна томография, които остават първи избор при Т-стадиране, точно делинеиращи локалното разпространение на първичният тумор.
2. 18F-FDG ПЕТ/КТ е неинвазивен образен метод за детекция на позитивни огнища, суспектни за малигнени и определяне на места за биопсия при последваща панедоскопия, когато се търси неясно първично туморно огнище
3. 18F-FDG ПЕТ/КТ е с водеща роля пред конвенционалните образни методи КТ и МРТ, при нодално стадиране особено при клинично негативни цервикални лимфни възли. При посттерапевтичен 18F-FDG ПЕТ/КТ методът показва висока негативна предсказваща стойност осигуряваща изключване на витален тумор.
4. 18F-FDG ПЕТ/КТ има високи стойности на чувствителност и негативна предсказваща стойност (определящи 18F-FDG ПЕТ/КТ като надежден скринингов метод за откриването на втори първичен тумор и далечни метастази, при стадиране или рестадиране след проведено лечение, дори при липса на клинична изява); с ниска позитивна предсказваща стойност (което налага използването на допълнителни образни методи да изключване на фалшиво позитивни резултати). Установяването на далечни метастази води до промяна в терапевтичния подход, от курабилен към палиативен, а установяването на втори първичен тумор води до допълнително включване на лечение и индивидуално планиране на терапевтичния подход.
5. 18F-FDG ПЕТ/КТ има висока ефективност при откриване на рецидиви.
6. 18F-FDG ПЕТ/КТ има основна роля за оценка ефекта от лечение.
7. 18F-FDG ПЕТ/КТ може да се използва като предиктивен метод за рецидив и прогноза.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящото научно изследване е да се определи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ в диагностичния алгоритъм при злокачествените епителни тумори на глава и шия.

За да се осъществи целта бяха изготвени следните задачи:

1. Да се проучи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ при откриването на неясно първично туморно огнище (НПО) при пациенти с доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином.
2. Да се проучи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ при стадиране на злокачествените епителни тумори на глава и шия (ТГШзе).
3. Да се оцени приложението на 18F-FDG ПЕТ/КТ за доказване на локален рецидив при ТГШ и да се сравни диагностичната стойност на ПЕТ/КТ с физикалния метод и КТ.
4. Да се проучи приложението на 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка отговора от лечение при ТГШ
5. Да се проучи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ при проследяване на ТГШ
6. Да се оцени ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ като метод за детекция на втори първичен тумор и далечни метастази при пациентите с ТГШ.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

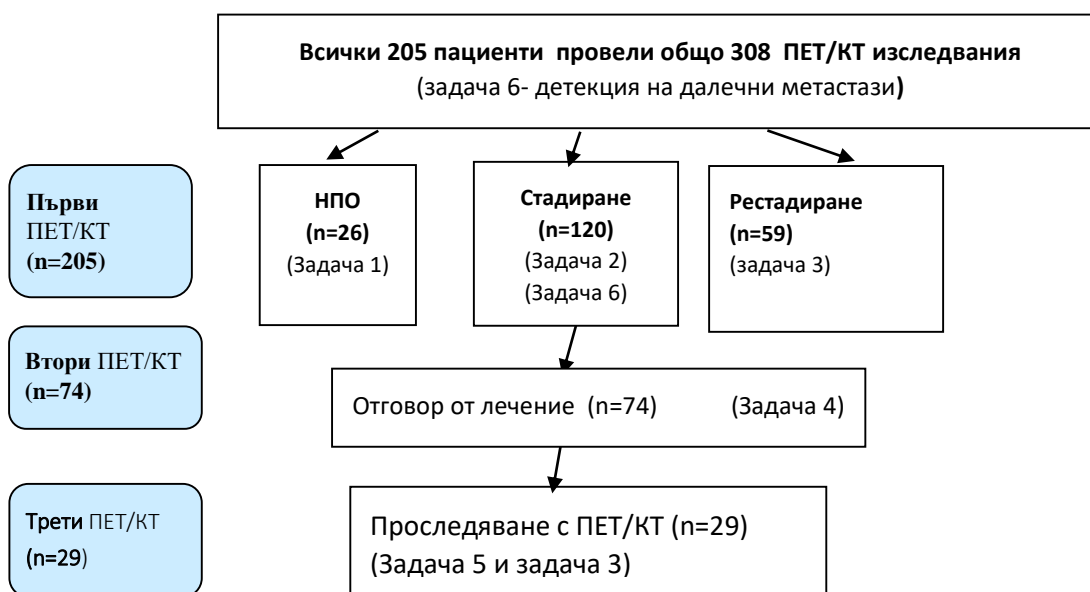
1. Дизайн и период на провеждане на проучването

В научното изследване включихме 205 пациента, при които са проведени 308 18F-FDG ПЕТ/КТ изследвания в клиниката по нуклеарна медицина към УМБАЛ „Св Марина“ Варна в периода от януари 2015 до декември 2017 година (в групата на пациентите с НПО включихме 3 пациента, от 2011, 2013 и 2014 година поради ограничения брой случаи в тази група). Проучването бе ретроспективно. Направихме проследяването на пациентите проспективно и включихме допълнителна верификация от оперативни интервенции и образни изследвания за минимум 12 месеца.

Описание на пациентската извадка

След обработка на резултатите от проследяването на всички 205 пациента и въз основа на задачите, които сме си поставили в този дисертационен труд разделихме пациентите за анализ в 6 основни групи според строги включващи критерии, които подробно описахме във всяка задача. В събраната информация от епикризи предоставени ни от пациентите и от епикризи във вътрешболничната система на УМБАЛ „Св.Марина“ обобщихме данните от общо 308 18F-FDG ПЕТ/КТ изследвания. При подбора на пациентите във всяка задача използвахме различни включващи критерии според конкретната задача, което наложи използването на някои пациенти в повече от една задача (схема №1).

Схема №1. Всички пациенти и всички ПЕТ/КТ изследвания включени в научно проучване



Тъй като част от пациентите бяха проследени с трети пореден ПЕТ/КТ, то общия брой на ПЕТ/КТ изследванията бе 308, (**първи ПЕТ/КТ** при постъпване за първи път в клиниката по индикация НПО с метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином (n=26), Стадиране (n=120), Рестадиране (n=59) плюс **втори ПЕТ/КТ** за оценка отговора от лечение (n=74) и плюс **трети** контролен ПЕТ/КТ (n=29).

Пациентите постъпили за първи път в клиниката разделихме според индикацията на провеждане на **първи ПЕТ/КТ**: с НПО бяха 12,7% (26/205), със стадиране 58,5%(120/205) и Рестадиране 28,8% (59/205) (при пациенти провеждащи за първи път ПЕТ/КТ независимо дали е по индикация рецидив или след лечение.

Пациентите със **втори ПЕТ/КТ** проведен след стадиращ ПЕТ/КТ и при които оценихме отговора от лечение бяха 36% (74/205), а пациентите при които проведехме **трети ПЕТ/КТ** за проследяване (след стадиране и оценка отговора от лечение с ПЕТ/КТ след края на лечение) бяха 14.1% (29/205).

2. Диагностични изследвания

При всички пациенти бяха проведени 18F-FDG ПЕТ/КТ изследване след физикален преглед и ендоскопия, инцизионна биопсия с хистология от първичния тумор: за оценка на локален статус от специалист оториноларинголог, лицевочелюстен хирург или специалист орална хирургия (според локализацията на първичния тумор), и тънкоиглена аспирационна биопсия или ексцизия на метастатични шийни лимфни възли с плоскоклетъчна хистология при пациентите с НПО и шийна лимфаденопатия.

При 57 пациента бе проведен и диагностичен КТ с контраст на глава и шия, а при 28 от тях и КТ на торакс. Всички пациенти стадирахме и рестадирахме съгласно Седма ревизия на международната TNM система.

Физикалният преглед- визуален и ендоскопски комбиниран с хистологична верификация е от водещо значение за първична диагноза на заболяването, а образните методи се прилагат за оценка разпространението на онкологичното заболяване.

Позитронно емисионна томография комбинирана с компютърна томография- ПЕТ/КТ

Хибридният целотелесен образен метод комбинира два образа функционален от Позитронно емисионния томограф и морфологичен от Компютърния томограф. Целотелесния ПЕТ/КТ има предимство пред останалите образни методи за едновременна оценка на първичния тумор, лимфни възли и далечни метастази, преди и след лечение.

Подготовка на пациентите преди 18F-FDG ПЕТ/КТ, протокол за изследването и интерпретация на образа

При всички пациенти бе проведено 18F-FDG ПЕТ/КТ изследване, 4-12 часа след последното хранене. Пациентите бяха предупредени да не консумират сладки 3 дни преди изследването и да не извършват интензивна физическа активност. Пациентите бяха инструктирани да не приемат алкалоидни течности, да не дъвчат давка и да не пушат. Пациентите представяха предварително изследвани стойности на урея, креатинин и кръвна захар. При пациенти с диабет изследването бе провеждано само при контролирана кръвна

захар до 7-10 mmol/l. Задължително бяха спазвани изисквания при лекувани предварително пациенти: 1 месец след операция, 1 месец след химиотерапия и 3 месеца след дефинитивно лъчелечение или съчетано лъчехимиолечение/таргетна терапия. На всички пациенти в деня на изследването бе снета анамнеза и подписаха информирано съгласие. Пациентите бяха настанявани в добре отоплени индивидуални боксове, където бяха инжектирани венозно радиофармацевтик 18F-FDG с активност 3-5 MBq/kg (0,08-1,35mCi) и им се даваше да изпият литър вода с 1 ампула йод съдържащо контрастно вещество. Пациенти с алергия, пиеха чиста вода без контрастно вещество. Скенирането на ПЕТ/КТ бе проведено между 60-90 мин след инжектиране. Изследването бе извършено на апарат Phillips Gemini TF, (произведен 2009 година, комбиниращ 16 slice КТ и ПЕТ в 3D режим) по протокол Body ПЕТ/СТ легнали по гръб с ръце нагоре покрай главата, като бе скенирано цялото тяло и допълнително бе проведено скениране по протокол Head and Neck с ръце надолу покрай тялото- само на областта на главата и шията. Реконструирания ПЕТ образи даваха възможност за fusion с КТ образите.

Проведохме интерпретация на образите по два метода:

полуколичествена оценка с измерване стойност на SUVmax и качествена чрез визуална оценка, когато оценявахме отговора от лечение. Полуколичествената оценка бе осъществена чрез мануално очертаване около зоната с най-интензивно фокално натрупване на ПЕТ/КТ образа, след което автоматично софтуерно бе генериран полуколичествен индекс SUVmax (изчислен по формула според теглото на пациента, инжектираната активност и времето на инжектиране).

Визуалната оценка за степен на натрупване на 18F-FDG бе осъществена по две визуални скали. **5-степенна визуална (Deauville) скала (като при лимфоми):** 1 степен- липсва активност или еднаква с тази на околните тъкани, 2 степен- активността е по-ниска или еднаква с медиастиналната, 3 степен- активността е над медиастиналната, но под или равна на чернодробната, 4 степен- активността е над чернодробната, 5 степен- активността е значително над чернодробната.

3-степенна визуална скала (по-опростена от 5-степенната скала): 1 степен- липсва фиксация или натрупване на FDG е еднакво с околните тъкани, 2 степен- има фиксация на FDG **не по-висока от чернодробната**. 3 степен- има силна фиксация на FDG над чернодробната активност.

Поради ретроспективния характер на нашето научно проучване първоначално резултатите за оценка отговора от лечение при ТГШ бяха проведени по PERCIST, а за целите на настоящото проучване ПЕТ/КТ образите бяха оценени отново, само за зоната на първичния тумор и шийните лимфни възли, като изключихме пациентите с далечни метастази и приложихме трите описани по-горе метода (две визуални скали и полуколичествен метод със стойност на SUVmax) за да оценим отговора от лечение локорегионално.

Оценка на метаболитния отговор от лечение по PERCIST:

-пълен метаболитен отговор- когато активността в таргетните лезии (първичен тумор и шийни лимфни възли) е изчезнала или намаляла под чернодробната или еднаква с тази на околните тъкани и няма нови суспектни метаболитно активни огнища

-частичен метаболитен отговор от лечението при намаляне на активността в таргетните лезии с минимум 30% и без данни за нови суспектни метаболитно активни огнища

-стабилна метаболитна болест- когато не се касае за пълен метаболитен отговор, частичен метаболитен отговор или за прогресия и няма нови метаболитно активни лезии

- прогресия- видимо повишаване активността в таргетните лезии (над 30%) или установяване на нови метаболитно активни огнища, суспектни за малигнени.

За целите на нашето научно проучване и ретроспективно образите от посттерапевтичните ПЕТ/КТ бяха разчетени по всеки от посочените два Визуални метода, 5-степенна визуална скала и с 3 степенна визуална скала и Полуколичествен метод със измерване стойност на SUVmax, като оценявахме общо активността в шия (в зоната на първичния тумор и регионалните лимфни възли) и избирахме за оценка най-метаболитно активното огнище. Оценихме метаболитният отговор след лечение локорегионално, като предварително изключихме пациентите с далечни метастази при стадиране с ПЕТ/КТ.

Разделихме пациентите с ТГШ на две групи според резултата от ПЕТ/КТ образа **в глава и шия** след лечение:

-с пълен метаболитен отговор локорегионално- при пациенти с негативен ПЕТ/КТ резултат в областта на глава и шия, при които са изчезнали метаболитно активните огнища от стадиращият ПЕТ/КТ (първичен тумор, с /без метастатични лимфни възли) и при които не са се появили нови функционално активни огнища.

-с непълен метаболитен отговор локорегионално- при позитивен ПЕТ/КТ резултат в областта на глава и шията, при които се установява метаболитно активно огнище независимо дали е в зоната на първичния тумор или в шийните лимфни възли (с данни за туморна персистенция или частичен метаболитен отговор).

При оценка на метаболитния отговор от лечение локорегионално, нямаше пациенти с новопоявили се метаболитно активни огнища в глава и шия, а пациентите с новопоявили се далечни метастази, насочихме в една от двете групи, в зависимост от метаболитния отговор в глава и шия (задача 4.1.).

3. Статистически методи

При разработването на настоящия труд са използвани количествени методи за анализ на данните:

А. Дискриптивни методи

Първият етап от анализа включи дискриптивна статистика и бе използван за описания на основните характеристики на пациентите и показателите включени в изследването. В анализа бяха използвани:

1. Резултати от средни стойности, стандартно отклонение (SD), ранг и минимални стойности.
2. Непараметричния тест като Хи-квадрат (X^2) при търсене на значими разлики в честотното представяне на категорийни стойности. Статистическа значимост при непараметричните тестове бе приемана при $p \leq 0.05$.
3. Графично и честотно (таблично) описание и представяне на променливите в извадката. За графичното оформяне на представената информация бе използван Microsoft Office (Excel) за Windows 10.
4. Метод на статистическото оценяване- При проверка на хипотезите на изследването, нивото на значимост на нулевата хипотеза бе определяно според установената практика като $\alpha = 0.05$.

Всички анализи в представения научен труд са обработени с помощта на статистически пакет за обработка на информация IBM SPSS за Windows v.25.

Б. Аналитични методи

1. Корелационният анализ на Spierman (ρ) бе използван за определяне на зависимости между gangowі признаци в изследването и определяне на силата на тяхното влияние на основата на тестване на нелинейни функции за връзки между променливите. Степента на асоциативна зависимост е значителна при $0.5 < r = 0.7$; голяма при $0.7 < r = 0.9$ и изключително голяма при $r > 0.9$. Статистическа значимост беше приемана при $p \leq 0.05$.
2. "ROC" графичен анализ– за определяне ролята на точността и специфичността на предвидимостта на 5-степенната Визуална (Deauville) скала използвана при лимфоми спрямо резултата от FDG при пациентите с пълн и непълн метаболитен отговор локорегионално. Стойността на площта под кривата се движи между 0.5 и 1.0. Пълно разделяне на здравните състояния чрез даден показател да се извърши при резултат над 0.75 или 75%. Статистически

значими бяха разликите между групите при $p \leq 0.05$.

„ROC” графичен анализ – за определяне ролята на точността и специфичността на предвидимостта на 3-степенната Визуална скала използвана спрямо резултата от FDG-ПЕТ/КТ при пациентите с пълен и непълен метаболитен отговор локорегионално.

ROC” графичен анализ – за определяне ролята на точността и специфичността на предвидимостта на стойността на полуколичествения резултат SUV_{max} използван спрямо резултата от FDG-ПЕТ/КТ при пациентите с пълен и непълен метаболитен отговор локорегионално.

3. Унивариантен регресионен анализ бе използван за определяне на факторната тежест на една променлива спрямо друга. Тестът е приет за силен при резултат на зависимост $R > 0.5$. Статистическа значимост беше приемана при $p \leq 0.05$.

4. Анализ на преживяемостта Kaplan-Mayer бе използван за определяне на преживяемостта при пациенти с пълен и непълен метаболитен отговор на първичния тумор след лечение и тестване на променливите- време до контролен първи ПЕТ/КТ.

5. Прогностичен анализ- използвахме стандартни формули за изчисляване стойностите на чувствителност, специфичност, точност, позитивна (PPV) и негативна предсказваща стойност (NPV) на FDG-ПЕТ/КТ метода за детекция на дадено явление.

Чувствителност= $TP/TP+FN$,

Специфичност= $TN/TN+FP$,

Позитивна предсказваща стойност = $TP/TP+FP$,

Негативна предсказваща стойност= $TN/ TN+FN$,

Точност= $TP+TN/TP+FP+TN+FN$,

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Всички 205 разгледани в нашето научно проучване пациенти със ТГШ включени в различни групи според изискванията във всяка от шестте задачи поотделно, бяха в по-голямата си част с плоскоклетъчен карцином 94,1% (n=193), а по-малка част с неплоскоклетъчен карцином 5,9% (n=12). Преобладаваха пациентите от мъжки пол 80,9% (n=166), а жените бяха 19% (n=39), както и преобладаваха пациентите с напреднал клиничен стадий на ТГШ при 66,8% (n=137/205) в стадий III-IV, а в ранен стадий I и II бяха 26.7% (n=54/205).

От всички 205 пациента: основната част 87,3% (n=179) бяха с диагностициран първичен ТГШ в различна локализация, а по-малка част 12,7% (n=26) с неустановен първичен тумор (НПО) и с данни за метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином (Графика №1).

Графика №1. **Разпределение на всички пациенти според установения и неустановен (НПО) първичен ТГШ**



Според локализацията на първичния тумор най-много бяха пациентите с карцином на ларинкса 35,8%(n=64) и на устната кухина 23,4%(n=42),и най-малко на носа и параназалните синуси 3,4% (n=6). Междинно бе мястото на слюнчените жлези 5% (n=9).

След обработка на резултатите от проследяването на всички 205 пациента и проведените при тях 308 FDG-ПЕТ/КТ изследвания разделихме пациентите в **6 основни групи** според задачите, които си поставихме в това научно проучване и включихме за анализ само тези, които отговаряха на определените от нас включващи критериите, **посочени детайлно във всяка задача поотделно.**

Резултати I група пациенти

Задача 1. Да се проучи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на първично туморно огнище при пациентите с НПО и с доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином

Направихме подбор (схема №2) между общо 26 пациента с окултен първичен тумор и с хистологично верифицирани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином, които бяха насочени за ПЕТ/КТ след предварително проведени физикален метод при специалист оториноларинголог, лицевочелюстен хирург и/или специалист орална хирургия, без данни за първичен тумор и резултати от диагностичен КТ на шия и торакс, без данни за първичен тумор, след биопсия от всички суспектни огнища от ендоскопията на фаринкс, ларинкс и при огледа на устна кухина. Проведени бяха и диагностичен КТ на шия и торакс, без данни за първичен тумор.

Включващи критерии:

- първа презентация на малигнения процес при пациентите с метастатичен карцином в глава и шия с хистологично верифицирани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином, без данни за първично туморно огнище
- проведен преглед при специалист оториноларинголог и лицевочелюстен хирург или оториноларинголог без данни за първично туморно огнище
- проведен диагностичен КТ на глава и шия, торакс без данни за първично туморно огнище
- новодиагностицирани пациенти постъпващи за инициален, а не за пореден ПЕТ/КТ
- непровеждано лечение до момента на ПЕТ/КТ изследване

Верификация: биопсия от метаболитно активните огнища на ПЕТ/КТ и проследяване поне 12 месеца

Схема №2. Подбор на пациенти включени в Първа задача- ПЕТ/КТ и НПО с метастатични шийни лв с хистологично верифициран плоскоклетъчен карцином



При анализирани от нас 18 пациента с НПО и доказана шийна лимфаденопатия, 4 бяха жени, а 14 мъже на възраст от 43 до 76 години. 18F-FDG ПЕТ/КТ действително установи 11 първични тумора при повече от половината от тях 61.1 % (11/18). Проследихме пациентите за период от 12,4 месеца (6-60) месеца. ПЕТ/КТ бе с позитивен резултат и суспектира първично туморно огнище при 12 пациента, от които първичен тумор действително бе доказан при 11. При 6 пациента ПЕТ/КТ резултата бе негативен и не суспектира първичен тумор, от които при 1 пациент резултата бе фалшиво негативен. При изследваните 18 пациента резултата от ПЕТ/КТ бе следния (таблица №1): 1 фалшиво негативен, 5 действително негативни, 11 действително позитивни и 1 фалшиво позитивен. Характеристика на действително установени първични тумори при пациентите с НПО според локализацията им в глава и шия (Графика №2): по кожата на ухото (n=1), в ларинкс (n=1), в назофаринкс (n=3), в орофаринкс (n=5) и в хипофаринкс (n=1).

Таблица №1. Локализация на първичния тумор в глава и шия според ПЕТ/КТ резултата

ПЕТ/КТ резултат (n=18)	Локализация на първичен тумор
Действително позитивен- (n=11)	кожа на ухо (n=1), ларинкс(n=1), назофаринкс (n=3), орофаринкс(n=5), хипофаринкс (n=1)
Фалшиво позитивен	Орофаринкс- корен на език (n=1)
Действително негативен	Не е установен първичен тумор (n=5)
Фалшиво негативен	Орофаринкс- меко небце (n=1)

Графика №2. Локализация на действително установени първични тумори с ПЕТ/КТ, при пациенти с НПО и доказани метастатични шийни лимфни възли с плоскоклетъчна хистология



Обсъждане: В хода на диагностичното търсене на първичен тумор при пациентите с НПО и доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином бяха проведени биопсии от всички суспектни огнища в областта на глава и шия от клиничния преглед,

образните изследвания и слепи биопсии от възможните локализации на първичния тумор: тонзили, тонзиларни фоси, основа на езика, пириформени синуси и назофаринкс от страната на метастатичните лимфни възли.

Установихме по-висока честота (61.1%) на детекция с ПЕТ/КТ на първични туморни огнища в глава и шия при сравнение с данните от литературата, където честотата варира от 20-50%. Смятаме че това се дължи както на добрата колаборация на клиниката по нуклеарна медицина със специалистите от клиниките по отоларингология и лицево челюстна хирургия и на допълнителното скениране на глава и шия с ръце до тялото. Високото качество на апаратурата и опитът на разчитащите специалисти в нашата клиника допринасят също.

По литературни данни (според Cianchetti M. et al. 2009 (14) най-честата локализация на първичният тумор при пациентите с НПО се открива в орофаринкс: в тонзили и база на езика. От нашите резултати също орофаринкс е водеща локализацията за първичен тумор при 41,7% от пациентите (n=5), следван от назофаринкс 25,0% (n=3). Установихме аналогични резултати с данните в литературата.

В мета-анализ на Kwee and Kwee et al 2009 (55) включващ 433 пациента, при които е проведен ПЕТ/КТ по индикация НПО и метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином, са установени стойности за чувствителност 84% и специфичност 84% за детекция на първичен тумор.

Karapalat I. и екипа му през 2012 (44) установяват стойности на ПЕТ/КТ за чувствителност 87%, специфичност 83%, точност 85%, PPV 77% и NPV 90% при установяване на първично туморно огнище. От нашите резултати стойностите на чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV на ПЕТ/КТ за установяване на първичен тумор при групата пациенти с доказани метастатични шийни лимфни възли и неясно първично огнище са следните: 91,7%, 83,3%, 88,88%, 91,7% и 83,3% (Таблица 2).

Таблица №2. Диагностичната стойност на ПЕТ/КТ за детекция на първично туморно огнище при пациентите с НПО и доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином, сравнение на нашите резултати с данните от литературата.

Резултати	Чувствителност	Специфичност	Точност	PPV	NPV
Наше резултати	91,7%	83,3%	88,88%	91,7%	83,3%
Karapalat I. et al 2009 (44)	87%	83%	85%	77%	90%
Kwee and Kwee et al 2009(55)	84%	84%	-	-	-

Извод: 18F-FDG ПЕТ/КТ има висока чувствителност (91.7%) за детекция на първично туморно огнище при пациенти с НПО и доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином и е надежден неинвазивен образен метод за детекцията му.

Извод: Ниската NPV (83.3%) на 18F-FDG ПЕТ/КТ показва, че след негативен FDG-ПЕТ/КТ резултат не може да се изключи наличие на първично туморно огнище и пациента трябва да бъде проследен.

Препоръка за практиката: При пациенти с НПО и доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином 18F-FDG ПЕТ/КТ да се провежда по протокол цяло тяло с ръце нагоре покрай главата и допълнително скениране само на областта на главата и шия с ръце до тялото.

2. Потърсихме връзка между действително диагностицираните с ПЕТ/КТ първични първични туморни огнища при пациентите с НПО, локализацията им в глава и шия и хистологичния резултат

ПЕТ/КТ коректно диагностицира първичен тумор при 11 пациента с локализация в: кожа на ухо (n=1), ларинкс(n=1), назофаринкс (n=3), орофаринкс(n=5), хипофаринкс (n=1). При 1 пациент ПЕТ/КТ резултата бе фалшиво позитивен при пациент със суспектно за първично туморно огнище в орофаринкс. При 1 пациент ПЕТ/КТ бе фалшиво негативен и не установи първичен тумор в орофаринкс, който след повторна хистологична верификация бе диагностициран. При останалите 5 пациента първичното туморно огнище от ПЕТ/КТ не бе диагностицирано, действително негативен.

Резултатите показаха, че диагностицираните тумори при пациентите с НПО са предимно в назофаринкс 25% (n=3) и орофаринкс 41,7% (n=5). Резултатите от χ^2 анализа показаха, че няма статистически значима разлика между процентите на установените тумори при отделните локализации ($\chi^2=10,50$, $p=0,062$), но силната и статистически значима корелация по Spierman ($\rho=0,658$, $p=0,002$), предполага значима диагностична роля на ПЕТ/КТ при тези локализации (таблица №3).

Таблица №3. Разпределение на пациентите с НПО според действително диагностицираните и недиагностицирани с ПЕТ/КТ първични тумори, локализацията на суспектните огнища и хистологичния резултат

rho= 0,658, p=0,002 Т хистологичен резултат			Локализация на Т от ПЕТ/КТ (N=18)						Общо
			кожа на ухото	ларинкс	Назофаринкс	Орофаринкс	Хипофаринкс	не е установен първичен тумор	
Позитивен	Диагностициран тумор	брой	1	1	3	5	1	1	12
		%	8.3%	8.3%	25.0%	41.7%	8.3%	8.3%	100%
Негативен	Недиагностициран тумор	брой				1		5	6
		%				16.7%		83.3%	100%

Извод: Установихме силна и статистически значима корелацията по Spierman $\rho= 0,658$, $p=0,002$, което предполага значима диагностична роля на ПЕТ/КТ за откриване на първичен тумор от ПЕТ/КТ при пациентите с НПО и метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцинов в определени локализации в глава и шия (орофаринкс и назофаринкс).

3. Потърсихме връзка между пола на пациентите с НПО, действително диагностицираните първични тумори от ПЕТ/КТ и локализацията на суспектните за първичен тумор огнища от ПЕТ/КТ.

При търсене на първичен тумор с ПЕТ/КТ при пациентите с НПО (таблица №4) бяха установени метаболитно активни огнища суспектни за първичен тумор при двата пола, съответно при 10 пациента от мъжете (71.4%) и при 2 пациента от жените (50%) . Не бяха

установени метаболитно активни огнища суспектни за първични тумори при 4 пациента 28.6% от мъжете и при 2 пациента от жените 50%.

Резултатите показаха, че при мъжете диагностицираните от ПЕТ/КТ тумори се установяват по-често в назофаринкс 21.4% (n=3) и орофаринкс 21.4% (n=3), а при жените в орофаринкс при n=2 (50%). При жените 50% (n=2) от туморите остават неустановени. Резултатите от χ^2 анализа при изследваните пациенти с НПО показват силна статистически значима връзка между установените тумори в определени **локализации** на глава и шия и **пола** на пациентите. Установи се че при голяма част от мъжете първичния тумор се открива в назофаринкс 21,4% (n=3) и орофаринкс 21.4%, (n=3) ($\chi^2=6,65$, $p=0,248$), а при жените в орофаринкс ($\chi^2=4,0$, $p=0,046$).

Корелационният анализ по Spearman показва, че процентните разпределения на туморите в отделните локализации са полово свързани, т.е. при мъжете първичния тумор се локализира по-често в орофаринкс и назофаринкс ($\rho=0,605$, $p=0,022$), а при жените се очаква в орофаринкс ($\rho=0,685$, $p=0,002$).

Таблица №4. Разпределение на пациентите с установени и неустановени от ПЕТ/КТ първични тумори, според локализацията им от ПЕТ/КТ.

Пол За мъже: $\chi^2=6,65$, $p=0,248$; $\rho=0,605$, $p=0,022$ За жени: $\chi^2=4,0$, $p=0,046$ $\rho=0,685$, $p=0,002$			Локализация на Т от ПЕТ/КТ (N=18)						Общо
			кожа на ухото	ларинкс	Назофаринкс	Орофаринкс	Хипофаринкс	не е установено суспектно метаболитно активно огнище	
Мъж	неустановен тумор	брой	0	0	0	1	0	3	4
		%	0.0%	0.0%	0.0%	7.1%	0.0%	21.4%	
	установен тумор	брой	1	1	3	3	1	1	10
		%	7.1%	7.1%	21.4%	21.4%	7.1%	7.1%	
Жена	неустановен тумор	брой				0		2	2
		%				0.0%		50.0%	
	установен тумор	брой				2		0	2
		%				50.0%		0.0%	

Корелационният анализ по Spearman показва, че процентните разпределения на туморите в отделните локализации са полово обвързани, т.е. **при мъжете** първичния тумор се локализира по-често в **орофаринкс и назофаринкс** ($\rho=0,605$, $p=0,022$), а при жените в орофаринкс ($\rho=0,685$, $p=0,002$).

Извод: Установихме силна статистически значима връзка по Spearman между установените с ПЕТ/КТ тумори в определени **локализации** на глава и шия и **пола** на пациентите с НПО и метастатични шийни лимфни възли. Установихме, че при голяма част от **мъжете** първичния тумор се открива в **назофаринкс и орофаринкс** ($\rho=0,605$, $p=0,022$), а при жените в орофаринкс ($\rho=0,685$, $p=0,002$).

4. Разпределение на пациентите с НПО по пол и според локализацията на диагностицираните първични тумори от ПЕТ/КТ.

Резултатите показаха, че по-голяма част от пациентите с НПО бяха мъже 77,7% (n=14). При 9 (81,8%) от тях ПЕТ/КТ действително откри първичният тумор в следните локализации (Графика №3): кожа на ухото 11,0% (n=1), корен на езика 11,0% (n=1), ларинкс 11,0% (n=1), назофаринкс 34% (n=3), странична стена на орофаринкс 11,0% (n=1), тонзила 11,0% (n=1) и хипофаринкс 11,0% (n=1). При 4 (28,6%) от мъжете на ПЕТ/КТ не изобрази метаболитно активно огнище суспектно за първичен тумор.

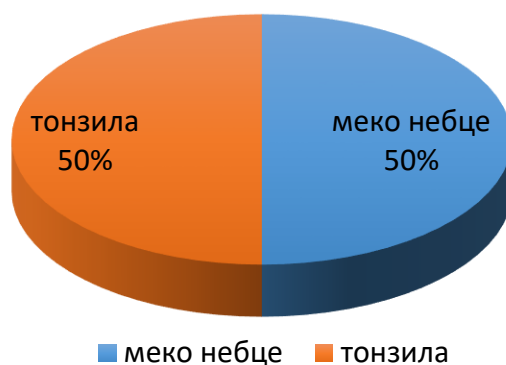
Графика №3. Разпределение на пациентите от мъжки пол според локализацията на действително установените първични тумори от ПЕТ/КТ.



По-малка част от пациентите с НПО бяха жени 36,3% (n=4). При половината от тях 50% (n=2) ПЕТ/КТ действително диагностицира първичният тумор в орофаринкс (Графика №4).

Графика №4. Разпределение на пациентите от женски пол според локализацията на действително установените първични тумори от ПЕТ/КТ.

Локализация на действително установени първични тумори от ПЕТ/КТ при жени (N=2)



Действително установените от ПЕТ/КТ първични тумори при жените се намираха в орофаринкс: в тонзили 50% (n=1) и меко небце 50% (n=1) .

5. Потърсихме връзка между възрастта на пациентите с НПО и локализацията на действително диагностицираните първични тумори, пола и локализацията на действително диагностицираните първични тумори.

Разделихме пациентите в три възрастови групи (на 10 годишни интервали), категоризирани като млади пациенти на възраст от 43 до 53 години, пациенти на средна възраст между 54-63 години и възрастни пациенти от 64 до 76 години (таблица №5).

Резултатите ясно показаха, че първата група пациенти с НПО до 53 години се установява статистически значима разлика между установените първични тумори и локализацията им в назофаринкс при 75.0% (n=3) ($\chi^2=4,00$, $p=0,046$). При младите пациенти с НПО до 53 години се установи и статистически значима връзка в локализацията на суспектните за първичен тумор метаболитно активни огнища в назофаринкс, при 75% (n=3) от пациентите ($\rho=-0,98$, $p=0,0001$). При 25% (n=1) от пациентите в тази група не се установи първичен тумор.

При втората група от пациенти на средна възраст (от 54 до 63 години) установихме първични тумори с еднаква честота в следните локализации: ларинкс 11,1% (n=1), странична стена на орофаринкс 11,1% (n=1), тонзила 11,1% (n=1) и хипофаринкс 11,1% (n=1), т.е. в случая няма предилекция. При един пациент (11,1%) от ПЕТ/КТ не се установи метаболитно активно огнище, но след повторно търсене и хистологична верификация се диагностицира първичен тумор в орофаринкс.

При третата група пациенти на възраст от 64 до 76 години се установиха първични тумори с еднаква честота в следните локализации: кожа на ухото, корен на езика, меко небце и тонзила, с еднакво процентно представяне 20,0% (n=1), т.е. в случая няма предилекция. При статистическата обработка на резултати от данните на двата пола и локализацията на действително установените първични тумори от ПЕТ/КТ, резултатите от χ^2 анализа не показва статистически значими резултати, за мъже: $\chi^2=7,87$, $p=0,344$; $\rho=-0,40$, $p=0,82$ и за жени: $\chi^2=4,0$, $p=0,135$ $\rho=-0,94$, $p=0,057$.

Таблица №5. Разпределение на пациентите с НПО според детайлната локализация на суспектните за първични тумори огнища от ПЕТ/КТ, действително диагностицираните тумори и възрастта на пациентите.

Години		Локализацията на суспектните за първични тумори огнища от ПЕТ/КТ (N=18)								
		кожа на ухото	корен на езика	ларинкс	Назофаринкс	не е установен първичен тумор	меко небце	странична стена на орофар	тонзила	хипофаринкс
43-53	Неустановен тумор	брой				1				
		%				25.0%				
43-53	установен тумор	брой			3					
		%			75.0%					
54-63	Неустановен тумор	брой		1		3				
		%		11.1%		33.3%				
54-63	установен тумор	брой			1	1		1	1	1
		%			11.1%	11.1%		11.1%	11.1%	11.1%
64-76	Неустановен тумор	брой				1				
		%				20.0%				
64-76	Установен тумор	брой	1	1			1		1	
		%	20.0%	20.0%			20.0%		20.0%	

Обсъждане: Според Parkin DM et al (2005) (84) пациентите с НПО и метастатични шийни лимфни възли преференциално засягат мъжкия пол и възрастовата група над 60 години. При изследваните пациенти мъжкият пол е с по-голямо честотно представяне спрямо женския пол, сходно наблюдение се установи и при пациентите над 53 години.

Извод: Установихме статистически значима разлика при по-младите пациенти с НПО до 53 години при установените първични тумори с 18F-FDG ПЕТ/КТ и локализацията им в назофаринкс.

6. Потърсихме връзка между действително диагностицираните първични тумори от 18F-FDG ПЕТ/КТ, клиничния стадий на установения първичен тумор и локализацията на суспектните огнища

Резултатите от корелационния анализ на Spearman показаха наличие на силна връзка ($\rho=0,707$, $p=0,001$) между отделните локализации на действително диагностицираните от ПЕТ/КТ първичните тумори, т.е. най-голяма честота при откритите първични тумори в стадий: T1 има в орофаринкс 33,3% (n=3) и назофаринкс при 22,2% (n=2), в T2 в орофаринкс 66,6% (n=2) и в назофаринкс при 33,3% (n=1). При 5 пациента (83.3%) туморът остава неустановен в стадий T0, а при 1 пациент (16.7%) с T0 стадий ПЕТ/КТ резултата е фалшиво позитивен, т.е. е било

установено метаболитно активно огнище от ПЕТ/КТ суспектно за първичен тумор, но след хистологична верификация тъкъв не е доказан (Таблица №6).

Таблица №6. Разпределение на пациентите с НПО действително диагностицирани и недиагностицирани първични тумори от 18F-FDG ПЕТ/КТ, клиничният стадий на установения първичен тумор и локализацията на първичните тумори от ПЕТ/КТ.

(rho= 0,707, p=0,001)			Локализацията на суспектните за първични тумори огнища от ПЕТ/КТ N=18)				
			Кожа на ухото	Ларинкс	Назофаринкс	Орофаринкс	Хипофаринкс
T1	неустановен тумор	Брой (%)				1 11.1%	
	установен тумор	Брой (%)	1 11.1%	1 11.1%	2 22.2%	3 33.3%	1 11.1%
T2	установен тумор	Брой (%)			1 33.3%	2 66.7%	
T0	неустановен тумор	Брой (%)					5 83.3%
	установен тумор	Брой (%)					1 16.7%

Извод: Установи се силна връзка между отделните локализации на действително диагностицираните от ПЕТ/КТ първичните тумори и клиничния стадий на първичния тумор. Най-голяма честота за откриване на първичен тумор в стадий **T1** и **T2** има в орофаринкс и назофаринкс $p=0,001$.

7. Потърсихме връзка между клиничният стадий на доказаните метастатични лимфните възли в шия и действително диагностицирани първични тумори от ПЕТ/КТ

Не се установи статистически значима зависимост при обработка на данните с корелационния анализ на Spiermen ($\rho=0,081$, $p=0,47$). Резултатите показват (таблица №7), че при пациентите с метастатични лимфни възли в стадий N1: при 16.7 % ($n=3$) не е установен първичен тумор, а при 16.7% ($n=3$) е установен. При пациентите в N2 стадий: при 5,6% ($n=1$) не е установен първичен тумор, а при 22,2% ($n=4$) е установен. При пациентите с N3 стадий: при 11,1% ($n=2$) не е установен първичен тумор а при 27,8% ($n=5$) е установен първичен тумор. χ^2 -анализа показва, че няма стадий на метастатичните шийни лимфни възли при пациентите с НПО, при който в по-голям процент от случаите с ПЕТ/КТ може да бъде открит първичният тумор ($\chi^2=1,22$, $p=0,54$).

Таблица №7. Разпределение на пациентите с НПО и шийна лимфаденопатия според клиничния стадий на лимфните възли и действително диагностицираните от ПЕТ/КТ пациенти с първичен тумор.

$(X^2=1,22, p=0,54)$. rho= 0,081, p=0,47			N стадий (N=18)		
			N1	N2	N3
ПЕТ/КТ резултат	Неустановен тумор	Брой (%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)	2 (11.1%)
	Установен тумор	брой	3 (16.7%)	4 (22.2%)	5 (27.8%)

8. Потърсихме връзка между клиничния стадий на метастатичните шийни лимфни възли при пациентите с НПО, действително диагностицираните първични тумори от ПЕТ/КТ и пола на пациентите.

Статистически значими резултати и при двата пола не бяха установени (rho=0,18, p=0,46). Разпределение на пациентите по пол, установени и неустановени тумори и клиничния стадий на лимфните възли е представено в проценти в таблица №8. При пациентите от мъжки пол общо 14, не се установява първичният тумор при 14,3 % (n=2) от пациентите с N2 стадий на лимфните възли и при 14,3 % (n=2) с N3 стадий. При мъжете ПЕТ/КТ действително установява първичния тумор най-често при N3 стадий 35,7% (n=5), по-рядко при N2 стадий 21,4% (n=3) и най-рядко при N1 стадий при 14,3% (n=2) от пациентите. При жените преминали на ПЕТ/КТ по индикация НПО с метастатични шийни лимфни възли общо 4, при половината е установен първичният тумор с еднакво процентно съотношение по 25,0% (n=1). При другата половина от пациентите от женски пол не е диагностициран първичният тумор, също с еднакво процентно съотношение по 25,0% (n=1). Бройката е малка за подразделяне на N стадий. Резултатите от X^2 анализа показва, че няма стадий на метастатичните шийни лимфни възли при пациентите с НПО, при който в по-голям процент от случаите с ПЕТ/КТ може да бъде открит първичният тумор, при един от двата пола. ($X^2=1,22, p=0,54$).

Таблица №8. Разпределение на пациентите с НПО по пол, действително диагностицирани тумори и клиничен стадий на метастатичните шийни лимфните възли.

Пол ($X^2=1,22, p=0,54$)			N стадий (N=18)		
			N1	N2	N3
Мъж	Неустановен тумор	брой	2		2
		%	14.3%		14.3%
	установен	брой	2	3	5
		%	14.3%	21.4%	35.7%
Жена	Неустановен тумор	брой	1	1	
		%	25.0%	25.0%	
	установен	брой	1	1	
		%	25.0%	25.0%	

Извод: При обработка на данните с корелационния анализ на Spiermen статистически значими резултати и при двата пола не бяха установени (p=0,46). Няма стадий на метастатичните шийни лимфни възли при пациентите с НПО, при който в по-голям процент от случаите с 18F-FDG ПЕТ/КТ може да бъде открит първичният тумор, при един от двата пола.

Резултати II група пациенти

Задача2: Да се проучи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ при стадиране на ТГШ

Изследвани бяха 120 пациента по индикация стадиране, от които 99 бяха мъже (82,5%) и 21 жени (17,5%). Пациентите бяха на възраст между 32 и 91 години. С хистологично верифициран плоскоклетъчен първичен тумор бяха 116 пациента, а с неплоскоклетъчен 4. При всички пациенти бе проведен ПЕТ/КТ и физикален преглед при специалист оториноларинголог, лицево челюстен хирург или орален хирург, с оценка на локалния статус и ендоскопия с биопсия от първичен тумор в глава и шия. При 55 пациента бе проведен диагностичен КТ на глава и шия, а при 28 пациента бе проведен и КТ на торакс.

Пациентите бяха разгледани в три подгрупи, според стадирането на туморния процес:

Първа подгрупа- Т стадиране- визуализиране и определяне на разпространението на първичния тумор в съседните структури (Т-стадиране) виж задача 2.1.

Втора подгрупа- N стадиране- детекция на ангажирани регионални лимфни възли (N-стадиране) виж задача 2.2

Трета подгрупа- M стадиране- детекция на далечни метастази- виж задача 6.2. (Роля на ПЕТ/КТ като метод за детекция на втори първичен тумор и далечни метастази)

Включващи критерии при пациентите за първично и нодално стадиране (зад. 2.1. и 2.2.):

- новодиагностицирани и нелекувани пациенти със ТГШ
- хистологично верифициран плоскоклетъчен карцином

Верификация

Всички ПЕТ/КТ резултати бяха хистологично верифицирани с биопсия.

Действително позитивен резултат- хистологично бе верифициран тумор с посочената локализация,

Действително негативен резултат- хистологично не бе верифициран тумор

Фалшиво негативен резултат- хистологична бе верифициран тумор в посочената локализация

Фалшиво позитивен резултат- хистологично не бе усатановен тумор

Разгледахме данните на общо 120 пациента с ПЕТ/КТ по индикация стадиране. Анализирахме ПЕТ/КТ резултатите на 116 от тях, които отговаряха на критериите за включване при първично стадиране и 39 за нодално стадиране (схема №3).

Схема №3. Подбор на пациенти включени във втора група- Стадиране с ПЕТ/КТ



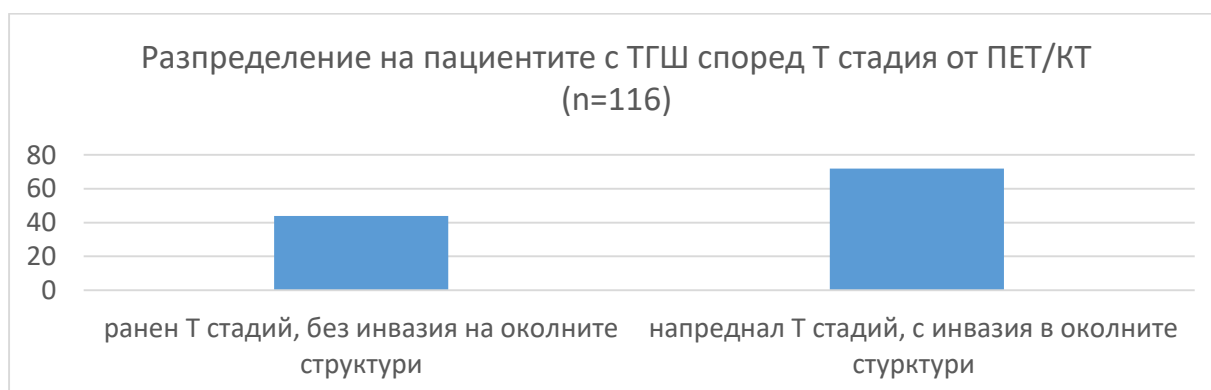
2.1. Подгрупа пациенти с ПЕТ/КТ при първично стадиране:

В тази група за анализ бяха включени 116 пациента с плоскоклетъчен карцином, новодиагностицирани и нелекувани. Всички пациенти бяха с хистологично верифициран първичен тумор преди провеждане на ПЕТ/КТ.

При всички 116 пациенти беше проведен преглед при специалист според локализацията на първичния тумор в глава и шия, при който хистологично бе верифициран и доказан първичния ТГШ, след което всички 116 пациента бяха насочвани за стадиране с ПЕТ/КТ, а 55 пациента проведеха и диагностичен КТ на глава и шия.

В две групи представихме разпределението на пациентите според стадия на първичния тумор от ПЕТ/КТ при всички 116 анализирани пациенти (таблица №5): с ранен Т стадий без инвазия на околните стурктури при 42,3% (n=49) и локално авансирал Т стадий при 57,6% (n=67). ПЕТ/КТ визуализира първичния тумор при 111 пациента, а при 5 пациента не го визуализира. Стойността на SUVmax на метаболитно активните тумори визуализирани при стадиране с ПЕТ/КТ бе от 2,5 до 18,8. При всички 116 пациенти бяха проведени ПЕТ/КТ и физикален преглед при стадиране, а при 55 пациента бе проведен и диагностичен КТ на глава и шия.

Графика 5. Разпределение на пациентите според Т стадия при стадиране с ПЕТ/КТ.



2.1.1. Да се определи ролята на FDG-ПЕТ/КТ за визуализиране на предварително хистологично верифициран първичен ТГШ, при пациенти насочени за стадиране и да се сравни диагностичната стойност на ПЕТ/КТ и КТ

А. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ за визуализиране на първичен тумор при стадиране

Анализирахме 116 пациента с ТГШ стадирани с ПЕТ/КТ, резултатът бе действително позитивен за първичен тумор при 111 пациента, а фалшиво негативен при 5. Всички пациенти при стадиране бяха с предварително хистологично верифициран първичен тумор. Изчислихме стойности на чувствителност, PPV и точност на ПЕТ/КТ за визуализиране на първичен тумор при стадиране: 95,7%, 100% и 95,7%. Стойности на специфичност и NPV не бяха изчислени поради липсата на действително негативни ПЕТ/КТ резултати т.к. всички пациенти имаха предварително хистологично потвърден първичен тумор.

Изчислихме стойности на чувствителност, PPV и точност на ПЕТ/КТ за **детекция** на първичен тумор при стадиране : 95,7%, 100% и 95,7%. Стойности на специфичност и NPV не бяха изчислени поради липсата на действително негативни ПЕТ/КТ резултати тъй като всички пациенти имаха предварително хистологично потвърден резултат за първичен тумор. Нашите резултати допълват данните от литературата, в проучването на Ceylan Y. et all. (2018) (10), с високи стойности на чувствителност и PPV, съответно 91,3% и 91,3%.

Б. Роля на диагностичния КТ с контраст за визуализиране на първичен тумор при стадиране

От анализиранияте 116 пациента, 55 от тях проведеха и диагностичен КТ на глава и шия. КТ резултатът бе позитивен при 53 пациента, а при 2 негативен. КТ не визуализира ранен T1 карцином на пода на устната кухина при 51 годишна жена и ранен T1 карцином в назофаринкс при 53 годишен мъж. Нямаше действително негативни и фалшиво позитивни КТ резултати при стадиране на ТГШ. Изчислихме чувствителност, PPV, и точност на КТ за визуализиране на първичния тумор при стадираните пациенти с ТГШ както следва: 96,4%, 100% и 96,4%. Липсваха действително негативни резултати, поради което отново специфичност и NPV не бяха определени.

Обсъждане: При анализиранияте от нас пациенти с хистологично верифициран ТГШ установихме високи стойности за чувствителност, PPV и точност при ПЕТ/КТ и КТ, за детекция на първичен тумор при стадиране, стойности за чувствителност, точност и PPV, съответно ПЕТ/КТ 95,7%, 95,7%, 100% и за диагностичния КТ 96,4%, 96,4%, 100%.

ПЕТ/КТ не визуализира 4,3% (n=5/116) от първичните тумори в глава и шия, поради малките им размери и ниската фиксация на радиофармацевтика в тях. При тези пациенти ПЕТ/КТ резултатът бе фалшиво негативен. Локализация на тези тумори в глава и шия бе следната: в ларинкс (n=4) и в устна кухина (n=1). Стадия на първичния тумор при клиничен преглед включващ ендоскопия и оглед на локален статус, бе T1 при 3 пациента (с първичен тумор в ларинкс (n=2) и устна кухина (n=1)) и T2 при 2 пациента с карцином в ларинкс.

В проучванията на Hannah A. et al (2002) (33) и Ng SH et al. (2009) (79), установяват, че ПЕТ/КТ може да не визуализира тумори в ранен стадий поради: малкият туморен обем, повърхностни тумори с дълбочина под 4 мм и тумори с ранен стадий. T стадия на първичния тумор се

определя от размера и от инвазията му в околните структури, при повечето от ТГШ, за разлика от туморите на ларинкс, където по ендоскопски критерии се определя Т стадия, а не по размери. Конвенционалните образни методи КТ с контраст и МРТ визуализират по-добре анатомията на структурите поради по-добрата си резолюция и тъканен контраст, а ПЕТ/КТ характеризира тумора, метастатичните лимфни възли чрез степента на натрупване на 18F-FDG в тях.

Извод: В нашето научно проучване установихме подобни стойности за чувствителност, PPV и точност на ПЕТ/КТ и КТ за визуализиране на първичния тумор при стадиране на ТГШ.

Извод: 18F-FDG ПЕТ/КТ може да не визуализира първичните ТГШ в ранен стадий при стадиране, поради малките им размери и ниската фиксация на радиофармацевтика в тях.

При стадиране ПЕТ/КТ има роля за определяне стадия на първичния тумор при тези от тях, които са локално авансирани и физикалният метод не може да определи точно степенна на инвазия в съседните структури. ПЕТ/КТ визуализира инвазията на метаболитно активния тумор в тъканите посъседство.

2.1.2. Роля на ПЕТ/КТ за повишаване на стадия на първичния тумор в Т4 стадий след физикален преглед и изчисляване на процент на повишаване

При анализирани 116 пациента ПЕТ/КТ определи инвазия на първичния тумор при авансирал Т стадий при 42,3% (n=49) и не визуализира инвазия в околните структури при ранен Т стадий при 57,6% (n=67).

При нашите пациенти FDG-ПЕТ/КТ промени стадия на първичния тумор от Т1-3 установен при физикален преглед, като го повиши в Т4 при (9/116) пациента 7,8% поради инвазия на първичния тумор в околните структури (Таблица №9).

Таблица № 9. Пациенти, при които ПЕТ/КТ промени Т стадия в Т4.

№ на пациента	Локализация на първ тумор	Т стадий от локален статус	Т стадий от КТ	Т стадий от ПЕТ/КТ	ПЕТ/КТ стадиране	възраст
1	ларинкс	1	няма КТ	4	T4N1M0	76
2	ларинкс	3	няма КТ	4	T4N3M0	67
3	орофаринкс	3	нямаКТ	4	T4N3M0	67
4	назофаринкс	1	4	4	T4N3M0	37
5	ларинкс	3	4	4	T4N0M0	68
6	ларинкс	3	няма КТ	4	T4N0M0	74
7	ларинкс	3	няма КТ	4	T4N0M0	79
8	хипофаринкс	3	3	4	T4N3M0	50
9	устна кухина	2	Няма КТ	4	T4N1M0	67

ПЕТ/КТ повиши стадия в Т4 при пациенти с първичен тумор в следните локализации: ларинкс (n=5), орофаринкс (n=1), хипофаринкс (n=1), назофаринкс (n=1) и устна кухина (n=1). Това доведе при всички тях до промяна в обема включен в облъчване при планиране на ЛЛ и повлия

на преценката за оперативно лечение. Малигненото ангажиране на околните тъкани бе хистологично потвърдено.

От всички 9 пациента с повишен в T4 стадий след физикален преглед, само при 3 пациента бе проведен диагностичен КТ. При двама от пациентите (с карцином на ларинкс и назофаринкс) КТ потвърди стадий T4, а при третият пациент КТ определи T стадия като T3. При всички пациенти с T4, след ПЕТ/КТ бе хистологично потвърден стадия на първичния тумор и инвазията в съседните структури.

Обсъждане: Нашите резултати допълват резултатите от проучванията на Ha PK et al. (2006) (30) и на Scott AM. et al. (2008) (103), в които ПЕТ/КТ променя стадия на първичния тумор при 2 от 36 пациента (5%) и съответно при 6 от 71 пациента (8.5%) с последваща промяна в терапевтичния подход. **ПЕТ/КТ има преимущество пред физикалния метод, когато първичния тумор е локално авансирал.**

Извод: Резултатите от нашето научно проучване показват че ПЕТ/КТ може да промени стадия след физикален преглед на първичния тумор при стадиране на ТГЩ, като го повиши в T4, което би променило терапевтичния подход и трябва да се прилага при стадиране на **локално авансирани** първични тумори.

2.2. Подгрупа пациенти с ПЕТ/КТ за нодално стадиране

За анализ бяха включени всички пациенти, които имаха хистологична верификация на нодалния статус (n=39). ПЕТ/КТ резултата бе действително позитивен и визуализира метаболитно активни шийни лимфни възли суспектни за метастатични при 33 пациента, при 1 пациент резултата бе фалшиво позитивен, при 5 действително негативни и нямаше фалшиво негативни резултати. Стойността на SUVmax на метаболитно активните лимфни възли визуализирани при стадиране с ПЕТ/КТ бе от 2,5 до 15,9. При всички анализирани 39 пациента с хистологична верификация на нодалния статус бе осъществено сравняване с физикален преглед, а при 23 пациенти бе проведен и диагностичен КТ на глава и шия.

При всички 39 пациенти с ПЕТ/КТ последва хистологична верификация на нодалния статус и бе проведен физикален преглед, а при 23 пациента бе проведен и диагностичен КТ на глава и шия 23. Нодалния стадий от ПЕТ/КТ при стадиране при анализираниите 39 пациента бе: N1 при 30.8% (n=12), N2 при 43.7% (n=17), N3 при 12.8% (n=5) и N0 при 12.8% (n=5) пациента (Графика №6).

Графика №6. Разпределение на пациентите според N стадия при стадиране с ПЕТ/КТ.



2.2.1. Да се сравни диагностичната стойност на ПЕТ/КТ с физикалния метод и КТ, за детекция на лимфни възли при стадиране на ТГШ.

А. ПЕТ/КТ при нодално стадиране

От анализиранияте 39 пациента, при които след ПЕТ/КТ хистологично бе верифициран нодалния статус, ПЕТ/КТ резултатът бе действително позитивен при 33 пациента, действително негативен при 5 (при които неустанови метаболитно активни лимфни възли), фалшиво позитивен при 1, нямаше фалшиво негативни резултати. Изчислихме чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност на ПЕТ/КТ за детекция на лимфни възли при стадиране на ТГШ: 100%, 83,3%, 97,1%, 100% и 97,4%.

Б. Физикален метод

От анализиранияте 39 пациента, преди стадиране с ПЕТ/КТ при всеки бе проведен физикален преглед при специалист УНГ или ЛЧХ с оценка на локален статус и ендоскопско изследване според локализацията на ТГШ. Резултатът от физикалния метод при нодално стадиране бе действително позитивен при 31 пациента, действително негативен при 5, фалшиво позитивен при 1 и фалшиво негативен при 2 пациента.

Изчислихме чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност на физикалния метод за детекция на лимфни възли при стадиране на ТГШ, съответно 93,9%, 83,3%, 96,9%, 71,4% и 92,3%.

В. Диагностичен КТ

От анализиранияте 39 пациента в горните две групи, само при 23 пациента бе проведен диагностичен КТ на глава и шия при стадиране, които бяха включени в анализа. Резултата от КТ бе действително позитивен при 19 пациента, действително негативен при 1, фалшиво позитивен при 1 и действително негативен при 2 пациента.

Изчислихме чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност на КТ за детекция на лимфни възли при стадиране на ТГШ, съответно 95%, 66,7%, 95%, 66,7% и 91,3%.

Нашите резултати показаха, че при детекция на лимфни възли при стадиране на ТГШ ПЕТ/КТ има по-високи стойности на чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност от конвенционалните методи, физикален метод и КТ, съответно 100%, 83,3%, 97,1%, 100%, 97,4% за ПЕТ/КТ, 93,9%, 83,3%, 96,9%, 71,4%, 92,3% за физ. метод и 95%, 66,7%, 95%, 66,7% и 91,3% за КТ (Таблица №10).

Таблица №10. Сравнение на ПЕТ/КТ и конвенционалните методи (физикален метод и КТ) за детекция на лимфни възли при стадиране на ТГШ.

Н роля при стадиране	чувствителност	специфичност	PPV	NPV	точност
18F-FDG ПЕТ/КТ	100%	83,3%	97,1%	100%	97,4%
физикален метод	93,9%	83,3%	96,9%	71,4%	92,3%
КТ	95%	66,7%	95%	66,7%	91,3%

Обсъждане: Нашите резултати допълват резултатите от мета-атализ на Kyzas PA et al. (2008) (56), при който са установени по-високи стойности на ПЕТ/КТ за чувствителност, специфичност (80%/ 86%) сравнен с други конвенционални методи за диагностика (75%/ 79%). Поради възможността обаче за фалшиво позитивни резултати от FDG-ПЕТ/КТ, се препоръчва доуточняване и хистологична верификация за раграничаване на метастатични от реактивни лимфни възли.

Извод: 18F-FDG ПЕТ/КТ при сравнение с конвенционалните методи е по-добрият метод за детекция на лимфни възли при стадиране на ТГШ, при сравнение с физикалния метод и КТ, поради по-високата си диагностична чувствителност, NPV и точност съответно 100%, 100% 97,4% за ПЕТ/КТ, 93,6%, 71,4% и 92,3% за физикалния метод и 95%, 66,7% и 91,3% за КТ.

2.2.2. Роля на ПЕТ/КТ за определяне на N стадия при пациенти с клинично негативни лимфни възли

От анализиранияте 39 пациента при 3 (7.7%) пациента ПЕТ/КТ установи позитивни лимфни възли в N1 стадий, които бяха клинично негативни поради малките си размери (10мм) с физикален локален статус N0. След морфологична верификация при 2 от пациентите бяха доказани метастатични шийни лимфни възли, а при един реактивни. При тези трима пациенти само при 1 бе проведено допълнително и КТ изследване, резултата от който не позитивира метастатични лимфни възли (N0) (Таблица №11)

Таблица №11. Пациенти с ТГШ, при които ПЕТ/КТ промени нодалния стадий от N0 в N1.

№	локализация на първ. тумор	N роля ПЕТ/КТ	N роля лок статус	N роля КТ	размер (mm)	SUV max	ПЕТ/КТ стадиране	хист. резул
1	хипофаринкс	N1	N0	N0	0,9	5.1	T1N1M0	мета
2	ларинкс	N1	N0	няма	0,9	3.4	T1N1M0	възпаление
3	устна кухина	N1	N0	няма	0,9	4.0	T4N1M0	мета

Обсъждане: Предиизвикателство е доказването на метастази с конвенционалните методи в клинично негативни лимфни възли. Важността за прецизно определяне на нодалния стадий при всеки един пациент, води до индивидуализиране на терапевтичния подход при всеки пациент

и до по-адекватно определяне на лечението, което би му дало шанс за по-добра прогноза след лечение.

Нашите данни при тези трима пациента показват, че FDG ПЕТ/КТ трябва да се провежда при стадиране на пациенти със ТГШ, т.к. може да установи метастази в клинично и образно негативни лимфни възли (от физикалния метод и КТ), което е от **важно значение при всеки един пациентите** при планиране на ЛЛ и за включване на позитивните от ПЕТ/КТ лимфни възли в зоните на свръхдозирание при облъчване.

ПЕТ има висока чувствителност за визуализиране на метаболитно активни лимфни възли суспектни за метастатични, което се дължи на факта че метода визуализира хиперметаболизъм в нормални по размери лимфни възли. ПЕТ не е 100% специфичен метод, т.к. инфламаторни лимфни възли могат да се изобразят също като хиперметаболитни и да са причина за фалшиво позитивен резултат.

Kubota R et al. (1992) (54) ПЕТ/КТ може да установи метастази в лимфни възли, независимо от малките им размери. Клинично негативни са лимфни възли, които не се визуализират от конвенционалните образни методи и не са палпируеми от физикалния преглед (сN0). Резултатите от нашето проучване са подобни на тези на Mak D. et al (2011) (66) установява че ПЕТ/КТ има по-висока точност при сравнение с другите образни методи за детекция на метастатични лимфни възли, чувствителност и специфичност между 70-90%.

Извод: FDG-ПЕТ/КТ може да установи метастатични лимфни възли при стадиране на пациенти с ТГШ дори при клинично негативни шийни лимфни възли от физикалния преглед и КТ, което ще повлияе определяне на зоните за свръхдоциране при планиране на ЛЛ, което ще промени терапевтичния подход.

Въз основа на направените изводи от нашето научно проучване може да дадем следните препоръки:

Препоръка: ПЕТ/КТ трябва да се провежда при стадиране на пациенти с ТГШ, т.к. може да установи метастази в клинично и образно негативни лимфни възли (от физикалния метод и КТ) и при планиране на ЛЛ те ще бъде включени в зони на свръхдозирание при облъчване.

Препоръка: При позитивен 18F-FDG ПЕТ/КТ резултат, метаболитно активното огнище трябва бъде доуточняване с хистологична верификация (ДД тумор, възпаление)

Препоръка: 18F-FDG ПЕТ/КТ трябва да се проведе при стадиране на ТГШ при съмнение за **локално авансирал първичен тумор**

Извод: В нашето проучване установихме подобни стойности за чувствителност, PPV и точност на 18F-FDG ПЕТ/КТ и КТ за детекция на първичния ТГШ при стадиране, съответно 95,7%, PPV 100%, 95.7% и 96,4%, 100%, 96,4%.

Извод: 18F-FDG ПЕТ/КТ може да **не визуализира** първичните ТГШ в ранен стадий при стадиране, поради **малките** им размери и ниската фиксация на радиофармацевтика в тях.

Извод: Резултатите от нашето научно проучване показват, че 18F-FDG ПЕТ/КТ може да промени стадия на първичните ТГШ при стадиране като го **повиши в Т4**, което променя **терапевтичния подход**.

Резултати III група пациенти

Задача 3: Да се проучи ролята на ПЕТ/КТ за доказване на локален рецидив при ТГШ и да се сравни диагностичната му стойност за детекция на локален рецидив с физикалния метод и КТ

Изследвани бяха 22 пациента на възраст от 45 до 77 години, 20 мъже (91%) и 2 жени (9%). Всички пациенти бяха с хистологично верифициран първичен плоскоклетъчен карцином. При 14 пациента FDG-ПЕТ/КТ бе проведен при първоначално приемане в клиниката за рестадиране с клинични данни за рецидив (Първи ПЕТ/КТ), а при останалите 8 пациента ПЕТ/КТ бе проведен контролно в хода на диагностичното проследяване след приключило лечение (с/без клинични данни за рецидив) (Първи контролен ПЕТ/КТ). При всички 22 пациента бе проведен FDG-ПЕТ/КТ и физикален преглед с оценка на локален статус и ендоскопия с биопсия. При 10 пациента бе проведен диагностичен КТ на глеба и шия.

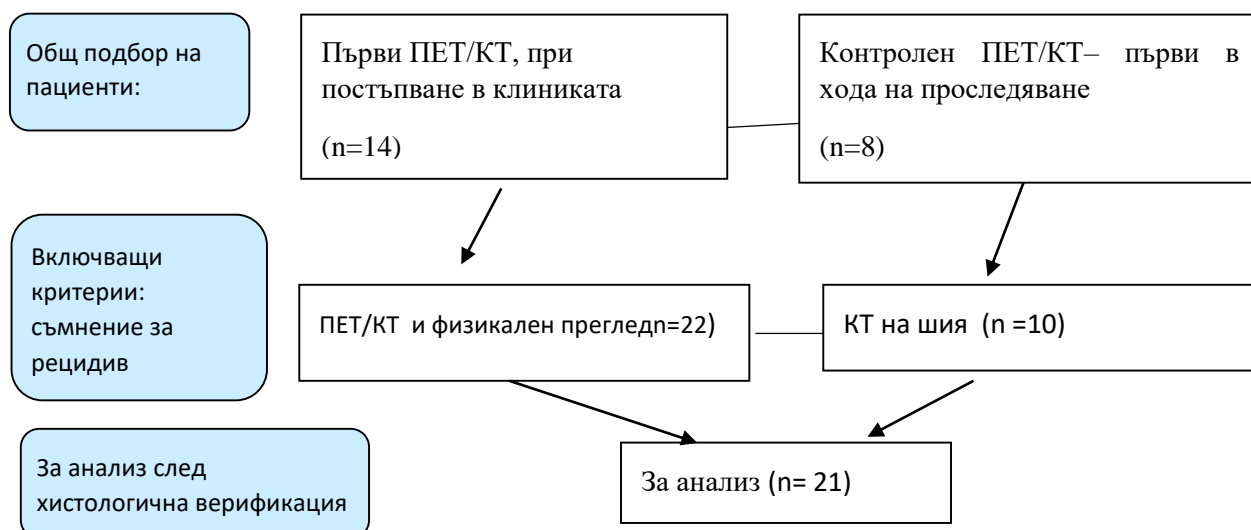
Включващи критерии

Всички пациенти бяха със suspectен рецидив след период на ремисия: след проведен ПЕТ/КТ и/или от проведен физикален преглед при специалист отоларинголог или лицево-челюстен хирург/специалист по орална хирургия и/или от КТ

Верификация на рецидив- биопсия с хистологичен резултат, а 1 пациент отпадна поради отказ от биопсично изследване.

Разгледани бяха ПЕТ/КТ изследвания при 22 пациента, при които за анализ бяха включени 21 от тях (Схема №4).

Схема №4. Подбор на пациенти включени в Трета група- ПЕТ/КТ при рецидив



ПЕТ/КТ резултата бе суспектен за рецидив при 17 пациента. ПЕТ/КТ резултата бе действително позитивен за рецидив при 16 пациента, фалшиво позитивен при 1, а при 4 бе действително негативен. От пациентите със суспектен локален рецидив от ПЕТ/КТ 88,2% (n=15) бяха мъже и 11,7% (n=2) жени, а ПЕТ/КТ действително установи рецидив при 87,5% (n=14) мъже и 12,5% (n=2) жени.

Хибридният образен метод установи коректно 16 локални рецидива. При 2 пациента освен локален бе установен и нодален рецидив (в лимфни възли), а при 1 пациент освен локален бе установен и системен рецидив (далечна метастаза).

От анализиранияте 21 пациента със суспекция за локален рецидив първичните ТГШ бяха в различни локализации: в ларинкс (n=10), назофаринкс (n=2), орофаринкс (n=3) и устна кухина (n=6).

При пациентите с действително установен от ПЕТ/КТ рецидив, туморът бе в следните локализации: ларинкс (n=5), назофаринкс (n=2), орофаринкс ((n=3) меко небце 1 и 2 тонзила) и в устна кухина и устна (n=6) (2 гингива, 4 език, 1 твърдо небце и 1 устна), графика №7.

Графика №7. Разпределение на пациентите с ТГШ според локализация на установения с 18-FDG ПЕТ/КТ локален рецидив.



3.1. При каква локализация на първичния ТГШ е уместно да се проведе задължително ПЕТ/КТ за търсене на локален рецидив, независимо от резултата от проведения физикален преглед при специалист според локализацията на ТГШ ?

От анализиранияте 21 пациента със суспекция за локален рецидив бяха в различни локализации: в ларинкс (n=10), назофаринкс (n=2), орофаринкс (n=3) и устна кухина (n=6). ПЕТ/КТ коректно установи локален рецидив при 16 пациента, с първичен тумор в четири различни локализации: в ларинкс (n=5), назофаринкс (n=2), орофаринкс (n=3) и в устна кухина (n=6).

При 3 пациента ПЕТ/КТ установи локален рецидив, който бе хистологично доказан, при клинично негативни пациенти, с негативен резултат от физикалния преглед. При двама от пациентите бе проведен и диагностичен КТ на глава и шия, който също не установи локален рецидив. И трите локални рецидива бяха локализирани в ларинкс и ендоскопското изследване не установи данни за суспектни за локален рецидив (таблица №12).

Таблица №12. Пациенти с клинично негативен локален рецидив и без данни от физикалния преглед за рецидив, но с установен рецидив от 18F-FDG ПЕТ/КТ

№	Локализация на тумора	ПЕТ/КТ резултат	Физикален преглед	КТ резултат	Хистологичен резултат
1	ларинкс	позитивен	негативен	негативен	рецидив
2	ларинкс	позитивен	негативен	негативен	рецидив
3	ларинкс	позитивен	негативен	Няма КТ	рецидив

Останалите 13 пациента с ТГШ в различни локализации, при които ПЕТ/КТ установи локален рецидив бяха с клинична симптоматика и с данни от физикалния метод за локален рецидив. При 9 от тези пациенти (9/13) бе проведен и диагностичен КТ, със суспекция за рецидив при 6 пациента и без данни за рецидив при 3 пациента. При останалите 9 пациента не бе проведен КТ.

Обсъждане: При анализираните 21 пациенти с хетерогенна локализация на първичния ТГШ, само при пациенти с карцином в ларинкс ПЕТ/КТ установи клинично негативен и ендоскопски негативен рецидив. Нашите резултати показват, че ПЕТ/КТ може да установи ранен локален рецидив при пациенти без клинична изява и при негативен резултат от физикалния преглед и от КТ при карцином в ларинкс. Причината, за което е субмукозната му локализация и променената анатомия след проведено елъчение затрудняващи оценката на тъканите в ларинкс при физикален преглед. ПЕТ/КТ оценява функционалните промени, а не структурните промени, както физикалния метод и КТ, и поради това го превъзхожда при оценка на локален рецидив при ТГШ.

Извод: Нашите резултати показват, че при плоскоклетъчните карциноми на глава и шия, FDG-ПЕТ/КТ може да установява локален рецидив при клинично негативни пациенти с негативен резултат от физикален (ендокопски) преглед при пациенти с карцином в ларинкс.

3.2. Да се изчислят стойности на чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV на ПЕТ/КТ при установяване на локален рецидив при ТГШ

При анализираните 21 пациента по индикация рестадиране при съмнение за локален рецидив при 17 пациента ПЕТ/КТ суспектира локален рецидив (позитивен резултат). След хистологична верификация при 16 пациента бе доказан локален рецидив (действително

позитивен), а при 1 пациент не се установи тумор (фалшиво позитивен). При 4 пациента ПЕТ/КТ не суспектира локален рецидив и при хистологична верификация не бе открит, действително негативен. Нямаше ПЕТ/КТ фалшиво негативен ПЕТ/КТ резултати.

При анализираниите 21 пациента установихме стойности на чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV на ПЕТ/КТ за детекция на локален рецидив съответно: 100%, 80%, 95,23%, 94,11% и 100%.

Обсъждане: Нашите резултати са подобни на данните от ретроспективния 10 годишен анализ на Allen S Ho и екипът му (2013) (5), които установяват сходни на нашите стойности за чувствителност 100%, специфичност (96-98.6%), точност (96-98%), PPV (71-75%) и NPV 100% при изследвани от тях 1114 пациента. Allen S Ho и сътрудниците му провеждат FDG-ПЕТ/КТ на 12 и 24 месец след пълен метаболитен отговор в края на лечение, поради което стойностите на всеки показател варират. При нас времето за провеждане на ПЕТ/КТ след приключило лечение и рестадиране за търсене на рецидив не е фиксирано, но намерените стойности са сходни.

В друго проучване на Ryan W. и сътрудници 2005 (99) при 109 пациента с плоскоклетъчен карцином на глава и шия, установяват че ПЕТ/КТ има следните стойности за детекция на локо-регионален рецидив: чувствителност 82%, специфичност 92%, позитивна предсказваща стойност 64%, негативна предсказваща стойност 92% и точност 90%. При сравнение с резултатите на Ryan и екипът му ние получихме подобни стойности за точност и NPV, докато стойностите на другите показатели са с по-добри (Табл №13).

Таблица №13. Сравнение на нашите резултати за детекция на локорегионален рецидив с ПЕТ/КТ и данни от литературата.

Резултати	чувствителност	специфичност	точност	PPV	NPV
Наше резултати	100%	80%	95%	94%	100%
Allen S Ho et all (2013) (5)	100%	96-98%	96-98%	71-75%	100%
Ryan W. et all (2005) (99)	82%	92%	90%	64%	92%

Извод: С високи стойности на чувствителност (100%) и NPV (100%), 18F-FDG ПЕТ/КТ е надежден неинвазивен образен метод, който установява **всички локални рецидиви** при пациентите с ТГШ.

3.3. Да изчислим стойности на чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV на физикалния метод за детекция на локален рецидив.

От анализираниите 21 пациента със съмнение за локален рецидив, физикалния метод посочи 18 локални рецидива, от които 13 бяха потвърдени хистологично, а при 5 не бе установен тумор (фалшиво позитивни). При 3 пациента физикален метод не установи рецидив, но след хистологична верификация бе потвърден (фалшиво негативни). Нямаше действително негативни резултати от физикалния преглед.

Установихме стойности на чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV на физикален метод както следва: 81%, 0%, 62%, 72% и 0%. Специфичност и NPV не бяха изчислени поради липса на действително негативни резултати от физикален метод.

Обсъждане: Lowe VJ. и екипа му през 2000 година (64), анализират 44 пациента с ТГШ и получава сходни на нашите резултати. ПЕТ/КТ установява всички пациенти с рецидив (n=16), а физикалният метод не установява рецидив при част от тях (n=4). Нашите резултати показват, че ПЕТ/КТ надежно може да установи всички пациенти с локален рецидив при сравнение с физикалният метод, това се дължи на факта че метода интерпретира образа като суспектен за малигнен или не според глюкозния метаболизъм в тъканите, а не търси структурните промени в зоната на тумора, където след лечение се появява оток или фиброза, променящи архитектурата на тъканите и затрудняващи оценката с физикалният метод.

3.4. Да се изчислят чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предсказваща стойност на КТ при установяване на локален рецидив.

При анализиранияте 21 пациента със съмнение за локален рецидив бе проведен диагностичен КТ на глава и шия при 10 пациента. Резултатът от КТ бе позитивен при 6 пациента, от които при 5 пациента хистологично бе доказан локален рецидив (действително позитивен), а при 1 фалшиво позитивен поради възпаление. При 4 пациента резултата от КТ бе негативен, след хистологична верификация бе доказан рецидив при 3 пациента (фалшиво негативен), а при 1 пациент резултата бе действително негативен.

Установихме стойности на чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV на КТ метода за детекция на локален рецидив както следва: 62,5%, 50%, 60%, 83,33% и 25%.

Обсъждане: В проучването на Qiu S и екипа му 2008 (93) сравняват двата метода, ПЕТ/КТ и КТ за детекция на локален рецидив и установяват следните стойности на чувствителност, специфичност, точност съответно: 92,55%, 42,11%, 84,07% за ПЕТ/КТ и 100%, 52,63%, 92,04% за КТ. Нашите резултати показват значително по-високи стойности за установяване на локален рецидив с ПЕТ/КТ при сравнение с КТ на глава и шия.

В научното проучване на Kostakoglu L. и екипа му 2013 (48) установява рецидив при 19 от анализиранияте 99 пациента. Те сравняват като нас резултатите от трите метода при детекция на локален рецидив и установяват сходни на нашите резултати с водеща роля за ПЕТ/КТ, пред диагностичния КТ и физикалният метод със стойности на чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна стойност съответно: 100%, 87,3%, 56,5%, 100% за ПЕТ/КТ, 61,5%, 94,9%, 66,7%, 93,8% за КТ и за физикалният метод 23,1%, 98,7%, 75% и 88,6%.

При сравнение на диагностичната стойност на трите метода за детекция на локален рецидив (таблица №14) при нашите пациенти FDG-ПЕТ/КТ бе с водеща роля, пред КТ и физикалният метод, като чувствителността и NPV при ПЕТ/КТ бяха 100%, и ние установихме с ПЕТ/КТ всички пациенти с локален рецидив и изключихме категорично всички пациенти без рецидив. ПЕТ/КТ може да идентифицира локален рецидив при ТГШ, който анатомичните образни методи биха пропуснали поради промяна на анатомията след лечение.

Таблица №14. Сравнение на ролята на трите метода ПЕТ/КТ, КТ и физикалния метод, за детекция на локален рецидив при ТГШ- нашите резултати.

Детекция на локален рецидив	ПЕТ/КТ	КТ	Физикален метод
чувствителност	100 %	62.5 %	81 %
специфичност	80 %	50 %	-
точност	95 %	60 %	62 %
PPV	94%	83.33 %	72%
NPV	100 %	25 %	-

Извод: 18F-FDG ПЕТ/КТ има по-високи стойности на чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV от диагностичния КТ и физикалния метод при детекция на локален рецидив при пациентите с ТГШ и само ПЕТ/КТ открива всички рецидиви.

Извод: 18F-FDG ПЕТ/КТ е надежден неинвазивен образен метод за диагностика на локален рецидив, с 100% чувствителност и 100% NPV, открива всички локални рецидиви и изключва надежна наличието на рецидив.

Извод: 18F-FDG ПЕТ/КТ може да идентифицира локален рецидив със или без клинична суспекция.

Извод: 18F-FDG ПЕТ/КТ може да установи локален рецидив на карцином в ларинкс при пациенти без клинична изява и при негативен резултат от физикален (ендокопски) преглед.

Препоръка: 18F-FDG ПЕТ/КТ да се провежда за проследяване на пациенти с карцином в ларинкс, за изключване на локален рецидив независимо от резултатите от физикалния преглед и липсата на клинична симптоматика. При позитивен ПЕТ/КТ резултат да се проведе хистологична верификация или контролен ПЕТ/КТ.

Резултати IV група пациенти

Задача 4: Да се проучи приложението на ПЕТ/КТ за оценка отговора от лечение при ТГШ

Изследвани бяха 74 пациента, при които бе проведен посттерапевтичен ПЕТ/КТ след края на лечение и след предварително проведен стадиращ ПЕТ/КТ. Всички разгледани пациенти бяха на възраст от 32 до 86 години, от които 63 (85%) пациента бяха мъже и 11 (15%) жени. Всички пациенти бяха с хистологично верифициран първичен плоскоклетъчен ТГШ. При всички 74 пациенти проведохме 18F-FDG ПЕТ/КТ изследване и физикален преглед при специалист (според локализацията на заболяването в глава и шия) за стадиране и след края на лечение. При селекция на пациентите за анализ от общо 74 пациента с посттерапевтичен ПЕТ/КТ обработихме данните в три подзадачи, за които разделихме пациентите в три подгрупи според включващи критерии за всяка подзадача (схема 5).

18F-FDG ПЕТ/КТ образите при всички пациенти в тази задача **бяха ретроспективно оценени по два визуални и един полуколичествен метод**, след като образите от посттерапевтичния ПЕТ/КТ вече бяха оценени по PERCIST и пациентите бяха провели последващо лечение и проследяване според резултата от ПЕТ/КТ.

Нашата цел в тази задача бе да оценим метаболитния отговор от лечение **в глава и шия**, като предварително изключихме пациентите с далечни метастази при стадиране. При всички пациенти за анализ, оценихме ПЕТ/КТ образите в областта на шията като интерпретирахме натрупването в зоната на първичния тумор и в областта на шийните лимфни възли по **следните три метода: два качествени метода с визуални скали в 5-степенни (Deauville) скала и опростена в 3-степенни скала**, и с един **Полуколичествен метод** с измерване стойност на SUV_{max}.

Включващи критерии:

Първа подгрупа пациенти (в подзадача 4.1- роля на ПЕТ/КТ за селекцията на пациентите в две категории според метаболитния отговор след лечение локорегионално (в глава и шия) (с пълен и с непълен метаболитен отговор) след оценка на ПЕТ/КТ образите по описаните три метода): новодиагностицирани пациенти със стадиращ и посттерапевтичен ПЕТ/КТ (общо 74), само тези, при които от стадиращия ПЕТ/КТ не са установени далечни метастази (отпадат 2 пациента), първичния тумор при стадиране да е метаболитно активен. При всички пациенти бе проведена следната терапия: дефинитивно ЛЛ с или без ХТ/ таргетна терапия с Цетуксимаб, три курса неoadювантна ХТ съчетана с ЛЛ/ХТ с Цисплатина (отпадат 9 пациента провели оперативна интервенция или само ХТ). **Включени пациенти за анализ- 62.**

Втора подгрупа пациенти (за анализ в подзадача 4.2.- диагностична стойност на ПЕТ/КТ за детекция на локорегионална туморна персистенция след лечение при сравнение с физикалния метод) включване на вече селектираните пациенти в горната подгрупа (общо 62), но плюс допълнителен критерий за включване- пациенти, при които не са установени

далечни метастази от посттерапевтичния ПЕТ/КТ (отпадат 5 пациента с далечни метастази).
Пациенти за анализ- 57.

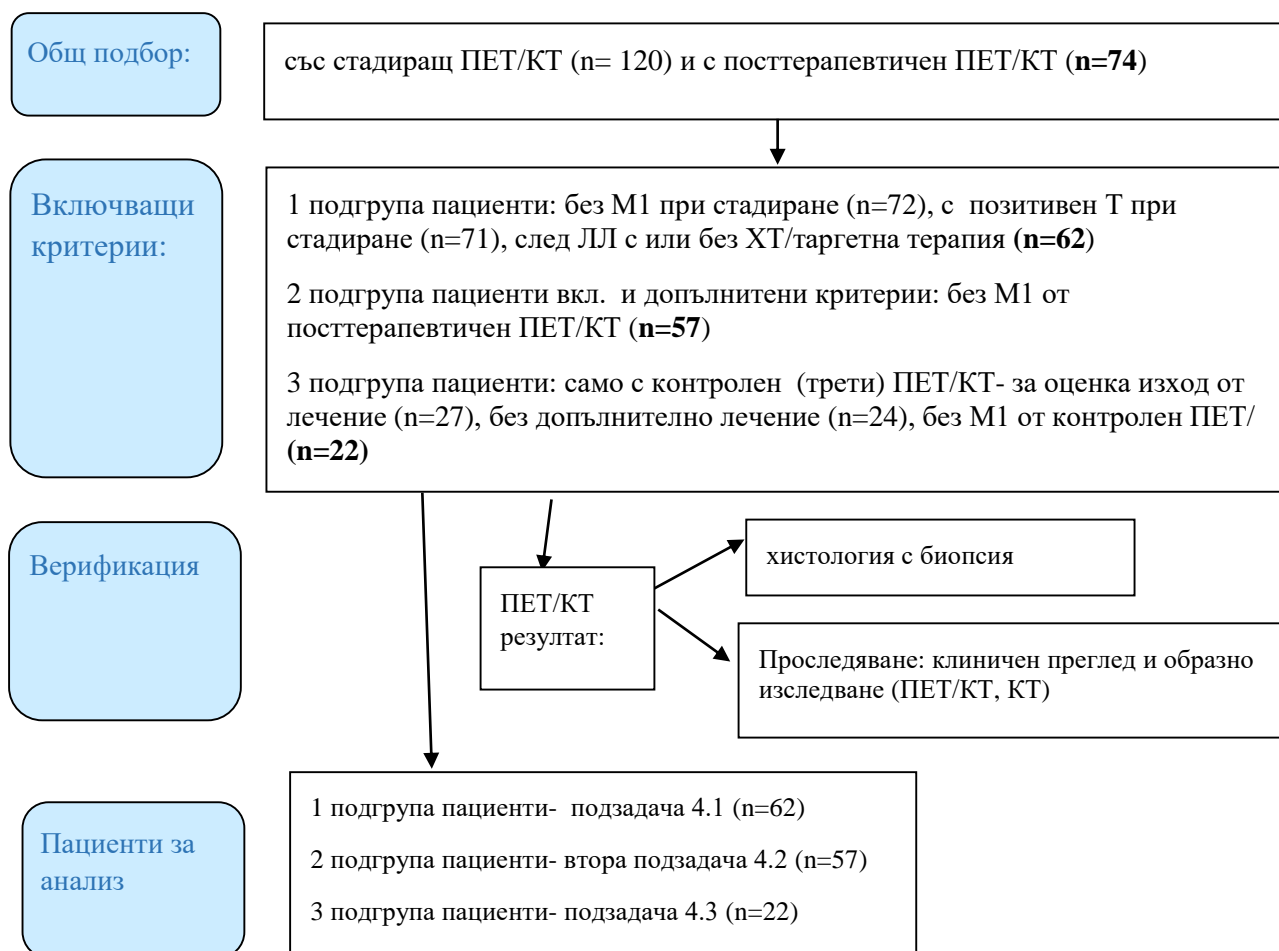
Трета подгрупа пациенти (за анализ в подзадача 4.3.- определяне на предиктивна стойност на ПЕТ/КТ за асоциация на метаболитния отговор на първичния тумор и изхода от лечение (DFS) и (LRFS) оценен с първи контролен ПЕТ/КТ): направихме допълнителен подбор на пациентите от горната (втора) подгрупа, и включихме само тези с Първи контролен ПЕТ/КТ след края на лечение (отпадат 30 пациента), без допълнително лечение след посттерапевтичния ПЕТ/КТ (отпадат 3) и без далечни метастази от Първия контролен ПЕТ/КТ (отпадат 2). Включени пациенти **за анализ- 22.**

Верификация: биопсия или проследяване поне 6 месеца, клинично или образно (с ПЕТ/КТ или КТ).

Позитивен ПЕТ/КТ резултат, суспектиращ персистенция на витална туморна тъкан в зоната на първичния тумор или в областта на шийни лимфни възли- хистологично изследване.

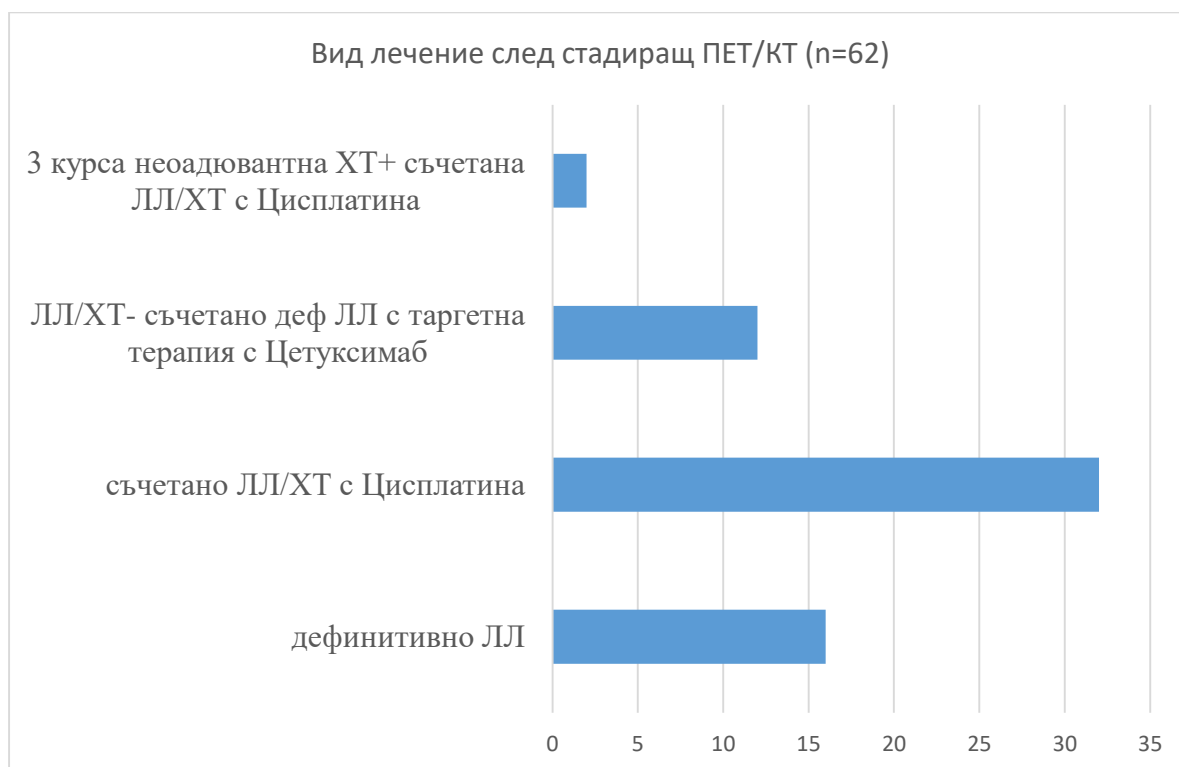
Негативен ПЕТ/КТ резултат, без суспекция за персистенция на витална туморна тъкан в зоната на първичния тумор и в шийни лимфни възли.

Схема 5. Подбор на пациентите в IV задача- ПЕТ/КТ за оценка отговор от лечение в глава и шия (локорегинално).



Първа подгрупа- анализирахме 62 пациента, на възраст 36-86 години, 53 мъже и 9 жени, локализация на първичният тумор при стадиране: карцином на носа и околоносните синуси (n=3), назофаринкс (n=9), орофаринкс (n=8), хипофаринкс (n=9), устна кухина и устна (n=14) и в ларинкс (n=19). Пациентите бяха проследени средно 12,5 месеца (7-23). Разпределение на пациентите според T, N стадия при стадиране: T1- 10% (n=6), T2-32% (n=20), T3- 23% (n=14) , T4- 35% (n=22), N0- 47% (n=29), N1 32% (n=20), N2- 18% (n=11), N3-3% (n=2). Клиничен стадий : I- 5% (n=3) , II- 21% (n=13), III- 23% (n=14), IVA- 48% (n=30) и IVB- 3% (n=2). При анализиранияте 62 пациента бе проведено следното лечение: дефинитивно ЛЛ при 26% (n=16), съчетано ЛЛ/ХТ с Цисплатина 52% (n=32), съчетано дефинитивно ЛЛ с таргетна терапия с Цетуксимаб 19% (n=12) и 3 курса неoadювантна ХТ+съчетана ЛЛ/ХТ с Цисплатина при 3% (n=2), изключихме тези с оперативно лечение или само ХТ (графика №8). ПЕТ/КТ установи пълен метаболитен отговор в глава и шия след лечение при повече от половината пациенти 62,9% (n=39) и туморна персистенция в шия при 37,1% (n=23). При 5 от пациентите установихме с ПЕТ/КТ далечни метастази, 4 от които бяха при пациенти с пълен метаболитен отговор в глава и шия и 1 при пациент с непълен метаболитен отговор локорегионално.

Графика №8. Разпределение на анализиранияте пациентите с ПЕТ/КТ за оценка на метаболитния отговор след лечение в глава и шия.



Първа подгрупа- анализирахме 62 пациента, на възраст 36-86 години, 53 мъже и 9 жени, локализация на първичният тумор при стадиране: карцином на носа и околоносните синуси (n=3), назофаринкс (n=9), орофаринкс (n=8), хипофаринкс (n=9), устна кухина и устна (n=14) и в ларинкс (n=19). Пациентите бяха проследени средно 12,5 месеца (7-23). Разпределение на пациентите според T, N стадия при стадиране: T1- 10% (n=6), T2-32% (n=20), T3- 23% (n=14) , T4- 35% (n=22), N0- 47% (n=29), N1 32% (n=20), N2- 18% (n=11), N3-3% (n=2). Клиничен стадий : I- 5% (n=3) , II- 21% (n=13), III- 23% (n=14), IVA- 48% (n=30) и IVB- 3% (n=2). При

анализираните 62 пациента бе проведено следното лечение: дефинитивно ЛЛ при 26% (n=16), съчетано ЛЛ/ХТ с Цисплатина 52% (n=32), съчетано дефинитивно ЛЛ с таргетна терапия с Цетуксимаб 19% (n=12) и 3 курса неoadювантна ХТ+съчетана ЛЛ/ХТ с Цисплатина при 3% (n=2), изключихме тези с оперативно лечение или само ХТ. ПЕТ/КТ установи пълнен метаболитен отговор в глава и шия след лечение при повече от половината пациенти 62,9% (n=39) и туморна персистенция в шия при 37,1% (n=23). При 5 от пациентите установихме с FDG ПЕТ/КТ далечни метастази, 4 от които бяха при пациенти с пълнен метаболитен отговор в глава и шия и 1 при пациент с непълнен метаболитен отговор локорегионално.

Втора група пациенти- при анализираните 57 пациента ПЕТ/КТ установи непълнен метаболитен отговор (туморна персистенция) локорегионално при 39% (n=22) и пълнен метаболитен отговор в глава и шия при 61 % (n=35).

Трета група- при анализирахме 22 пациента проследени след края на лечение с Първи контролен ПЕТ/КТ, установихме ремисия при 65% (n=14) и локорегионален рецидив при 35% (n=8).

4.1. Да се проучи ролята на FDG-ПЕТ/КТ като предиктивен метод за оценка на метаболитния отговор локорегионално след Лъчелечение с или без системна терапия (ХТ/таргетна) при пациенти с ТГШ.

4.1.1. Роля на FDG-ПЕТ/КТ за селекция на пациентите в две категории според локорегионалния отговор от лечение: пациенти с пълнен метаболитен отговор и пациенти с непълнен метаболитен отговор.

Пациентите с пълнен метаболитен отговор локорегионално оценен с ПЕТ/КТ бяха всички, при които резултат от посттерапевтичния ПЕТ/КТ в глава и шия не суспектира персистиращ витален тумор общо в зоната на първичния тумор и шийните лимфни възли. Пациентите с непълнен метаболитен отговор локорегионално бяха тези, при които резултата от посттерапевтичния ПЕТ/КТ суспектира метаболитно активен тумор в зоната на първичния тумор или в шийните лимфни възли. При тези пациенти се бе наложило доуточняване и бе проведен консулт със специалист специалист стореж локализацията на първичния ТГШ, хистологична верификация за изключване или потвърждаване на туморна персистенция.

При оценка на метаболитния отговор от лечение локорегионално нямаше пациенти с новопоявили се метаболитно активни огнища в глава и шия, а пациентите с новопоявили се далечни метастази, разпределихме в една от двете групи пациенти, в зависимост от метаболитния отговор в глава и шия.

При ретроспективната оценка на метаболитния отговор от лечение в глава и шия използвахме за оценка на ПЕТ/КТ образите две визуални скали (**5-степенна (Deauville) скала** и **3-степенна визуална скала**) и количествена оценка чрез измерване на полуколичествения показател **SUVmax**.

Поставихме си за цел да определим прагова стойност при всеки един от трети метода за надеждна оценка метаболитния отговор от лечение локорегионално с ПЕТ/КТ, при която правилно може да бъде установено наличие на витален метаболитно активен тумор (локорегионално) или категорично да се изключи.

Резултатите от ROC анализа при трите метода (5-степенна визуална (Deauville) скала, 3-степенната визуална скала и количествената оценка чрез измерване на полуколичествения показател SUV max) показват стойности на площта под кривата (AUC), и интервала на доверие (CI 0,905-1,0) както следва: AUC 95,7%, 96,5 и 97,3%, CI (0,888-1,000), (0,905-1,000) и (0,935-1,000). Данните от ROC анализа показваха, че и трите метода за оценка на метаболитния отговор от лечение в глава и шия са надеждни и имат висока степен на предвидимост ($p=0.0001$).

Определихме прагова стойност за отчитане на метаболитния отговор от лечение локорегионално, при всеки от трите метода за оценка на ПЕТ/КТ образите при пациенти с ТГШ (Фигура 1, 2, 3) (таблица №15).

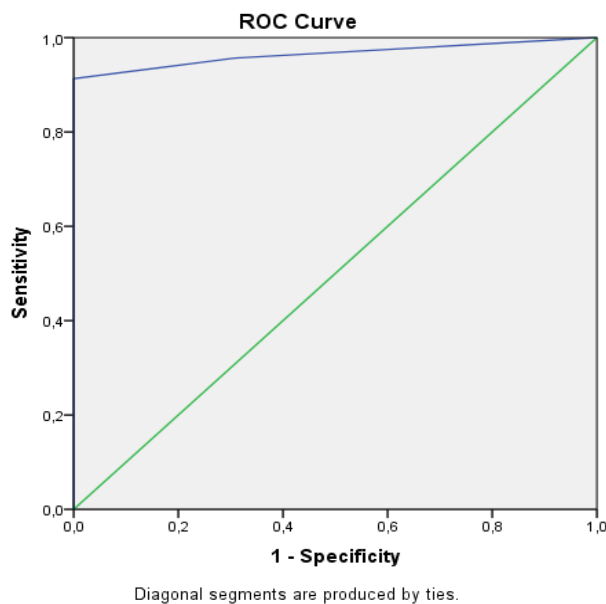
Непълнен метаболитен отговор от лечение в глава и шия според натрупването на 18F-FDG в най-метаболитно активното огнище на ПЕТ/КТ образа в тази област, при всеки от трите метода: **при 3-степенната визуална скала**- 2-ра степен (визуализирана се фиксация на FDG не по-висока от чернодробната), **при 5-степенна визуална (Deauville) скала**- 3 степен (над медиастиналната или еднаква с чернодробната активност) и **стойност на SUVmax** над 2.45

Пълен метаболитен отговор от лечение локорегионално с висока степен може да бъде предвиден при: 1 степен на **3-степенната визуалната скала**, 1-2 степен на **5-степенната визуална (Deauville) скала** и при измерване стойност на SUVmax под 2.45 при прилагане на полуколичествения метод.

Таблица №15. **Прагова стойност за метаболитен отговор от лечение локорегионално при трите метода за оценка на резултатите от FDG ПЕТ/КТ след лечение, при пациенти с ТГШ.**

Прагова стойност за метаболитен отговор локорегионално след лечение оценен от FDG ПЕТ/КТ при трите метода за оценка	3-степенна визуална скала	5-степенна визуална (Deauville) скала	Полуколичествен метод- стойност на SUVmax
Гранична стойност	2 степен	3 степен	2,45
Пълен метаболитен отговор в глава и шия	1 степен	1-2	Под 2,45
Непълнен метаболитен отговор в глава и шия	2 и по-висока 3-степен	3 и по-висока степен 4 и 5-степен	Над 2,45

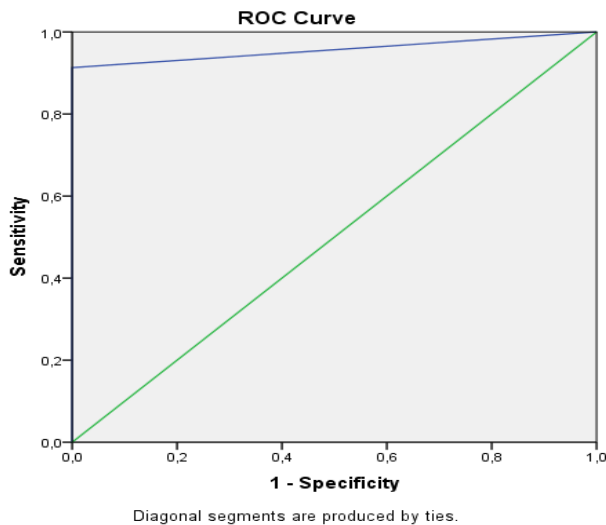
Фигура №1. ROC анализ на 5-степенната визуална (Deauville) скала за определяне на cut off стойност за метаболитен отговор от лечение локорегионално при пациенти с ТГШ



AUC -96.5%	P <,0001	CI (0.905- 1,000)	Cut off степен- 3 степен
------------	----------	-------------------	--------------------------

Резултатите от ROC анализа при визуалната оценка по **5-степенната визуална (Deauville) скала** показват стойности на площта под кривата (AUC) и интервала на доверие (CI 0,905-1,0) както следва: AUC 96,5 и CI 0.905-1.000. Праговата стойност за установяване на непълен метаболитен отговор от лечение в шия при 5-степенната визуална (Deauville) скала, е фокално натрупване оценена като 3 степен (активност над медиастиналната или еднаква с чернодробната). Пълен метаболитен отговор от лечение в глава и шия с висока степен може да бъде предвиден при 1-2 степен по тази визуална скала, а непълен метаболитен отговор при 3 степен и по-висока (4 и 5-степен).

Фигура №2 . ROC анализ на 3-степенната визуална скала, за определяне на cut off стойност за метаболитен отговор от лечение локорегионално при пациенти с ТГШ

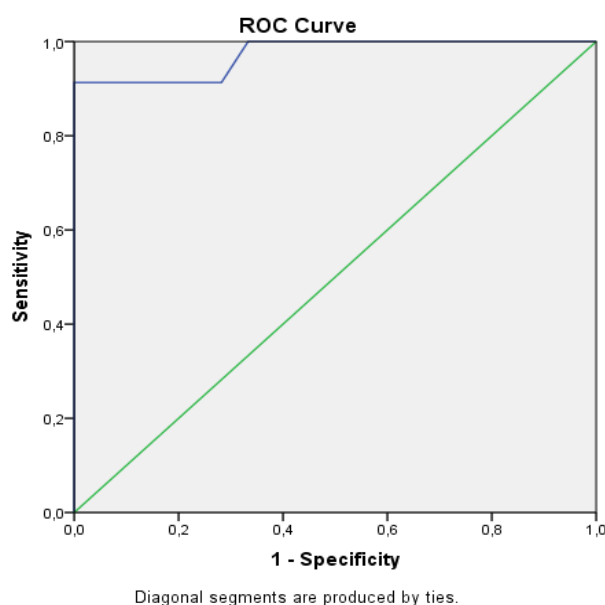


AUC -95.7%	P <,0001	CI (0.888- 1,000)	Cut off стойност- 2 степен
------------	----------	-------------------	----------------------------

Резултатите от ROC анализа при 3–степенната **визуална скала**, показват стойности на площта под кривата (AUC), и интервала на доверие (CI 0,905-1,0) както следва: AUC 95,7%, CI (0,888-1,000).

Праговата стойност за установяване на непълен метаболитен отговор от лечение в глава и шия при тази скала за оценка на FDG-ПЕТ/КТ при пациенти с ТГШ, е фокално натрупване оценено като: 2 категория (има фиксация на FDG не по-висока от чернодробната), а пълен метаболитен отговор локорегионално с висока степен може да бъде предвиден при 1 категория (няма фиксация или натрупването на FDG е еднакво с това на околните тъкани).

Фигура №3. ROC анализ за определяне на cut off стойност на SUVmax за отговор от лечение локорегионално за оценка на FDG ПЕТ/КТ при пациенти с ТГШ



AUC -97.3%	P <,0001	CI (0.935- 1,000)	Cut off степен- 2,45
------------	----------	-------------------	----------------------

Резултатите от ROC анализа при **количествената оценка чрез измерване на SUV max** показват стойности на площта под кривата (AUC), и интервала на доверие (CI 0,905-1,0) както следва: **AUC 97,3%, CI (0.935-1.000)**. Праговата стойност за установяване на непълен метаболитен отговор при използване на полуколичествения индекс SUVmax над 2.45 (Фиг №3). Пълен метаболитен отговор с висока степен може да бъде предвиден при SUVmax под 2.45.

Обсъждане: При нашите резултати данните от ROC анализа показаха, че и трите метода за оценка на метаболитния отговор от лечение локорегионално са надеждни и имат висока степен на предвидимост. При справка в литературата нашите резултати допълват тези от изследването на Min. M. и сътрудниците му през 2016 година (77), които анализират 69 пациента и прилагат 5-степенна визуална скала за оценка на метаболитния отговор от лечение с ПЕТ/КТ. Те определят предиктивна прагова стойност за непълен метаболитен отговор при 3 степен (**активност над медиастиналната или еднаква с чернодробната**), а за непълен метаболитен отговор 1-2 степен, каквито установихме и ние.

Прилагането на FDG ПЕТ/КТ за оценка отговора от ЛЛ с или без системна терапия може да стратифицира пациентите в две групи според метаболитния отговор от лечение в глава и шия: с пълен и непълен метаболитен отговор от лечение. Функционалната оценка след ЛЛ с или без системна терапия може да бъде полезно в клиничната практика, за да бъдат отграничени пациентите без персистиращ метаболитно активен витален тумор, **които нямат нужда от допълнително лечение в глава и шия.**

След какъв период от време да се проведе посттерапевтичен ПЕТ/КТ за оценка метаболитния отговор в глава и шия след ЛЛ с или без системна терапия (ХТ/таргетна), при пациенти при които се очаква пълен метаболитен отговор ? - резултати от нашия опит.

Според препоръките на NCCN от 2020 (89), ПЕТ/КТ е уместно да се провежда на 3 месец след края на лъчелечение, при некатегоричен резултат пациентът да се проследи след 3-6 месеца, а при негативен резултат няма ясни данни, които да подкрепят по-нататъшно рутинно проследяване при асимптомни пациенти и негативен предходен ПЕТ/КТ. По-нататъшното проследяването се съобразява с клиничния стадий на тумора, рисковите фактори, клинична симптоматика и данните от физикалния преглед. От преминалите пациенти в нашата клиниката по нуклеарна медицина, посттерапевтичния ПЕТ/КТ отчете пълен метаболитен отговор локорегионално при 62,9% (39/62) пациента, за период от 3 до 15 месеца след приключила терапия. От нашия опит средния период за отчетена на пълен метаболитен отговор в шия е 5,4 месеца.

Рутинно в нашата клиника провеждаме посттерапевтичен ПЕТ/КТ при пациентите с проведено ЛЛ (с или без системна терапия) не по-рано от 3 месеца след приключила терапия. Посочването на средна стойност за времето, в което да се проведе посттерапевтичен FDG ПЕТ/КТ при пациенти с ТГШ би помогнало в клиничната практика на онколозите и специалистите свързани с лечението на тези пациенти да преценят кога да изпратят пациентите за посттерапевтичен FDG-ПЕТ/КТ, когато очакват при тях пълен метаболитен отговор в глава и шия. Данните от нашия опит показват, че очакван пълен метаболитен отговор би настъпил след среден период от време 5,4 месеца.

Препоръка за практиката- след приключване на ЛЛ с или без системна терапия за посттерапевтичен FDG ПЕТ/КТ могат да бъдат насочени пациентите с ТГШ, при които се очаква пълен метаболитен отговор след лечение локорегионално след средно време 5,4 месец след края на терапия, а минимален 3 месеца.

След какъв период от време при пациенти с ТГШ и с данни от ПЕТ/КТ след края на лечение (ЛЛ със или без системна терапия) за непълен метаболитен отговор локорегионално (при хистологичен резултат за посттерапевтично възпаление), е уместно да се проведе контролен ПЕТ/КТ на втори етап, за да се установи очакван късен пълен метаболитен отговор?- резултати от нашия опит

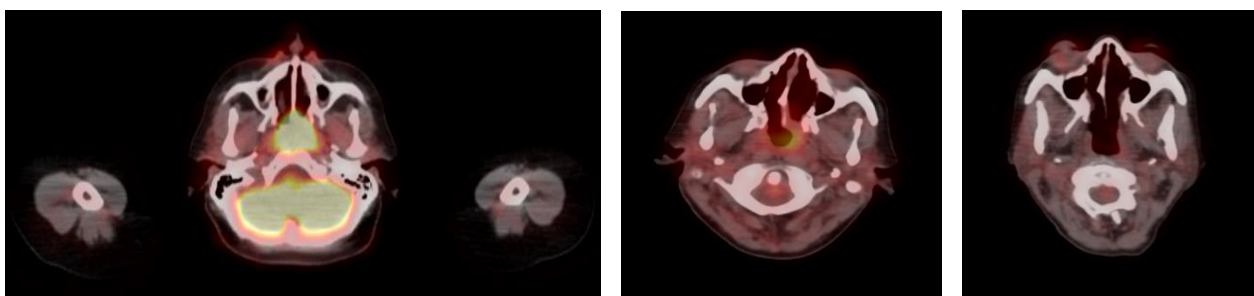
От анализиранияте 62 пациента: 23 (37.1%) бяха с непълен метаболитен отговор локорегионално, а останалите 39 (62.9%) с пълен метаболитен отговор в глава и шия. От всички 23 пациента с непълен метаболитен отговор локорегионално, при 5 бяха установени далечни метастази и проведеха допълнително лечение. При 8 пациента на втори етап бе проведен контролен ПЕТ/КТ, а при 31 не бе проведен. Резултата от контролния ПЕТ/КТ при

тези 8 пациенти установи метаболитно активно огнище в областта на глава и шия, (туморна персистенция и отново непълен метаболитен отговор-при 2 пациента), далечни метастази извън шия (прогресия-при 2) и късен пълен метаболитен отговор в шия (при 4 пациента). Пациентите с късен пълен метаболитен отговор бяха 50% (4/8) от проследените с контролен ПЕТ/КТ пациенти, като при 1 от пациентите бе проведено допълнително лечение (операция и ХТ), а при останалите 3 бе постигнат пълен метаболитен отговор в шия без да се прилага допълнително лечение.

Особено интересни бяха последните трима пациента (фигура №4а,b,c) и (фигура №5а,b,c) т.к. при тях **пълен метаболитен отговор в глава и шия бе постигнат късно** след приключване на лечението, но без да е прилагано допълнително лечение.



Фигура №4а,b,c- Пациент с карцином на назофаринкс, при който бе проведена 18F-FDG ПЕТ/КТ. От сагиталните проекции от трите ПЕТ/КТ изследвания, в областта на главата и шията се установява късен пълен метаболитен отговор локорегионално в два етапа-**а- първи образ** от ПЕТ/КТ при стадиране- установява се хиперфиксация в назофаринкс; **б- втори образ**- от Посттерапевтичен ПЕТ/КТ- визуализира се редуциране на фиксацията на 18F-FDG в назофаринкс (непълен метаболитен отговор); **с-трети образ**- от Контролен ПЕТ/КТ- не се установяват метаболитно активни огнища в зоната на първичния и шийните лимфни възли (късен пълен метаболитен отговор), както и в цялото тяло.



Фигура №5а,b,c- Пациент с карцином на назофаринкс, при който бе проведен 18F-FDG ПЕТ/КТ. От атрансверзалните образи от трите ПЕТ/КТ изследвания, в областта на главата и шията се установява отчитане на късен пълен метаболитен отговор локорегионално в два етапа-**а- първи образ**- ПЕТ/КТ при стадиране- установява се хиперфиксация в назофаринкс; **б- втори образ**- Посттерапевтичен ПЕТ/КТ- визуализира се редуциране на фиксацията на 18F-FDG в назофаринкс (непълен метаболитен отговор); **с-трети образ**- Контролен ПЕТ/КТ- не се установяват метаболитно активни огнища в зоната на първичния и шийните лимфни възли (късен пълен метаболитен отговор), както и в цялото тяло.

От проведените при описаните трима пациенти с ТГШ прегледи при специалист (според локализацията на ТГШ) и проведената биопсия в областта на метаболитно активното огнище локорегионално установи постлъчетерапевтично възпаление, което при провеждане на следващия контролен ПЕТ/КТ бе напълно резорбирано. От тримата пациента с късен пълен метаболитен отговор двама бяха в IV кс, с карциноми в горен венец (ушна кухина) и в максиларен синус (параназални синуси), при тях бе проведено съчетано ЛЛ комбинирано с ХТ с Цисплатина. Третият пациент бе с карцином на назофаринкс в II кс и бе провел дефинитивно ЛЛ.

Периода за резорбция на възпалителния процес и отчитане на негативен резултат при контролен ПЕТ/КТ при всеки от тримата пациенти с ТГШ бе съответно: 4, 9 месеца и 13 месеца след посттерапевтичния ПЕТ/КТ и 7, 13 и 16 месеца след края на ЛЛ с или без ХТ. При описаните трима пациентите с ТГШ и очакван късен пълен метаболитен отговор локорегионално след ЛЛ (с или без ХТ) отчетен с FDG-ПЕТ/КТ в два етапа.

Първи етап- оценка с посттерапевтичен ПЕТ/КТ (на 3-4 месец) и **втори етап**- оценка с контролен ПЕТ/КТ (на 7-16 месец).

Резултатите ни сочат, че при 60% (3/5) от пациентите с ТГШ проследени с контролен ПЕТ/КТ след лечение, отчетохме късен пълен метаболитен отговор локорегионално, без да е приложено допълнително лечение. Нашите данни показват, че при пациентите с ТГШ и данни за късен пълен метаболитен отговор в областта на глава и шия, след ЛЛ (с или без ХТ) FDG ПЕТ/КТ трябва да се провежда в два етапа: **Първи етап**- оценка с посттерапевтичен ПЕТ/КТ след среден период от време на 3 месец (3-4 месец) и **втори етап**- оценка с контролен ПЕТ/КТ средно след 12 месеца (7-16 месец) след края на лечение. Смятаме, че по-късното провеждане на ПЕТ/КТ би намалило фалшиво позитивните резултати, което би могло да бъде обект на по-нататъшната ни работа.

Обсъждане: Нашите резултати допълват данните от проучването на Li WF et al. 2017 (62), които анализират клиничния отговор от лечение при 556 пациента с назофарингиален карцином след дефинитивно ЛЛ, при които посттерапевтичния морфологичен образен метод магнитен резонанс установява пълен клиничен отговор при по-голяма част от пациентите 463/556 (83.3%), а при 93 пациента отговора от проведеното лечение е непълен. При половината от тях (45/93) е проведен контролен магнитен резонанс, който установява късен пълен клиничен отговор на 6-9 месец след приключване на лечението. Същият научен колектив заключават, че **забавения отговор от лечение не е лош прогностичен фактор**. След края на терапия при позитивен резултат от магнитния резонанс пациентите са наблюдавани, за да се установи при кои се касае за посттерапевтично възпаление след ЛЛ, което при различните пациенти се резорбира за различен период от време. Те смятат, че е безопасно проследяване на отговора на тумора след лечението на 6-9 месеца след ЛЛ, за да се установят пациентите с късен пълен клиничен отговор и да се избегне ненужно лечение. В това проучване пациентите не са биопсирани след първата оценка на терапевтичния отговор, поради което периода за проследяване е фиксиран 6-9 месеца. В нашето проучване пациентите бяха с първични ТГШ в три различни локализации, а не само в назофаринкс и бяха биопсирани след посттерапевтичния ПЕТ/КТ. При отхвърляне на туморна персистенция бяха проследявани с контролен ПЕТ/КТ след по-дълъг период, средно 12 месеца (7-16 месеца) след края на ЛЛ.

Cliffe H. et all. (2017) (15) смятат, че е предизвикателство да се определи наличието или отсъствието на витален тумор след ЛЛ и това е сериозна обосновка за включване на функционални образни методи за оценка отговора от лечение. При определяне на времето за оценка на терапевтичния отговор се балансира между времето нужно за завършване на туморния отговор, резорбирането на постлъчевите реакции и необходимостта от ранно откриване на остатъчни лезии за потенциална хирургична интервенция в случай на непълен отговор. Ние използвахме ПЕТ/КТ, за да оценим метаболитния отговор след лечение в глава и шия, като оценихме функционалните промени след лечение и ги верифицирахме хистологично. От нашите резултати установихме, че трябва да проведем **оценка отговора от лечение с ПЕТ/КТ в два етапа** при пациенти с **непълен метаболитен отговор локорегионално** от посттерапевтичния ПЕТ/КТ. Необходимо е да се проведе контролен ПЕТ/КТ, за да селектираме пациентите с късен пълен метаболитен отговор, при които не е нужно допълнително лечение.

Принос: За първи път в България проучихме ролята на ПЕТ/КТ за оценка на метаболитния отговор локорегионално при ТГШ след ЛЛ с или без системна ХТ/таргетна терапия, като използвахме **три метода** за оценка (5-степенна визуална (Deauville) скала, 3-степенна визуална скала и полуколичествен метод със измерване на стойност на SUVmax) и установихме праговите стойности при всеки метод за надежно категоризиране на пациентите в две групи с пълен метаболитен отговор и с непълен метаболитен отговор локорегионално.

Принос за практиката: ПЕТ/КТ трябва да се прилага за оценка на метаболитния отговор в шия от ЛЛ (със или без системна ХТ/таргетна терапия), за да се селектират пациентите с Пълен и непълен метаболитен отговор локорегионално. Пациентите с пълен метаболитен отговор в шия и без данни за далечни метастази от целотелесния ПЕТ/КТ да се проследяват без допълнително лечение.

Препоръка: При пациенти с ТГШ, които са с пълен метаболитен отговор в глава и шия от посттерапевтичния FDG ПЕТ/КТ да се провежда само проследяване, без допълнително лечение в шия.

Принос: За първи път в България метаболитният отговор от лечение при ТГШ в шия е оценен чрез **5-степенна визуална (Deauville) скала** с cut off стойност за пълен метаболитен отговор при 1-2 степен, а за непълен метаболитен отговор при 3-та степен.

Принос за диагностичната практика- въвеждане на **5-степенна визуална (Deauville) скала** за надеждна оценка на метаболитния отговор след лечение в шия.

Принос: За първи път в България метаболитния отговор от лечение при ТГШ в шия е оценен чрез **втора визуална скала- 3-степенна визуална скала:** отчитаща пълен метаболитен отговор от лечение при 1 категория и непълен метаболитен отговор при 2 и 3-та категория.

Принос: въвеждане в практиката на **3-степенна визуална скала** за оценка на метаболитния отговор от лечение в глава и шия при пациенти с ТГШ и посттерапевтичен ПЕТ/КТ, която е лесно приложима и с висока надежност може да изключи витална туморна тъкан.

Принос: За първи път в България е установена cut off стойност на SUVmax (2.45), при която пациентите с ТГШ могат да бъдат **разделени в две групи** след приключване на лечението: с пълен и непълен метаболитен отговор в глава и шия.

Препоръка за практиката- след приключване на ЛЛ с или без системна ХТ/таргетна терапия, пациентите с очакван пълен метаболитен отговор от лечение в шия може да бъдат насочени за провеждане на ПЕТ/КТ след среден период от време 5,4 месеца след края на лечение.

Извод: При пациенти с **непълнен метаболитен отговор** в глава и шия след ЛЛ с или без ХТ отчетен с посттерапевтичния ПЕТ/КТ (на 3-4 месец) и данни за инфламаторен процес трябва да се направи **втора оценка на метаболитния отговор с контролен ПЕТ/КТ** за детекция на **късен пълен метаболитен отговор**, като при тези пациенти не е нужно да се провежда допълнително лечение.

Препоръка за практиката: при пациентите с ТГШ и данни за късен пълен метаболитен отговор в областта на глава и шия, след ЛЛ (с или без ХТ) 18F-FDG ПЕТ/КТ трябва да се провежда в два етапа: **Първи етап**- оценка с посттерапевтичен ПЕТ/КТ след среден период от време на 3 месец (3-4 месец) и **втори етап**- оценка с контролен ПЕТ/КТ средно след 12 месеца (7-16 месец) след края на лечение.

4.1.2. Да се проучи ролята на SUVmax на първичния тумор преди лечение като определим стойност, която да е предиктивна за персистенция на тумора след края на лечение.

Анализирахме 62 пациента с метаболитно активни първични тумори при стадиране със стойности на SUVmax от 2.5 до 18. При анализа на данните с унивариантен анализ не бяха установени статистически значими резултати ($p=0,347$; Adjusted R squared= 0,144).

Обсъждане: Mayo Z и екипа му през 2019г. (69) анализират 28 пациента с карцином на ларинкс в стадий Т3-4 и както данните от нашето проучване не получават статистически значими резултати за предиктивна стойност на SUVmax на първичният тумор преди лечение, която да е рискова за туморна персистенция след лечение. Поради което всеки един ТГШ независимо от метаболитната му активност трябва да бъде наблюдаван внимателно.

Извод: В нашето научно проучване не установихме стойност на SUVmax на първичния тумор преди лечение, която да е предиктивна за персистенция на тумора след приключване на лечение и всеки един ТГШ независимо от метаболитната му активност трябва да бъде внимателно наблюдаван.

4.2. Да проучим ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ при детекция на резидуален (локорегионален) тумор след края на лъчелечението с или без системна ХТ/таргетна терапия и да я сравним с тази на физикалния метод.

4.2.1. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на локорегионална туморна персистенция при пациенти с ТГШ

Използвахме визуална оценка, за да категоризираме ПЕТ/КТ резултатите само като позитивни и негативни, общо за първичния тумор и регионалните лимфни възли.

- позитивен при установяване на метаболитно активно огнище локорегионално суспектно за туморна персистенция или метастатични лимфни възли,
- негативен при невизуализирането на метаболитно активно огнище локорегионално, суспектно за туморна персистенция или метастатични шийни лимфни възли.

От анализирахме 57 пациента резултата от 18F-FDG ПЕТ/КТ образът бе позитивен при 22 пациента и суспектира туморна персистенция в шия, от които при 17 пациента резултата бе действително позитивен и след хистологична верификация се потвърди резидуален тумор в шия, а при 5 пациента резултата бе фалшиво позитивен (хистологичния резултат установи възпаление, а не тумор). При 35 пациента резултата от ПЕТ/КТ бе негативен и не суспектира резидуален тумор в шия, след проследяване не бе установен резидуален тумор (действително негативен резултат). Нямахме пациенти с фалшиво негативен резултат от ПЕТ/КТ.

Установихме че диагностичната стойност на ПЕТ/КТ след края на лечение за детекция на туморна персистенция локорегионално има следните стойности за: чувствителност 100%, специфичност 88%, точност 91%, PPV 77% и NPV 100%.

Обсъждане: Нашите резултати допълват данните от проучванията на различни изследователски екипи, за роля на ПЕТ/КТ при детекция на локорегионална персистенция (Andre RS et al 2006 (6), Min M.et al 2016 (77) (таблица №16). При сравнение с резултатите на Allen S Ho и екипа му от 2013 година (5) нашите резултати са подобни: чувствителност 80%- по-малка от нашата, специфичност 91,7%- сходна с нашата (88.6%), точност 91,1%- сходна с нашата (92%), PPV 34.8%- по-малка от нашата, NPV 98,8%- сходна с нашата (100%).

Таблица №16. Роля на ПЕТ/КТ за детекция на персистенция след лечение на първичния тумор и метастатичните лимфни възли.

Роля на ПЕТ/КТ след края на лечение за детекция на резидуален локорегионален тумор	Чувствителност	специфичност	Точност	PPV	NPV
Наше резултати	100%	88%	91%	77%	100%
Allen S Ho et al 2013 (5)	80%	91,7%	91%	34,8%	98,8%
Andre RS et al 2006 (6)	76.9%	93.3%	85.7%	-	-
Min M.et al 2016 (77)	56%	74%	70%	39%	85%

Установихме високи стойности на чувствителност NPV съответно 100% и 100% вероятно това се дължи на отлагането във времето провеждането на посттерапевтичния ПЕТ/КТ при някои наши пациенти. Времето на провеждане на втория ПЕТ/КТ бе във вариабилен период 4-18 месеца след приключване на лечението, средно 7 месеца, а не както при по-горните проучвания на 3 месец след лечение. Причините за това са предимно от логистично естество. По-големият времеви интервал след приключване на терапията ЛЛ с или без ХТ/ таргетна терапия позволява да се резорбира посттерапевтичното възпаление, да се намали броя на фалшиво позитивните резултати и да се увеличи броя на действително негативните резултати,

което повишава диагностичната точност на образния метод с висока чувствителност 100% и NPV 100%.

4.2.2. Роля на физикалния метод за детекция на локорегионална туморна персистенция

От изследваните 57 пациента със ТГШ след физикален преглед при специалист според локализацията на първичния ТГШ метода суспектира резидуален локорегионален тумор при 17 пациента и не суспектира такъв при 40 пациента. Резултатът от физикалния преглед бе действително позитивен при 15 пацинета, фалшиво позитивен при 2, фалшиво негативни при 2 и действително негативен при 38 пациента.

Установихме стойности за детекция на локорегионален тумор след лечение на физикалния метод както следва: за чувствителност 42%, специфичност- 95%, PPV-88%, NPV- 65.5% и точност- 92,9% (Таблица №17).

Таблица №17. Сравнение на диагностичната стойност на ПЕТ/КТ и физикалния метод за детекция на туморна персистенция локорегионално след лечение.

Детекция на персистиращ тумор локорегионално след лечение	чувствителност	специфичност	точност	PPV	NPV
ПЕТ/КТ	100%	88%	91%	77%	100%
Физикален метод	42%	95%	92,9%	88%	65,5%

Обсъждане: При сравнение с данните от научно изследване на Zundel MT и екипа му през 2011 година (125) които, анализират 52 пациента, се установяват значително по-високи стойности на ПЕТ/КТ метода при сравнение с физикалния метод за детекция на локорегионална туморна персистенция, с резултати за чувствителност и специфичност както следва: 100% и 50% срещу 64,6% и 89,6%.

Извод: Нашите резултати показаха отлична чувствителност (100%) и NPV (100%) на ПЕТ/КТ метода за детекция на локорегионален резидуален тумор при ТГШ след края на лечение (ЛЛ с или без ХТ/таргетна терапия), при сравнение с тези на физикалния метод съответно 42% и 65,5%, което определя ПЕТ/КТ като надежден неинвазивен метод за детекция на персистиращ тумор или метастатични лимфни възли.

4.3. Да изследваме предиктивната стойност на посттерапевтичния 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка на метаболитния отговор на първичния тумор след края на лечението и асоциацията му с изхода от терапия, отчетен с първи контролен ПЕТ/КТ: определяне на време в ремисия (DFS) и време до локо/регионален рецидив (LRFS).

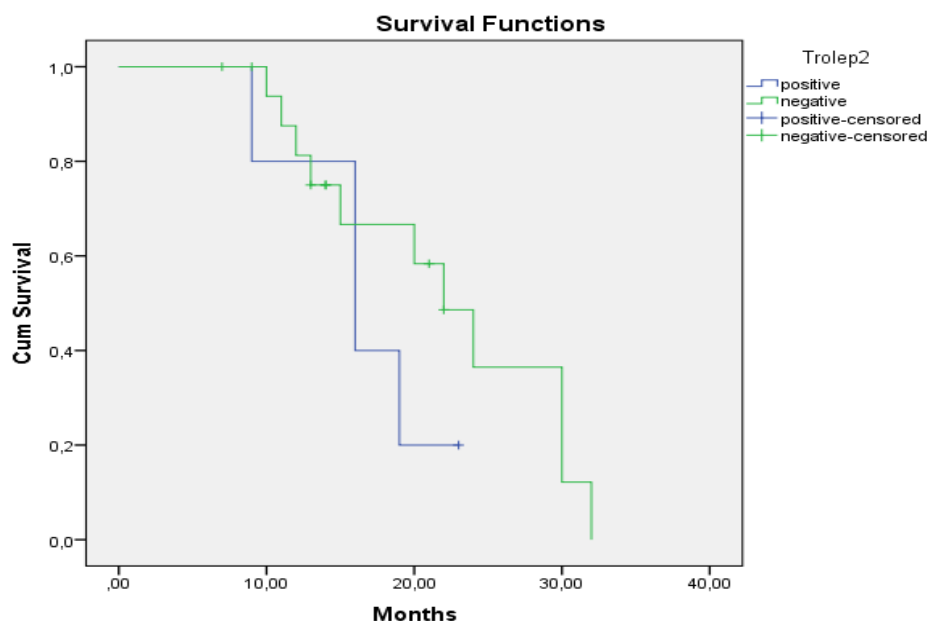
Анализирахме 22 пациента в тази подзадача отговарящи на допълнителни включващи критерии освен тези в горните две подзадачи: пациентите да имат контролен ПЕТ/КТ без допълнително лечение и без далечни метастази след лечение. Изчисляването на времето свободно от болест (DFS) и времето без локорегионален рецидив (LRFS) бе определено по датата на стадиацията

ПЕТ/КТ проведен около началото на терапията до тази на контролния ПЕТ/КТ. Медианата на проследяване от първия ден на лечение до контролния ПЕТ/КТ е 12,5 месеца (7-32). За изчисляване на времето за преживяемост до първи контролен ПЕТ/КТ при пациентите с данни за локо/регионален рецидив (LRFS) и преживяемост без клинични данни за тумор (DFS), изчислихме периода от датата на първия ден от лечение до датата на контролния ПЕТ/КТ- с данни за ремисия (DFS) или рецидив (LRFS). След края на лечението от анализирания общо 22 пациента, при 78% (18/22) с посттерапевтичен ПЕТ/КТ бе отчетен пълен метаболитен отговор на първичния тумор, а при 22% пациента (4/22) непълен (частичен) метаболитен отговор. Данните от контролния FDG-ПЕТ/КТ установиха ремисия при 64% пациента (14/22), а локорегионален рецидив при 36% пациента (8/22).

4.3.1. Определяне на времето след приключване на лечението до провеждане на контролен ПЕТ/КТ, при проследяване на пациентите с пълен и непълен метаболитен отговор на първичния тумор отчетен с посттерапевтичен ПЕТ/КТ.

Честотата на преживяемостта свободна от болест (DFS), преживяемостта без локорегионален рецидив (LRFS) и преживяемост до първи контролен ПЕТ/КТ бяха оценени с анализ на Kaplan Maier и сравнени използвайки Long rank тест. От анализирания 22 пациента, 4 бяха с непълен метаболитен отговор на първичния тумор към проведеното лечение (ПЕТ/КТ резултат- позитивен T), 18 с пълен метаболитен отговор (ПЕТ/КТ резултат- негативен T) и съответно с очакваната преживяемост 22 месеца и 16,6 месеца. Въпреки, че не се установяват статистически значими разлики резултатите при Сървайвъл анализа на Kaplan Maier и Long Rank теста ($p=0,278$) при сравнение резултатите на пациентите с пълен метаболитен отговор (T negative) на първичния тумор след края на лечение с пациентите, които са с непълен метаболитен отговор (T positive), ясно се вижда тенденция за **по-добра преживяемост до първи контролен ПЕТ/КТ** при пациентите с пълен метаболитен отговор на първичния тумор (T negative) с очакваната преживяемост 22 месеца и 16,6 месеца (фигура №6).

Фигура №6. Преживяемост на пациентите до първи контролен 18F-FDG ПЕТ/КТ според метаболитния отговор на първичния тумор след края на лечение.



T positive- непълен метаболитен отговор на първичния тумор след края на лечение, T negative- пълен метаболитен отговор на първичния тумор при посттерапевтичен ПЕТ/КТ ($p=0,278$).

Извод: Не бяха установени статистически значими разлики от резултати при сравняване на данните от посттерапевтичния ПЕТ/КТ при пациентите с пълен и непълен метаболитен отговор на първичния тумор за по-добра преживяемост до Първи контролен ПЕТ/КТ.

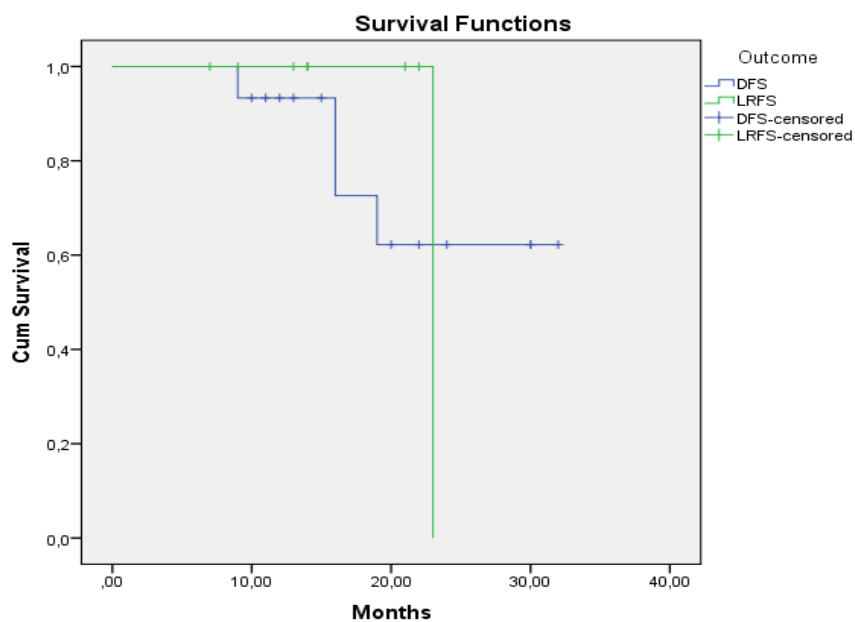
Принос: За първи път в България бе изчислена средна преживяемост до Първи контролен ПЕТ/КТ при проследяване на пациентите с пълен и непълен метаболитен отговор на първичния тумор след лечение.

Извод: Пациентите с пълен метаболитен отговор на първичния тумор по-късно провеждат Първи контролен ПЕТ/КТ, средно след 22 месеца, докато пациентите с непълен метаболитен отговор на първичния тумор средно след 16,6 месеца.

4.3.2. Определяне на времето без болест (DFS) и времето без локорегионален рецидив (LRFS), при пациентите с пълен и непълен метаболитен отговор на първичния тумор след приключване на лечението.

При анализиранияте 22 пациента проследени с първи контролен ПЕТ/КТ, установихме ремисия при 14 пациента и локорегионален рецидив при 8 пациента. Средната преживяемост в ремисия (DFS) бе 25,8 месеца, а средната преживяемост до първи локорегионален рецидив 23 месеца (LRFS) (Фигура №7).

Фигура №7. Преживяемост на пациентите до Първи контролен ПЕТ/КТ с данни за ремисия и локорегионален рецидив.



DFS- време свободно от болест LRFS- време без локорегионален рецидив

При сравнението на данните от първи контролен ПЕТ/КТ при пациентите с локорегионален рецидив и пациентите в ремисия, данните от сървайвъл анализа на Kaplan Maier и сравнение на резултатите с Long Rank тест не са сигнификантни. Въпреки че резултатите не са статистически значими ($p=0,741$) се вижда ясно тенденция за по-голяма преживяемост (времеви период) до проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ при пациентите свободни от болест при сравнение с пациентите с локорегионален рецидив.

Принос: За първи път в България е изчислена преживяемост на пациентите с ТГШ до първи контролен ПЕТ/КТ с данни за ремисия (DFS) и преживяемостта без локорегионален рецидив (LRFS), съответно 25,8 месеца и 23 месеца.

Резултати- V група пациенти

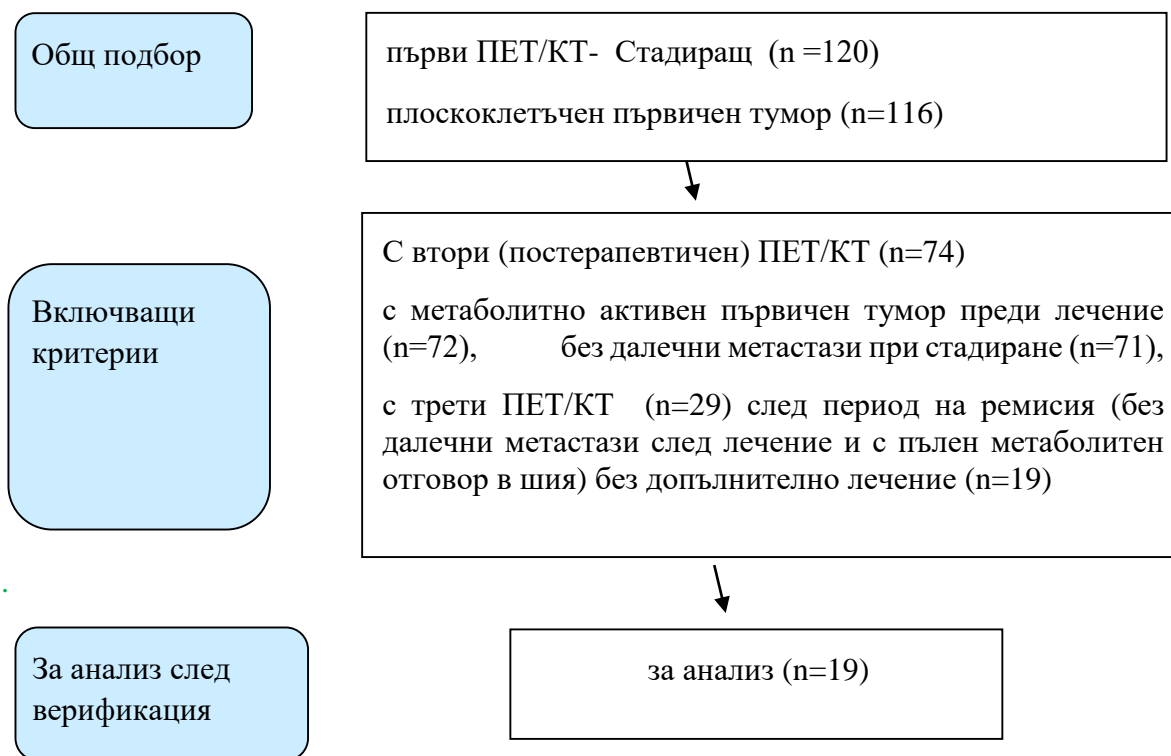
Задача 5: Да се проучи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ при проследяване на ТГШ

Изследвани бяха 29 пациента, при които бе проведен първи контролен ПЕТ/КТ за проследяване след стадиращ и рестадиращ ПЕТ/КТ. Пациентите бяха на възраст от 37 до 71 години, от които 23 мъже (80%) и 6 жени (20%). При всички бе проведено ПЕТ/КТ изследване и физикален преглед при специалист според локализацията на ТГШ. От разгледаните 29 пациента за анализ бяха включени 19 отговарящи на критериите за включване.

За да оценим ролята на ПЕТ/КТ при проследяване за установяване на първи рецидив при пациенти с ТГШ използвахме за подбор следните **включващи критерии** описани в схема №6.

- със стадиращ ПЕТ/КТ при метаболитно активен плоскоклетъчен първичен ТГШ
- без далечни метастази при стадиране с ПЕТ/КТ
- с постерапевтичен ПЕТ/КТ след дефинитивно ЛЛ, след съчетано ЛЛ/ХТс Цисплатина, след 3 курса ХТ съчетано с ЛЛ/ХТ или слез съчетано ЛЛ/ХТ с таргетна терапия с Цетуксимаб
- след период на ремисия (с ПЕТ/КТ данни след лечение за пълен метаболитен отговор локорегионално и без данни за далечни метастази)
- без допълнително лечение след постерапевтичния ПЕТ/КТ

Схема 6. Подбор на пациенти с FDG-ПЕТ/КТ при проследяване на пациенти с ТГШ.



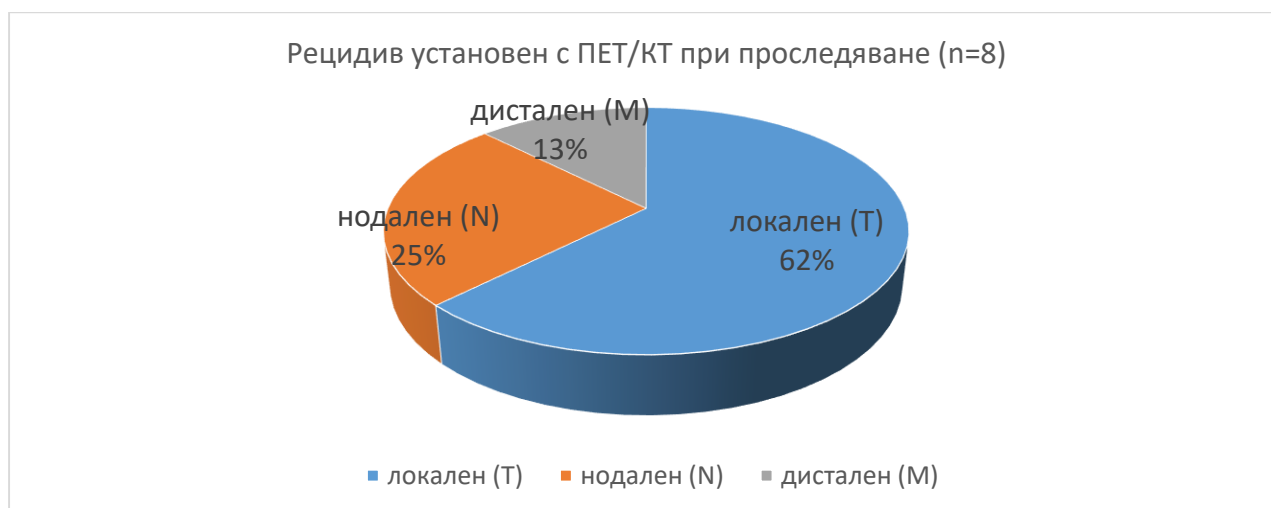
Верификация: морфологично изследване след биопсия и проследяване поне 3 месеца

Позитивен ПЕТ/КТ резултат - при който се установи суспектна за рецидив метаболитно активно огнище от ПЕТ/КТ. Такива находки бяха хистологично верифицирани, при потвърждаване на рецидив резултата бе интерпретиран като **действително позитивен**, а при отхвърлянето като **фалшиво позитивен**.

Негативен ПЕТ/КТ резултат- при който не се установи суспектна за метаболитно активна находка. Такива находки бяха проследявани поне 3 месеца. При липса на тумор до последния ден на проследяване резултата от ПЕТ/КТ бе интерпретиран като **действително негативен**, а при диагностицирането на тумор, резултата от ПЕТ/КТ бе интерпретиран като **фалшиво негативен**.

При всички включени в подбора 29 пациента с първи контролен ПЕТ/КТ: 8 бяха с рецидив с различен вид, 16 в ремисия, 2 с данни за далечни метастази (прогресия) и 3 с персистиращ тумор локално. За анализ бяха включени 19 пациента. От тях 11 бяха без данни за метаболитно активни огнища локорегионално и без далечни метастази- в ремисия (58%), а 8 (42%) пациента със суспектно за рецидив метаболитно огнище установено ПЕТ/КТ в различни локализации, от които 5 (62%) в зоната на първичния тумор- локален рецидив, 2 (25%) в шийни лимфни възли- нодален рецидив, 1 (13%) с далечна метастаза- системен рецидив. Разпределение на пациентите с ТГШ според вида на рецидива: локален, нодален или системен (графики №9).

Графика №9. Разпределение на пациентите според вида на рецидива



Установихме 5 локални рецидива при ТГШ в различни локализации: устна кухина и устна (твърдо небце), орофаринкс (меко небце), ларинкс, орофаринкс (тонзила) и в устна кухина (гингива). При 40% (n=2) времето на поява на локалния рецидив бе през първата година след диагностициране, а 60% от тях (n=3) през втората година. От пациентите с локален рецидив 40% бяха провели съчетано ЛЛ/ХТ, 40% дефинитивно ЛЛ и 20% дефинитивно ЛЛ съчетано с таргетна терапия с Цетуксимаб.

Периода на проследяването с ПЕТ/КТ бе вариабилен и обхваща времето от приключване на лечението до първи контролен ПЕТ/КТ. Медианата на проследяване бе 11 месеца (6-28). Анализиранияте 19 пациента според пола бяха: 16 (84,2%) мъже и 3(15.8%) жени, на възраст 37-69 години. Клиничният стадий на тумора при стадиране бе: I стадий 15,8% (n=3), II стадий 21,% (n=4), III 36,8% (n=7), IVA 21% (n=4) и IVB 5,3% (n=1). T стадий на първичния тумор: T1 (n=4), T2 (n=8), T3 (n=4) и T4 (n=3). N стадий на лимфните възли: N0 (n=11), N1 (n=5), N2 (n=2) и N3 (n=1). Вид терапия: дефинитивно ЛЛ (n=5), съчетано ЛЛ/ХТ с Цисплатина (n=10), съчетано ЛЛ с терапия с Цетуксимаб (n=3) и 3 курса неoadювантна ХТ съчетана с ЛЛ/ХТ с Цисплатина (n=1) (таблица №18).

Табл №18. Характеристики на анализиранияте пациенти проследени с контролен ПЕТ/КТ и характеристики на ТГШ.

Характеристики	Детайли	Брой (n=19)	%
Пол	Мъже/ Жени	16/3	84/16
Възраст	37-69		
Локализация на първичния тумор	1. Нос и параназалните синуси 2. назофаринкс 3. орофаринкс 4. хипофаринкс 5. устна кухина и устна 6. ларинкс	1 3 2 3 5 5	5 16 11 16 26 26
T стадий	T1-2 T3-4	12 7	63 37
N стадий	N0 N1-3	11 8	58 42
Клиничен стадий	I-II III –IV	7 12	37 63
Вид терапия	Дефинитивно ЛЛ Съчетано ЛЛ/ХТ с Цисплатина Съчет ЛЛ с таргетна терапия с Цетуксимаб 3 курса неoadюв ХТ съчет с ЛЛ/ХТ с Цисплатина	5 10 3 1	26 53 16 5
ПЕТ/КТ при проследяване	ремисия рецидив (общ)	11 8	58 42

5.1.A. Да се проучи ролята на първия контролен ПЕТ/КТ при проследяване на ТГШ и детекция на локален рецидив.

Изчислихме стойности на чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предсказваща стойност на ПЕТ/КТ при проследяване на ТГШ за детекция на локален рецидив. При включените в статистическия анализ 19 пациента бяха установени: 5 действително

позитивни резултата, нито един фалшиво позитивен, нито един фалшиво негативен и 14 действително негативни резултата.

Установихме следните стойности за детекция на локален рецидив с контролен първи ПЕТ/КТ в хода на проследяване на пациенти с ТГШ: чувствителност 100%, специфичност 100%, точност 100%, PPV 100% и NPV 100%.

Особено интересни са два клинични случая на пациенти, при които първия контролен ПЕТ/КТ установи локален рецидив при ранен инициален клиничен стадий (T1/2N0/1M0). Първи пациент- с карцином на ларинкс T1N0M0, I кс, (мъж на 57 год., с локален рецидив след дефинитивно ЛЛ, 6,5 месеца след края на лечение). Втори пациент- с карцином на устна кухина/горен венец T1N0M0, I кс, (мъж на 57 години, с рецидив след дефинитивно ЛЛ, 19 месеца след края на лечение).

Характеристики на всички 5 пациенти с локален рецидив рецидив установен с FDG ПЕТ/КТ е представено на таблица №19. Нашите резултате показват, че почти половината от пациентите с локален рецидив 40% (2/5) бяха мъже, с I клничен стадий на ТГШ, при T1N0M0, с локализация в ларинкс и в орофаринкс (гингива).

Табл №19. Характеристика на пациентите с локален рецидив на ТГШ (n=5), установен при проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ

№	Локализация на първичния тумор	Детайлна локализация на тумора	пол	клиничен стадий	ПЕТ/КТ резултат	Физикален метод	Вид терапия
1	устна и устна кухина	твърдо небце	мъж	T4N0M0	+	+	ЛЛ/ХТ с Цисплатина
2	орофаринкс	меко небце	мъж	T3N0M0	+	+	ЛЛ/ХТ с Цисплатина
3	ларинкс	ларинкс	мъж	T1N0M0	+	-	Дефинитивно ЛЛ
4	орофаринкс	тонзила	мъж	T2N1M0	+	+	ЛЛ с таргетна терапия
5	устна кухина	гингива	мъж	T1N0M0	+	+	Дефинитивно ЛЛ

Обсъждане: Резултати от нашето научно проучване демонстрират, че ПЕТ/КТ има висока диагностична стойност и надеждно открива всички локални рецидиви при пациенти с ТГШ. Според NCCN Guidelienes (2020) (89) поява на рецидив е очаквано предимно при високо рискови пациенти в стадий T3-4, N2. Резултатите от нашето научно проучване показват че ПЕТ/КТ установи ранен локален рецидив при 40% (2/5) от пациентите от мъжки пол, с I клиничен стадий на ТГШ, при T1N0M0, с локализация в ларинкс и в орофаринкс (гингива). Ранното откриване на локален рецидив би довело до успешно и навременно лечение при всеки пациент, поради което ПЕТ/КТ трябва да се провежда и при нискорискови пациенти. С цел индивидуализиране на терапевтичното поведение при всеки пациент с ТГШ, тези пациенти след контролен FDG-ПЕТ/КТ бяха насочени за интердисциплинарно обсъждане на лечебния подход според клиничния статус и данните от целотелесния ПЕТ/КТ.

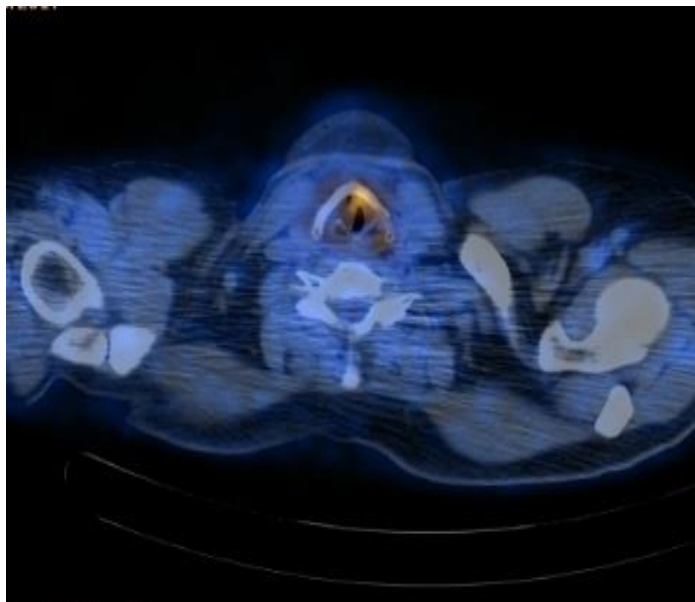
5.1.Б. Да се проучи ролята на физикалния метод (локален статус/ендоскопия) при проследяване на ТГШ за детекция на първи локален рецидив.

При анализиранияте 19 пациента резултатите от физикалния метод бяха следните: 4 действително позитивни, 2 фалшиво позитивни, 1 фалшиво негативен и 12 действително негативни. Установихме стойности на физикалния метод за детекция на първи локален рецидив в хода на проследяване: чувствителност 80%, специфичност 85,7%, точност 84%, PPV 66,66% и NPV 92%.

Обсъждане: Данните от нашето проучване показват ясно, че FDG-ПЕТ/КТ проведен контролно при проследяване на пациенти с ТГШ е с по-висока чувствителност и NPV при детекция на първи локален рецидив при сравнение с физикалния метод съответно: 100%, 100% и 80%, 92%.

От нашите резултати установихме, че само FDG ПЕТ/КТ открива всички локални рецидиви 100% (n=5), докато физикалния метод не установява всички, а само 80% от тях. При 1 пациент ендоскопското изследване пропусна рецидив в ларинкса, при 57 годишен мъж, провел дефинитивно ЛЛ по повод ранен карцином (T1N0M0) преди 6 месеца, при който ПЕТ/КТ след края на лечение установи пълен метаболитен отговор в ложето на първични тумор, а първият контролен ПЕТ/КТ установи локален рецидив в ларинкс (фигура №8).

Нашите резултати допълват данните от проучването на Kim SA et al (2016) (46) които показват че 18F-FDG ПЕТ/КТ детектира 65 от 66 от локалните рецидиви неустановени с физикалния метод (98.9%) и 18F-FDG ПЕТ/КТ има много по-висока диагностична стойност при сравнение с физикалния метод за откриване на локален рецидив при ТГШ, 100% срещу 31,6%.



Фигура №8. Трансверзален образ на 18F-FDG ПЕТ/КТ при пациент с рецидив на карцином в ларинкс. Хибридният образен метод установява метаболитно активно огнище в лява гласна връзка.

Данните от нашето проучване показват ясно, че 18F-FDGПЕТ/КТ е образен метод с по-висока чувствителност и NPV при детекция на локален рецидив при проследяване на пациенти с ТГШ, при сравнение с физикалния метод съответно: 100%, 100% и 80%, 92% (таблица №20).

Таблица №20. Сравнение на диагностичната стойност на първи контролен ПЕТ/КТ и физикалния метод за установяване на първи локален рецидив при проследяване на пациенти с ТГШ.

Детекция на локален рецидив при проследяване с	Чувствителност	Специфичност	Точност	PPV	NPV
ПЕТ/КТ	100%	100%	100%	100%	100%
Физикален метод	80%	86%	84%	67%	92%

При сравнение на нашите резултати с тези на Abgral R. et al 2009 (3), ние получихме аналогични данни, 100% чувствителност и 100% NPV (таблица №21). Данните от литературата и нашите резултати потвърждават водещата роля на ПЕТ/КТ пред физикалния метод за надежно установяване на всички локални рецидиви при пациенти с ТГШ.

Таблица №21. Сравнение на диагностичната стойност на ПЕТ/КТ при детекция на локален рецидив при проследяване на пациенти с ТГШ, нашите резултати и от данни от литературата.

Детекция на рецидив при проследяване с ПЕТ/КТ	Общ брой пациенти	брой общ рецидив	Локален рецидив	Чувствителност	NPV
Наше резултати	19	8	5	100%	100%
Abgral R et all 2009 (3)	91	30	14	100%	100%

Нашите резултати са сравними с данните от проучванията на различни научни колективи с (таблица №22) с високи стойности на чувствителност специфичност, както данните от проучвания на Abgral et al (2009) (3) и с по-добри диагностични показатели от резултатите на Kubata K. et al (2004) (53).

Таблица №22. Сравнение на диагностичната стойност на ПЕТ/КТ при детекция на рецидив при пациенти с ТГШ, нашите резултати и данни от литературата

Авторски екип	Брой пациенти	Чувствителност	специфичност	Точност
Наше резултати	19	100%	100%	100%
Abgral et al (2009) (3)	91	100%	85%	90%
Kubata K. et al (2004) (53)	36	90%	78%	81%

Резултатите от проучването на Helsen N и екипа му от 2017 (35), които проследяват с ПЕТ/КТ 104 пациента с ТГШ установяват рецидив-общ (локален, нодален или системен) при 37 пациента съответно: 84% чувствителност и 90% специфичност (на 15-ти месец след приключване на лечението). Данните демонстрират по-висока специфичност при по-късно проведен ПЕТ/КТ (15 месец) при проследяване за детекция на рецидив, но по-ниска

чувствителност. При нас времето за провеждане на първи контролен ПЕТ/КТ след края на лечение бе вариабилно, а диагностичните стойности, които ние установихме са значително по-високи. Това вероятно се дължи на по-малкия брой на пациентите, които изследвахме. Изследването на ролята на ПЕТ/КТ при проследяване на пациенти с ТГШ за детекция на рецидив след фиксиран период би могъл да бъде обект за по-нататъшна ни работа.

Извод: ПЕТ/КТ е неинвазивен образен метод с по-висока чувствителност и NPV за детекция на локален рецидив при проследяване на пациенти с ТГШ при сравнение с физикалния метод, съответно 100%, 100% и 80%, 92%. FDG ПЕТ/КТ при проследяване открива всички локални рецидиви при пациентите с ТГШ.

Извод: ПЕТ/КТ може да установи ранен локален рецидив на ТГШ, без клинична изява и при негативен резултат от физикалното изследване.

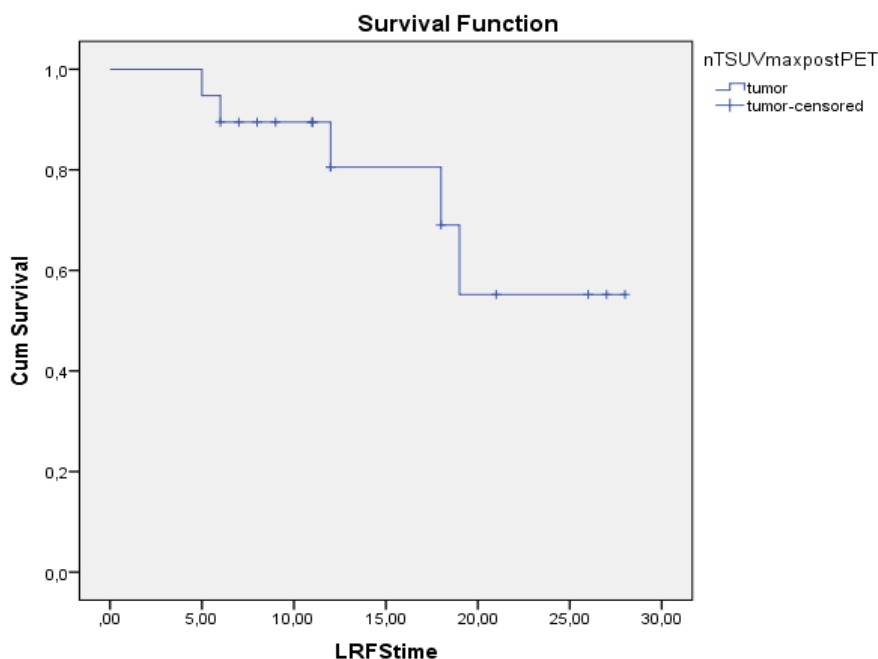
Извод: Първи контролен ПЕТ/КТ може да установи локален рецидив при проследяване на пациенти с ТГШ в Ixc (T1N0M0), на възраст под 60 години, от мъжки пол и с локализация в ларинкс и офорахиткс (гингива). Нашите резултати показват, че те са 40% (2/5) от пациентите с локален рецидив и 25% (2/8) от пациентите с рецидив независимо от вида му.

Препоръка за практиката: При проследяване на пациенти с ТГШ за ПЕТ/КТ трябва да бъдат насочвани освен високо рискови и пациенти, които са нискорискови с Ixc, с локализация на първичния тумор в ларинкс или орофаринкс (гингива), понеже ранното откриване на рецидив би довело до своєвременно лечение.

5.2. Да се определи преживяемостта до поява на локален рецидив на ТГШ установен с първи контролен ПЕТ/КТ.

Времевият период включен в анализа обхваща времето от края на лечение до настъпване на първи локален рецидив, регистриран с трети ПЕТ/КТ. Медиана на проследяване бе 14 месеца (5-28). От сървайвъл анализа на Kaplan Maier установихме, че времето до появата на локален рецидив при 5 от пациентите бе приблизително 21,8 месеца, с интервал на доверие (CI 17,483-26,132) (фигура №9).

Фигура №9. Kaplan Maier за установяване на преживяемост до първи локален рецидив на ТГШ установен с първи контролен 18F-FDG ПЕТ/КТ.



Принос: За първи път в България е определена Преживяемост до поява на Първи локален рецидив при пациентите с ТГШ, проследени с първи ПЕТ/КТ от 21,8месеца.

5.3. Да се характеризират пациентите от нашето проучване с първи рецидив (локален, нодален и системен) на ТГШ установен при проследяване с първи контролен 18F-FDG ПЕТ/КТ.

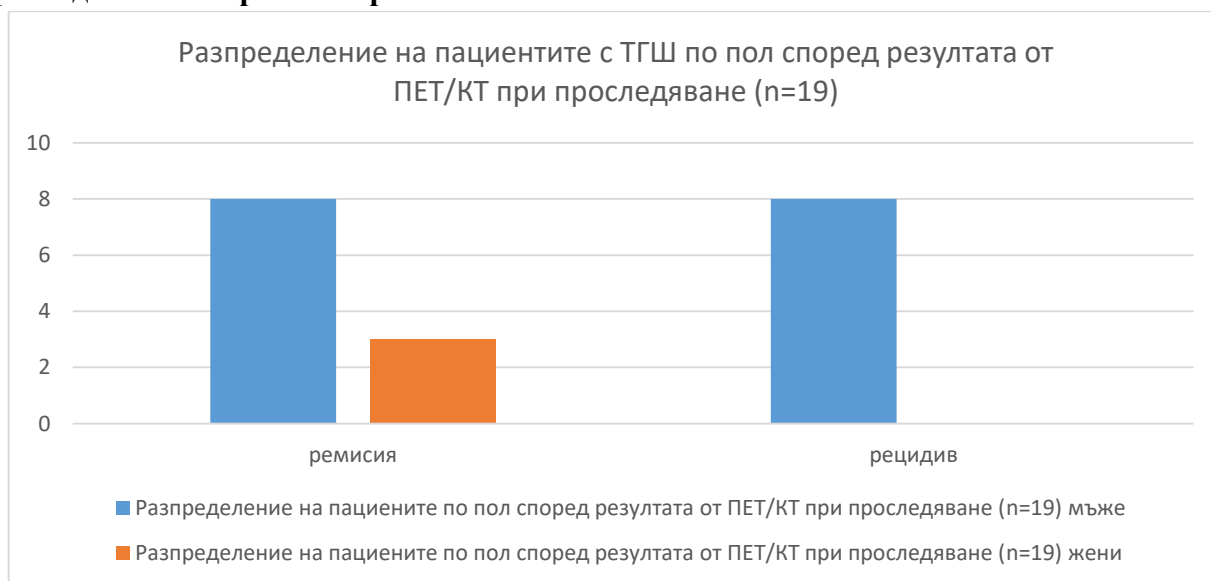
От анализиранияте 19 пациента проследени с контролен ПЕТ/КТ повечето пациенти бяха с първичен карцином в ларинкс и устна кухина по 26,3% (n=5), по рядко в назофаринкс и хипофаринкс по 15,8% (n=3) и най-рядко в орофаринкс 10,5% (n=2) и нос, и параназални синуси 5,3% (n=1). По-голяма част от пациентите бяха на възраст над 60 години 89,7% (n=17). Според възрастта на всички пациенти пациентите включени в анализа по-голяма част от тях бяха над 60 години 89,7% (n=17), а по-малко от тях под 60 години 10,5% (n=2). Според пола на пациентите, преобладаваха мъжете 84,2% (n=16), а по-малко бяха жените 15,8% (n=3). Според локализацията на първичния ТГШ пациентите бяха разпределени: нос и параназални синуси 5,3% (n=1), назофаринкс 15,8% (n=3), орофаринкс 10,5% (n=2), хипофаринкс 15,8% (n=3), устна кухина и устна 26,3% (n=5) и ларинкс 26,3% (n=5). Най-често рецидив бе установен при първичен тумор в устна кухина 15,8% (n=3), по-рядко в орофаринкс и ларинкс при 10,5% и най-рядко в хипофаринкс 5,3%. Преобладаваха пациентите с локализация на първичния ТГШ в ларинкса и устна кухина и устна при всяка от двете локализации по 5 пациента 26,3%, а най-малко бяха пациентите с първичен ТГШ в нос и параназални синуси 5,3%. Според стадия на първичния ТГШ преобладаваха пациентите с T2 стадий 42,1% (n=8), а най-малко бяха пациентите с T4 стадий 10,5% (n=2). Преобладаваха пациентите с N0 стадий 57,9% (n=11), най-малко бяха пациентите с N3 5,3% (n=1), а със средни стойности бяха пациентите с N2

10,5% (n=2) и N1 26,3% (n=5). Със средни стойности бяха пациентите с T1 стадий 26,3% (n=5) и T3 стадий 21,1% (n=4). Според клиничния стадий на първичния ТГШ повече бяха в III-IV клиничен стадий 62,9% (n=12) и 36,1% (n=7). Пациентите провели съчетано ЛЛ/ХТ с Цисплатина преобладаваха 52,6% (n=10), а най-малко бяха след 3 курса индукционна ХТ с последваща съчетана ЛЛ с ХТ с Цисплатина 5,3% (n=1). Със средни стойности бяха пациентите с първичен ТГТ след дефинитивно ЛЛ 26,3% (n=5) и след съчетано ЛЛ/ХТ с таргетна терапия с Цетуксимаб 5,3% (n=1).

5.3.1. пол на пациентите с първичен ТГШ и отношение към появата на рецидив независимо от вида

При анализиранияте 19 пациента с ТГШ и проведен първи контролен ПЕТ/КТ по-голяма част от тях бяха мъже 84,2% (n=16), които по равно бяха в ремисия и с рецидив (независимо от локализацията на първичния ТГШ), по-малка част от тях бяха жени 15,8% (n=3), всички в ремисия. Разпределението на пациентите според данните от контролния първи ПЕТ/КТ за рецидив или ремисия са представени на графика №10. Кростабулацията и данните от χ^2 анализа на пациентите по пол и данните от проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ, не показаха статистически значими резултати за поява на рецидив (независимо дали се касае за локален, нодален или системен) при един от двата пола ($\chi^2=2,59$, $p=0,107$).

Графика №10. Разпределение на пациентите с ТГШ по пол, според резултата при проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ.

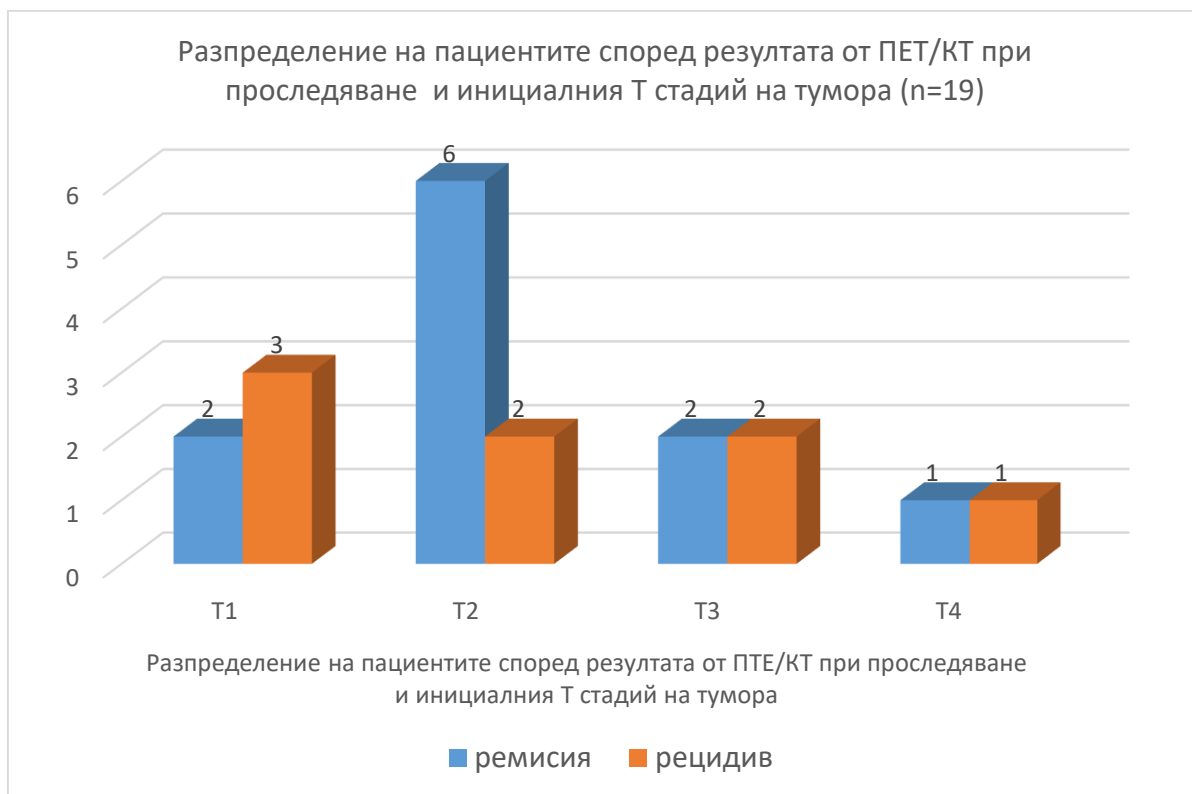


5.3.2. T стадий на първичния ТГШ при стадиране и отношение към появата на рецидив, независимо от вида

От статистически обработените 19 пациента с ТГШ беше установен рецидив (независимо дали се касае за локален, нодален или системен) с първи контролен ПЕТ/КТ най-често при ранен T стадий на първичния тумор при T1 при 15,8% (n=3), следван от пациенти с тумори в T2 стадий при 10,5% (n=2) и T3 стадий 10,5% при (n=2) и най-рядко при пациенти в T4 стадий

при 5.3% (n=1) (графика №11). Кростабулацията и данните от χ^2 анализа на пациентите според Т стадия на първичния тумор и данните от проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ, не показаха статистически значими резултати за поява на рецидив според Т стадия на първичния ТГШ ($\chi^2=1,77$, $p=0,621$).

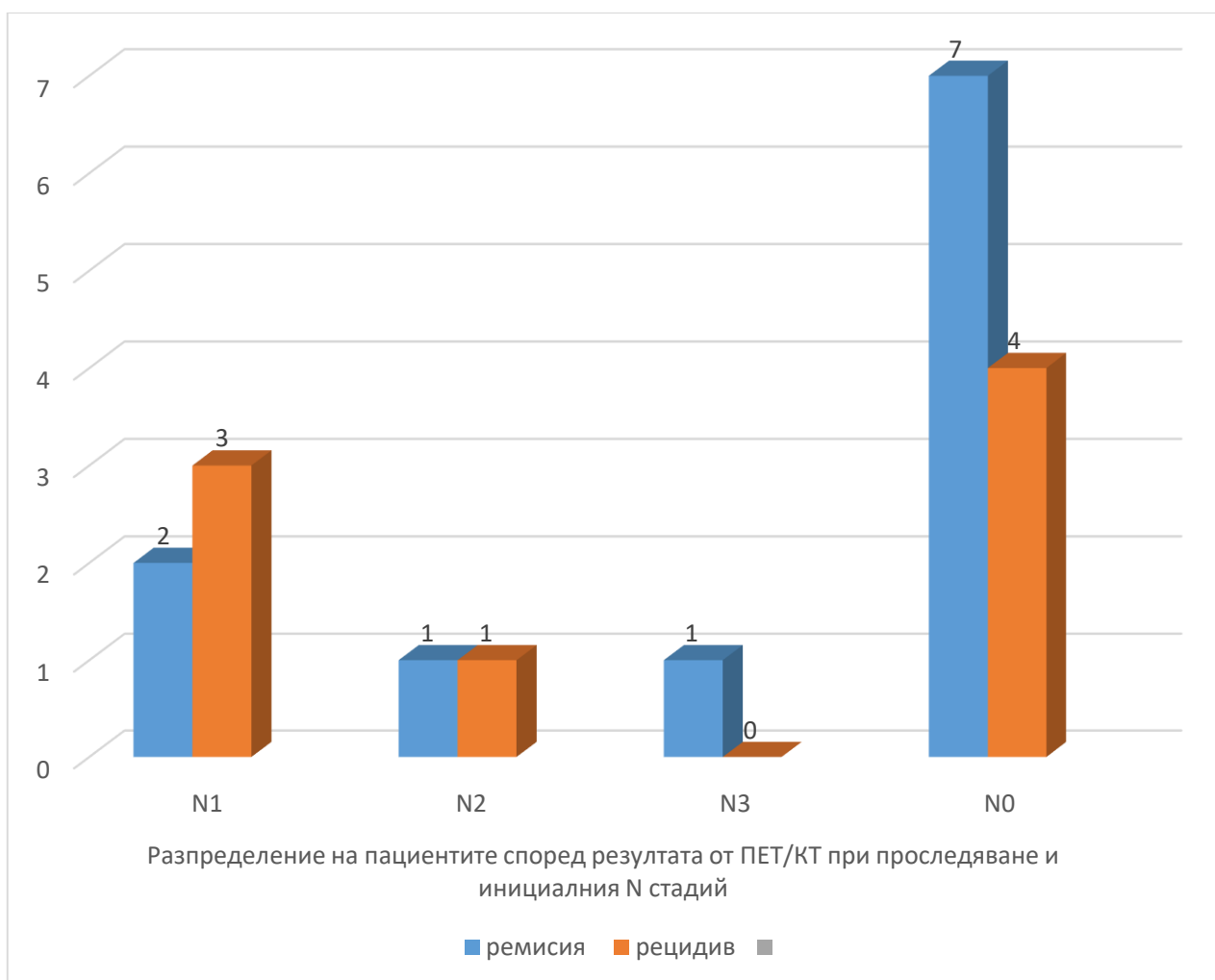
Графика №11. Разпределение на пациентите според резултата от първи контролен ПЕТ/КТ при проследяване и инициалния Т стадий на първичния ТГШ.



5.4.3. N стадий на първичния ТГШ при стадиране и отношение към появата на рецидив, независимо от вида

От анализиранияте пациентите с ТГШ беше установен първи рецидив (независимо дали се касае за локален, нодален или системен) с първи контролен FDG-ПЕТ/КТ, най-често в стадий N0 при 21% (n=4), по-рядко в N1 при 10,5% (n=2) и най-рядко при N2 и N3 стадий 5,3% (n=1). (графика №12). Кростабулацията и резултатите от χ^2 анализа на пациентите според N стадия на първичния ТГШ и данните от проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ, не показаха статистически значими резултати за поява на рецидив ($\chi^2=1,58$, $p=0,663$).

Графика №12. Разпределение на пациентите според резултата от първи контролен ПЕТ/КТ при проследяване и инициалния N стадий на първичния ТГШ.



5.4.4. клиничен стадий на първичния ТГШ при стадиране и отношение към появата на първи рецидив, независимо от вида

При статистически обработените 19 пациенти с ТГШ с първи контролен ПЕТ/КТ беше установен рецидив (независимо дали се касае за първичен, нодален или системен), най-често при първоначален III и IVB клиничен стадий при стадиране 15.8% (n=3) и най-рядко в I клиничен стадий при 10,5% (n=2) (графика №13).

Данните от кростабулацията на резултатите и X^2 анализа на пациентите според клиничния стадий на първичния ТГШ и данните от проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ, не показаха статистически значими резултати за поява на рецидив според стадия на шийните лимфни възли ($X^2=6,156$, $p=0,188$).

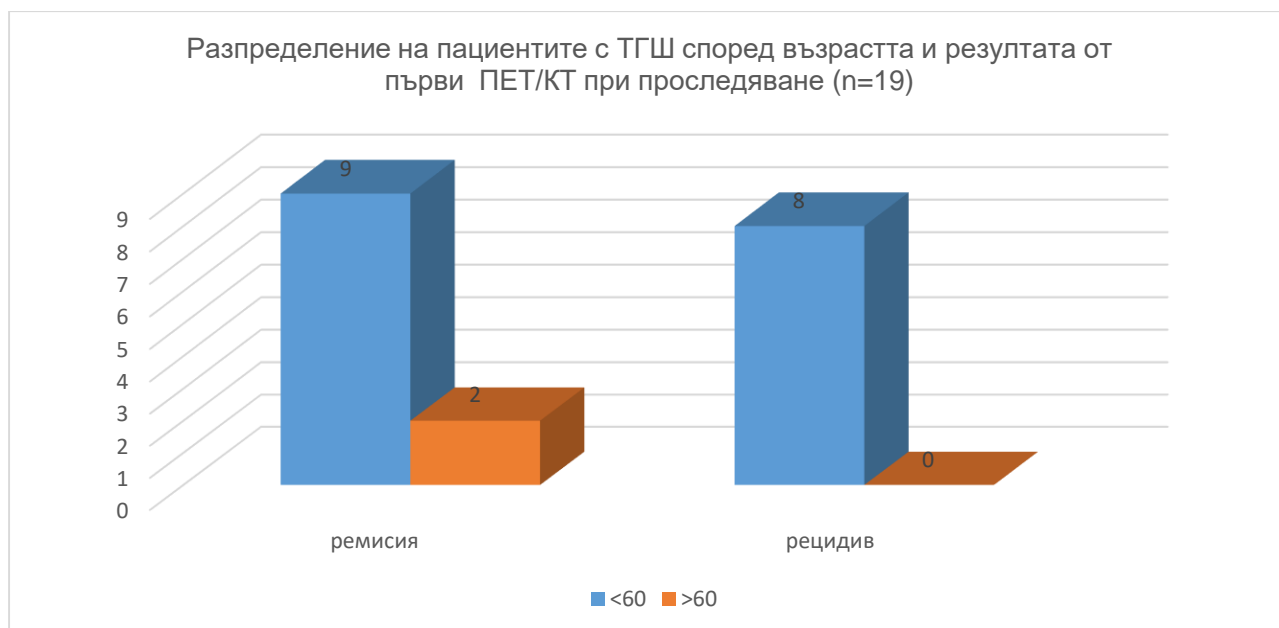
Графика №13 Разпределение на пациентите според резултата от първи ПЕТ/КТ при проследяване и инициалния клиничен стадий на ТГШ.



5.4.5. Възраст на пациентите с първичен ТГШ и установен първи рецидив, независимо от вида

Анализираните 19 пациента с ТГШ и проведен първи контролен ПЕТ/КТ бяха на възраст от 37- 69 години, средната възраст беше 52,3 год (SD-8,5). Кростабулацията и резултата от χ^2 анализа не показаха статистически значими резултати ($\chi^2=1,626$, $p=0,202$), но ясно демонстрираха че пациентите с първи рецидив са по-възрастни, над 60 години 100% ($n=8$). Пациентите с ремисия са предимно под 60 години 47,4% ($n=9$) и само 10,5% ($n=2$) от пациентите са над 60 години (Графика №14).

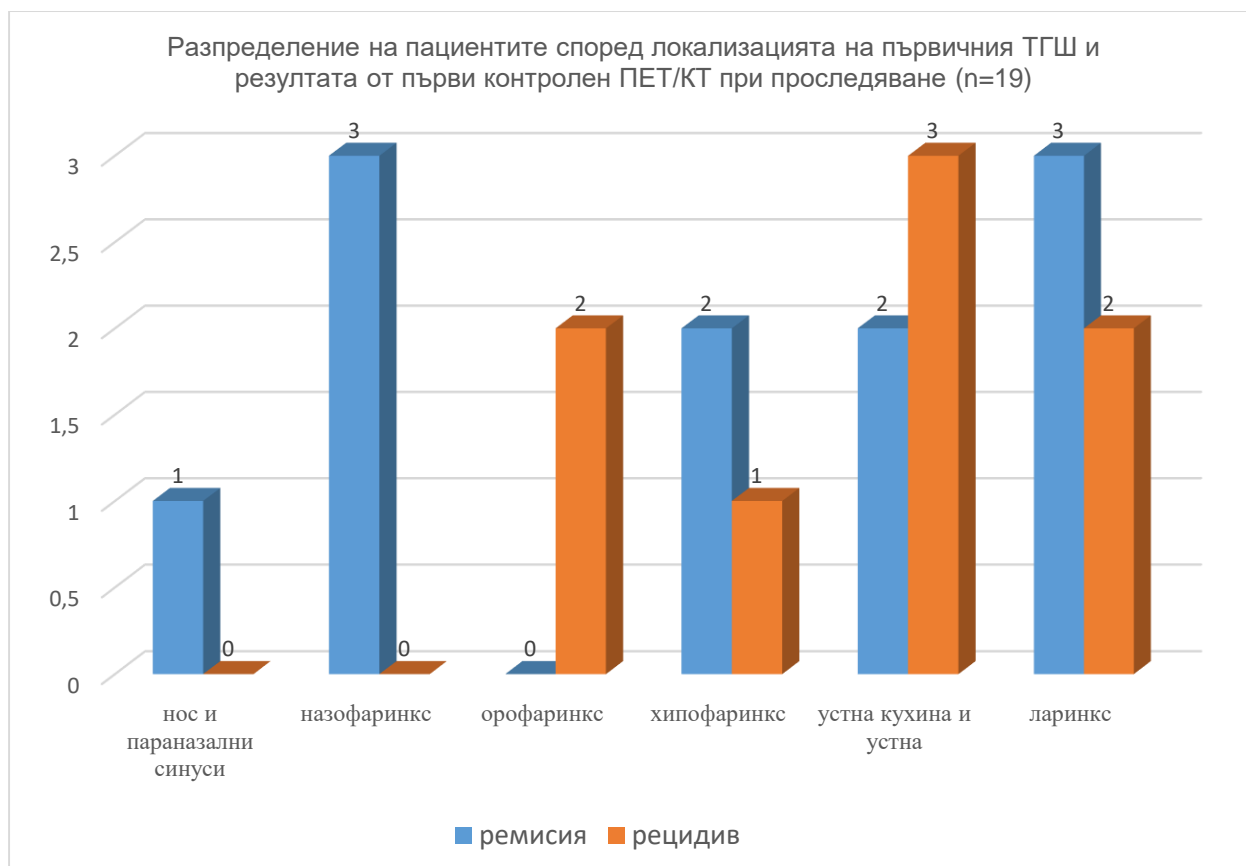
Графика №14. Разпределение на пациентите с ТГШ според възрастовата група и резултата от първи контролен ПЕТ/КТ при проследяване



5.4.6. туморна локализация и отношение към появата на първи рецидив, общ.

При статистически обработени 19 пациентас ТГШ рецидив (независимо дали се касае за (първичен, нодален или системен) бе установен от първи контролен ПЕТ/КТ при пациенти най-често с първичен тумор в устна кухина 15.8% (n=3) (в гингива, език и твърдо небце), по-рядко в орофаринкс и ларинкс при 10,5% (n=2) и най-рядко в хипофаринкс 5,3% (n=1) (графика №15). Кростабулацията и данните от X^2 анализа на пациентите според локализацията на първичния ТГШ и данните от проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ не установиха статистически значими резултати за поява на първи рецидив независимо от вида.

Графика №15. **Разпределение на пациентите по локализация на първичния ТГШ, според резултата при проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ.**

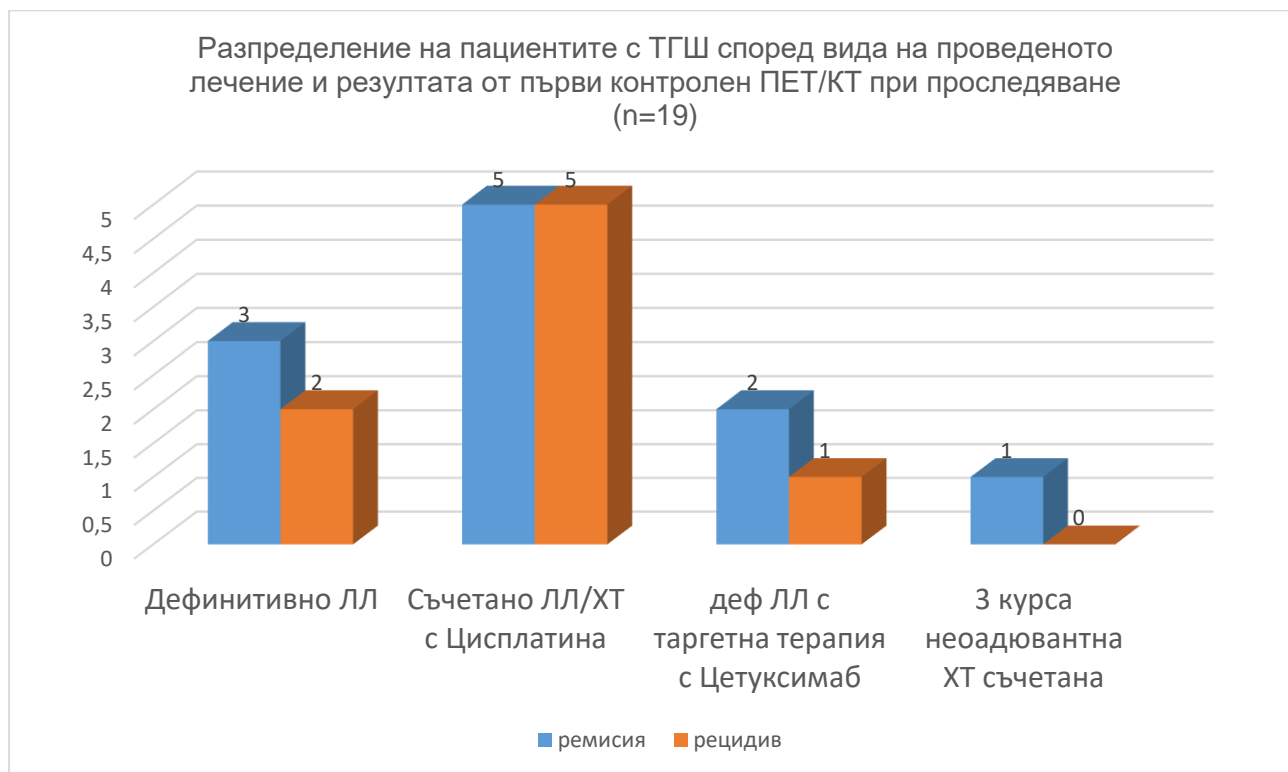


5.4.7. фактор- Вид на проведеното лечение при пациентите с ТГШ и отношение към появата на първи рецидив, независимо от вида

При анализираниите пациенти с ТГШ първи контролен ПЕТ/КТ установи рецидив (независимо от вида) най-често при пациенти след проведено съчетано ЛЛ с ХТ 26,3% (n=10), по-рядко при пациенти след дефинитивно ЛЛ 10,5% (n=2), най-рядко при пациентите след съчетано ЛЛ с таргетна терапия с Цетуксимаб 5,3% (n=1) и пациентът лекуван с неоадюванта ХТ последвана от комбинирана ЛЛ /ХТ е без рецидив (графика №16).

При кростабулацията и данните от χ^2 анализа при пациентите с ТГШ с първи контролен ПЕТ/КТ и проведеното лечение, резултатите не показват статистическа значимост за поява на първи рецидив (независимо от вида) ($\chi^2=1,087$, $p=0,780$).

Графика №16. Разпределение на пациентите с ТГШ според вида на проведеното лечение и резултата от първи контролен ПЕТ/КТ при проследяване.



Използвайки данните от статистическата обработка на резултатите след кростабулация и χ^2 анализ, направихме характеристика на анализиранияте пациенти с ТГШ от нашето проучване, с първи рецидив независимо от вида (локален, нодален или системен) установен с контролен $^{18}\text{F-FDG}$ ПЕТ/КТ.

При анализиранияте 19 пациента бяха установени 8 рецидива, при почти половината пациенти I JHT (42.1%). Рецидивите бяха в следните локализации: локален в зоната на първичния тумор 5 (62.5%), нодален ангажиращ регионални лимфни възли 2 (25%) и системен при 1 (12.5%) пациент, с установени далечни метастази.

Само при пациенти от мъжкия пол бяха установени рецидиви 100% (n=8) и само при пациенти под 60 годишна възраст 100% (45-59 год). Най-често рецидив бе установен при пациенти с първичен тумор в устна кухина 15.8% (n=3) (в гингива, език и твърдо небце), по-рядко в орофаринкс и ларинкс при 10,5% (n=2) и най-рядко в хипофаринкс 5,3% (n=1).

Противно на очакваното за поява на рецидив предимно при пациенти в стадий T3-4, N2 нашите резултате показват, че от анализиранияте пациенти рецидивите (независимо от това дали се касае за локален, нодален или системен) бяха предимно при пациенти с ранен T стадий: най-често при T1 стадий при 15.8% (n=3) (в ларинкс при 2 пациента и в устна кухина- гингива

при 1 пациент), следван от тумори в T2 стадий при 10,5% (n=2) в хипофаринкс и орофаринкс(тонзила), в T3 стадий при 10,5% (n=2) (устна кухина- език и орофаринкс- меко небце) и най-рядко при пациенти в T4 стадий при 5,3%(n=1) в устна кухина- твърдо небце. Най-често пациентите с ТГШ в нашето проучване рецидивираха без да са имали метастази в регионални лимфни възли при стадиране N0 21% (n=4), по-рядко в N1 стадий 10.5% (n=2) и най-рядко при N2 и N3 стадий 5,3% (n=1). Най-често пациентите с ТГШ и установен рецидив бяха в първоначален III или IVB клиничен стадий при стадиране 15.8% (n=3) и най-рядко в I клиничен стадий при 10,5% (n=2). Най-често рецидиви бяха установени при пациенти с ТГШ след проведено съчетано ЛЛ с ХТ 26,3% (n=5), по-рядко при пациенти след дефинитивно ЛЛ 10,5% (n=2), най-рядко при пациентите след съчетано ЛЛ с таргетна терапия с Цетуксимаб 5,3% (n=1) и при нито един от пациентите лекувани с неoadюванта ХТ последвана от комбинирана ЛЛ /ХТ (да се има предвид че само 1 пациент е лекуван с такъв вид лечение).

Обсъждане: Нашите резултати за откриване на статистическа значима връзка за появата на рецидив независимо от вида, при пациентите провели първи контролен ПЕТ/КТ според възрастта на пациентите с ТГШ, пола, T стадия, N стадия, клиничния стадий на първичния ТГШ и вида на проведеното лечение, са статистически незначими, след корелация и X^2 анализ на данните. Вероятно това се дължи на малкия брой пациенти и хетерогенната на показателите, които тествахме.

Въпреки, че не получихме статистически значими резултате, за да установим фактори за поява на рецидив от различен вид при проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ, ние направихме характеристика на пациентите от нашето проучване с първи рецидив независимо от вида (локален, нодален или системен), според процентното съотношение при кростабулация на категориите. Най-често пациентите с рецидив независимо от вида бяха от мъжки пол, под 60 години, с T1 стадий на първичния тумор при стадиране, N0 без метастази в регионални лимфни възли при диагностициране на тумора, в III и IVA инициален клиничен стадий и с локализация на първичния тумор в устна кухина (гингива, език и твърдо небце), следвани от ларинкс и орофаринкс.

Изводи и препоръки от пета задача:

Извод: Първи контролен FDG ПЕТ/КТ може да установи локален рецидив при проследяване на пациенти с ТГШ в I клиничен стадий (T1N0M0), като нашите резултати показаха, че те са 40% (2/5) от пациентите с локален рецидив и 25% (2/8) от всички пациенти с рецидив независимо от вида (вкл. локален, нодален и системен рецидив).

Извод: 18F-FDG ПЕТ/КТ може да установи локален рецидив на ТГШ при липса на клинична изява, с или без суспекция за рецидив от физикалния преглед (1/5) с висока чувствителност 100% и негативна предсказваща стойност 100%.

Извод: Негативен 18F-FDG ПЕТ/КТ резултат категорично изключва локален рецидив при пациенти с ТГШ.

Препоръка за практиката: При проследяване на пациенти с ТГШ към FDG-ПЕТ/КТ изследване трябва да бъдат насочени **освен високо рисковите пациенти и тези, които отговарят на следните характеристики:** с първичен тумор в ларинкс и устна кухина

(гингива), от мъжки пол, на възраст под 60 години и с ранен Т стадий (Т1), без метастатични лимфни възли (N0), т.е. и нискорисковите пациенти (Iкс).

Характеристика на пациентите от нашето проучване с първи рецидив независимо от вида (локален, нодален или системен), според процентното съотношение при кростабулация на категориите. Най-често пациентите с рецидив независимо от вида, бяха от мъжки пол, под 60 години, с Т1 стадий на първичния ТГШ при стадиране, без метастатизи в регионални лимфни възли (N0) при диагностициране на тумора, в III и IVA инициален клиничен стадий и с локализация на първичния тумор в устна кухина (гингива, език и твърдо небце), следвани от ларинкс и орофаринкс.

Резултати VI група група

Задача 6: Да се проучи ролята на ПЕТ/КТ като метод за детекция на втори първичен тумор и далечни метастази при пациенти с ТГШ

В тази задача в два етапа бяха обработени резултатите от ПЕТ/КТ на всички 205 пациента с 308 изследвания като пациентите бяха разделени в две групи: за детекция на втори първичен тумор и за детекция на далечни метастази.

Първа група пациенти- детекция на втори първичен тумор различен от диагностицирания до момента първичен ТГШ (задача 6.1).

За анализ в **първата група** пациенти за детекция на втори първичен тумор бяха включени 120 пациента и 194 ПЕТ/КТ изследвания, проведени по индикация стадиране (n=120) и рестадиране след края на лечение (n=74). (Схема №7).

Включващи критерии:

Новодиагностицирани пациенти провели FDG-ПЕТ/КТ по индикация стадиране, с хистологично верифициран първичен тумор, нелекувани до момента, провели ПЕТ/КТ по индикация стадиране и рестадиране след края на лечение (втори) , без данни за втори първичен тумор.

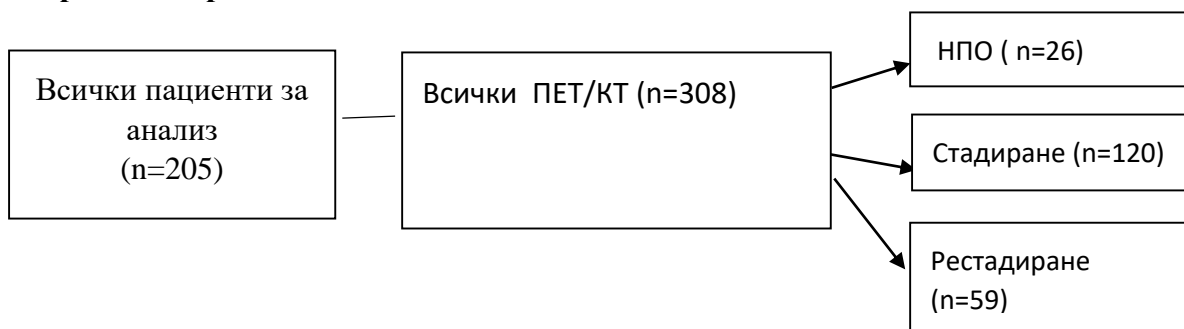
Верификация: хистологичен резултат доказваща втори първичен тумор различен от диагностицирания до момента първичен ТГШ и/или проследяване поне 6 месеца, клинично или с образно изследвани (КТ или ПЕТ/КТ).

Схема №7. Подбор на пациенти с ТГШ при които с FDG-ПЕТ/КТ търсим да установим втори първичен тумор



Във **втората група** пациенти (задача 6.2) за анализ бяха включени всички 205 с общо проведените при тях 308 ПЕТ/КТ изследвания, по показания НПО, стадиране и рестадиране (за оценка отговора от лечение, при търсене на рецидив и прогресия) (схема №8).

Схема №8. Подбор на пациенти с ТГШ при които с FDG-ПЕТ/КТ оценихме ролята на хибридният образен метод за детекция на далечни метастази.



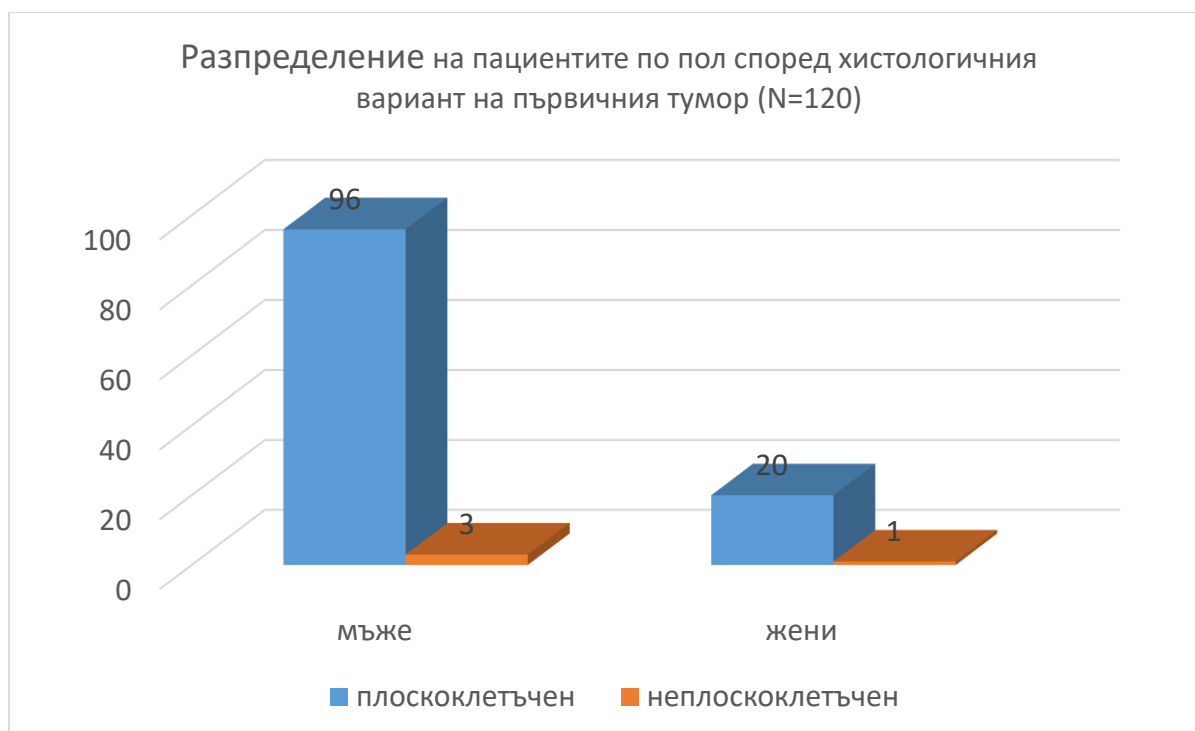
Включващи критерии:

За анализ включихме всички 205 пациенти с общо проведените при тях 308 FDG-ПЕТ/КТ изследвания.

Верификация: Хистология с биопсия доказваща далечна метастаза, и/ или допълнително провеждане на образно изследване (КТ или FDG-ПЕТ/КТ).

Първа група- при всички 120 пациенти с ТГШ бяха проведени общо 194 FDG-ПЕТ/КТ (120 при стадиране и 74 рестадиране след лечение). От разгледаните пациенти 99 бяха мъже (82.5%) и 21 (17.5%) жени, на възраст от 32 години до 91 години, преобладаваха ТГШ с плоскоклетъчна хистология при 116 пациента (96.66%), а тези с неплоскоклетъчен тумор бяха 4 пациента (3,33%) (графика №17). Преобладаваха пациентите с напреднал III и IV клиничен стадий 90 (75%), а по-малко бяха пациентите с I и II клиничен стадий 30 (25%). (графика №18).

Графика №17. Разпределение на пациентите с ТГШ по пол и хистологичен вариант на тумора, при които оценихме ролята на ПЕТ/КТ за детекция на втори първичен тумор



Графика №18. Разпределение на пациентите с ТГШ по клиничен стадий, при които проучихме ролята на ПЕТ/КТ за детекция на втори първичен тумор



Най-честата локализация на първичният ТГШ (Графика №19) при пациентите от първата група (n=120) бе в: ларинкс при 41 (34,2%), следван от устна и устна кухина 27 (22,5%) и в орофаринкс при 17 (14,2%) и в хипофаринкс при 17 (14,2%), назофаринкс при 13 (10,8%). Най-рядко в нос и параназални синуси и в слюнчени жлези, съответно при 3 (n=2,5%) и 2 (n=1,7%) пациента.

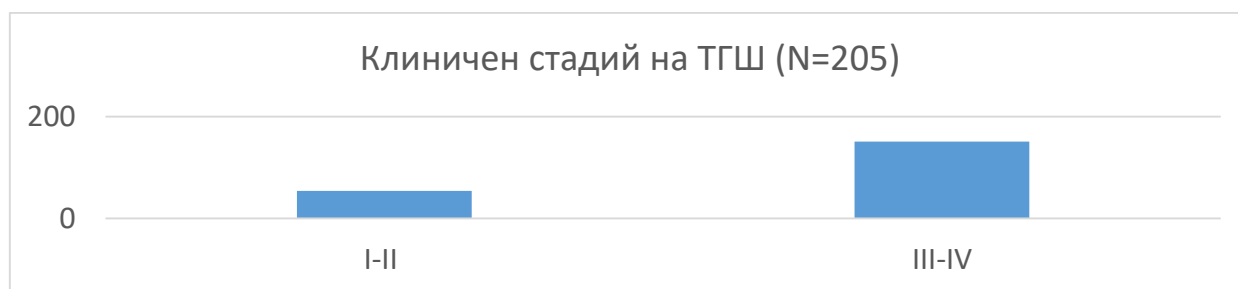
Графика №19. Разпределение на пациентите с ТГШ според локализация на първичния злокачествен тумор в глава и шия.



Втора група -при разгледаните 205 пациенти за детекция на далечни метастази с ПЕТ/КТ: 54 бяха в напреднал клиничен стадий на онкологичното заболяване III/IV (26,3%), а в ранен 151 от тях в I/II кл.ст (73,7%). Най-честата локализация на ТГШ в тази група бе в ларинкс 31.2% (n=64), следвана от устна кухина 20,5% (n=42), орофаринкс 10,3 (n=21), назофаринкс 9,8% (n=20), хипофаринкс 8,3% (n=17), слюнчени жлези 4,4%(n=9), нос и параназани синуси 2,9% (n=6), а първичните туморите с неизвестна локализация бяха 12,7% (n=26).

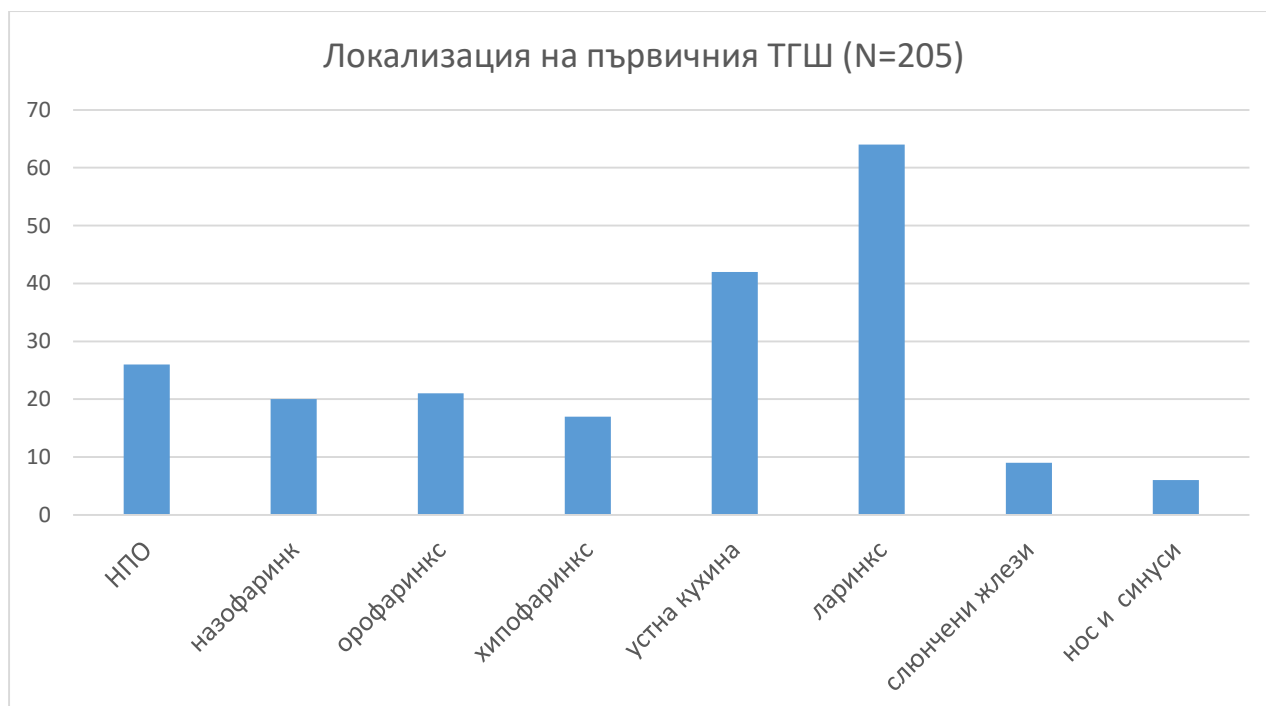
При разгледаните 205 пациенти във втората група 54 бяха в ранен клиничен стадий на онкологичното заболяване I/II (26,3%), а в напреднал III/IV клиничен стадий бяха 151 от тях (73,7%) (графика №20).

Графика №20. Разпределение на пациентите с ТГШ, при които оценихме ролята на FDG-ПЕТ/КТ за детекция на втори първичен тумор, според клиничния стадий на ТГШ.



Най-честата локализация на ТГШ при втората група пациенти (графика №21) бе в ларинкс 31.2% (n=64), следвана от устна кухина 20,5% (n=42), орофаринкс 10,3 (n=21), назофаринкс 9,8% (n=20), хипофаринкс 8,3% (n=17), слюнчени жлези 4,4%(n=9), нос и параназани синуси 2,9% (n=6), а първичните туморите с неизвестна локализация бяха 12,7% (n=26).

Графика №21. Разпределение на пациентите с ТГШ, при които FDG-ПЕТ/КТ проведен за визуализиране на втори първичен тумор, според локализация на първичния злокачествен тумор в глава и шия.



6.1. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на втори първичен тумор при пациенти с ТГШ

Подходящи за анализ бяха 120 пациента, с хистологично верифициран първичен тумор в глава и шия, преминали на ПЕТ/КТ по индикация стадиране, от които 99 (82.5%) бяха мъже и 21 (17.5%) жени, на възраст 32-91 години (Таблица №23). Първичният тумор най- често бе локализиран в ларинкса при 41 пациента (34.16%), а най-рядко в слюнчени жлези при 2 пациента (1.66%). Повече от пациентите бяха с първичен тумор в напреднал Т стадий на заболяването, Т3-4 при 70 пациента (58,3%). Значително преобладаваха пациентите с плоскоклетъчна хистология на първичния тумор 116 (96.66%), в напреднал стадий на първичния тумор Т3-4 при 70 (58.3%) и с метастатични лимфни възли в нодален стадий N1-3 при 67 от тях (55.83%).

Таблица №23. Характеристики на пациентите с ТГШ, при които 18F-FDG ПЕТ/КТ бе проведен за търси втори първичен тумор (n=120).

Характеристики на пациентите и тумора	Общ брой пациенти N=120	брой	%
Възраст	32-91		
Пол	Мъже/ жени	99/ 21	82,5% и 17,5%
Локализация на първичния тумор	Нос и параназални синуси	3	2,5%
	назофаринкс	13	10,83%
	Орофаринкс	17	14,16%
	Хипофаринкс	17	14,16%
	Ларинкс	41	34,16%
	Устна кухина и устна	27	22,5%
	Слюнчени жлези	2	1,66%
Хистологичен вариант на тумора	Плоскоклетъчен/ неплоскоклетъчен	116/ 4	96,66%/3,33%
Т стадий	T1-2 / T3-4	50/ 70	41,6% и 58,3%
N стадий	N0 / N1-3	53/ 67	44.16% и 55,83%
M стадий	M0/ M1	114/ 6	95% и 5%
Клинич. стадий	I-II / III-IV	30/ 90	25% и 75%

От анализиранияте 120 пациента, с ПЕТ/КТ бе визуализиран втори първичен тумор при 9 пациента (7.5%): 8 (5.8%) синхронен тумор (установен при стадиране и 1 (0.83%) метакронен тумор установен след края на лечение. Най-честата локализацията на втори първичен тумор бе в колоректална област при 55,5% пациента (5/9) от пациентите със суспектен втори първичен тумор и при 50% (4/8) от пациентите с действително установен. Всички останали втори първичен тумор бяха установени по равно в различни локализации, по 11.11% (n=1): в глава и шия (хипофаринкс и щитовидна жлеза), бъбрек, щитовидна жлеза и в бял дроб. Само два от втори първичен тумор бяха установени в областта на глава и шия (хипофаринкс и щитовидна жлеза), останалите бяха локализираны дистално от клавикулите.

При анализиранияте 120 пациента, с ПЕТ/КТ бе визуализиран суспектен втори първичен тумор при 9 пациента презентиращ се като метаболитно активно огнище. От тях при 8 пациента след хистологична верификация се потвърди втори първичен тумор (таблица №24), (действително

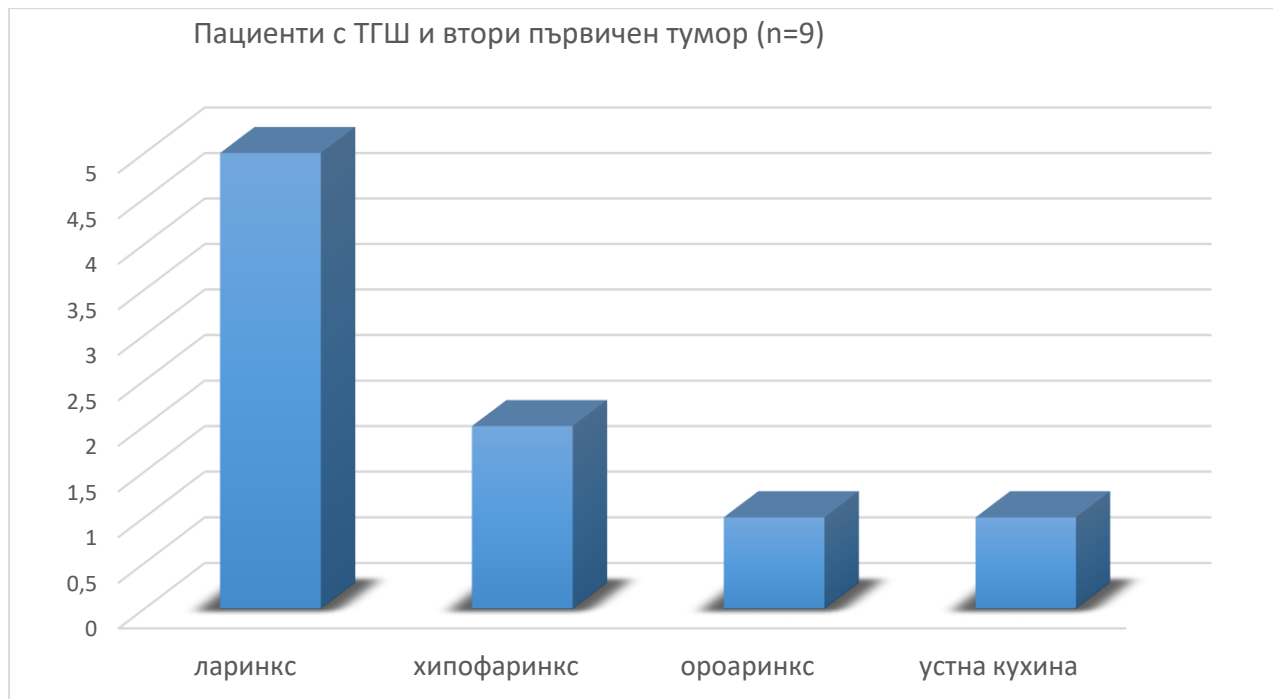
позитивен ПЕТ/КТ резултат), а при 1 хистологичния резултата не установи втори първичен тумор, а полип (фалшиво позитивен резултат). При останалите 111 пациента ПЕТ/КТ не суспектира втори първичен тумор и не бе установен такъв до последния ден на проследяването (действително негативен резултат). Нямаше пациенти при които след стадиращ ПЕТ/КТ беше установен втори първичен тумор при проследяване (фалшиво негативни резултати).

Таблица №24. Характеристики на пациентите с ТГШ и суспектен от ПЕТ/КТ втори първичен тумор (n=9)

п а ц и е н т	Суспектен втори първичен тумор	ПЕТ/КТ индикация	Локализация на вторичния тумор	Клин стадий	Локализа ция на първичния тумор	Въз раст	пол
1	синхронен	стадиране	хипофаринкс	IV	ларинкс	48	м
2	синхронен	стадиране	колоректален	IV	ларинкс	74	м
3	синхронен	стадиране	бъбрек	IV	орофаринкс (тонзила)	54	м
4	фалш.поз. полип (полип)	стадиране	колоректален	IV	хипофаринкс	62	м
5	синхронен	стадиране	колоректален	II	ларинкс	70	м
6	синхронен	стадиране	щитовидна жлеза	IV	ларинкс	79	м
7	синхронен	стадиране	колоректален	IV	устна кухина (гингива)	67	м
8	синхронен	стадиране	колоректален	IV	хипофаринкс	71	м
9	метахронен	рестадиран	бял дроб	II	ларинкс	74	м

Обсъждане: По данни от литературата най-често втори първичен тумор се установява с ПЕТ/КТ при първичен хипофарингеален карцином, докато от нашите данни установихме по-често втори първичен тумор при първичен тумор в ларинкса при 62,5% пациента (5/8). Останалите пациенти с установен втори първичен тумор бяха с първичен ТГШ в: хипофаринкса 12,5% , устна кухина (гингива) 12,5% и орофаринкса (тонзила) 12,5%. По литературни данни локализацията на втори първичен тумор е предимно в бял дроб или хранопровод, докато от нашите резултати при 50% (4/8) той бе действително установен и превалира в колоректална локализация. (Графика №22).

Графика №22. Разпределение на пациентите с установен с 18F-FDG ПЕТ/КТ и втори първичен тумор според локализацията на първичният тумор в глава и шия.



6.1.Б. Да определим диагностичната точност на 18F-FDG ПЕТ/КТ метода да установява неподозирани втори първични тумори при пациенти с ТГШ.

От анализиранияте 120 пациента, при 9 от тях резултата от ПЕТ/КТ суспектира втори първичен тумор, при 8 пациента след хистологична верификация втори тумор бе доказан (действително позитивен резултат), а при 1 пациент хистологичния резултат отхвърли втори първичен тумор и установи полип в черво (фалшиво позитивен). При 111 пациента ПЕТ/КТ несусפקтира първичен тумор и след проследяване такъв не бе открит (действително негативен). Нямаше пациенти, при които ПЕТ/КТ метода да е отхвърлил втори първичен тумор и след проследяване такъв да е потвърден (фалшиво негативен).

При сравнение на нашите резултати за определяне на диагностичната точност на ПЕТ/КТ за откриване на втори първичен туморс резултатите на Kim S. Y. и екипа му от 2007 (45) данните от статистическата обработка за чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV са сходни- съответно: 100%, 99%, 88,9%, 100%, 99% и 97,5%, 92,6%, 62,9%, 99,7%, 93,1% (таблица №25). Повечето установени втори първични тумори бяха синхронни- 87,5%, само 1 метакронен- 12,5%.

Таблица №25. Сравнение на нашите резултати с данни от литературата, диагностична стойност на FDG-ПЕТ/КТ при пациенти с ТГШ, за откриване на втори първичен тумор.

ПЕТ/КТ за детекция на втори първичен тумор	Чувствителност	Специфичност	PPV	NPV	Точност
Наше резултати	100%	99%	88,9%	100%	99%
Kim S Y et al (2007)	97.5%	92.6%	62.9%	99.7%	93,1%

От действително установените 8 втори първични тумора преобладаваха значително синхронните тумори при 7 пациента 87,5% (установени с ПЕТ/КТ при стадиране) и 1 метакронен тумор 12,5% (появил се 6 месеца след диагностичиране на първичния тумор в грав и шия).

Обсъждане: Локализацията на втори първичен тумор беше най-често в колоректалната област при 50% от пациентите (n=4), а във всички други локализации беше при еднакъв брой пациенти 12,5% (n=1). При стадираните пациенти FDG-ПЕТ/КТ установи втори първичен тумор при 5.8% (7/120), а при пациентите след проведено лечение при 1.4% (1/74). Нашите резултати допълват данните (таблица №26) от проучването на El-Khodary M. 2011 (19), който установява втори първичен тумор при 6.6 % (3/45) от пациентите (при нас- 5,8% (7/120)) при стадиране, с ректална локализация в 11,1% (2/18), при нас в 50% (4/8).

като при 2 е в ректум и при 11.1% при пациентите след лечение при 2 пациент в ректум (2/18), общо при 80% от пациентите втори първичен тумор бе в ректум. В друго проучването на Leon X. et al. 2007(59) втори първичен тумор са установени с най-честа локализация в бял дроб, хранопровод или друга локализация в глава и шия.

Таблица №26. Сравнение на нашите резултати с тези от литературата при детекция на втори първични тумори с FDG- ПЕТ/КТ при пациенти с ТГШ.

ПЕТ/КТ детекция на втори първичен тумор	Общ брой втори тумори	Общ %	Синхронен тумор	Метакронен тумор	локализация на втори първичен тумор под клавикула	най-честа локализация на втори първичен тумор	най-често при какъв първичен тумор
Наше резултати	8/ 120	6.66 %	5,8 %	0,83 %	62.5%	колоректална област	ларинкс
Kim S. Y. et al (2007) (45)	14/ 349	4 %	2, 8%	1,2 %	50%	бял дроб	ларинкс
El-Khodary M. et al (2011) (19)	5/63	7,9%	6,6%	11,1%	20%	ректум	ларинкс

Нашите резултати показват, че най-често с ПЕТ/КТ втори първичен тумор се установява при първичен ТГШ с локализация в ларинкс, което съвпада и с резултатите от проучването на Kim

S.Y. et al. (2007) (45). При пациентите, при които установихме втори първичен тумор бе назначено допълнително лечение след обсъждане на онкологична комисия в допълнение към терапията на основния тумор в глава и шия.

Конвенционални образни методи (КТ в локализацията на суспектния от ПЕТ/КТ тумор) бяха назначавани само при пациентите със суспекция за втори първичен тумор или далечни метастази и не бяха провеждани рутинно при всички 120 пациента. Затова не може да се направи сравнение на диагностичната точност на ПЕТ/КТ за детекция на втори първичен тумор и далечни метастази с други конвенционални образни методи. Логично Choi JY и екипа му през 2005 (12) заключават, че използвайки конвенционалните образни методи тези тумори обичайно не се диагностицират докато не авансират и причинят клинична симптоматика. Това подчертава необходимостта от навременно установяване на втори първичен тумор и своевременното му лечение, с което бихме подробрили прогнозата са пациента.

Извод: С високата си чувствителност (100%), NPV (100%) и точност (99%) ПЕТ/КТ при стадиране и рестадиране надежно детектира окултен втори първичен тумор.

Извод: Нашите резултати показаха, че по-голяма част от втори първичен тумор са под клавикулите, което прави целотелесният ПЕТ/КТ ценен неинвазивен метод за детекция на.

Извод: Най-често 18F-FDG ПЕТ/КТ установи втори първичен тумор при пациентите с карцином в областта на ларинкс при 62,5% (5/8), който е в бял дроб, хипофаринкс, щитовидна жлеза и колоректална област.

Препоръка: Предвид високият процент на втори първичен тумор при стадиране на пациентите с ТГШ в колоректалната област 50% (4/8), при визулизиране на хиперметаболично огнище в тази област е препоръчително да се проведе допълнително доуточняване характера на находката и изключване на синхронен тумор.

Препоръка: нашите данни показват, че при пациенти със карцином на ларинкс е уместно провеждане на целотелесен ПЕТ/КТ за детекция на втори първичен тумор, който най-често е извън областта на глава и шия (3/5).

6.2. А. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на далечни метастази при ТГШ

От анализиранияте 205 пациента с общо 308 изследвания, повече от половината бяха 166 мъже и 39 жени, на възраст от 32 до 91 години. ПЕТ/КТ бе проведен по различни индикации: НПО (n=26), далечно стадиране (n=120) и рестадиране (n=59). Локализацията на първичния тумор беше в различни локализации: в нос и параназални синуси (n=6), назофаринкс (n=20), орофаринкс (n=21), хипофаринкс (n=17), ларинкс (n=64), устна кухина (n=42) и слюнчени жлези (n=9) и неустановен при пациентите с НПО (n=26). Хистологията на ТГШ (първичния или метастатичен) беше плоскоклетъчен карцином при 94,1% от пациентите (n=193) и с неплюскоклетъчна хистология при 5,9% (n=12), стадия на първичния тумор T0,1, 2 при 34,6% (n=71) и T3,4 при 65,3% (n=134), нодалния стадий: N0,N1 при 73,7% (n=151) и N2,3 при 26,3% (n=54), M стадий: M0 при 91,2% (n= 91,2%) и M1 при 8,8% (n=8,8%) и клиничен стадий: I-II при 26,3% (n=54), III-IV при 73,7% (n=151).

Открихме с ПЕТ/КТ 29 метастази при 18 пациента в различни локализации (8.7%): най-често в бял дроб (n=23), следван по равно в кости (n=3), черен дроб (n=3) и в плевра (n=1). ПЕТ/КТ правилно установи далечни метастази при 18 пациента на възраст 34-77години, 16 от които мъже и 2 жени, с клиничен стадий III (n=2) и IV (n=16), а първичния тумор бе в различни локализации в глава и шия: в назофаринкс (n=4), орофаринкс (n=3), хипофаринкс (n=1), ларинкс (n=3), устна кухина (n=1) и в слюнчени жлези (n=4) и неустановен първичен тумор при пациентите с НПО (n=2).

Обсъждане: Нашите резултати съвпадат с данните в проучването на Kim S.Y. et al. (2007) (45) при пациенти стадиран и рестадиран с ПЕТ/КТ изследвали 349 пациента, които установяват далечни метастази при 7,44% (26/349) от пациентите.

Таблица №27. Сравнение на нашите резултати с данни от литературата, за роля на ПЕТ/КТ при детекция на метастази при ТГШ

Резултати	Честота на установени с ПЕТ/КТ далечни метастази	
Наше резултати	8,7% (18/205)	стадиране, рестадиране
Kim S. Y. et al (2007) (45)	7.4% (26/349)	Стадиране, рестадиране

6.2.Б. Диагностична точност на 18F-FDG ПЕТ/КТ при детекция на далечни метастази при ТГШ.

Статистически анализ: Изчислихме стойности на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на далечни метастази за специфичност, чувствителност, PPV, NPV и точност по стандартни формули. Не бяха изчислени специфичност, чувствителност, PPV, NPV и точност на конвенционалните методи, защото те бяха назначавани само при необходимост при някои пациенти със суспектна от ПЕТ/КТ лезия.

От изследваните 205 пациента ПЕТ/КТ суспектира метаболитно активни огнища с вид на далечни метастази при 19 пациента, от които при 18 хистологично бяха потвърдени далечни метастази (действително позитивен резултат), а при 1 пациент суспектираната от ПЕТ/КТ далечна метастаза, след хистологична верификация не бе потвърдена, поради данни за възпаление –(фалшиво позитивен). При 186 пациента ПЕТ/КТ несусפקтира далечни метастази и след проследяване такива не бяха установени (действително негативен). Нямаше пациенти, при които ПЕТ/КТ е установил далечни метастази и след проследяване такива да бъдат установени (фалшиво негативни).

Изчислихме стойности за чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност на ПЕТ/КТ за детекция на далечни метастази при ТГШ съответно: 100%, 99,5%, 100%, 94,7% и 99,5%.

При сравнение с данните от литературата нашите резултати са сравними с тези на Kim S.Y. et al. (2001) (45), с високи стойности на чувствителност, специфичност, PPV и NPV 97,5%, 92,6%, 62,9% и 99,7%, при изследваните от тях 349 пациента и установени 26 метастази. В проучването на Deuvorst et al. (2018) (16), които работят с по-малък брой пациенти (n=109)

ПЕТ/КТ установява 23 далечни метастази, с по-ниски стойности на чувствителност и специфичност, съответно 46,2% и 82,6% (таблица №28).

Табл. №28. Сравнение на нашите резултати с данни от литературата, за определяне на диагностична точност на 18F-FDG ПЕТ/КТ при детекция на далечни метастази, при пациенти с ТГШ.

ПЕТ/КТ роля при далечни метастази	Общ брой пациент и	Пациенти с M1	Честота на M1	чувствителност	специфичност	NPV	PPV	точност
Наше резултати	205	19	14%	100%	99,4%	100%	94,7%	99,5%
Kim S.Y. et al. (2007) (45)	349	26	7,4%	97,5%	92,6%	62,9%	99,7%	-
Deuvorst SE. et al. (2018) (16)	109	23	12%	46.2%	82,6%	-	-	-

Допълнително разделихме пациентите, при които изследвахме ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на далечни метастази в две групи, за да определим при какъв процент от тях FDG-ПЕТ/КТ визуализира далечни метастази преди лечение (при стадиране и НПО), като има именно **стадиращо значение** и при колко след проведено лечение има ролята на рестадиращ метод (при оценка отговора от лечение, при съмнение за рецидив или прогресия).

Първа подгрупа- да определим при колко от пациентите ПЕТ/КТ визуализира далечни метастази преди лечение, при пациентите по индикации далечно стадиране (n=120) и НПО (n=26) и FDG-ПЕТ/КТ има **роля на скринингов метод**. Общо 146 пациента за анализ.

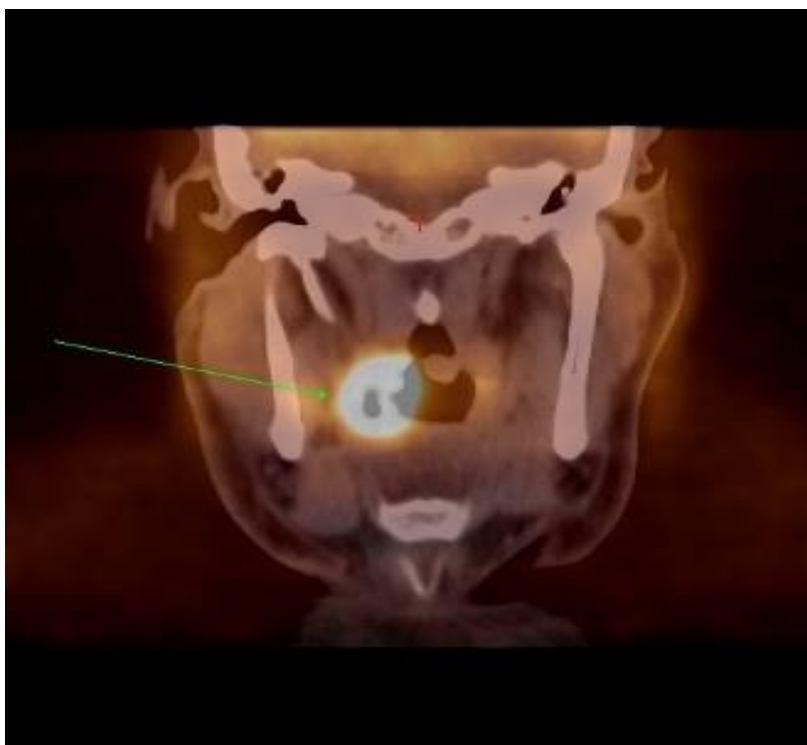
При анализиранияте в първата група 146 пациенти бяха установени далечни метастази при 6,16% от пациентите (n=9), а при 1 пациент резултатът бе фалшиво позитивен (пациент с туберкулоза и фалшиво позитивни метастази в бял дроб). При тази група пациенти до провеждане на ПЕТ/КТ нямаше данни за наличие на далечните метастази от клиничен преглед и ПЕТ/КТ бе скринингов за установяването им. При сравнение с данните от проучването на El-Khodary M. et al. (2011) (19), са установени далечни метастази при 5 от общо 45 пациента при провеждане на ПЕТ/КТ преди лечение 11,1%, при които лечението от курабилно се променя в палиативно.

Втора подгрупа- да определим при колко пациента след проведено лечение (по индикации оценка отговора от лечение, при съмнение за рецидив или прогресия) се установяват далечни метастази.

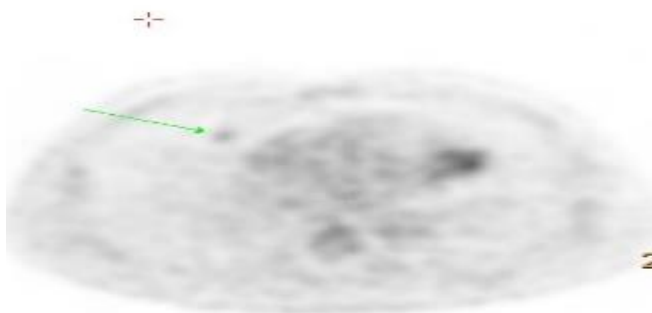
При втората група пациенти от анализиранияте 59 при рестадиране с 18F-FDG ПЕТ/КТ при 9 бяха установени далечни метастази 15,25%.

Клиничен случай: Мъж на 66 години с карцином на орофаринкс в дясно. От стадиращият ПЕТ/КТ визуализира патологична фиксация на 18F-FDG в дясна тонзила и допълнително откри функционално активен нодул метастатичен нодул в десен бял дроб и костна-мозъчна

метастаза в тялото на Th9, без КТ корелация с подлежаща лезия в костта, но с патологична фиксация на радиофармацевтика SUVmax9.6 (Фигура №10, 11, 12 и 13).



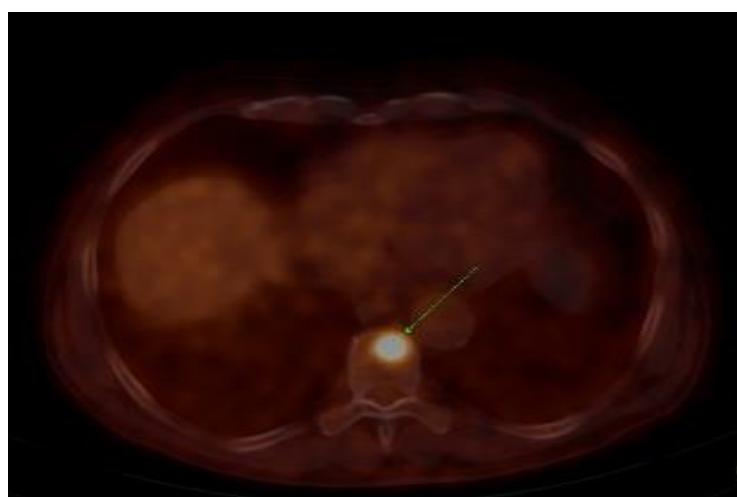
Фигура №10. Стадиращ FDG-ПЕТ/КТ при 66 годишен мъж с карцином на орофаринкс в дясно. Със стрелка е отбелязано хиперметаболично огнище в дясна тонзила, а на ПЕТ/КТ образите в следващите фигури са представени визуализираните матастази в различни локализации.



Фигура №11. FDG-ПЕТ/КТ визуализира далечна метастаза при 66 годишен мъж с карцином на орофаринкс. Със стрелка е отбелязано огнище с патологична активност на 8F-FDG в десен бял дроб (малък по размери нодул с размери 8 мм, но функционално отличим SUVmax 2.5).



Фигура №12. Трансверзален 18F-FDG ПЕТ/КТ при 66 годишен мъж с карцином на орофаринкс, стадиран с ПЕТ/КТ. Със стрелка е отбелязана хиперметаболическият нодул в десен бял дроб (нодул 8 мм, SUVmax 2.5).



Фигура №13. Стадиращ 18F-FDG ПЕТ/КТ при пациент с първичен орофарингиален карцином. На трансверзалния ПЕТ/КТ със стрелка е отбелязано функционално активно огнище в костно-мозъчна метастаза, в торакален прешлен (SUVmax 9.5, без подлежаща лезия на КТ).

Обсъждане: Според данните от проучванията на Ferlito A. et al (2001) (22) и Troell R.J. et al (1995) (116) далечните метастази при ТГШ се установяват при 4-25% от пациентите. Най-често тяхната локализация е в бял дроб, кости и черен дроб според данните от проучването на Kotwall C. et al. през 1987 (49).

Далечните метастази са водеща причина за неуспех при лечение и смърт при онкологично болните пациенти. ПЕТ/КТ има роля за успешна детекция на далечни метастази роля с висока чувствителност 100% и NPV 100%. При фалшиво позитивен ПЕТ/КТ резултат и съмнение за далечна метастаза трябва да се проведе допълнително доуточняване с друго образно изследване или проследяване, т.к. 18F-FDG е тумор неспецифичен радиофармацевтик и се натрупва освен в туморни и във възпалителни огнища. При инициално стадиране с ПЕТ/КТ могат да бъдат

установени неподозирани до момента далечни метастази в различни локализации, а метода може да се прилага като скринингов метод за оценка системна дисеминацията на малигнения процес.

Ранното откриване на туморни метастази позволява навременна и правилна преценка за последващ терапевтичен подход. Доказване на далечни метастази с ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ е основна индикация при стадиране на ТГШ в локално авансирал стадий. Михайлова И. и екипа ѝ през 2016 (2) година подчертават важността за откриването на далечни метастази, т.к. при стадий М1 терапевтичния подход се променя от дефинитивен в палиативен, което от определяща важност за качеството на живот на пациента.

С ПЕТ/КТ могат да бъдат установени неподозирани до момента далечни метастази-скринингова роля на метода.

Изводи:

1. ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ при ТГШ има 100% чувствителност и 100% NPV, което го прави надежден неинвазивен образен метод за детекция на далечни метастази, включително и при пациенти без клинични симптоми. Това води до промяна в терапевтичния подход и индивидуализиране на лечението спрямо необходимостта на всеки пациент.
2. При инициално стадиране установяване на далечни метастази, които нямат клинична симптоматика целотелесния ПЕТ/КТ има роля на скринингов метод.
3. Най-често далечни метастази се установяват в бял дроб, кости и черен дроб.

VI. ИЗВОДИ

1. 18F-FDG ПЕТ/КТ има **висока чувствителност 91,7%** за детекция на **първично туморно огнище** при пациенти с НПО и хистологично доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином. ПЕТ/КТ има сравнително **ниска NPV 83,3%** и след негативен ПЕТ/КТ резултат не може напълно да се изключи наличие на първично туморно огнище. Установихме силна статистически значима корелация по Spearman ($\rho=0.658$, ПЕТ/КТ при пациентите с НПО и метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином **в определени локализации в глава и шия (в орофаринкс и назофаринкс)**).

2. При пациентите с НПО и метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином установихме силна статистически значима корелация по Spearman между **установените с 18F-FDG ПЕТ/КТ тумори в определени локализации на глава и шия и пола** на пациентите, съответно при **мъжете** първичния тумор се локализира по-често в орофаринкс и назофаринкс ($\rho=0.685$, $p=0,022$), а при **жените** в орофаринкс ($\rho=0.685$ $p=0,002$). Резултатите ни показват, че при **по-младите пациенти /до 53г./, локализацията на тумора е в назофаринкс**.

3. Установихме съизмерими стойности за чувствителност, PPV и точност на 18F-FDG ПЕТ/КТ и КТ за визуализиране на първичния тумор при стадиране, съответно 95,7%, 100% и 95,7% за ПЕТ/КТ и 96,4%, 100% и 96,4% за КТ. С ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ може да не се визуализират първични ТГШ в ранен стадий при стадиране, поради малките им размери и ниската фиксация на радиофармацевтика в тях (фалшиво негативен резултат при 4,3% (5/116) пациенти).

4. Резултатите от нашето научно проучване показват, че 18F-FDG ПЕТ/КТ може да промени Т стадия на ТГШ след физикален преглед. От нашите резултати ПЕТ/КТ повиши стадия на първичния тумор в **T4** при 7,8% (9/116) от пациентите и трябва да се прилага при стадиране на локално авансирално авансирани ТГШ. ПЕТ/КТ при сравнение с конвенционалните методи, КТ и физикален метод е по-добрият метод за **детекция на лимфни възли при стадиране** на ТГШ, поради по-високата си диагностична точност 97,4%, чувствителност 100% и NPV 100%.

5. 18F-FDG ПЕТ/КТ може **най-достоверно да установи локален рецидив** при пациенти с ТГШ, при сравнение с КТ и физикалния метод, с чувствителност 100%, специфичност 80%, точност 95%, PPV 94% и NPV 100%.

6. Поради това, че е възможен и **късен пълен метаболитен отговор**, на фона на положителен резултат установен с 18F-FDG ПЕТ/КТ **на 3 месец** след приключване на ЛЛ (с или без системна) трябва да се направи **втора оценка** с контролен ПЕТ/КТ за установяването му. Според нашите данни е препоръчително допълнително ПЕТ/КТ скениране **средно 12 месеца** след края на ЛЛ, а **най-рано на 7 месец**.

7. Проучихме ролята на посттерапевтичният 18F-FDG ПЕТ/КТ при ТГШ за количествена и качествена **оценка на метаболитния отговор локорегионално** след ЛЛ (с или без системна терапия), като **въведохме три метода за оценка**: 5-степенна визуална (Deauville) скала, 3-степенна визуална скала и полуколичествения метод с измерване на стойност на SUVmax. Установихме праговите стойности при всеки един от трите метода при оценка на **локорегионалния метаболитен отговор** от лечение при пациенти с ТГШ, при която с FDG-

ПЕТ/КТ може да селектираме пациентите с **пълен метаболитен отговор** при (62,9% (39/62) от нашите пациенти) и с **непълен метаболитен отговор** (37,1% (23/62) от пациентите).

7А. ПЕТ/КТ с предложените три метода трябва да се прилагат за **оценка на метаболитния отговор локорегионално след ЛЛ** (със или без системна терапия) за селектиране на пациентите: с **пълен** и с **непълен метаболитен отговор**.

7Б. Пациентите с **пълен метаболитен отговор локорегионално** и без данни за **далечни метастази от ПЕТ/КТ** да се проследяват, **без допълнително лечение**.

7В. **5-степенна визуална (Deauville) скала** е надежден метод за оценка на **метаболитния отговор след лечение локорегионално**. Определихме граничната **cut off стойност** за **пълен метаболитен отговор** при активност в областта на глава и шия **под 3-та степен**, а за **непълен метаболитен отговор** при **3 степен и по-висока степен**.

7Г. **3-степенната визуалната скала** е надежден метод за оценка на метаболитния отговор след лечение, локорегионално. Определихме **cut off стойност** за **пълен метаболитен отговор** от лечение под **2 степен**, а за **непълен метаболитен отговор** при **2 и по-висока степен**.

7Д. Установихме **cut off стойност на SUVmax- 2.45** за **пълен метаболитен отговор** след лечение локорегионално и **непълен метаболитен отговор**.

8. Установихме отлична **чувствителност (100%)** и **NPV (100%)** на ¹⁸F-FDG **ПЕТ/КТ** за **детекция на локорегионален резидуален тумор** при ТГШ след края на лечение (ЛЛ с или без ХТ/таргетна терапия), при сравнение с тези на физикалния метод съответно 42% и 65,5%, което определя ПЕТ/КТ като надежден неинвазивен метод за визуализиране на персистиращ метаболитно активен тумор или метастатични шийни лимфни възли. Пациентите с **пълен метаболитен отговор** на първичния тумор, според нашите данни **по-късно** трябва да провеждат **Първи контролен ПЕТ/КТ**- средно след 22 месеца, докато пациентите с **непълен метаболитен отговор** на първичният тумор- средно след 16 месеца. Изчислихме **Преживяемост** на пациентите до **Първи контролен FGD-ПЕТ/КТ** с данни за **ремисия** и **Преживяемост без локорегионален рецидив**, съответно 25,8 месеца и 23 месеца

9. С ¹⁸F-FDG **ПЕТ/КТ** при **проследяване** може да се установи **Първи локален рецидив** при пациенти с ТГШ в **ранен I клиничен стадий** на тумора, като нашите резултати показаха, че те са 40% (2/5) от пациентите с локален рецидив и 25% (2/8) от всички пациенти с рецидив независимо от вида (вкл. локален, нодален и системен), а при останалите 60% туморът е в напреднал III/IV клиничен стадий. **ПЕТ/КТ** може да установи **локален рецидив** на ТГШ при **липса на клинична изява**, с или **без suspекция** за рецидив от **физикалния преглед** (1/5) с висока чувствителност 100% и NPV 100%. **Негативен FGD-ПЕТ/КТ** резултат категорично **изключва рецидив** при ТГШ.

10. С ¹⁸F-FDG **ПЕТ/КТ** **надежно се детектира окултен втори първичен тумор**, с високата чувствителност (100%), NPV (100%) и точност (99%). Нашите резултати показаха, че по-голяма част от вторите първични тумори **са извън областта на шията**, което прави **целотелесният ПЕТ/КТ** ценен неинвазивен скринингов метод за детекция на втори първичен тумор. Предвид високият процент 50% (4/8) на установените при стадиране с ПЕТ/КТ втори първичен тумор в **колоректална област**, при пациенти със ТГШ трябва да бъде доуточено всяко хиперметаболитно огнище визуализирано с ПЕТ/КТ в тази област. Най-често при пациентите

с карцином на **ларинкс** ПЕТ/КТ установи втори първичен тумор, при 62,5% (5/8), който бе в областта на бял дроб, хипофаринкс, колоректална област и щитовидна жлеза.

11. 18F-FDG ПЕТ/КТ при ТГШ има 100% чувствителност и 100% NPV, което го прави надежден неинвазивен образен метод за **детекция на далечни метастази**, включително и при пациенти **без клинични симптоми**. Това води до промяна на терапевтичния подход.

VII. ПРИНОСИ

1. За първи път в България е проучена ролята на ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ за **локализация** на първично туморно огнище при пациенти с НПО и хистологично доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином.

2. За първи път се прилага количествена и качествена оценка на метаболитния отговор **локорегionalно** при пациентите с ТГШ след края на ЛЛ (с или без системна терапия) **със** следните три метода: **5-степенна визуална (Deauville) скала**, **3-степенна визуална скала** и полуколичествения метод с измерване на стойност на **SUVmax**. Установихме прагови стойности при всеки от трите метода за надежно категоризиране на пациентите в две групи: **с пълнен** и **с непълнен** метаболитен отговор **в глава и шия**.

2А. ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ трябва да се прилага за оценка на метаболитния отговор **локорегionalно при ТГШ след ЛЛ** (със или без ХТ/таргетна терапия), **за селектиране на пациентите, в две групи: с пълнен и непълнен метаболитен отговор**.

2Б. За първи път **локорегionalният** метаболитен отговор от лечение **при ТГШ** е оценен чрез **5-степенна визуална (Deauville) скала**, с cut off стойност за пълнен метаболитен отговор под 3-та степен, а за непълнен метаболитен отговор 3-та степен и по-висока. Въвеждане в практиката на **5-степенна визуална (Deauville) скала** за надеждна и обективна оценка на метаболитния отговор след лечение на ТГШ и насочване към по-нататъшният терапевтичен подход.

2В. За първи път **метаболитният отговор от лечение в глава и шия при ТГШ** е оценен чрез **втора визуална скала- в 3 степени**: отчитаща **пълнен** метаболитен отговор от лечение под 2-ра степен и **непълнен** метаболитен отговор при 2-ра и по-висока. Въвеждане в практиката на **3-степенната визуална скала** за оценка на метаболитния отговор от лечение в глава и шия, която е **лесно приложима** и с висока надеждност може да изключи **персистенция на витален тумор**, според степента на **натрупване на ^{18}F -FDG локорегionalно**.

2Г. Установена е cut off стойност на **SUVmax-2.45**, при която пациентите с ТГШ могат да бъдат **разделени в две групи според локорегionalния отговор** след лечение: с пълнен и непълнен метаболитен отговор.

3. Определена е **преживяемост до поява на първи локален рецидив** при пациентите с ТГШ, проследени с Контролен FDG-ПЕТ/КТ- от 21,8 месеца.

4. Изчислена е **средна преживяемост до Първи контролен ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ** при проследяване на пациентите с пълнен и непълнен метаболитен отговор на първичния ТГШ след лечение. Пациентите с **пълнен метаболитен отговор на първичния тумор по-късно** трябва да провеждат Първи контролен ПЕТ/КТ средно след 22 месеца, а при непълнен метаболитен отговор на първичния ТГШ средно след 16 месеца.

5. Изчислена е **преживяемост на пациентите с ТГШ до Първи контролен ПЕТ/КТ с данни за ремисия (DFS)** и **преживяемост без локорегionalен рецидив (LRFS)**, съответно 25,8 месеца и 23 месеца.

VIII. ПРЕПОРЪКИ КЪМ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

1. При пациенти с НПО и доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином 18F-FDG ПЕТ/КТ да се провежда **по протокол цяло тяло** с ръце нагоре покрай главата и **допълнително скениране само областта на глава и шия**, с ръце до тялото.

2. 18F-FDG ПЕТ/КТ трябва да се провежда **при стадиране** на пациенти със ТГШ, тъй като **може да повиши Т стадия в Т4** и с голяма точност да установи метастази **в клинично и образно негативни лимфни възли** (от физикалния метод и КТ), което ще определи обемите на свръхдозирание при лъчетерапевтичното планиране.

3. При **позитивен 18F-FDG ПЕТ/КТ резултат** трябва да се проведе **доуточняване** с хистологична верификация на метаболитно активната находка (ДД метастаза, възпаление).

4. 18F-FDG ПЕТ/КТ да се провежда **за проследяване** на пациенти с карцином в ларинкс, за изключване на **ранен локален рецидив независимо от резултатите** от физикалния преглед и липсата на клинична симптоматика. При позитивен ПЕТ/КТ резултат да се проведе **хистологична верификация**.

5. Средното **време** за отчитане на **късен пълен метаболитен отговор локорегионално** при ТГШ с контролен ПЕТ/КТ е **12 месеца след края на ЛЛ, а най-рано 7 месеца**.

6. При **очакван пълен метаболитен отговор** локорегионално при ТГШ, оценка на метаболитния отговор от лечение да се провежда средно **5,4 месеца** след приключване на лечението, а **най-рано след 3 месеца**.

7. При пациенти с ТГШ, които са с **пълен метаболитен отговор в глава и шия** и с **негативен 18F-FDG ПЕТ/КТ образ**, да се провежда **само проследяване**, без допълнително лечение **локорегионално**.

8. **Проследяване с контролен 18F-FDG ПЕТ/КТ** е уместно да се провежда при пациенти с карцином на **ларинкс** и **гингива**, независимо от инициалния стадий на първичния тумор и липсата на нодални метастази при стадиране, т.к. **ранно** откриване на локален рецидив би довело до навременно лечение.

9. При проследяване на пациенти с ТГШ за 18F-FDG ПЕТ/КТ изследване трябва да бъдат насочени **освен високо** рисковите пациенти и **ниско рискови, които отговарят на следните характеристики**: с първичен тумор в **ларинкс** и устна кухина (**гингива**), от мъжки пол, на възраст под 60 години и с ранен Т стадий (**T1**), без метастатични лимфни възли (**N0**) и в **Iкс**.

10. Предвид високият процент **50%** (4/8) на установените в нашето научно проучване **втори първичен тумор в колоректална област**, при стадиране с 18F-FDG ПЕТ/КТ на пациенти с ТГШ, е препоръчително да се провежда доуточняване, при визуализиране на метаболитно огнище в тази област.

11. При пациенти със карцином на **ларинкс** е уместно провеждане на **целотелесен 18F-FDG ПЕТ/КТ** при стадиране за скринингова детекция на втори първичен тумор, който **най-често е под клавикулите**.

IX. ЧЕСТО ЗАДАВАНИ ВЪПРОСИ И ДАННИ ОТ НАШИЯ ОПИТ

1. След какъв период от време да се проведе посттерапевтичен FDG-ПЕТ/КТ за оценка отговора от ЛЛ (с или без системна терапия), при пациенти с ТГШ, при които се очаква **пълен метаболитен отговор в глава и шия?**

Отговор: Средно време- **5,4** месец след края на терапия, най-рано на **3-ти** месец.

2. След какъв период от време при пациенти с ТГШ с **непълн метаболитен отговор локорегионално от FDG-ПЕТ/КТ** на 3-ти месец след края на ЛЛ (със или без системна терапия), е уместно да се проведе **контролен ПЕТ/КТ на втори етап**, за да се установи **очакван късен пълн метаболитен отговор?**

Отговор: Средното времето- **12-ти** месеца след края на ЛЛ (със или без ХТ/таргетно лечение), а **най-рано на 7-ми** месец.

3. Може ли с 18F-FDG ПЕТ/КТ да се установи **ранен локален рецидив** при проследяване на пациенти със ТГШ и в каква локализация, **при негативен резултат от физикален/ендоскопски преглед и негативен диагностичен КТ?**

Отговор: Да. При пациенти с карцином на **ларинкс**.

X. ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Ц. Йорданова**, А. Клисарова, Г. Илиев, П. Иванова, М. Милков, Х. Ивановска, Е. Енчева. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ в диагностичния алгоритъм при злокачествените епителни тумори на глава и шия. Международен бюлетин по Оториноларингология, 2018, 1, 45-49. ISSN 1312-6997
2. **T. Yordanova**. The role of PET/CT for detection of distant metastases in malignant epithelial head and neck cancer. Varna Medical Forum 10 (2), 207-211.
3. **T. Yordanova**, A. Klisarova, B. Chaushev. The usefulness of FDG-PET/CT in the diagnosis of Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with cervical lymph node metastasis. Varna Medical Forum. т.10, 2021

XI. УЧАСТИЯ С ДОКЛАДИ ПО ТЕМАТА В КОНГРЕСИ

1. **T. Yordanova**, A. Klisarova, B. Chaushev, T. Stoewa, Z. Dancheva, S. Chausheva, M. Dyankova, N. Sapundzhiev. Comparison between the efficacy of physical examination/endoscopy with the efficacy of FDG-PET/ CT for the identification of recurrence in head and neck squamous cell carcinoma after curative treatment. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging October 22-30, 2020, 47 (Supp 1): S562-S563, 10.1007/s00259-020-04988-4
2. **T. Yordanova**, B Chaushev, N Sapundzhiev, B Spasova, A Klisarova. 18 F-FDG PET/CT as a screening method for detecting second primary malignancy in patients with head and neck cancer. Laryngo-Rhino-Otologie 2020; 99(S 02): S160-S161 DOI: 10.1055/s-0040-1711017
3. **Цветелина Йорданова**. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ за детекция на далечни метастази при пациенти със злокачествени епителни тумори на глава и шия. 26 Март 2021, Варна, България. IX-а Научна сесия за преподаватели на Медицински колеж Варна.
4. **T. Yordanova**, A. Klisarova, B. Chaushev, T. Stoewa, Z. Dancheva, S. Chausheva, M. Dyankova, N. Sapundzhiev. Detection of Second Primary Tumors in patients with head and neck cancers using FDG PET/CT as a screening imaging tool. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging October 22-30, 2020, 47 (Suppl 1): S562-S562, 10.1007/s00259-020-04988-4.

ХП. Библиография

1. Валерианова З., Атанасова Т., Вуков М., Български раков регистър. Заболеваемост от рак в България, 2016-2017. Том XXVI Volume XXVI, София 2020
2. Михайлова И., В. Първанова, Д. Кацаров, Д. Георгиев - Съвременни схеми за едновременно лъчелечение и лекарствено лечение при тумори на глава и шия, Медикарт 2016, 6, 3-7.
3. Abgral R, Querellou S, Potard G, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J. Nucl. Med.* 2009;50(1):24–29. [[PubMed](#)]
4. Albano, D., Dondi, F., Paderno, A., Nocivelli, G., Maddalo, M., Magrini, S. M., Nicolai, P., Maroldi, R., Giubbini, R., & Bertagna, F. (2021). 18F-FDG-PET/CT in laryngeal cancer: comparison with conventional imaging and prognostic role. *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*, 40(4), 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.remnie.2020.06.013>
5. Alem S Ho, Tsao GJ, Chen FW, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. *Cancer* 2013; 19:1349-1356.
6. Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, Filho PA, Branstetter BF, Seethala RR, Ferris RL, Avril N. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1315–1322. [[PubMed](#)]
7. Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(10):1824–33. doi:10.1007/s00259-010-1490-5
8. Beswick DM, Gooding WE, Johnson JT, Branstetter BF. Temporal patterns of head and neck squamous cell carcinoma recurrence with positron-emission tomography/computed tomography monitoring. *Laryngoscope* 2012; 122: 1512–17. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.23341> Crossref Medline ISI, Google Scholar
9. Cacicedo, J., Navarro, A., Del Hoyo, O., Gomez-Iturriaga, A., Alongi, F., Medina, J. A., Elicin, O., Skanjeti, A., Giammarile, F., Bilbao, P., Casquero, F., de Bari, B., & Dal Pra, A. (2016). Role of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT in head and neck oncology: the point of view of the radiation oncologist. *The British journal of radiology*, 89(1067), 20160217. <https://doi.org/10.1259/bjr.20160217>
10. Ceylan Y, Ömür Ö, Hatipoğlu F. Contribution of ¹⁸F-FDG PET/CT to Staging of Head and Neck Malignancies. Baş ve Boyun Malignitelerinin Evrelemesinde ¹⁸F-FDG PET/CT'nin Katkısı. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2018;27(1):19–24. doi:10.4274/mirt.51423
11. Chang JJ, Bevans SE, Schwartz SR. Otolaryngology clinic of North America: evidence-based practice: management of hoarseness/dysphonia. *Otolaryngeal Clin North Am* 2012; 45:1109-1126.
12. Choi JY, Lee KS, Kwon OJ et al. Improved detection of second primary cancer using integrated 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol* 2005; 23:7654-7659.
13. Chung CH, Parker J, Levy S, Slebos RJ, Dicker AP, Rodeck U, Gene expression profiles as marker of aggressive disease-EGFR as a factor. *Int. J Radiat Oncol Biol phys.* 2007; 69 (supple 2): 102-S105.
14. Cianchetti M¹, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, Mendenhall WM. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope.* 2009 Dec;119(12):2348-54. doi: 10.1002/lary.20638
15. Cliffe H, Patel C, Prestwich R, Scarsbrook A. Radiotherapy response evaluation using FDG PET-CT-established and emerging applications. *Br J Radiol.* 2017;90(1071):20160764. doi:10.1259/bjr.20160764
16. Deurvorst SE, Hoekstra OS, Castelijns JA, Witte BI, Leemans CR, de Bree R. Clinical value of ¹⁸ FDG PET/CT in screening for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol.* 2018 Jun;43(3):875-881 <https://doi.org/10.1111/coa.13074>

17. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U, Westhofen M. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Dec;126(12):1457-61. doi: 10.1001/archotol.126.12.1457. PMID: 11115282.
18. Dillon WP. Magnetic resonance imaging of head and neck tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1986;8 (5-6), 275-82.
19. El-Khodary M., Tabashy R, Omar W, Mousa A, Mostafa A. The role of PET/CT in the management of head and neck squamous cell carcinoma. Journal Article published Jun 2011 in The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine volume 42 issue 2 on pages 157 to 167. <https://doi.org/10.1016/j.ejnm.2011.05.006>
20. Ellis E. Principles of differential diagnosis and biopsy. In: Hupp J, Ellis E, Tucker M. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 6th Edition. Elsevier: Mosby. 2014
21. Escott E. J. (2013). Role of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in head and neck cancer. *Radiologic clinics of North America*, 51(5), 881–893. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2013.05.002>
22. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63:202-207. <https://doi.org/10.1159/000055740>
23. Flygare L, Al-Ubaedi A, Öhman W, Mo SJ. Distant metastases and synchronous malignancies on FDG-PET/CT in patients with head and neck cancer: a retrospective study. *Acta Radiologica.* 2020;61(9):1196-1204. doi:10.1177/0284185119896344
24. Gao, S., Li, S., Yang, X., & Tang, Q. (2014). 18FDG PET-CT for distant metastases in patients with recurrent head and neck cancer after definitive treatment. A meta-analysis. *Oral oncology*, 50(3), 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.12.002>
25. Geenha NT, Hallur N, Coudar G, Sickkerimath BC, Gudi SS, Cervical lymphnode metastases in oral squamous cell carcinoma preoperative assessment and histology after neck dissection. *Journal of maxillofacial and oral surgery* 2010; 9(1): 42-7
26. Geisler SA, Olshan AF, Weissler MC, et al. P16 and p53 protein expression as prognostic indicator of survival and disease recurrence from head and neck cancer. *Clinical cancer Res.* 2002; 8: 3445-3453.
27. Ginsberg LE. MR imaging of perineural tumor spread. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10:511-525.
28. Guardiola E, Pivot X, Dassonville O, et al. Is routine triple endoscopy for head and neck carcinoma patients necessary in light of negative chest computer tomography scan? *Cancer* 2004; 101: 2028-2033.
29. Gupta T, Master Z, Kannan S, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S, Rangarajan V, Murthy V, Budrukkar A. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:2083–2095. [PubMed]
30. Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D, Jacene H, Patel P, Koch W, Califano J, Cuccinini CW, Flint PW, Wahl R, et al. The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in the management of early-stage and advanced-stage primary head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:12–16. [PubMed]
31. Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, Haag D, Dimitrakopoulou A, Ziegler S, Oberdorfer F, Rudat V, van Kaick G. Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors: relation of positron emission tomography to flow cytometry. *J Nucl Med.* 1991 Aug;32(8):1548-55. PMID: 1869977.
32. Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, Hany TF, Stoeckli SJ. The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2011; 47: 653–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.05.011> [Crossref](#) [Medline](#) [ISI](#), [Google Scholar](#)

33. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S, Price D, Smith GJ, Schelleman T, McKay WJ, Sizeland A. Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg.* 2002;236:208–217. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Helpfenny W, Hain SF, Biassoni L, et al. FDG PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002;86(4):512-516.
35. Helsen N, Roothans D, Van Den Heuvel B, et al. 18F-FDG-PET/CT for the detection of disease in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182350. Published 2017 Aug 3. doi:10.1371/journal.pone.0182350
36. Huang SH1, O'Sullivan B2. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017 Jul;18(7):40. doi: 10.1007/s11864-017-0484-y.
37. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107(1):52–9. doi:10.1182/blood-2005-06-2252
38. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol.* 2008 Jun;33(3):210-22. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01688.x. PMID: 18559026.
39. Iyer N. G., Tan, D. S., Tan, V. K., Wang, W., Hwang, J., Tan, N. C., Sivanandan, R., Tan, H. K., Lim, W. T., Ang, M. K., Wee, J., Soo, K. C., & Tan, E. H. (2015). Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*, 121(10), 1599–1607. <https://doi.org/10.1002/cncr.29251>
40. Jain KS, Sikora AG, Baxi SS, Morris LGT. Synchronous cancer in patients with head and neck cancer. *Cancer* 2013. 119: 1832-1837
41. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA: a Cancer Journal for Clinicians.* 2007 Jan-Feb;57(1):43-66. DOI: 10.3322/canjclin.57.1.43. PMID: 17237035.
42. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1995;75:1343–1353. [[PubMed](#)]
43. Kalmar JR, Allen CM. Differential diagnosis of oral disease. In: Miloro M, et al. *Peterson's Principles of oral and maxillofacial surgery.* 3rd Edition. People's Medical Publishing House. 2011
44. Karapolat I, Kumanlioğlu K. Impact of FDG-PET/CT for the Detection of Unknown Primary Tumours in Patients with Cervical Lymph Node Metastases. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012 Aug;21(2):63-8. doi: 10.4274/Mirt.344. Epub 2012 Aug 1. PMID: 23487242; PMCID: PMC3590973.
45. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Choi SH, Nam SY. Combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:1698–1703. [[PubMed](#)]
46. Kim SA, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Lee SH, Choi SH, Nam SY, Kim SY, 18 FDG PET/CT surveillance for the detection of recurrence in patients with head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2017 Feb; 72:62-70. doi/ 10.1016/j.ejca.2016.11.009. Epub 2016 Dec 24. PMID:28027517.
47. Kitajima K, , Suenaga Y, , Kanda T, , Miyawaki D, , Yoshida K, , Ejima Y, et al.. Prognostic value of FDG PET imaging in patients with laryngeal cancer. *PLoS One* 2014; 9: e96999. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0096999> **Crossref Medline ISI, Google Scholar**
48. Kostakoglu L, Fardanesh R, Posner M, Som P, Rao S, Park E, Doucette J, Stein EG, Gupta V, Misiukiewicz K, Genden E. Early detection of recurrent disease by FDG-PET/CT leads to management changes in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Oncologist.* 2013;18(10):1108-17. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0068. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24037978

49. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg.* 1987;154:439-442. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(89\)90020-2](https://doi.org/10.1016/0002-9610(89)90020-2)
50. Kovac AF, Dobert N, Gaa J, et al, Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduced the rate of elective neck dissection in the treatment of oral and oropharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3973-3980.
51. Krabbe CA, Pruim J, Dijkstra PU, Balink H, van der Laan BF, de Visscher JG, et al. 18F-FDG PET as a routine posttreatment surveillance tool in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *J Nucl Med.* 2009;50(12):1940–7. doi:10.2967/jnumed.109.065300
52. Kraus DH, Lydiatt WM, Patel SG, et al. Nasal cavity and paranasal sinuses. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 137-147
53. Kubota, K., Yokoyama, J., Yamaguchi, K., Ono, S., Qureshy, A., Itoh, M., & Fukuda, H. (2004). FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31(4), 590–595. doi:10.1007/s00259-003-1408-6 Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med.* 1992;33:1972–1980. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med.* 1992;33:1972–1980. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Kwee TC and Kwee RM: Combined FDG- PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 19: 731-744, 2009.
56. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:712–720. [[PubMed](#)]
57. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N, Ziegler S, Kruschke C, Arnold W, Schwaiger M. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med.* 1995;36:1747–1757. [[PubMed](#)]
58. Lee AWM, Lydiatt WM, Colevas AD, et al. Nasopharynx. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 103-111
59. Leon X., Quer M, Diez Sq et al. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head and Neck Surg;* 2007; 137;13077. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0347\(199905\)21:3%3C204::aid-hed4%3E3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199905)21:3%3C204::aid-hed4%3E3.0.co;2-7)
60. Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, Pastorino R, Arzani D, Bosetti C, Canova C, Garavello W, La Vecchia C, Maule M, Petrelli L, Pira E, Polesel J, Richiardi L, Serraino D, Simonato L, Ricciardi W, Boccia S. Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer Epidemiol.* 2015 Jun;39(3):367-74. doi: 10.1016/j.canep.2015.02.004. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25770642.
61. Leung AS, Rath TJ, Hughes MA, Kim S, Branstetter BF. Optimal timing of first posttreatment FDG PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2015. doi:10.1002/hed.24112.
62. Li WF, Zhang Y, Liu X, Tang LL, Tian L, Guo R, Liu LZ, Sun Y, Ma J. Delayed clinical complete response to intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2017 Dec;75:120-126. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.10.020. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29224808.
63. Lippert D, Hoffman MR, Dang P, et al. In-office biopsy of upper airway lesions: safety, tolerance, and effect of time to treatment. *The laryngoscope* 2015; 125:919-923.
64. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, Martin D, Stack BC Jr, Hollenbeak C, Fletcher JW J Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *Clin Oncol.* 2000 Feb; 18(3):651-8. [[PubMed](#)] [[Ref list](#)]

65. Lydiatt WM, Ridge JA, Patel SG, et al. Oropharynx (p16-) and hypopharynx. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 123-135
66. Mak D, Corry J, Lau E, Rischin D, Hicks R. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Oct;55(5):487-99.
67. Manca, G., Vanzi, E., Rubello, D., Giammarile, F., Grassetto, G., Wong, K. K., Perkins, A. C., Colletti, P. M., & Volterrani, D. (2016). (18)F-FDG PET/CT quantification in head and neck squamous cell cancer: principles, technical issues and clinical applications. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 43(7), 1360–1375. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3294-0>.
68. Marcus C, Ciarallo A, Tahari AK, Mena E, Koch W, Wahl RL, et al. Head and neck PET/CT: therapy response interpretation criteria (Hopkins criteria) – interreader reliability, accuracy, and survival outcomes. *J Nucl Med*. 2014;55(9):1411–6. doi:10.2967/jnumed.113.136796.
69. Mayo Z, Seyedin SN, Mallak N, Mott SL, Menda Y, Graham M, Anderson C. Clinical Utility of Pretreatment and 18F- 3-Month Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/ Computed Tomography Standardized Uptake Value in Predicting and Assessing Recurrence in T3-T4 Laryngeal Carcinoma Treated With Definitive Radiation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019 Jul;128(7):595-600. doi: 10.1177/0003489419834312. Epub 2019 Feb 27.
70. McDermott M, Hughes M, Rath T, Johnson JT, Heron DE, Kubicek GJ, Kim SW, Ferris RL, Duvvuri U, Ohr JP, Branstetter BF *AJNR Am J Neuroradiol*. Negative predictive value of surveillance PET/CT in head and neck squamous cell cancer. 2013 Aug; 34(8):1632-6. [[PubMed](#)] [[Ref list](#)]
71. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, Roberts Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *S Head Neck*. 2013 May; 35(5):747-55.
72. Mehanna H, Wong W, McConkey L, et al. PET-NECK: A multiple-center, randomized, phase III, control trial (RCT) comparing PET/CT guided active surveillance with planned neck dissection (ND) for locally advanced (N2/N3) nodal metastases (LANM) in patients with head and neck squamous cell cancer (HNSCC) treated with primary radical chemotherapy (CRT). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl): Abstr. 6009.
73. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(12):2171–80. doi:10.3109/10428194.2010.529208
74. Metser U, Miller E, Lerman H Even-Sapir E. Benign nonphysiologic lesions with increased 18F-FDG uptake on PET/CT: characterization and incidence. *AJR Am J Reontgenol*. 2007; 189: 1203-1210. doi:10.2214/AJR.07.2083 (PubMed) (Cross Ref).
75. Miller FR, Hussey D, Beearam M, Eng T, McGuff HS, Otto RA. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2005;131(7):626-629.
76. Min H, Joensuu H, Ahonen A, Fluorodesoxyglucosa imaging: a methaod to assess the proliferative activity of humen canser in vivo, Companson with DNA, flow cytometry in head and neck tumors: *Canser* 1998: 61:1776-1781.
77. Min, M., Lin, P., Lee, M., Ho Shon, I., Lin, M., Forstner, D., ... Fowler, A. (2016). Prognostic Value of 2-[18F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scan Carried out During and After Radiation Therapy for Head and Neck Cancer Using Visual Therapy Response Interpretation Criteria. *Clinical Oncology*, 28(6), 393–401. doi:10.1016/j.clon.2015.12.02
78. Morris LG, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control*. 2011;22:671–679. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
79. Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JT, Liao CT, Ko SF, Liu FY, Chin SC, Fan KH, Hsu CL. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:12–22. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

80. Ng SH, Chan SC, Liao CT, Chang JT, Ko SF, Wang HM, et al. Distant metastases and synchronous second primary tumors in patients with newly diagnosed oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas: evaluation of (18)F-FDG PET and extended-field multi-detector row CT. *Neuroradiology* 2008; 50: 969–79. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-008-0426-2> [Crossref](#) [Medline](#) [ISI](#), [Google Scholar](#)
81. O’Sullivan B, Lydiatt WM, Haughey BH, et al. HPV-mediated (p16+) oropharyngeal cancer. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 113-121
82. Ong SC, Schoder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2008;49(4):532–40. doi:10.2967/jnumed.107.044792.
83. Paidpally V, Chirindel A, Lam S, Agrawal N, Quon H, Subramaniam RM. FDG-PET/CT imaging biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma. *Imaging Med*. 2012 Dec;4(6):633-647. doi: 10.2217/iim.12.60. PMID: 23482696; PMCID: PMC3587845.
84. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P CA Global cancer statistics, *Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr; 55(2):74-108. [[PubMed](#)] [[Ref list](#)]
85. Patel SG and Shah JP. TNM staging of cancer of head and neck: Striving for uniform among diversity. *CA Cancer J* 2005; 55; 242-258.
86. Patel SG, Lydiatt WM, Glastonbury CM, et al. Larynx. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 149-161
87. Paul BS, Chen S, Sridharan S, Fanf Y, Amin MR, Branki RC. Diagnostic accuracy of history, laryngoscopy and scoboscopy. *The laryngoscope* 2013; 123:215-219
88. Pedraza, S., Ruiz-Alonso, A., Hernández-Martínez, A. C., Cabello, E., Lora, D., & Pérez-Regadera, J. F. (2019). ¹⁸F-FDG PET/CT in staging and delineation of radiotherapy volume for head and neck cancer. ¹⁸F-FDG PET/TC para la estadificación y la delineación del volumen de radioterapia en el cáncer de cabeza y cuello. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*, 38(3), 154–159. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2018.08.002>
89. Phister, D.G., Spencer, S., Adelstein, D. Adkin, D. Anzai, Y., Brizel, D. M., Brucel, J.Y., Busse, P. M., Caudell, J.J., Cmelak, A. J., Colevas, A. D., Eisele, D. W., Fenton, M., Foote, R., L., Galloway, T., Gillison, M. L., Haddad, R. I., Hick, W. L., Hitchcock, Y. J., Jimeno, A., ... Darlow, Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 18(7), 873-898. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0031>
90. Porceddu SV, Pryor DI, Burmeister E, Burmeister BH, Poulsen MG, Foote MC, et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck* 2011; 33: 1675–82. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.21655> [Crossref](#) [Medline](#) [ISI](#), [Google Scholar](#)
91. Prestwich RJ, Sykes J, Carey B, Sen M, Dyker KE, Scarsbrook AF. Improving target definition for head and neck radiotherapy: a place for magnetic resonance imaging and 18-fluoride fluorodeoxyglucose positron emission tomography? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Oct; 24(8):577-89. [[PubMed](#)] [[Ref list](#)]
92. Purohit BS, Ailianou A, Dulguerov N, Becker CD, Ratib O, Becker M. FDG-PET/CT pitfalls in oncological head and neck imaging. *Insights Imaging*. 2014 Oct;5(5):585-602. doi: 10.1007/s13244-014-0349-x. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25154759; PMCID: PMC4195840.
93. Qiu S, Sun H, Yang M, Cong L, Gao J. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2008 Jan;22(1):18-21. Chinese. The role of PET-CT in evaluation of recurrence and metastasis of head and neck tumor after definitive treatment. *2008 Jan;22(1):18-21*. PMID:18338564
94. Ren, Y. Y., Li, Y. C., Wu, H. B., Wang, Q. S., Han, Y. J., Zhou, W. L., & Li, H. S. (2017). Whole-body ¹⁸F-FDG PET/CT for M staging in the patient with newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma: Who needs?. *European journal of radiology*, 89, 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.02.002>
95. Ridge JA, Lydiatt WM, Patel SG, et al. Lip and oral cavity. In: Amin MB (ed.). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th Edition. *Springer*, 2017, pp. 79-94

96. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. E. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004. National Cancer Institute; [Accessed on August 12, 2008]. Available from:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ [Ref list]
97. Rodian F, De Bree R, Weijs J, Knol DL, Leemans CR, Castelijns JA, Refinement of selection criteria to perform ultrasound guided aspiration cytology during following in patient with early staged oral cavity carcinoma and initially cN0 necks. *Oral Oncol* 2011;47(5):391-4.
98. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Cervical Lymph Node Metastases from an Unknown Primary Tumor. *Cancer*. 2004;101:2641–2649.[PubMed]
99. Ryan, W. R., Fee, W. E., Jr, Le, Q. T., & Pinto, H. A. (2005). Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *The Laryngoscope*, 115(4), 645–650. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000161345.23128.d4>
100. Schoder, H., Carlson D.L., Kraus D.H., et al. (2006). 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patient with oral cancer staged No by clinical examination and CT/MRI. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 47(5),755-762.
101. Schoder H, Yeung HW. Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med*.2004;34:180-197.
102. Schwartz DL1, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Leblanc M, Eary J, Krohn K. FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004. Dec;130(12):1361-1367.
103. Scott AM, Gunawardana DH, Bartholomeusz D, Ramshaw JE, Lin P. PET changes management and improves prognostic stratification in patients with head and neck cancer: results of a multicenter prospective study. *J Nucl Med*. 2008;49:1593–1600. [PubMed] [Google Scholar]
104. Send T., Kreppel, B., Gaertner, F. C., Bundschuh, R. A., Strunk, H., Bootz, F., & Essler, M. (2017). PET-CT bei Karzinomen im Kopf-Hals-Bereich [PET-CT in head and neck cancer]. *HNO*, 65(6), 504–513. <https://doi.org/10.1007/s00106-017-0355-7>
105. Senft A, , de Bree R, , Hoekstra OS, , Kuik DJ, , Golding RP, , Oyen WJ, et al.. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET: a prospective multicenter trial. *Radiother Oncol* 2008; 87: 221–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.03.008> Crossref Medline ISI, Google Scholar
106. Shen G., Zhang, W., Jia, Z., Li, J., Wang, Q., & Deng, H. (2014). Meta-analysis of diagnostic value of 18F-FDG PET or PET/CT for detecting lymph node and distant metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma. *The British journal of radiology*, 87(1044), 20140296.
107. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer*. 2005 May 1; 103(9):1843-9. [PubMed] [Ref list]
108. Shin D.M., & Khuri, F. R. (2013). Advances in the management of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & neck*, 35(3), 443–453. <https://doi.org/10.1002/hed.21910>
109. Sjovall J, Wahlberg P, Almquist H, Kjellen E, Brun E. A prospective study of positron emission tomography for evaluation of neck node response 6 weeks after radiotherapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015. doi:10.1002/hed.24021.
110. Slevin F, Subesinghe M, , Ramasamy S, , Sen M, , Scarsbrook AF, , Prestwich RJ. Assessment of outcomes with delayed (18)F-FDG PET-CT response assessment in head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Radiol* 2015; 88: 20140592. doi: <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20140592> Link ISI, Google Scholar
111. Smith TA: The rate limiting step for tumor 18F fluoro-2-Desoxy glucose (FDG) incorporation. *Nucl Med Biol* 2001, 28(1):1-4.
112. Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, Bartelink H, Hart AA. Prognostic factors of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1982;7:185–192. [PubMed]
113. Sturgis EM, Ang KK J. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *Natl Compr Canc Netw*. 2011 Jun 1; 9(6):665-73. [PubMed] [Ref list]

114. Tantiwongkosi B, Yu F, Kanard A, Miller FR. Role of (18)F-FDG PET/CT in pre and post treatment evaluation in head and neck carcinoma. *World J Radiol.* 2014 May 28;6(5):177-91. doi: 10.4329/wjr.v6.i5.177. PMID: 24876922; PMCID: PMC4037544.
115. Tatar, G., Cermik, T. F., Karagoz, Y., Gundogan, C., Karacetin, D., Yildiz, E., & Yigit, O. (2018). The value of whole-body contrast-enhanced 18F-FDG PET/CT imaging in the diagnosis and staging of patients with laryngeal carcinoma. *Nuclear medicine communications*, 39(4), 334–342. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000809>
116. Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. *Laryngoscope.* 1995 Mar;105(3 Pt 1):247-50. <https://doi.org/10.1288/00005537-199503000-00005>
117. Vinod, S. K., Min, M., Jameson, M. G., & Holloway, L. C. (2016). A review of interventions to reduce inter-observer variability in volume delineation in radiation oncology. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, 60(3), 393–406. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12462>
118. Wensing BM, Vogel WV, Marres HA, et al, FDG-PET in clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116(5):809-813.
119. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol.* 2011;47:560–565. [PubMed]
120. Yoo J, Henderson S, Walker-Dilks C. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013 Apr;25(4):e33-66. doi: 10.1016/j.clon.2012.08.007. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23021712.
121. Zargi M, Fajdiga I, Smid L, Autofluorescence image in the diagnosis of laryngeal carcinoma. *Eur Arch, Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Larengol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto Rhino Laryngol- Head and Neck Surg* 2000;257: 17-23.
122. Zbaren P, Becker M, Lang H, Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma. Clinical finding, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathologic evaluation. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1997; 123:908-913 [PubMed]
123. Zbaren P, de Bree R, Takes RP, et al, Which is the most reliable diagnostic modality for detecting locally residual squamous cell carcinoma after (chemo)radiotherapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2013; 270: 2787-2791.
124. Zhong, J., Sundersingh, M., Dyker, K., Currie, S., Vaidyanathan, S., Prestwich, R., & Scarsbrook, A. (2020). Post-treatment FDG PET-CT in head and neck carcinoma: comparative analysis of 4 qualitative interpretative criteria in a large patient cohort. *Scientific reports*, 10(1), 4086. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60739-3>
125. Zundel MT, Michel MA, , Schultz CJ, , Maheshwari M, , Wong SJ, , Campbell BH, et al.. Comparison of physical examination and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography 4–6 months after radiotherapy to assess residual head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e825–32. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.072> [Crossref](#) [Medline](#) [ISI](#), [Google Scholar](#)