



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна

ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

Катедра по образна диагностика, интервенционална
рентгенология и лечелечение

Д-Р ЦВЕТЕЛИНА ЙОРДАНОВА ПЕТРОВА-ГЕОРГИЕВА

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

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационния труд 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.

Научен консултант: Доц. д-р Николай Сапунджиев, д.м.

Официални рецензенти:

Проф. д-р Ирена Костадинова д.м.н.

Проф. д-р Марина Гарчева д.м.н.

Варна 2022

Дисертационният труд е представен на 121 страници и съдържа 13 фигури, 28 таблици, 22 графики и 8 схеми. Литературната справка включва заглавия, от които 2 на кирилица и 123 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от катедрен съвет на Катедра „образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение“ при Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна на 22.10.2021г. и е насочен за публична защита пред Научно жури в следния състав:

Председател: проф. д-р Анелия Димитрова Клисарова, д.м.н.

Членове:

1. Проф. д-р Ирена Димитрова Костадинова, д.м.н.
2. Проф. д-р Марина Борисова Гарчева-Цачева, д.м.н.
3. Проф. д-р Антония Денчева Цоневска-Балчева, д.м.
4. Доц. д-р Борислав Георгиев Чаушев, д.м.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 20 януари 2022 г. от 13.30 часа в зала проф. „Лука Пранчев“ на заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна и в електронен вид на сайта на МУ-Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ:

I. Списък на използвани съкращения.....	4
II. Въведение.....	5
III. Цел и задачи.....	7
IV. Материали и Методи.....	8
V. Резултати и Обсъждане.....	16
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.....	18
2. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ при стадиране на злокачествените епителни тумори на глава и шия (ТГШзе).....	27
3. Приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ за доказване на локален рецидив при ТГШ и сравнение на диагностичната стойност на ПЕТ/КТ с физикалния метод и КТ.....	36
4. Приложение на 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка отговора от лечение при пациенти с ТГШ.....	42
5.Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ при проследяване на ТГШ.....	63
6. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ като метод за детекция на втори първичен тумор и далечни метастази при пациенти с ТГШ.....	72
VI. Изводи.....	81
VII. Приноси.....	85
VIII. Препоръки за практиката.....	87
IX. Често задавани въпроси и свързаните с тях препоръки.....	89
X. Списък с публикации по темата	90
XI. Участия с доклади по темата в форуми.....	91

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

II. 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, назо-, оро- и 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 първия 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 18F-FDG ПЕТ/КТ 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. Предимство на целотелесният ПЕТ/КТ метод при пациентите с ТГШ е възможността, за прецизно стадиране при напреднал Т стадий първичния стадий, 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 КТ и физикалния 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 се затруднява след проведено лечение (оперативно или ЛЛ), поради промяна в анатомията на структурите. При тези пациенти 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. ПЕТ/КТ е метод който успешно установява втори първичен тумор и далечни метастази, които често са клинично негативни и не са известни до преди провеждане на ПЕТ/КТ. При голяма част от пациентите именно те са причина за смърт дори в ранен стадий на ТГШ. При оценка отговора от лечение при ТГШ е важно надеждно да се отграничат пациентите, които са с пълен метаболитен отговор локорегионално, от тези които не са. Възможността за коректно селектиране на пациентите с ТГШ след края на лечение в тези две групи би помогнало на специалистите ангажирани с лечението им да определят необходимостта за допълнителна терапия в глава и шия при тези пациенти, при които е необходимо. Работата ни с 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 препъръчки за практиката, както и да потърсим отговори на често задавани въпроси.

III. 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 сравнение на 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.

IV. 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

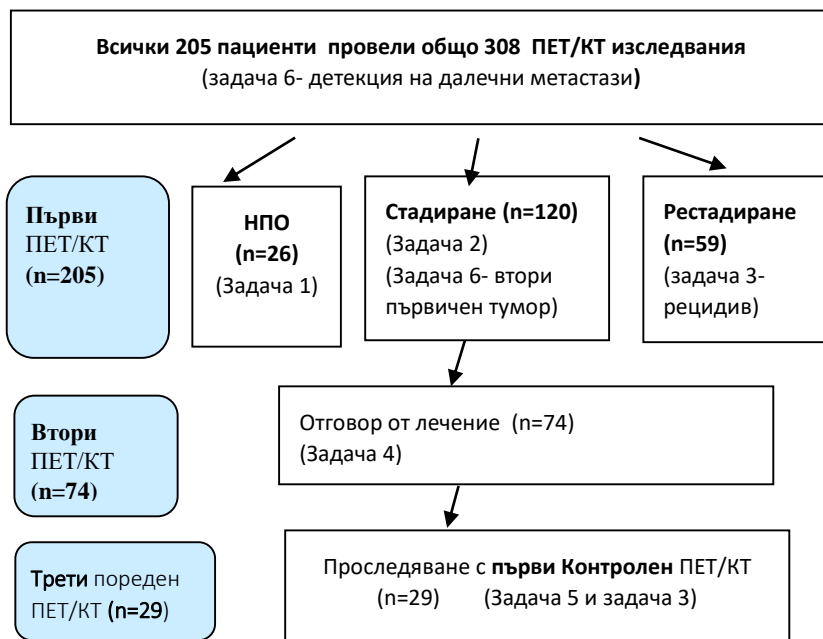
След обработка на резултатите от проследяването на всички 205 пациента и въз основа на задачите, които сме си поставили в този дисертационен труд разделихме пациентите за анализ в 6 основни групи според строги включващи критерии, които подробно описахме във всяка задача. В събраната информация от епикризи предоставени ни от пациентите и от епикризи във вътреболничната система на УМБАЛ „Св.Марина“ обобщихме данните от общо 308 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).

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 (n=26), Стадиране (n=120), Рестадиране (n=59) плюс **втори ПЕТ/КТ** за оценка отговора от лечение (n=74) и плюс **трети пореден**- Контролен ПЕТ/КТ при проследяване (n=29).

Пациентите постъпили за първи път в клиниката разделихме според индикацията на провеждане на **първи** ПЕТ/КТ: с НПО при доказани метастатични лимфни възли от плоскоклетъчен карцином 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 с **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 пореден** ПЕТ/КТ с цел за да ги проследим (след стадиране и оценка отговора от лечение с ПЕТ/КТ след края на лечение) бяха 14.1% (29/205).

Схема 1. Всички пациенти и всички ПЕТ/КТ изследвания включени в проучването



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 тънкоигленна 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, образните методи се прилагат за оценка на разпространението на заболяването.

Позитронно емисионна томография комбинирана с компютърна томография- ПЕТ/КТ

Хибридният цялотелесен образен метод комбинира два образа функционален от Позитронно емисионния томограф и морфологичен от Компютърния томограф. Цялотелесния 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 нахранване. 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, съчетано лъчехимиолечение или лъчелечение с таргетна терапия. На всички пациенти в деня на изследването бе снета анамнеза и 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 PET/CT 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. Реконструиранияте ПЕТ образи даваха възможност за fusion с КТ образите.

Проведохме интерпретация на образите, когато оценявахме отговора от лечение по два метода: полуколичествена оценка с измерване стойност на SUVmax и качествена чрез визуална оценка. 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 скала като Deauville scale 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 и 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 намалела 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 с **5-степенна визуална скала** и с **3 степенна визуална скала** и Полуколичествен метод, 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 **локорегинално**, 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 локорегинално- 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 от посттерапевтичния ПЕТ/КТ, насочихме в една от двете групи, в зависимост от метаболитния отговор в глава и шия (задача 4.1).

Статистически методи

За анализ и интерпретация на данните, както и установяване на връзки между явленията в това научно проучване използвахме: Статистически софтуерен пакет IBM SPSS for Windows v. 25, За Графичен и табличен метод за представяне на получените резултати бе използван Microsoft Office (Excel) за Windows 10.

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 = $TP+TN/TP+FP+TN+FN$. Сравнителен анализ – Хи-квадрат (X^2) за търсене на значими разлики в честотното представяне, Корелационен анализ на Спирман (ρ) за оценка на зависимостта между анализираните показатели. Оценка на силата на зависимостта между променливите се базира на резултатите от коефициента на Спирман ($p < \text{или} = 0,05$), Унивариантен регресионен анализ за оценка на факторна тежест на една променлива спрямо друга. Анализ на преживяемостта – Survival Kaplan Maier анализ и сравняване на резултатите с Long Rang test, „ROC“ curve- графичен анализ- визуално представяне на данните с криви и определяне на cut-off стойност на анализиранието от нас методи.

При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост $p < 0.05$ при доверителен интервал 95%.

V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

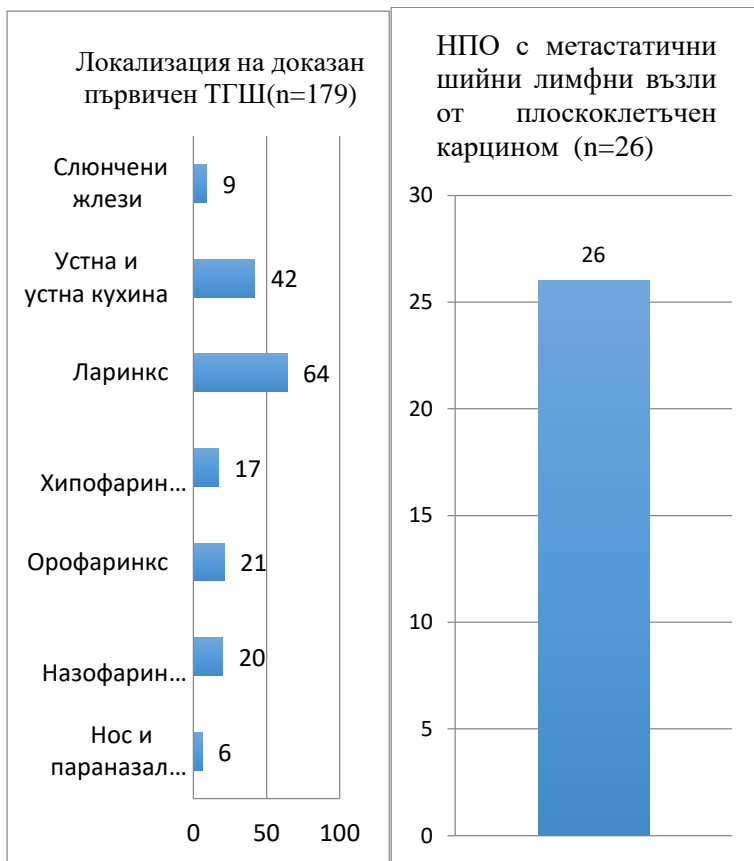
Всички 205 разгледани в нашето научно проучване пациенти със ТГШ включени в различни групи според изискванията във всяка от шестте задачи поотделно, бяха в по-голямата си част с плоскоклетъчен карцином 94,1% (n=193), а по-малка част с непlosкоклетъчен карцином 5,9% (n=12).

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.

Според локализацията на първичния тумор най-много бяха пациентите с карцином на ларинкса 35,8%(n=9) 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).

Графика №1. Разпределение на всички пациенти според установения и неустановен първичен ТГШ



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 определи 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 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 негативен физикален преглед и диагностичен КТ на шия и торакас, без данни за първичен тумор (схема №2).

Включващи критерии:

Новооткрити шийни лимфни възли с хистологично верифицирани метастази от плоскоклетъчен карцином като първа презентация на НПО, при пациенти без провеждано лечение.

Верификация: биопсия от суспектните за първичен тумор метаболитно активни огнища на ПЕТ/КТ и проследяване.

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



Задача 1. Да се проучи ролята на FDG-ПЕТ/КТ за първична диагностика на неясно първично туморно огнище при пациенти с доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином.

При анализиранияте 18 пациента с НПО и доказана шийна лимфаденопатия от плоскоклетъчен карцином, FDG-ПЕТ/КТ действително установи 11 първични тумора при повече от половината от тях 61.1 % (11/18). ПЕТ/КТ бе с позитивен резултат и суспектира първично туморно огнище при 12 пациента, от които първичен тумор действително бе установен при 11. При 6 пациента резултата от ПЕТ/КТ 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 (Таблица №1): фалшиво негативен при 1, действително негативен при 5, действително позитивен 11 и фалшиво позитивен при 1. Характеристика на правилно диагностицираните първични тумори от ПЕТ/КТ според локализацията: на кожата на ухо (n=1), в ларинкса (n=1), в назофаринкса (n=3), в орофаринкса (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)

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.

Установеновихме 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%. Смята ме че това се дължи както на добрата колаборация на клиниката по нуклеарна медицина със специалистите от клиниките по отоларингология и лицевочелюстна 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 най-честата локализация на първичен тумор при пациентите с НПО се открива в орофаринкс: в тонзили и база на езика. От нашите резултати също орофаринкс е водеща локализация за първичен тумор при 41,7% от пациентите (n=5), следван от назофаринкс 25,0% (n=3), т.е. данните ни са аналогични с данните в литературата. В мета-анализ на Kwee and Kwee et al 2009 включващ 433 пациента, са установени стойности за чувствителност и специфичност за ПЕТ/КТ 84%.

2. Потърсихме връзка между действително диагностицираните с ПЕТ/КТ 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 X^2 анализа показаха, че няма статистически значима разлика между процентите на установените тумори при отделните локализации ($X^2=10,50$, $p=0,062$), но силната и статистически значима корелация по Spierman ($\rho=0,658$, $p=0,002$), предполага значима диагностична роля на ПЕТ/КТ при тези локализации.

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 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 първичен тумор при 4 пациента: 28.6% от мъжете и при 2 пациента от жените 50%.

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 първичния тумор се локализира 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 ($\rho=0,685$, $p=0,002$).

4. Разпределение на пациентите с НПО по пол и според локализацията на диагностицираните първични тумори от FDG-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 първичен тумор в следните локализации: 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). По-малка част от пациентите с НПО бяха жени 36,3% (n=4). При половината от тях 50% (n=2) ПЕТ/КТ действително диагностицира първичен тумор в орофаринкс при двама пациента (в тонзила 50% (n=1) и в меко небце 50% (n=1)).

5. Потърсихме връзка между възрастта на пациентите с НПО, и локализацията на действително диагностицираните първични тумори от FDG-ПЕТ/КТ, както и връзка между пола и действително диагностицираните тумори от ПЕТ/КТ

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.

Резултатите ясно показаха, че при пациенти с НПО до 53 години се установява статистически значимост на установените първични тумори от ПЕТ/КТ в назофаринкс при 75% (n=3) ($\chi^2=4,00$, $p=0,046$) където са установени и метаболитно активни огнища 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 първичен тумор 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 установи метаболитно активно огнище, но след повторна хистологична верификация се диагностицира първичен тумор в орофаринкс.

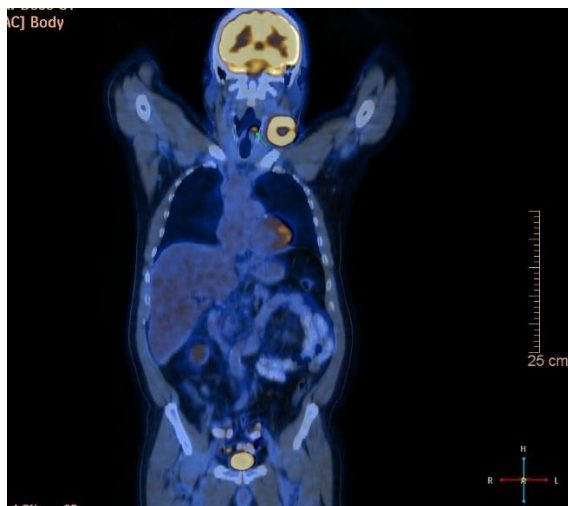
При третата група пациенти на възраст от 64 до 76 години се установиха първичен тумор с еднаква честота в следните локализации: кожа на ухото, корен на езика, меко небце и тонзила, с еднакъв процент 20,0% (n=1), т.е. в случая няма предилекция.

Обсъждане: От прегледа на литературата става ясно, че пациентите с НПО и метастатични шийни лимфни възли от

плоскоклетъчен карцином преференциално засягат мъжкия пол и възрастовата група над 60 години.

6. Потърсихме връзка между действително диагностицираните първични тумори от ПЕТ/КТ, клиничния стадий и локализацията на суспектните огнища

Резултатите показаха, най-голяма честота при откритите първични тумори (фиг №1), в T1 за орофаринкс 33,3%(n=3) и назофаринкс при 22,2%, в T2 в орофаринкс 66,6% и в назофаринкс при 33,3%. Най-неблагоприятни са резултатите в диагностиката в стадия T0, когато както се очаква или няма резултат или има фалшиво позитивен резултат. При 5 пациента (83.3%) туморът остава неустановен в стадий T0, а при 1 пациент (16.7%) с T0 стадий ПЕТ/КТ резултатът бе фалшиво позитивен.



фиг.№1. FDG-ПЕТ/КТ при пациент с НПО и метастатични шийни лимфни възли. ПЕТ/КТ установи първичен тумор в ларинкс в ляво- сT1.

7. Потърсихме връзка между клиничния стадий при доказани метастатични лимфните възли на шия и действително диагностицираните първични тумори от FDG-ПЕТ/КТ

Анализирахме 18 пациента с НПО и метастатични лимфни възли. Не се установи статистически значима зависимост при обработка на данните с корелационния анализ на Sпiермен ($\rho=0,081$, $p=0,47$). Резултатите показват, че при пациентите с метастатични лимфни възли в стадий N1: при 16.7 % ($n=3$) не бе установен първичен тумор, а при 16.7% ($n=3$) бе установен. При пациентите в N2 стадий: при 5,6% ($n=1$) не бе установен първичен тумор, а при 22,2% ($n=4$) бе установен. При пациентите с N3 стадий: при 11,1% ($n=2$) не бе установен първичен тумор, а при 27,8% ($n=5$) бе установен. Резултатите от χ^2 анализа показват, 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 ($\chi^2=1,22$, $p=0,54$).

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

Статистически значими резултати и при двата пола не бяха установени ($\rho= 0,18$, $p=0,46$). 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 изследвани за НПО с

метастатични шийни лимфни възли $n=4$, при половината е установен първичният тумор (50%), но бройката е малка за да подразделяме N стадия. При наличие на метаболитно активни лимфни възли в по-голям процент от случаите ПЕТ/КТ открива първичен тумор и при двата пола.

Резултатите от X^2 анализа ясно показват, 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. ($X^2=1,22$, $p=0,54$).

Резултати II група пациенти

Задача 2: Да се проучи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ при стадиране на ТГШ

Изследвани бяха 120 пациента по индикация стадиране, мъже 99 (82,5%) и 21 (17,5%) жени. На възраст между 32 и 91 години. С хистологично верифициран плоскоклетъчен първичен тумор бяха 116, а с неплоскоклетъчен 4 пациента. При всички пациенти бе проведен 18F-FDG ПЕТ/КТ и физикален преглед при специалист според локализацията на ТГШ, с оценка на локалния статус и ендоскопия с биопсия от първичния тумор. 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:

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 Т-стадиране и N-стадиране (зад. 2.1. и 2.2.): с новодиагностицирани и нелекувани пациенти с ТГШ и с хистологично верифициран плоскоклетъчен карцином.

Верификация на ПЕТ/КТ резултатите (позитивен или негативен)- морфологично изследване с хистологичен резултат.

Действително позитивен резултат- хистологично бе верифициран тумор с посочената локализация, действително негативен резултат- не бе открит и хистологично не бе верифициран тумор, фалшиво негативен резултат- не бе открит тумор, фалшиво негативен резултат- не бе открит тумор, но хистологично бе верифицират тумор, фалшиво позитивен резултат- не бе установен тумор с посочената локализация.

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

Схема №3 Подбор на пациенти в II група Стадиране с ПЕТ/КТ



2.1. Подгрупа пациенти с ТГШ и ПЕТ/КТ за първично стадиране

В тази група за анализ бяха включени 116 пациента с плоскоклетъчен карцином, новодиагностицирани и нелекувани.

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 проведоха и диагностичен КТ на глава и шия.

Разпределихме пациентите в две групи според стадия на първичния тумор от ПЕТ/КТ(n=116): 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.

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 пациента. Всички пациенти при стадиране бяха с предварително хистологично верифициран 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 т.к. всички пациенти имаха хистологично потвърден първичен тумор. Нашите резултати допълват данните от литературата, в проучването на Celan Y. et

all. (2018), посочващи чувствителност и PPV, съответно 91,3% и 91,3%.

Б. Роля на диагностичния КТ 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) и

Ng SH et al. (2009) установяват, че ПЕТ/КТ може да не визуализира тумори в ранен стадий поради: малкия туморен обем, повърхностни тумори с дълбочина под 4 мм и тумори с ранен стадий.

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. 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 Т4 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 Т4, а при третият пациент КТ определи Т стадия

като Т3. При всички пациенти с Т4, след ПЕТ/КТ бе хистологично потвърден стадия на първичния тумор и инвазията в съседните структури.

Обсъждане: Нашите резултати допълват резултатите от проучванията на На РК et al. (2006) и на Scott et al. (2008), в които ПЕТ/КТ променя стадия на първичен тумор при 2 от 36 пациента (5%) и съответно при 6 от 71 пациента (8.5%) с последваща промяна в терапевтичния подход.

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.

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

A. FDG-ПЕТ/КТ при нодално стадиране

От анализираните 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, физикален преглед при нодално стадиране бе действително позитивен при 31, действително негативен при 5, фалшиво позитивен при 1 и фалшиво негативен при 2 пациента. Изчислихме чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност на физикален метод за детекция на лимфни възли при стадиране на ТГШ, съответно 93,9%, 83,3%, 96,9%, 71,4% и 92,3%, т.е. специфичността и NPV на физикалния метод са по-ниски по отношение на нодалното стадиране.

В. Диагностичен КТ с контраст

От анализиранияте 39 пациента в горните две групи, само при 23 бе проведен диагностичен КТ на глава и шия при стадиране, които бяха включени в анализа. Резултатът 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 показваха, че при детекция на лимфни възли при стадиране на ТГШ ПЕТ/КТ има по-високи стойности на чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност от КТ.

Обсъждане: Нашите резултати допълват резултатите от мета-анализ на Kuzas PA et al. (2008), при който са установени по-високи стойности на ПЕТ/КТ за чувствителност, специфичност

(80%/ 86%) спрямо (75%/ 79%) конвенционалните методи. 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.

2.2.2. Роля на FDG-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).

Обсъждане: Предизвикателство 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.

При идентифицирането на метастатични шийни лимфни възли при ТГШ, ПЕТ/КТ превъзхожда морфологичните образни методи, т.к. той представя функционална информация и не ги определя за метастатични според размера. ПЕТ има висока чувствителност за визуализиране на хиперфиксиращи 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, тъй като реактивните лимфни възли могат да се изобразят също като хиперметаболични и да са причина за фалшиво позитивен резултат. Kubota R et al. (1992) ПЕТ/КТ може да установи метастази дори в неуголемени лимфни възли.

Резултатите от нашето проучване са подобни на тези на Мак D. et al (2011) установява че ПЕТ/КТ има по-висока точност при сравнение с другите образни методи за детекция на метастатични лимфни възли с чувствителност и специфичност между 70-90%.

Резултати III група пациенти

Задача 3. Да се проучи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ за доказване на локален рецидив при ТГШ и да се сравни диагностичната му стойност с тази на 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 глава и шия.

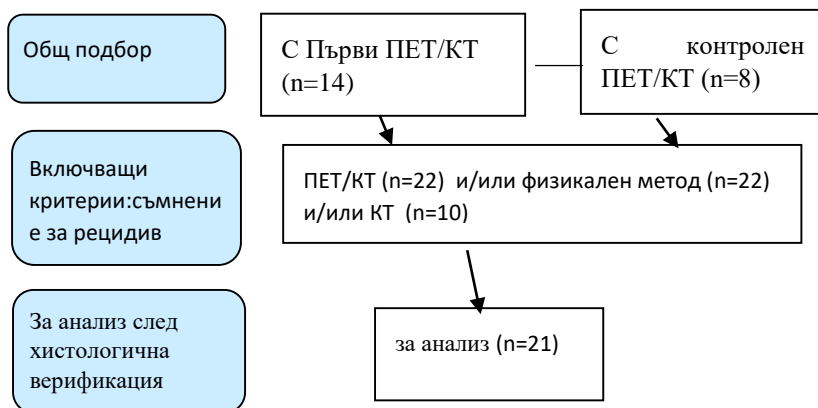
Включващи критерии: всички пациенти бяха със суспектен рецидив след период на ремисия: след проведен ПЕТ/КТ и/или от проведен физикален преглед при специалист отоларинголог или лицевочелюстен хирург и/или КТ.

Верификация- биопсия с хистологичен резултат

Разгледани бяха 22 пациента, при които за анализ включихме 21, които бяха биопсиарин, а 1 пациент отпадна поради отказ от биопсично изследване (Схема №4). ПЕТ/КТ резултата бе действително позитивен за рецидив при 16 пациента, фалшиво позитивен при 1, а при 4 бе действително негативен. Рецидив бе

установен при 87,5% (n=14) мъже и 12.5% (n=2) жени. При 2 пациента освен локален рецидив бе установен и нодален рецидив (в лимфни възли), а при 1 пациент освен локален бе установен и системен рецидив. При пациентите с рецидив от ПЕТ/КТ, туморът бе в следните локализации: ларинкс (n=5), назофаринкс (n=2), орофаринкс (n=3) меко небце-1 и тонзила-2), в устна кухина и устна (n=6 (2- гингива, 4- език, 1- твърдо небце и 1- устна) (граф№2).

Схема №4. Подбор на пациенти в Трета група- рецидив



Графика №2. Разпределение на пациентите ТГШ според локализация на локален рецидив установен с FDG-ПЕТ/КТ.



3.1. При каква локализация на първичния ТГШ е уместно да се проведе задължително FDG-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 съмнение за локален рецидив първичните тумори в глава и шия 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 FDG-ПЕТ/КТ установи коректно локален рецидив, при клинично негативни пациенти, без данни за локален рецидив от физикалния преглед. При двама от пациентите бе проведен и диагностичен КТ на глава и шия, който също не установи локален рецидив, а при третия пациент не бе проведен КТ. И трите локални рецидива бяха локализиращи в ларинкс и ендоскопското изследване не установи данни съмнителни за 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 съмнение за рецидив при 6 пациента и без данни за рецидив при 3 пациента. При останалите 9 пациента не бе проведен КТ.

Обсъждане: При анализиранияте 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 КТ при карцином в ларинкс. Причината, за което е субмукозната му локализация и променената анатомия след проведено елъчелечение 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.

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

При анализираниите 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 Но и екипът му (2013), 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 Но 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) 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%, PPV 64%, NPV 92% и точност 90%. Нашите стойности за точност и NPV са подобни на тези на Raan W. и екипа му, докато стойностите на другите показатели са по-добри.

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

От анализиранияте 21 пациента със съмнение за локален рецидив, физикалният 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. Lowe V. и екипа му през 2000 година, анализират 44 пациента с ТГШ и получава сходни на нашите резултати.

FDG-ПЕТ/КТ установява всички пациенти с рецидив (n=16), а физикален метод не установява рецидив при част от тях (n=4).

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

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 през 2008 година сравняват диагностичната стойност на ПЕТ/КТ и КТ при детекция на локален рецидив и установяват стойности на чувствителност, специфичност, точност съответно: 92,55%, 42,11%, 84,07% за ПЕТ/КТ и 100%, 52,63%, 92,04% за КТ.

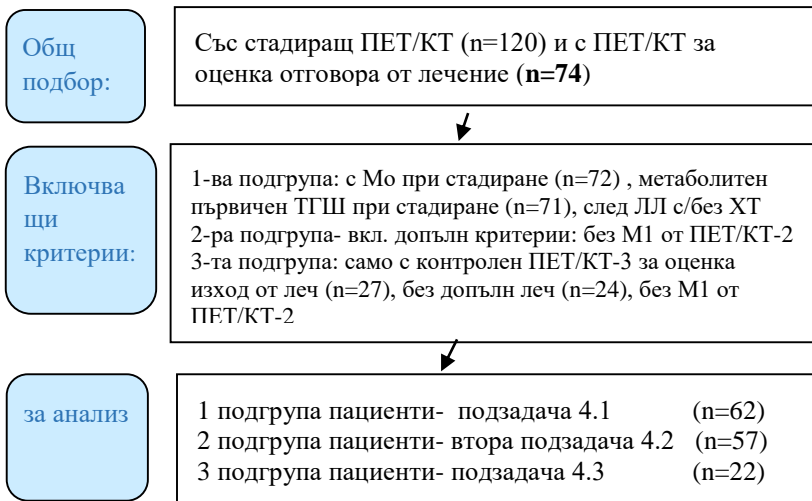
Нашите резултати показват значително по-високи стойности за установяване на локален рецидив с ПЕТ/КТ при сравнение с КТ. В проучване на Kostakoglu L. и екипа му 2013 установява сходни на нашите резултати с водеща роля за ПЕТ/КТ, пред КТ и физикален метод.

Резултати IV група пациенти

Задача 4. Да се проучи приложението на 18F-FDG ПЕТ/КТ за оценка отговора от лечение при пациенти с 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 проведехме 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).

Схема 5. Подбор на пациентите в IV задача- отговор от лечение оценен с ПЕТ/КТ



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-степен и опростена в 3-степен**, и с един **Полуколичествен метод** с оценка стойност на SUVmax.

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/с таргетна терапия с Цетуксимаб, три курса неoadвантна 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).

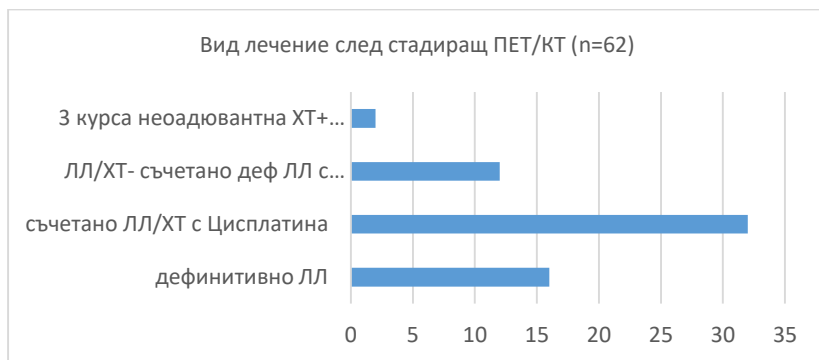
Позитивен ПЕТ/КТ резултат, суспектиращ персистенция на витална туморна тъкан в зоната на първичния тумор или в областта на шийни лимфни възли- хистологично изследване.

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

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 №3). 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 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.

Граф№3. Разпределение на анализиранияте пациентите с ПЕТ/КТ за оценка метаболитния отговор след лечение в глава и шия.



Втора група пациенти- при анализиранияте 57 пациента ПЕТ/КТ установи непълнен метаболитен отговор (туморна персистенция)

локорегionalно при 39% (n=22) и пълен 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 локорегionalен рецидив при 35% (n=8).

4.1. Да се проучи ролята на FDG-ПЕТ/КТ като предиктивен метод за оценка на метаболитния отговор локорегionalно 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 локорегionalния отговор от проведеното лечение: пациенти с пълен метаболитен отговор и пациенти с непълен метаболитен отговор.

Пациентите с пълен метаболитен отговор локорегionalно 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 непълен метаболитен отговор локорегionalно 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 сторед локализацията на първичния ТГШ, хистологична верификация за изключване или потвърждаване на туморна персистенция.

При оценка на метаболитния отговор от лечение локорегionalно 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 метаболитният 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 трите 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 ($p=0.0001$).

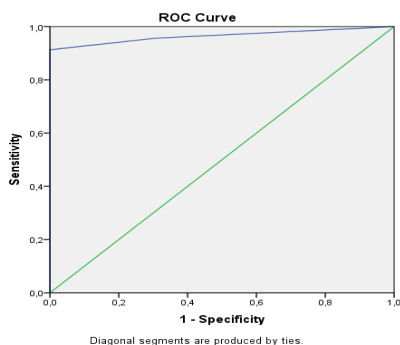
Определихме прагова стойност за отчитане на метаболитния отговор от лечение локорегионално, при всеки от трите метода за оценка на ПЕТ/КТ образите при пациенти с ТГШ:

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

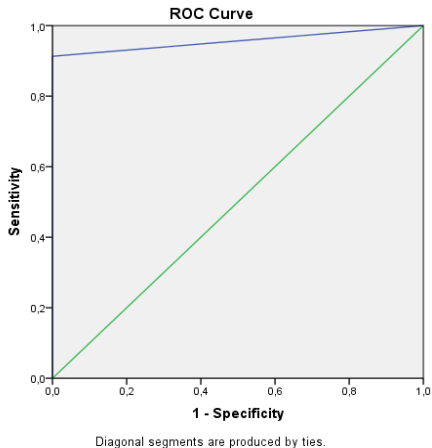
медиастиналната или еднаква с чернодробната активност) и стойност на SUV_{max} над 2.45 (Фигура 2, 3 и 4).

Пълен метаболитен отговор 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 SUV_{max} под 2.45 при прилагане на полуколичествения метод.

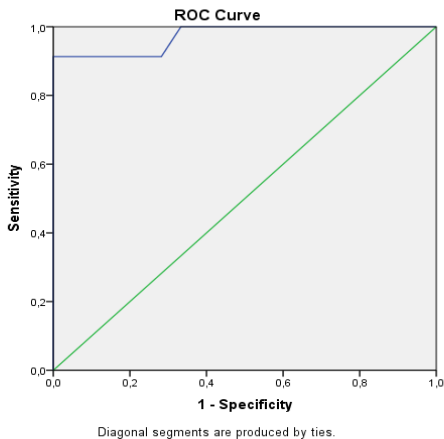
Фигура №2. ROC анализ на **5-степенната визуална (Deauville) скала** за определяне на cut off стойност за оценка на метаболитния отговор от лечение локорегионално при пациенти с ТГШ.



Фигура №3 ROC анализ на **3-степенната визуална скала**, за определяне на cut off стойност за оценка отговор от лечение локорегионално с FDG ПЕТ/КТ при пациенти с ТГШ.



Фигура №4. ROC анализ за определяне на cut off стойност на SUVmax за оценка на метаболитния отговор от лечение локорегионално с FDG-ПЕТ/КТ при пациенти с ТГШ.



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, 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.

Това 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. 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 на метаболитния отговор локорегионално след проведено 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 година, 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 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 глава и 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 месец 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.

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 пациенти 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. Резултатът от контролния ПЕТ/КТ при тези 8 пациента установи метаболитно активно

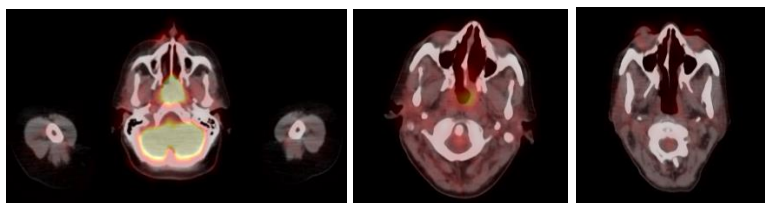
огнище в областта на глава и шия, (туморна персистенция и отново непълен метаболитен отговор-при 2 пациента), далечни метастази извън шия (прогресия-при 2) и късен пълен метаболитен отговор в шия (при 4 пациента). Пациентите с късен пълен метаболитен отговор бяха 50% (4/8) от проследените с контролен 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 №5a,b,c**) и (**фигура №6 a.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.№5 a,b,c. Пациент с карцином на назофаринкс, при който е проведения 18F-FDG ПЕТ/КТ. От сагиталните проекции при трите ПЕТ/КТ изследвания, в областта на главата и шията се установява **късен пълен метаболитен отговор локорегионално в два етапа-а- първи образ-** ПЕТ/КТ при стадиране- установява се хиперфиксация на 18F-FDG 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.



Фигура №6 а,б,с- Пациент с карцином на назофаринкс, при който е 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-** 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 (устна 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 късен пълен метаболитен отговор отчетохме отговора 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) след края на лечение.

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 (-), които анализират клиничния отговор от лечение при 556 пациента с назофарингиален карцином след дефинитивно ЛЛ, при които посттерапевтичния морфологичен образен метод МРТ 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. Li WF et al и екипа му заключават, че **забавения отговор към лечение не е лош прогностичен фактор**. След края на терапия при позитивен резултат от магнитния резонанс пациентите са проследени, 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 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 подълг период, средно 12 месеца (7-16 месеца) след края на ЛЛ.

Cliffe H. et al. (2017) 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 18F-FDG ПЕТ/КТ, за да определим 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 18F-FDG ПЕТ/КТ, за да селектираме пациентите с късен пълен метаболите отговор, при които не е нужно допълнително 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 със стойности на SUVmax от 2.5 до 18. След лечение при 21 пациента се установи патологична фиксация на радиофармацевтика в зоната на първичния тумор, суспектна за резидуален тумор. При анализа на данните с унивариантен анализ не бяха установени статистически значими резултати ($p=0,347$; Adjusted R squared=0,144). Mayo Z и екипа му през 2019г. анализират 28 пациента с карцином на ларинкс в стадий T3-4 и както данните от нашето проучване не получават статистически значими резултати за предиктивна стойност на SUVmax на първичен тумор преди лечение, която да е рискова за туморна персистенция след лечение. Поради което всеки един ТГШ независимо от метаболитната активност на първичния тумор да бъде наблюдаван внимателно.

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.

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 18F-FDG 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 FDG-ПЕТ/КТ при детекция на локорегионална персистенция (Andre RS et al 2006, Min M.et al 2016). При сравнение с резултатите на Allen S Но и екипа му от 2013 година 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%). Установихме високи стойности на чувствителност и NPV, съответно 100% и 100% вероятно това се дължи на отлагането във времето провеждането на посттерапевтичния FDG-ПЕТ/КТ при някои наши пациенти. Времето на провеждане на втория FDG-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 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 при ТГШ след края на лечение.

От изследваните 57 пациента с ТГШ след физикален преглед при специалист според локализацията на първичния тумор, метода суспектира резидуален лококорегинален 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. Установихме стойности за детекция на локорегионален тумор след лечение на физикален метод както следва: за чувствителност-42%, специфичност-95%, PPV-88%, NPV-65.5% и точност-92,9%.

При сравнение с данните от научно изследване на Zundel MT и екипа му през 2011 година, които анализират 52 пациента, се установяват значително по-високи стойности на FDG-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%.

Нашите резултати показаха отлична чувствителност (100%) и NPV (100%) на 18F-FDG 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: с контролен FDG-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 стадиращият 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).

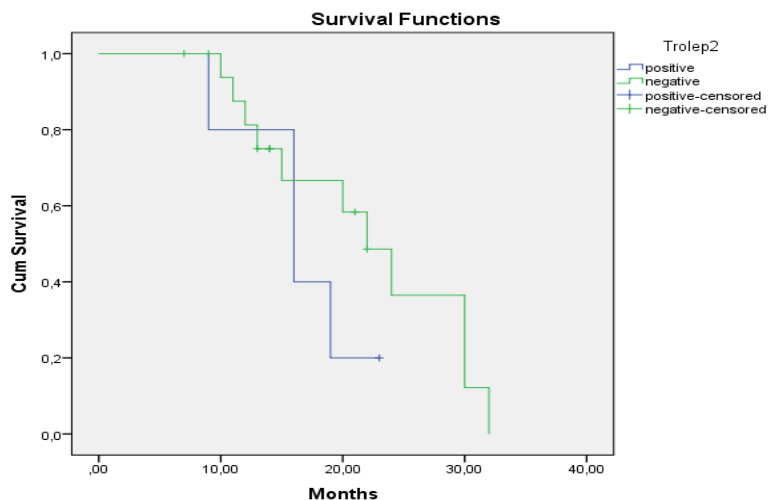
4.3.1. Определяне на времето след приключване на лечението до провеждане на първи контролен 18F-FDG ПЕТ/КТ, при проследяване на пациентите с пълен метаболитен отговор на първичния тумор с непълен метаболитен отговор на първичния ТГШ отчетен с посттерапевтичен 18F-FDG ПЕТ/КТ.

Честотата на преживяемостта свободна от болест (DFS), преживяемостта без локорегионален рецидив (LRFS) и преживяемост до първи контролен FDG-ПЕТ/КТ бяха оценени с анализ на Kaplan Maier и сравнени с Long rank тест. От анализирания 22 пациента, 4 бяха с непълен (частичен) метаболитен отговор на първичния тумор към проведеното лечение (ПЕТ/КТ резултат- позитивен-Т), 18 с пълен метаболитен отговор (ПЕТ/КТ резултат- негативен-Т) и съответно с очакваната преживяемост 22 месеца и 16,6 месеца.

Въпреки, че не се установяват статистически значими разлики резултатите от Kaplan Maier и Long Rank теста ($p=0,278$) сравняващи резултатите на пациентите с пълен метаболитен отговор (Т negative) на първичния тумор след края на лечение с пациентите, които са с непълен метаболитен отговор (Т positive), се очертава ясна тенденция за по-добра преживяемост до първи контролен ПЕТ/КТ при пациентите с пълен метаболитен отговор на първичния тумор (Т negative) с очакваната преживяемост 22

месеца и докато при непълен метаболитен отговор (T positive) тя е 16,6 месеца (фигура №6).

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

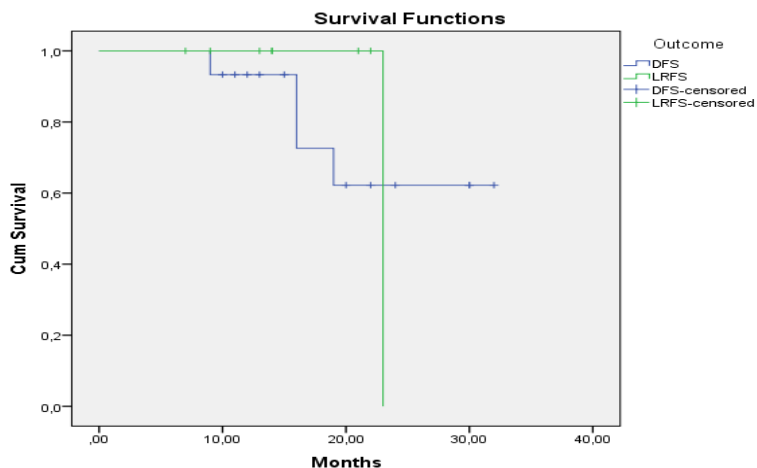


4.3.2. Определяне на времето без болест (DFS) и времето без локорегионален рецидив (LRFS), при пациентите с пълен и непълен метаболитен отговор на първичния тумор след приключване на лечението.

При анализиранияте 22 пациента проследени с първи контролен FDG-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) Фиг №7. При сравнение на данните от първи контролен ПЕТ/КТ при пациентите с локорегионален рецидив на ТГШ и тези в ремисия, данните от Kaplan Maier и сравнение на резултатите с Long Rank

тест не са сигнификантни ($p=0,741$), въпреки това се вижда ясно тенденция за по-голяма преживяемост до първи контролен ПЕТ/КТ при пациентите свободни от болест при сравнение с пациентите с локорегионален рецидив.

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



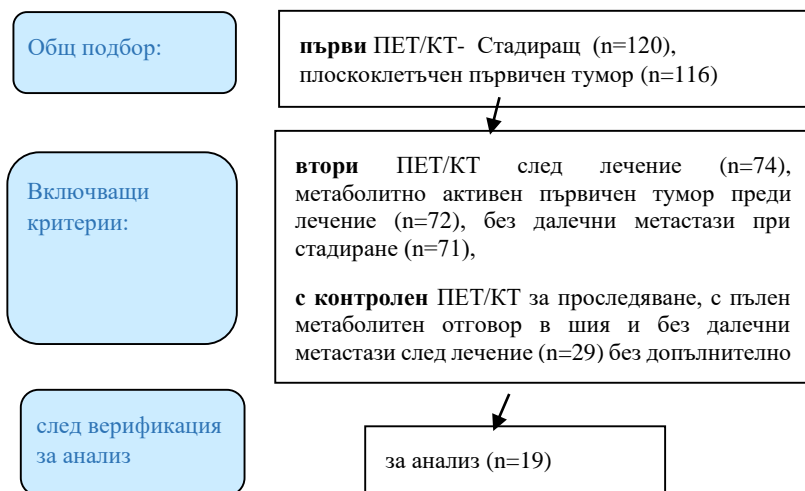
Резултати V група пациенти

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. За анализ бяха включени 19 отговарящи на критериите за включване.

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

Схема 6. Подбор на пациенти в V-група- проследени с ПЕТ/КТ



Включващи критерии:

Пациенти със стадиращ FDG-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/ХТ с Цисплатина, след 3 курса ХТ съчетано с ЛЛ/ХТ или след 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.

Верификация: биопсия от метаболитно активно огнище на 18F-FDG ПЕТ/КТ и проследяване

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.

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 FDG-ПЕТ/КТ бе вариабелен и обхваща времето от приключване на лечението до първи контролен ПЕТ/КТ. Медианата на проследяване бе 11 месеца (6-28). Характеристики на пациентите проследени с контролен FDG-ПЕТ/КТ при проследяване и на ТГШ е представено на таблица 2.

Табл №2. Характеристики на пациентите проследени с първи контролен FDG-ПЕТ/КТ при проследяване и на ТГШ

Характеристики	Детайли	N (n=19)	%
Пол	Мъже/ Жени	16/3	84/16
Локализация на първичния тумор	1. Нос и 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
Клиничен стадий	I-II/III –IV	7/12	37/63
Вид терапия	Дефинитивно ЛЛ Съчетано ЛЛ/ХТ Съчет ЛЛ с таргетна 3 к неoadнов ХТ с ЛЛ/ХТ	5 10 3 1	26 53 16 5
ПЕТ/КТпроследяване	Ремисия/рецидив (общ)	11/8	58/42

5.1.A. Да се проучи ролята на първия контролен ПЕТ/КТ при проследяване на ТГШ за детекция на първи 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 първи контролен ПЕТ/КТ на пациенти с ТГШ: чувствителност 100%, специфичност 100%, точност 100%, PPV 100% и NPV 100%. Характеристика на пациентите с локален рецидив установен с първи контролен ПЕТ/КТ е представено в таблица №3

Таблица №3. Характеристика на пациенти с локален рецидив установен при проследяване с първи контролен ПЕТ/КТ.

№	Локализация на ТГШ	Детайлна локализация на ТГШ	пол	TNM стадий при стадиране
1	устна кухина	Твърдо небце	мъж	T4N0M0
2	орофаринкс	Меко небце	мъж	T3N0M0
3	ларинкс	ларинкс	мъж	T1N0M0
4	орофаринкс	тонзила	мъж	T2N1M0
5	устна кухина	гингива	мъж	T1N0M0

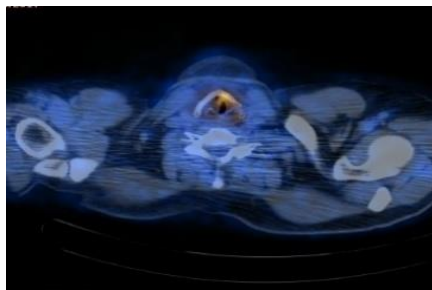
Първи контролен 18F-FDG ПЕТ/КТ може да установи локален рецидив при проследяване на пациенти с ТГШ в I клиничен стадий (T1N0M0), като нашите резултати показаха, че те са 40% (2/5) от пациентите с локален рецидив и са при мъже под 60 години. При проследяване на пациенти с ТГШ към FDG-ПЕТ/КТ трябва да 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 стадии (T1), без метастатични лимфни възли (N0), нискорисковите пациенти (Ixc), което би довело до своевременно лечение при детекция на ранен рецидив при пациенти с ТГШ. Това потвърждава необходимостта от проследяване и в този случай. 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.

Изчислихме стойности на чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV на физикалния метод за установяване на първи локален рецидив. 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 при пациенти ТГШ: чувствителност 80%, специфичност 85,7%, точност 84%, PPV 66,66% и NPV 92% .

Обсъждане: От нашите резултати установихме, че само FDG-ПЕТ/КТ метода открива всички локални рецидиви 100% (n=5), докато физикалния метод установява 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 FDG-ПЕТ/КТ след края на лечение установи пълен метаболитен отговор в ложето на първичен тумор, а първият контролен ПЕТ/КТ визуализира локален рецидив в ларинкса (**фигура №7**).



Фигура №7. 18F-FDG ПЕТ/КТ установи локален рецидив на карцином в ларинкс T1N0M0

Нашите резултати допълват данните от проучването на Kim SA и сътрудниците му през 2016 година, които показват че ПЕТ/КТ детектира 65 от 66 локални рецидиви неустановени с физикален метод (98.9%) и ПЕТ/КТ има много по-висока диагностична стойност в сравнение с физикалния метод за откриване на локален рецидив (100% срещу 31,6%).

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%. При сравнение на нашите резултати с тези на Abgral R. et al 2009, се установяват аналогични стойности, 100% чувствителност и 100% NPV.

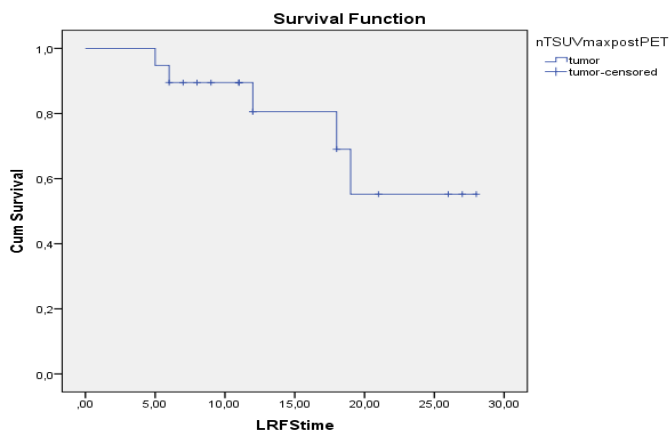
При сравнение с резултатите от проучването на N. Helsen и сътрудниците му от 2017, върху 104 пациенти с ТГШ, се установява 84% чувствителност и 90% специфичност на FDG-ПЕТ/КТ (на 15-ти месец след приключване на лечението) за локален, нодален или системен рецидив диагностициран при 37 пациенти. Данните демонстрират по-висока специфичност при по-късно проведен ПЕТ/КТ (15 месец) при проследяване за детекция

на рецидив, но по-ниска чувствителност, което ще бъде по-обстойно проучено в бъдеще.

5.2. Да се определи преживяемостта до поява на локален рецидив на ТГШ установен с първи контролен 18F-FDG ПЕТ/КТ .

Времевият период включен в анализа обхваща времето от края на лечение до настъпване на първи локален рецидив регистриран с Контролен FDG-ПЕТ/КТ в хода на проследяване. Медианата на проследяване бе 14 месеца (5-28). От сървайвъл анализа на Kaplan Maier установихме, че времето до появата на първи локален рецидив при 5 от пациентите бе приблизително 21,8 месеца, с интервал на доверие (CI 17,483- 26,132) фигура 8.

Фигура №8 **Kaplan Maier** за установяване на преживяемост до първи локален рецидив на ТГШ установен с първи контролен 18F-FDG ПЕТ/КТ.



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

Потърсихме да установим фактори за поява на рецидив от различен вид (локален, нодален или системен) при проследяване на пациенти с първи контролен ПЕТ/КТ, като тествахме различни показатели (възраст, пол на пациента, Т стадий, N стадий, клиничнен стадий на първичния ТГШ и вид на проведеното лечение).

При анализиранияте 19 пациента провели първи контролен ПЕТ/КТ при ТГШ бяха установени 8 рецидива от различен вид: локален рецидив при 5, нодален при 2 и системен при 1. Само при мъжкия пол 100% (n=8) бяха установени рецидивни (локален, нодален или системен) и само при пациенти под 60 годишна възраст 100% (45-59 год). Най-често рецидив независимо от вида установихме 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%. Най-много пациенти 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 рецидив от различен вид (локален, нодален или системен) 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 рецидивни от различен вид бяха установени при пациенти след проведено съчетано ЛЛ с ХТ 26,3% (n=5), по-рядко при пациенти след дефинитивно ЛЛ 10,5% (n=2), най-малко при пациентите след съчетано ЛЛ с таргетна терапия с Цетуксимаб 5,3% (n=1), пациентът лекуван с неoadюванта ХТ последвана от комбинирана ЛЛ/ХТ е без рецидив. Прави

впечатление, че почти половината от пациентите с локален рецидив бяха в I клиничен стадий (T1N0M0), 40% (2/5), при мъже под 60 години.

Обсъждане: При статистическата обработка с кростабулация и χ^2 анализ данните показаха, че при пациентите с ТГШ провели първи контролен ПЕТ/КТ и установен рецидив (независимо от вида) възникването му не се асоциира с изследваните категорийни стойности: възраст ($\chi^2=1,626$, $p=0,202$), пол ($\chi^2=2,591$, $p=0,107$), локализация на първичния ТГШ ($\chi^2=6,420$, $p=0,267$), T-стадий на първичния тумор ($\chi^2=1,770$, $p=0,621$), N-стадий, стадий на метастатичните лимни възли ($\chi^2=1,58$, $p=0,663$), клиничен стадий на тумора ($\chi^2=6,156$, $p=0,188$) и вид терапия ($\chi^2=1,087$, $p=0,078$). Нашите резултати не са статистически значими и вероятно това се дължи на малкия брой пациенти и хетерогенната на показателите, които тествахме за поява на рецидив независимо от вида.

Резултати VI група пациенти

Задача 6: Да се проучи ролята на 18F-FDG ПЕТ/КТ като метод за детекция на втори първичен тумор и далечни метастази

В тази задача в два етапа бяха обработени резултатите на всички 205 пациента и проведените при тях 308 ПЕТ/КТ изследвания. Разделихме пациентите в две групи:

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

За анализ обработихме данните на 120 пациента и извършените при тях 194 ПЕТ/КТ изследвания, проведени по индикация стадиране (n=120) и рестадиране след лечение (n=74).

Включващи критерии:

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

Верификация: хистология с биопсия доказваща втори първичен тумор и/или допълнително назначаване на образно изследвани (КТ или ПЕТ/КТ).

Втора група- детекция на далечни метастази (задача 6.2).

Включващи критерии:

За анализ включихме всички 205 пациенти с общо проведените при тях 308 FDG-ПЕТ/КТ изследвания, по показание НПО, стадиране и рестадиране (след лечение, рецидив или прогресия).

Верификация: Хистология с биопсия доказваща далечна метастаза, и/ или допълнително провеждане на образно изследване (КТ или FDG-ПЕТ/КТ) и проследяване поне 6 месеца.

Резултати от обработката на данните на пациентите показва:

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 плоскоклетъчен карцином при 116 пациента (96.66%), а тези с неплоскоклетъчен тумор бяха при 4 пациента (3,33%)

Преобладаваха пациентите с напреднал III и IV клиничен стадий 90 (75%), а по-малко бяха пациентите с I и II клиничен стадий 30 (25%). Най-честата локализация на първичният ТГШ 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-рядка локализация бяха ТГШ в носна кухина и параназални синуси, както и слюнчени жлези, съответно 3 (2,5%) и 2 (1,7%). При 8 пациента бе установен **втори първичен тумор**, различен от диагностицирания до момента първичен ТГШ- 8 мъже (100%) и 0 жени (0%), на възраст 48-79 години.

Втора група- при разгледаните 205 пациенти за детекция на далечни метастази с ПЕТ/КТ: 54 бяха в ранен клиничен стадий на онкологичното заболяване I/II (26,3%), а в напреднал клиничен стадий III/IV бяха 151 от тях (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).

6.1. Роля на 18F-FDG ПЕТ/КТ при ТГШ за откриване на втори първични тумори

6.1.А. Роля на ПЕТ/КТ за детекция на втори първичен тумор

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.

Първичният тумор най-често бе локализиран в ларинкс 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 плоскоклетъчен карцином 116 (96.66%) и с метастатични лимфни възли в нодален стадий N1-3 при 67 от тях (55.83%).

Най-честата локализацията на втори първичен тумор бе в колоректалната област при 5 пациента. Всички останали втори първични тумори бяха установени по равно в различни локализации: по 11.11%: в глава и шия (хипофаринкс и щитовидна жлеза), бъбрек, щитовидна жлеза и в бял дроб. Само два от вторите първични тумора бяха установени в областта на глава и шия (в хипофаринкс и щитовидна жлеза), останалите бяха локализирани дистално от клавикулите.

От анализиранияте 120 пациента, с ПЕТ/КТ бе визуализиран суспектен втори първичен тумор при 9 пациента презентиращ се като метаболитно активно огнище. Резултатът от ПЕТ/КТ при 8/9 бе потвърден хистологично, и само при 1-фалшиво позитивен, за

малигненост, но позитивен за бенигна находка- полип. 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).

Обсъждане: По данни от литературата най-често втори първичен тумор се установява с ПЕТ/КТ при първичен хипофарингиален 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% той бе действително установен и превалира в колоректална локализация.

6.1.Б. Да се определи диагностичната точност на FDG-ПЕТ/КТ метода за установяване на неподозирани втори първични тумори при пациенти с ТГШ.

От анализираниите 120 пациента, при 9 от тях резултата от ПЕТ/КТ суспектира втори първичен тумор, при 8 пациента, след хистологична верификация втори първичен тумор бе доказан (действително позитивен резултат), а при 1 пациент хистологичния резултат отхвърли малигнен тумор и установи бенигна лезия (фалшиво позитивен- полип в черво). При 111 пациента ПЕТ/КТ несусפקтира втори 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).

Обсъждане: при сравнение с резултатите на Kim S. Y. и екипа му от 2007 данните от статистическата обработка за чувствителност, специфичност, точност, PPV и NPV са сходни: съответно- 100%, 99%, 89%, 100%, 99% , а резултатите от данните на Kim S et al.ca 97,5%, 92,6%, 62,9%, 99,7%, 93,1%. От нашите резултати повечето установени ВПТ бяха синхронни- 87,5%, само един метахронен 12,5%.

Локализацията на втори първичен тумор бе най-често в колоректалната област при 50% от пациентите (n=4), а във всички други локализации бе 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 от проучването на El-Khodary M. 2011, който установява втори първичен тумор при 6.6% (3/45) (при нас- 5,8% (7/120), с ректална локализация в 11,1% (2./18), при нас в 50% (4/8).

В друго проучването на Leon X. et al. 2007 установяват най-честа локализация на втори първичен тумор в: бял дроб, хранопровод или в друга локализация на глава и шия. 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).

Пациентите с доказан втори първичен тумор бяха подложени на допълнително лечение след обсъждане на онкологична комисия в допълнение към тепапията на основния тумор в глава и шия. Конвенционални образни методи не бяха провеждани рутинно при всички 120 пациента и не могат да бъдат сравнявани по диагностична им стойност.

Логично, Choi JY и екипа му през 2005 заключават, че използвайки конвенционалните образни методи тези тумори обичайно не се диагностицират докато не авансират и причинят клинична симптоматика.

6.2. А. Роля на 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. 18F-FDG ПЕТ/КТ бе проведен при първо постъпване в клиниката по различни индикации: НПО (n=26), далечно стадиране (n=120) и рестадиране (n=59).

Открихме с ПЕТ/КТ 29 метастази при 18 пациента в различни локализации: най-често в бял дроб (n=23), следван по равно в кости (n=3), черен дроб (n=3) и в плевра (n=1). 18F-FDG ПЕТ/КТ правилно установи далечни метастази при 18/205 (8.7%) пациента, на възраст 34-77години, 16 от които мъже и 2 жени, с клиничен стадий III (n=2) и IV (n=16). Първичният ТГШ бе в различни локализации в: назофаринкс (n=4), орофаринкс (n=3), хипофаринкс (n=1), ларинкс (n=3), устна кухина (n=1) и в слюнчени жлези (n=4) и остана неустановен при пациентите с НПО (n=2).

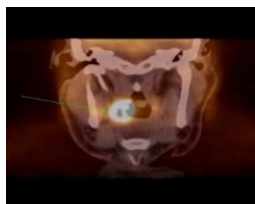
Нашите резултати съвпадат с данните в проучването на Kim S.Y. et al. (2007) при пациенти стадирани и рестадирани с ПЕТ/КТ изследвали 349 пациента, които установяват далечни метастази при 7,44% (26/349) от пациентите.

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

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 (фалшиво позитивен- данни за възпаление). При 186 пациента ПЕТ/КТ несуспектира далечни метастази и след проследяване такива не бяха установени (действително негативен). Нямахме 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 (фигура №9, 10, 11) съответно: 100%, 99,5%, 100%, 94,7% и 99,5%.

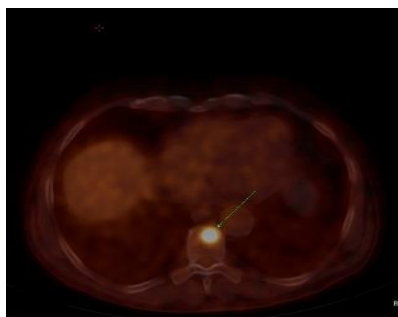
Клиничен случай: Пациент с карцином на орофаринкс в дясно, при който е проведен стадиращ FDG-ПЕТ/КТ. Визуализира се първичен тумор в дясна тонзила и неподозирани до момента метастази в десен бял дроб и костно-мозъчна метастаза в Th9, с патологична фиксация на 18F-FDG, SUVmax 9.6, която не се изобразява на КТ.



Фигура №9 Пациент с орофаренгиален карцином, при който FDG ПЕТ/КТ установява клинично негативни далечни метастази в бял дроб и в прешлен- посочени на ПЕТ/КТ образите по-долу.



Фигура №10. Функционално активна метастаза в десен бял дроб.



Фигура №11 Костно-мозъчна метастаза в торакален прешлен, с патологична активност на FDG-ПЕТ/КТ.

Обсъждане: Нашите резултати са сравними с тези на Kim S.Y. et al. (2001), 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), които работят с по-малък брой пациенти (n=109) ПЕТ/КТ установява далечни метастази при 23 пациента, с по-ниски стойности на чувствителност и специфичност, съответно 46,2% и 82,6%.

Допълнително разделихме пациентите, при които търсим далечни метастази на 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).

При анализиранияте в първата група 146 пациенти бяха установени далечни метастази в 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 FDG-ПЕТ/КТ беше пръв диагностично позитивен за наличие на далечни метастази.

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

Обсъждане: Нашите данни показват, че при 8,7% (18/205) от пациентите 18F-FDG ПЕТ/КТ установи далечни метастази. Според данните от проучванията на Ferlito A. et al (2001) и Troell R.J. et al (1995) 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, каквито данни установихме и ние.

Далечните метастази са водеща причина за неуспех при лечение и смърт при онкологично болните пациенти. Михайлова И. и екипа ѝ през 2016 година подчертават важноста за откриване на далечни метастази, тъй като при стадий M1 терапевтичният подход се променя от дефинитивен в палиативен. FDG-ПЕТ/КТ има роля за успешна детекция на далечни метастази с висока чувствителност 100% и NPV 100%. С ПЕТ/КТ могат да бъдат установени неподозирани до момента далечни метастази-скринингова роля на метода.

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 ($\rho=0.658$, $p=0,002$), което предполага силна зависимост за откриване на първичен тумор от 18F-FDG 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 Т4 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 пълнен 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 пълнен метаболитен отговор при (62,9% (39/62) от нашите пациенти) и с непълнен 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 $SUV_{max} - 2.45$ за пълен метаболитен отговор след лечение локорегионално и непълен метаболитен отговор.

8. Установихме отлична чувствителност (100%) и NPV (100%) на ^{18}F -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

18F-FDG ПЕТ/КТ с данни за ремисия и Преживяемост без локорегионален рецидив, съответно 25,8 месеца и 23 месеца

9. С 18 F-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 суспекция за рецидив от физикалния преглед (1/5) с висока чувствителност 100% и NPV 100%. Негативен FDG-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 доуточно всяко хиперметаболично 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 18F-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 локорегионално 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 пълн и с непълн метаболитен отговор в глава и шия.

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

2Б. За първи път локорегионалният метаболитен отговор от лечение при ТГШ е оценен чрез 5-степенн визуална (Deauville) скала, с cut off стойност за пълн метаболитен отговор под 3-та степен, а за непълн 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 пълн метаболитен отговор от лечение под 2-ра степен и непълн 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 надежност може да изключи персистенция на витален тумор, според степента на натрупване на 18F-FDG локорегионално.

2Г. Установена е cut off стойност на SUVmax-2.45, при която пациентите с ТГШ могат да бъдат разделени в две групи според локорегионалния 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 18F-FDG ПЕТ/КТ- от 21,8 месеца.

4. Изчислена е средна преживяемост до първи контролен 18F-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 18F-FDG ПЕТ/КТ с данни за ремисия (DFS) и преживяемост без локорегионален 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. 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 стадии (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 18F-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 непълен метаболитен отговор локорегионално от 18F-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 пълен метаболитен отговор?

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

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

Отговор: Да. При пациенти с карцином на ларинкс.

Х. 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. Т. 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.
3. Т. Yordanova, А. Klisarova, В. 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 НАЦИОНАЛНИ И МЕЖДУНАРОДНИ ФОРУМИ

1. **Т. Yordanova**, A. Klisarova, B. Chaushev, T. Stoewa, Z. Dancheva, S. Chausheva, M. Dyankova, N. Sapudzhiev. 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. **Т 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. **Т. 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 (Supp 1): S562-S562, 10.1007/s00259-020-04988-4.

БЛАГОДАРНОСТИ

Издавам сърдечна признателност и благодарност на:

Проф. д-р Анелия Клисарова, д.м.н., за сърдечността и подкрепата ѝ във всеки един момент. Дипломатичността и професионализма ѝ правят работата с нея удоволствие. Благодаря за ценните съвети, за гласуваното доверие и за възможността да съм част от прекрасния екип на Клиниката по нуклеарна медицина в УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна.

Доц. д-р Борислав Чаушев, д.м., за предоставените знания и опит, осъществяването на важна част от работата по дисертационния труд и приятелската подкрепа.

Доц. Николай Сапунджиев, д.м., за ценните съвети, за добрата колаборация при работата ни през годините и за приятелската подкрепа.

Проф. д-р Ирена Костадинова, д.м.н., за полезните съвети и професионалната помощ за оформлението на дисертационния труд

Проф. д-р Марина Гарчева, д.м.н., за напътствията и професионалната помощ при оформлението на дисертационния труд

Проф. д-р Антония Цоневска, д.м.н., за напътствията, професионалната помощ при оформлението на дисертационния труд.

Ръководството на УМБАЛ “Св. Марина“ - Варна за предоставените ПЕТ/КТ изследвания.

Екипа на Клиниката по нуклеарна медицина и метаболитна терапия, с които ежедневно работим и ми помогнаха в практичната работа за проследяване на пациентите.

Доц. Силвия Павлова за експертната помощ при статистическата обработка на данните.

На семейството ми за безрезервната подкрепа, обич и търпение през годините.