ПРИЛОЖЕНИЕТО НА 18F-FDG ПЕТ/КТ ЗА ПЪРВИЧНА ДИАГНОСТИКА НА НЕЯСНО ПЪРВИЧНО ТУМОРНО ОГНИЩЕ (НПО) ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДОКАЗАНИ МЕТАСТАТИЧНИ ШИЙНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ ОТ ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ

Цветелина Йорданова[1,2], Анелия Клисарова[1,2], Борислав Чаушев[3]

[1]Катедра по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна
[2]Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна
[3]Катедра по пародонтология и дентална имплантология, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

THE USEFULNESS OF FDG-PET/CT IN THE DIAGNOSIS OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA (HNSCC) OF UNKNOWN PRIMARY WITH CERVICAL LYMPH NODE METASTASIS

Tsvetelina Yordanova[1,2], Aneliya Klisarova[1,2], Borislav Chaushev[3]

[1]Department of Imaging Diagnostics, Interventional Radiology and Radiotherapy, Faculty of Medicine, Medical University of Varna
[2]Deparment of Nuclear Medicine and Metabolic Therapy, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna
[3]Department of Periodontology and Dental Implantology, Faculty of Dental Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Цел: *Карциномът с неясна първична локализация се среща при 3-5% от пациентите с карциноми на глава и шия. Целта на нашето изследване бе да оценим ролята на 18F- FDG-ПЕТ/КТ за детекция на окултни първични тумори при пациенти с диагностициран и хистологично верифициран плоскоклетъчен карцином (ПКК) в метастатични шийни лимфни възли.*

Метод: *Ретроспективно анализирахме 18 пациента с неустановено първично туморно огнище (НПО) с метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином. Пациентите преминаха на 18F-FDG-ПЕТ/КТ изследване в периода 2015 - 2017 година. На всички пациенти бе проведена биопсия за доказване на метастатичен ПКК в шийни лимфни възли, физикален преглед при специалист и ендоскопия при специалист с биопсия от суспектни за тумор огнища в глава*

ABSTRACT

Introduction: *Carcinoma of unknown primary is uncommon, estimated to represent only 3–5% of all head and neck cancers.*

Aim: *The aim of our study was to estimate the role of FDG-PET/CT in the detection of the occult primary tumor in patients with histologically proven squamous cell carcinoma and cervical lymph node metastasis.*

Materials and Methods: *We retrospectively reviewed a total of 18 patients with unknown primary and head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) presented as cervical lymph node metastasis. They were referred to the Department of Nuclear Medicine in the period 2015–2017. All patients presented fine-needle biopsy proven squamous cell carcinoma metastasis of the neck lymph nodes. The patients underwent PET/CT for detection of unknown primary head and neck cancer after endoscopic/physical examination and computer imaging (contrast-en-*

и шия и диагностичен скенер на глава, шия, торакс и абдомен. Крайният резултат бе определен след хистологична верификация, допълнително образно изследване и клинично проследяване.

Резултати: *FDG-ПЕТ/КТ идентифицира суспектни за първичен тумор огнища при 12 пациенти. Последващата директна биопсия от описаните на ПЕТ/КТ зони потвърдиха първичен тумор при 11 пациенти, а при 1 (5%) пациент резултатът от ПЕТ/КТ бе фалшиво позитивен. FDG-ПЕТ/КТ коректно установи първичен тумор в следните локализации: хипофаринкс 1 (9%), назофаринкс 3 (27%), орофаринкс 5 (42%), ларинкс 1(9%), кожа на ухото 1 (9%). При 1 (5,5%) пациент хистологично бе установен първичен тумор независимо от негативния резултат от FDG-ПЕТ/КТ. При 6 (33%) пациенти резултатът от хибридния образен метод бе действително негативен. Определихме стойности на чувствителност 92%, специфичност 83%, позитивна предсказваща стойност 92%, негативна предсказваща стойност 83% и точност 89% на FDG-ПЕТ/КТ метода за детекция на неясно първично туморно огнище при доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином. Неинвазивният образен метод FDG-ПЕТ/КТ предлага огромна възможност за успешно идентифициране на локализацията на неустановени до момента първични тумори при данни само за метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином.*

Ключови думи: *18F-FDG-ПЕТ/КТ, тумори на глава и шия, неясно първично туморно огнище, неинвазивен образен метод, метастатични шийни лимфни възли*

hanced CT of neck, thorax/abdomen). The final results were obtained from the histopathologic reports of tissue samples from anatomical regions suspected for primary tumor, additional imaging exams and clinical follow-up data.

Results: *There were FDG-PET/CT identified sites suggestive of primary tumor location in 12 patients. Subsequent directed biopsy of these sites yielded positive results in 11 cases (61%): hypopharynx—1 (9%), nasopharynx—3 (27%), oropharynx—5 (42%), larynx—1 (9%), skin of the face—1 (9%). There was 1 false positive result (5.5%). Six out of 18 patients (33%) remained without evidence of a primary tumor. In 1 case (5.5%) we did not reveal any pathology within the localizations indicated by FDG-ET/CT on directed biopsy. In 1 case (5.5%) we obtained histological confirmation of neoplasm despite the negative results of the PET/CT scan. FDG-PET/CT had a sensitivity of 92%, a specificity of 83%, a positive predictive value of 92%, a negative predictive value of 83%, and accuracy of 89% in the identification of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary with cervical lymph node metastasis.*

Conclusion: *Non-invasive FDG-PET/CT offers a great likelihood of successfully identifying the location of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary with cervical lymph node metastasis.*

Keywords: *18F-FDG-PET/CT, head and neck cancer, head and neck tumor of unknown primary, noninvasive imaging method, cervical lymph node metastasis*

ВЪВЕДЕНИЕ

Туморите с неясна първична локализация са хетерогенна група карциноми, които остават окултни след задълбочено клинично и диагностично търсене. Карциномите с неустановена първична локализация са на четвърто място като причина за смърт в резултат от рак и при двата пола (1). Откриването на такива тумори е предизвикателство и е от важно значение за определянето на правилната лечебна тактика при всеки пациент. Ние задълбочено анализирахме пациентите преминали през нашата клиника по индикация НПО при доказани метастатични шийни лимфни възли с плоскоклетъчен карцином, при които проведохме целотелестно FDG-ПЕТ/КТ изследване и успешно детектирахме окултния до този момент първичен тумор при повече от половината от тях.

Целта на нашето научно проучване бе да определим ролята на FDG-ПЕТ/КТ метода за визуализиране на първичния тумор при пациенти с установени метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином и окултен първичен карцином.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

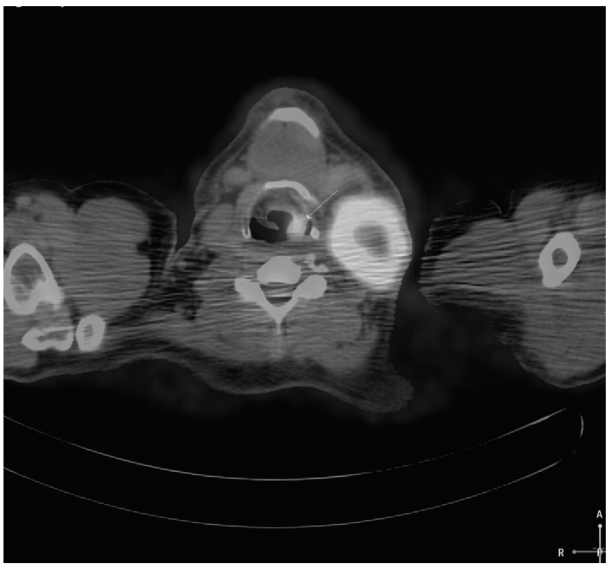
Анализирахме 18 пациенти с FDG-ПЕТ/КТ по индикация НПО с доказани шийни лимфни нодули и с хибридния целотелесен образен метод открихме 11 първични тумора, неустановени дотогава, при 61.1 % от тях. При 12 пациенти резултатът от FDG-ПЕТ/КТ бе позитивен и устано-

вихме метаболитно активни огнища, суспектни за първичен тумор, от които първичен тумор бе идентифициран коректно при почти всички от тях (n=11). При пациентите с негативен ПЕТ/КТ резултат при 6 от тях първичният тумор действително бе негативен, а при 1 пациент бе установен първичен тумор след повторна ендоскопия и резултатът от FDG-ПЕТ/КТ бе отчетен като фалшиво негативен. При всички пациенти бяха проведени биопсия или ексцизия на метастатичен лимфен възел в шия, при които хистологията установи плоскоклетъчен карцином. Клиничният и ендоскопският преглед с биопсии от всички подозрителни огнища в глава и шия, компютърният томограф на глава, шия, торакс и абдомен не установиха първично туморно огнище, поради което пациентите бяха насочени към ПЕТ/КТ по индикация НПО. Проведохме целотелесно F18-FDG ПЕТ/КТ изследване при всички пациенти не по-рано от 4 часа след последното хранене, след 3-дневна диета без сладко и без физическо натоварване. Подготовката на пациентите включваше изследване на кръвна захар, креатинин и урея. При всички анализирани пациенти преди ПЕТ/КТ не бе провеждано лечение или оперативна интервенция и нашето образно изследването бе инициално преди лечение. Всички пациенти преди изследването бяха настанявани в отоплени индивидуални боксове, където бяха инжектирани венозно с активност 3-5 MBq/kg (0,08-1,35mCi) 18F-FDG и им се даваше да изпият литър вода с 1 ампула йод съдържащо контрастно вещество. Обяснено им бе, че по време на натрупването на изотопа не трябва да говорят и да дъвчат дъвка. Между 60 и 90 минути след инжектиране на радио фармацевтика бе проведено сканиране на ПЕТ/КТ апарата: 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 до тялото. Допълнително проведохме сканиране в областта на главата и шията с ръце над главата. Софтуерно бе направена ПЕТ реконструкция, която даде възможност за комбиниране на образите във fusion ПЕТ/КТ образи на цялото тяло и на областта на главата и шията. Интерпретацията на ПЕТ/КТ образите бе осъществена от специалисти по нуклеарна медицина по два метода: качествена - чрез визуална оценка, и полуколичествена - с измерване стойност на SUVmax. Полуколичественият показател SUVmax бе генериран автоматично след очертаване около зоната с най-интензивно фокално натрупване. Визуално характеризирахме находките от ПЕТ/КТ образа в две категории: като позитивна, всяко хиперметаболитно огнище, което бе суспектно за туморно огнище, и като негативна - която няма вид на малигнена, т.е. без данни за тумор. На подлежащият КТ образ находката бе точно локализирана, след което позитивните ПЕТ/КТ резултати бяха хистологично верифицирани, а действително негативните и фалшивите резултати бяха проследявани или доуточнявани с друго образно изследване. Изчислихме стойности на FDG-ПЕТ/КТ за детекция на първично туморно огнище за чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност по стандартни формули.

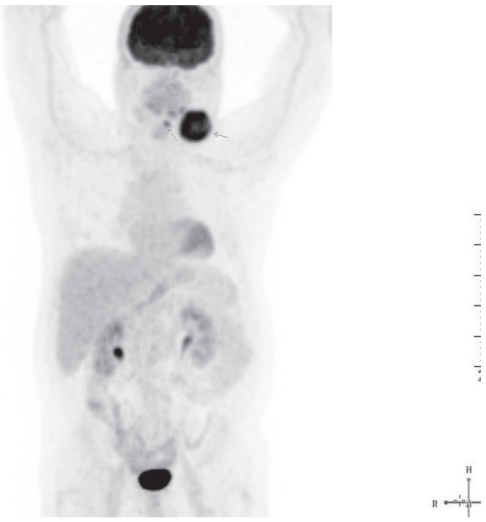
РЕЗУЛТАТИ

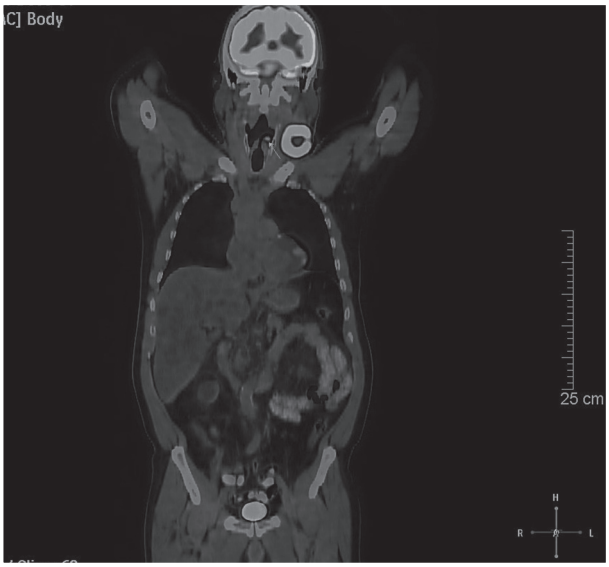
От анализираните 18 пациенти с НПО и метастатични шийни лимфни възли с плоскоклетъчен карцином 4 са жени и 14 мъже на възраст от 43 до 76 години. FDG-ПЕТ/КТ методът визуализира метаболитно активни огнища суспектни за първични тумори при 12 пациенти и действително такъв бе открит в следните локализации: в хипофаринкс (n=1), в ларинкс (n=1), по кожата на ухото (n=1), в назофаринкс (n=3) и в орофаринкс (n=5). Бяха установени метаболитно активни огнища суспектни за първичен тумор при двата пола, съответно при 10 пациенти от мъжете (71.4%) и при 2 от жените (50%). Не бяха установени метаболитно активни огнища суспектни за първични тумори при 28.6% от мъжете и при 50% от жените. При жените диагностицираните от FDG-ПЕТ/КТ тумори бяха локализирани по-често в орофаринкс при 50%, а при мъжете в назофаринкс 21.4% и орофаринкс 21.4%. При жените 50% от туморите с НПО и шийна лимфаденопатия от ПКК останаха неоткрити. Установихме стойности на чувствителност, специфичност, точност, позитивна и негативна предсказваща стойност на ПЕТ/КТ за установяване на първичен тумор при пациенти с НПО и с доказани метастатични шийни лимфни възли, както следва: 91.7%, 83.3%, 88.88%, 91.7% и 83.3%. Установи се, че при голяма част от мъжете първичният тумор се идентифицира в орофаринкс 3 (21.4%) и в назофаринкс 3 (21.4%), а при жените в орофаринкс 2 (50%). Резултатите показаха, че по-голяма част от пациентите с НПО и метастатични шийни лимфни възли са мъже 77.7% (n=14). При 71.4% (n=10) от тях ПЕТ/КТ действително открива първичния тумор в следните локализации: хипофаринкс 11.0% (n=1), корен на езика 11.0% (n=1), кожа на ухото 11.0% (n=1), назофаринкс 34% (n=3), странична стена на орофаринкс 11.0% (n=1), тонзила 11.0% (n=1) и в ларинкс

11.0% (n=1). При 28.6% от мъжете на FDG-ПЕТ/КТ не изобразява метаболитно активно огнище суспектно за първичен тумор. Разделихме пациентите в три възрастови групи, категоризирани като млади пациенти на възраст от 43 до 53 години, пациенти на средна възраст между 54 и 63 години и възрастни пациенти от 64 до 76 години. Резултатите показват, че при по-младите пациенти до 53 години FDG-ПЕТ/КТ установява първичен тумор по-често в назофаринкс 75.0% (n=3). Не се установява първичен тумор при 25% (n=1) от пациентите в тази група. Във втората група пациенти от 54 до 63 години се установи еднаква честота на визуализираните с FDG-ПЕТ/КТ първични тумори в следните локализации: тонзила 11.1% (n=1), хипофаринкс 11.1% (n=1) и орофаринкс 11.1% (n=1) и ларинкс 11.1% (n=1) (фиг. 1 и 2). При един пациент (11.1%) от FDG-ПЕТ/КТ не се установи метаболитно активно огнище, но след повторно търсене след ендоскопия и хистологична верификация се диагностицира първичен тумор в ларинкс. При третата група пациенти на възраст от 64 до 76 години FDG–ПЕТ/КТ установи първични тумори с еднаква честота в следните локализации: корен на езика, меко небце и тонзила, кожа на ухото, с еднакво процентно представяне 20.0% (n=1). От преглед на литературата става ясно, че пациентите с НПО и метастатични шийни лимфни възли преференциално афектират мъжкия пол и възрастовата група 55-60 години (2-3). При изследваните пациенти мъжкият пол е с по-голямо честотно представяне спрямо женския пол, сходно наблюдение се установи и при пациентите над 53 години. Най-голяма честота при откритите първични тумори в стадии: T1 има в орофаринкс 33.3%(n=3) и назофаринкс при 22.2% (n=2), в T2 в орофаринкс 66.6% (n=2) и в назофаринкс при 33.3% (n=1). При 5-има пациенти (83.3%) туморът остана неоткрит в стадий T0, а при 1 пациент (16.7%) с T0 стадий ПЕТ/КТ резултатът бе фалшиво позитивен, т.к. при суспектно за първичен тумор метаболитно активно огнище от FDG-ПЕТ/КТ след хистологична верификация такъв не бе доказан. При пациентите от мъжки пол - общо 14, не се установи първичен тумор при 14.3% (n=2) с N2 стадий



Фиг. 1. FDG-ПЕТ/КТ образ при пациент с НПО и доказани метастатични шийни лимфни възли с плоскоклетъчен карцином. Аксиалния ПЕТ/КТ образ демонстрира метаболитно активно огнище в ларинкс вляво и второ огнище в пакет шийни лимфни възли ипсилатерално. След ендоскопия с директна биопсия на ларинкс хистологично е потвърден ларингеален карцином.





Фиг. 2 и 3. Целотелесен ПЕТ (метаболитен) и ПЕТ/КТ образ на същия пациент с НПО. Визуализира се патологична фиксация в пакет шийни лимфни възли вляво и в ларинкс.

на лимфните възли и при 14.3% (n=2) с N3 стадий. При мъжете FDG-ПЕТ/КТ действително установи първичния тумор най-често при N3 стадий 35.7% (n=5), по-рядко при N2 21.4% (n=3) и най-рядко при N1 при 14.3% (n=2) от пациентите. При жените - общо 4, при половината бе установен първичен тумор с еднакво процентно съотношение по 25.0% (n=1).

ОБСЪЖДАНЕ

Отличните резултати в нашата клиника за висока честота на детекция с FDG-ПЕТ/КТ на първични туморни огнища при пациентите с НПО и метастатични шийни лимфни възли от ПКК при повече от половината от пациентите (65%), при сравнение с данните от литературата, където варират от 20-50%, се дължи на: големия клиничен опит на специалистите по нуклеарна медицина, добрата колаборация между Клиниката по нуклеарна медицина и другите клиники в болницата, високото качество на техниката, с която разполагаме за провеждане на ПЕТ/КТ изследвания, както и на максималното използване на апаратурата освен по протокол за цяло тяло и допълнително сканиране на главата и шията.

ИЗВОДИ

18F-FDG ПЕТ/КТ има висока чувствителност (91.7%) за детекция на първично туморно огнище и е надежден неинвазивен образен метод при пациенти с НПО и доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином, което го прави ефективен метод за диагностика на неустановено с други образни и диагностични методи първично туморно огнище, а навременното му откриване позволява назначаване на точно лечение и по-добра прогноза за пациента. Ниската NPV (83.3%) показва, че след негативен FDG-ПЕТ/КТ резултат не може да се изключи наличие на първично туморно огнище и пациентът трябва да бъде проследен. Нашите резултати показват, че най-голяма честота за откриване на първичен тумор в стадии T1 има в орофаринкс (33.3%) и назофаринкс (22.2%), T2 в орофаринкс (66.7%) и в назофаринкс (33.%). При голяма част от мъжкия пол първичният тумор се открива в назофаринкс и орофаринкс, а при жените в орофаринкс. При пациенти с НПО и метастатични шийни лимфни възли с плоскоклетъчен карцином на възраст до 53 години визуализираните първични тумори с FDG-ПЕТ/КТ се локализират в назофаринкс, а най-голяма честота за откриване на първичен тумор в стадий T1 и T2 има в орофаринкс и назофаринкс. Нашите резултати показват, че няма стадий на метастатичните шийни лимфни възли с плоскоклетъчен карцином при пациентите с НПО, при който в по-голям процент от случаите с FDG-ПЕТ/КТ да не може да се открие първичният тумор при един от двата пола. Препоръчваме при пациенти с НПО и доказани метастатични шийни лимфни възли от плоскоклетъчен карцином 18F-FDG ПЕТ/КТ да се провежда по протокол цяло тяло и допълнително скениране само на областта на главата и шията с ръце до тялото.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). Crit Rev Oncol Hematol 2009;69:271–8.Return to ref 1 in article Article PubMed Google Scholar
2. Diagnosis and Managment of head and neck cancer. Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SING (2006).
3. Global cancer statistics, 2002. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr; 55(2):74-108. [PubMed] [Ref list]

Адрес за кореспонденция:
Цветелина Йорданова
УМБАЛ „Св. Марина“
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9010
e-mail: cvetijordanova@gmail.com