

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи (обзор литературы)

О.Д. Рыжова, М.Б. Долгушин, А.И. Михайлов, Е.Л. Дронова, Д.И. Невзоров, А.М. Мудунов, С.Б. Алиева
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ольга Дмитриевна Рыжова olgaryzhova@mail.ru

Большая часть всех злокачественных новообразований головы и шеи представлена плоскоклеточным раком. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи применяется для первичного определения стадии заболевания, планирования лечения и оценки его эффективности, выявления прогрессирования. Данный обзор научной литературы освещает вопросы применения позитронной эмиссионной томографии (с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой), совмещенной с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи, а также основные тенденции использования других радиофармпрепаратов при этом заболевании.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак, опухоли головы и шеи, позитронная эмиссионная томография, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза

Для цитирования: Рыжова О.Д., Долгушин М.Б., Михайлов А.И. и др. Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, при плоскоклеточном раке головы и шеи (обзор литературы). Опухоли головы и шеи 2019;9(3):49–60.

DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-3-49-60

^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck (literature review)

O.D. Ryzhova, M.B. Dolgushin, A.I. Mikhaylov, E.L. Dronova, D.I. Nevzorov, A.M. Mudunov, S.B. Alieva

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Most of the malignant neoplasms of the head and neck are represented by squamous cell carcinoma. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck is applied for primary staging, treatment planning, treatment response assessment evaluation and progression detection. The article presents a literature review on the use of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in head and neck squamous cell carcinoma patients, and major trends of other radiopharmaceuticals usage in this nosology.

Key words: squamous cell carcinoma, head and neck tumors, positron emission tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose

For citation: Ryzhova O.D., Dolgushin M.B., Mikhaylov A.I. et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in squamous cell carcinoma of the head and neck (literature review). Opuhholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2019;9(3):49–60. (In Russ.).

Введение

Ежегодно в мире регистрируют около 890 тыс. новых случаев злокачественных образований области головы и шеи, что составляет 4,9 % от общего числа случаев онкологических заболеваний. В России в 2017 г. выявлено 37 599 новых случаев – 6,1 % от всех зарегистрированных [1].

Большая часть всех новообразований головы и шеи (около 90 %) представлена плоскоклеточным раком. Установлена связь между табакокурением, инфициро-

ванием вирусом папилломы человека и заболеваемостью плоскоклеточным раком области головы и шеи. Аденокарцинома, мукоэпидермоидная карцинома, аденокистозный рак, опухоли нейроэктодермального происхождения (ольфакторная нейробластома, примитивная нейроэктодермальная опухоль), злокачественная меланома слизистой оболочки, мелкоклеточная карцинома, синоназальная недифференцированная карцинома, лимфома, рабдомиосаркома, метастазы (преимущественно при раке почки, ободочной кишки,

молочной железы, легких, предстательной железы, при меланоме) встречаются значительно реже. По локализации данные опухоли подразделяют на опухоли верхней и нижней губы, полости рта, языка, ротоглотки, носоглотки, полости носа, гортаноглотки, гортани, слюнных желез, околоносовых пазух.

Наибольшее количество новых случаев заболевания регистрируется в возрасте 50–70 лет; среди пациентов преобладают мужчины.

В 60 % случаев опухоль выявляют на III–IV стадии, что отрицательно влияет на прогноз заболевания и усложняет выбор тактики лечения. При I–II стадии злокачественных новообразований головы и шеи главным образом применяют хирургическое лечение или лучевую терапию, в то время как при III–IV стадии рака без отдаленных метастазов лучшие результаты дает комбинация химиотерапии, лучевой терапии и хирургического лечения [2].

Опухоли данной локализации на поздних стадиях и последствия их лечения зачастую приводят к нарушению речи и глотания, сопровождаются выраженными функциональными и косметическими изменениями, что обуславливает важность их как можно более раннего выявления и лечения.

Лучевая диагностика

Традиционная диагностическая стратегия при подозрении на плоскоклеточный рак области головы и шеи включает физикальный осмотр, эндоскопическое и ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

УЗИ применяется для оценки первичной опухоли (структуры, размеров, распространения на прилежащие ткани) в случае ее «доступности», а также для оценки лимфатических узлов шеи (расположения, количества, формы, размеров, структуры) при выполнении тонкоигольной пункционной биопсии. КТ головы, шеи и грудной клетки проводится для оценки распространенности заболевания и выявления синхронных опухолей. При оценке первичной опухоли КТ также может дать дополнительную информацию о вовлечении в патологический процесс костных структур, а при наличии противопоказаний к МРТ (или невозможности ее проведения в связи с техническими сложностями) КТ может стать не дополнительным, а самостоятельным методом диагностики. В таких случаях для получения максимально полной информации о местном распространении опухоли необходимо выполнять КТ с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата.

МРТ – один из основных методов, применяемых для планирования хирургического лечения. Это метод выбора при оценке первичной опухоли по причине высокой контрастности при визуализации мягких тканей, что позволяет дифференцировать здоровые и опу-

холевые ткани. С помощью данного метода можно оценить структуру первичной опухоли, границы ее распространения на прилежащие ткани, наличие вовлечения сосудисто-нервных пучков, костных структур, интракраниального распространения [3], а также выявить поражение регионарных лимфатических узлов, а при необходимости и уточнить наличие отдаленных метастазов.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), применяется для первичного определения стадии заболевания, планирования лучевой терапии, оценки эффективности лечения, динамического наблюдения или обследования при подозрении на рецидив. В настоящее время наиболее распространенный в мире радиофармпрепарат (РФП) для ПЭТ – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ).

Применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ возможно также при поиске первичной опухоли в случае наличия метастазов в лимфатических узлах шеи из невыявленного первичного очага или при технических сложностях выполнения МРТ (при наличии несъемных дентальных конструкций). У 40 % пациентов при помощи ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ удастся выявить первичный очаг, не обнаруженный по данным КТ и МРТ [4].

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России (2014) ПЭТ-КТ всего тела показана для первичного стадирования опухолевого процесса при подозрении на III–IV стадию (при условии наличия соответствующего аппаратного комплекса) [5]. Указаний по выполнению ПЭТ-КТ для планирования лучевой терапии, оценки эффективности лечения, выявления рецидивов в данных клинических рекомендациях не содержится. В соответствии с практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (2018) по лекарственному лечению опухолей головы и шеи ПЭТ-КТ выполняется факультативно тоже исключительно на этапе первичного установления стадии [6]. В рекомендациях Европейского общества онкологов (European Society of Medical Oncology) (2013) указано, что при плоскоклеточном раке головы и шеи вопрос о необходимости использования ПЭТ-КТ для первичного определения стадии находится на этапе рассмотрения. В соответствии с данными европейскими рекомендациями ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ может проводиться для оценки ответа на химиолучевую терапию или для принятия решения о целесообразности выполнения шейной лимфодиссекции после подобного лечения, а также при сомнительных результатах других исследований. В то же время при раке носоглотки ПЭТ-КТ применяется для поиска отдаленных метастазов. В соответствии с рекомендациями Национальной объединенной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) в редакции от января 2019 г. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела назначают при раке полости рта, ротоглотки, гортаноглотки,

гортани, околоносовых пазух III–IV стадии, при раке носоглотки (и/или по показаниям КТ органов грудной клетки с контрастным усилением), при поражении лимфатических узлов шеи IV и нижнего V уровней при любой первичной опухоли (или КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в случае отсутствия ПЭТ-КТ), при меланоме слизистой оболочки любой локализации (или КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением в случае отсутствия ПЭТ-КТ) в сочетании с МРТ головного мозга, при наличии метастатических опухолевых масс в тканях шеи из невыявленного первичного очага (если при проведении тонкоигольной биопсии выявлен плоскоклеточный рак, аденокарцинома, анапластическая/недифференцированная эпителиальная опухоль, исследование проводится до эндоскопии и эксцизионной биопсии). ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ головы и шеи выполняют при раке губы (T3–4aN0 или любая T при N1–3), в некоторых случаях ею заменяют КТ шеи с контрастным усилением, а также ее используют при планировании лучевой терапии. В соответствии с данными рекомендациями для наблюдения после окончания химиолучевой терапии ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ проводят в случае наличия остаточной опухолевой ткани или признаков прогрессирования через 4–8 нед после завершения лечения, при ответе на лечение — не ранее чем через 12 нед (альтернативой будет КТ первичного очага и шеи и/или МРТ с контрастным усилением) [7]. Несмотря на признание определенных преимуществ ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, в данных рекомендациях ей отведена роль альтернативного, дополнительного метода наряду с КТ.

В настоящее время наблюдается тенденция к расширению показаний к ПЭТ-КТ при опухолях головы и шеи. Данные изменения связаны в том числе с расширением технических возможностей выполнения исследования (увеличение количества оборудования), подготовкой квалифицированных кадров, а также востребованностью со стороны врачей клинических специальностей.

Первичное стадирование

Оценка первичной опухоли. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет выявить первичную опухоль с высокой чувствительностью (более 95 %). Ввиду относительно невысокой специфичности метода (до 68 % [8]) строго необходимо подтверждение диагноза при физикальном осмотре и эндоскопическом исследовании с морфологической верификацией. ПЭТ-КТ по сравнению с МРТ дает менее детальное изображение анатомических структур и поэтому редко применяется для планирования хирургического лечения. Из условных ограничений стандартной ПЭТ-КТ можно назвать низкодозный режим КТ, непригодный для точной оценки области, объема распространения, взаимоотношений опухоли

с окружающими структурами. Эти ограничения могут быть частично сняты при выполнении ПЭТ-КТ с контрастным усилением в высокодозном режиме КТ (рис. 1).

При анализе данных исследования следует учитывать особенности нормального (физиологического и функционального) распределения ^{18}F -ФДГ в области головы и шеи (в головном мозге, глазодвигательных мышцах, слезных и слюнных железах, голосовых связках, мышцах шеи, лимфоидной ткани ротоглотки, буром жире), необходимо помнить о возможности накопления РФП в доброкачественных образованиях и пограничных опухолях головы и шеи [9], воспалительных и постлучевых изменениях, которые часто обуславливают ложноположительные результаты.

Выявление метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ при первичном установлении стадии морфологически верифицированного рака головы и шеи позволяет выявить метастазы в регионарных лимфатических узлах, отсутствие или наличие которых считается одним из главных прогностических факторов. Методы классической визуализации характеризуются высокой (до 20 %) частотой ложноотрицательных результатов, что подтверждено в ходе сопоставления с гистологическими заключениями после выполнения шейной лимфодиссекции [10]. Чувствительность ПЭТ-КТ превосходит чувствительность КТ и МРТ в определении метастатически пораженных лимфатических узлов (соответственно 80–84 % против 63 %) при идентичной специфичности (96 %), что в 40 % случаев приводит к изменению стадии заболевания. Очевидное преимущество функциональных методик визуализации, таких как ПЭТ, состоит в том, что они позволяют выявить вторично пораженные лимфатические узлы, несмотря на их неизменные размеры и структуру [11, 12]. Но возможны и ложноотрицательные результаты: пораженные лимфатические узлы небольших размеров могут быть не обнаружены из-за низкой клеточности опухоли и, соответственно, низкого уровня накопления РФП, что также может быть обусловлено и низким пространственным разрешением томографа. Ложноположительные результаты при оценке лимфатических узлов с помощью ПЭТ-КТ могут быть связаны с наличием воспалительных изменений. Положительная и отрицательная диагностическая ценность ПЭТ-КТ при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах составляет 71,7 и 93,9 % соответственно [13]. Несмотря на высокую прогностическую ценность отрицательного результата ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, его получение не во всех случаях оправдывает выбор выжидательной тактики. Не менее чем у 25 % пациентов с отрицательными морфологическими и функциональными данными лучевой диагностики решение о проведении шейной лимфодиссекции в большей

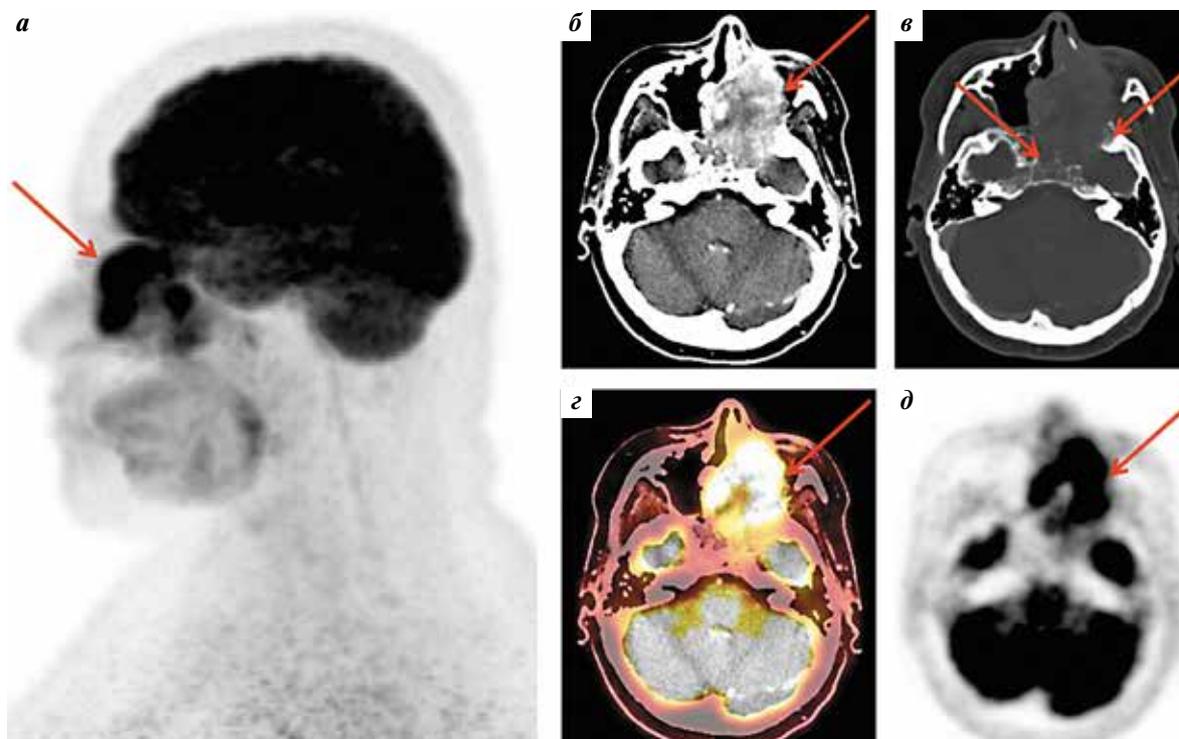


Рис. 1. Плоскоклеточный рак левой верхнечелюстной пазухи: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, проекция максимальной интенсивности, сагиттальная плоскость; б – компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением, аксиальный срез, мягкотканное окно; в – КТ, аксиальный срез, костное окно; г – ПЭТ, совмещенная с КТ, аксиальный срез; д – ПЭТ, аксиальная проекция. Гиперметаболическое (с эксцентрически расположенной аметаболической зоной некроза (г, д)) объемное образование левой верхнечелюстной пазухи, полости носа, клиновидной пазухи с распространением в левую орбиту и среднюю черепную ямку слева и деструкцией костей лицевого скелета и основания черепа (е)

Fig. 1. Left maxillary sinus squamous cell carcinoma: а – positron emission tomography (PET) (with ^{18}F -fluorodeoxyglucose) maximum intensity projection image, sagittal plane; б – contrast enhanced computed tomography (CT), axial scan (soft tissue window); в – CT axial scan (bone window); г – PET/CT axial scan; д – PET axial scan. Hypermetabolic tumor (with eccentric placed ametabolic area of necrosis (г, д)) of left maxillary sinus, nasal cavity, sphenoid sinus with the extension of left eye socket, medium cranial fossa on the left accompanied by bone destruction (е)

степени основывается на оценке факторов риска и характеристиках опухоли [13–15].

Кроме того, значительную помощь в выявлении метастатически измененных лимфатических узлов шеи при ПЭТ-КТ может оказать проведение КТ с внутривенным введением контрастного препарата, что позволяет выявить лимфатические узлы с некротическим компонентом, аметаболические или с низким уровнем накопления РФП вследствие наличия зоны некроза [16, 17].

Выявление отдаленных метастазов. Чувствительность ПЭТ-КТ в выявлении отдаленных метастазов составляет 88 %, специфичность – 95 %, в то время как аналогичные показатели КТ достигают лишь 39 и 93 %. В 10–17 % случаев отдаленные метастазы обнаруживают только при проведении ПЭТ-КТ, что меняет тактику ведения пациента [18]. У пациентов со злокачественными новообразованиями носо- и гортаноглотки чаще всего встречается вторичное поражение легких (рис. 2), костей и печени. Проведение исследования с внутривенным введением рентгеноконтрастного препарата позволяет уменьшить количество ошибок, связанных с вариантным физиологическим

распределением РФП, и обнаружить поражение лимфатических узлов с некротическим компонентом, как упоминалось ранее.

Выявление первично-множественных злокачественных образований. Синхронные и метакронные злокачественные опухоли выявляются у 5–10 % пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Наиболее частая (50,0–72,9 %) локализация 2-й опухоли у пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи – полость рта, гортаноглотка, ротоглотка. Нередко рак органов головы и шеи сочетается со злокачественными опухолями легких (до 45,8 %) и пищевода (до 10,3 %) [19–21]. Синхронные и метакронные первичные опухоли становятся главной причиной смерти с решающим влиянием на общую выживаемость пациентов с ранними стадиями плоскоклеточного рака головы и шеи. В исследованиях с долгосрочным наблюдением пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи установлено, что частота синхронного рака составляет 9,5 %, причем 84 % синхронных опухолей выявляются при ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, что в 80 % случаев приводит к изменению тактики лечения [22].

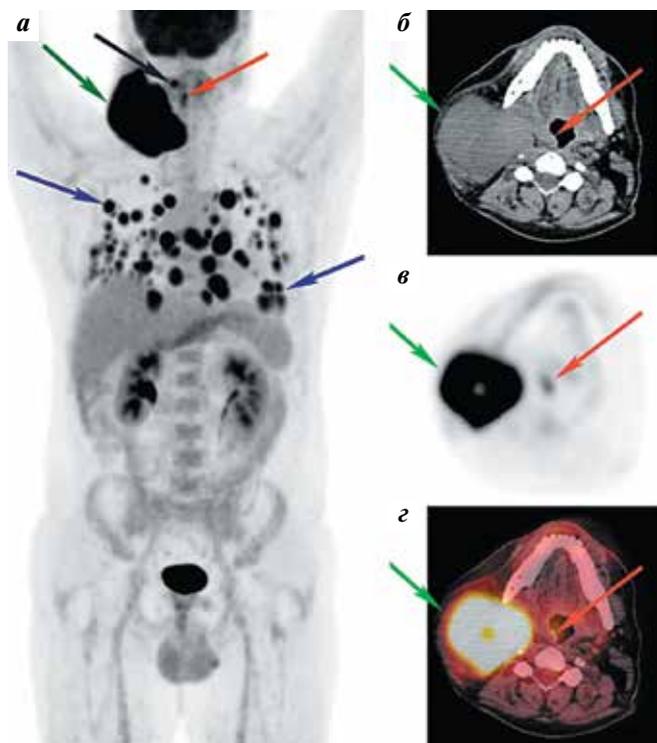


Рис. 2. Плоскоклеточный рак ротоглотки до лечения: а – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, проекция максимальной интенсивности, фронтальная плоскость; б – компьютерная томография (КТ) без контрастного усиления, аксиальный срез; в – ПЭТ, аксиальный срез; г – ПЭТ, совмещенная с КТ, аксиальный срез. Очаговое накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в образовании ротоглотки справа (красная стрелка), в конгломерате лимфатических узлов шеи справа (зеленая стрелка), в одиночном ретрофарингеальном лимфатическом узле справа (черная стрелка), во множественных узловых образованиях обоих легких (синие стрелки)

Fig. 2. Oropharynx squamous cell carcinoma before treatment: а – positron emission tomography (PET) maximum intensity projection image, frontal plane; б – non-contrast enhanced computed tomography (CT), axial scan; в – PET axial scan; г – combined PET/CT axial scan. Focal uptake ^{18}F -fluorodeoxyglucose in the oropharynx tumor on the right (red arrow), cervical lymph node conglomerate on the right (green arrow), single retropharyngeal lymph node on the right (black arrow), multiple lung metastasis (blue arrows)

Прогностическая ценность до лечения

В ряде исследований отмечают прогностическую ценность различных параметров, таких как максимальный и средний стандартизированные уровни накопления (standardized uptake value, SUV), метаболический объем опухоли (metabolic tumor volume) и суммарный гликолиз поражения (total lesion glycolysis), но данные противоречивы [23–25]. Однако исследователи сходятся в том, что ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ – наиболее точный метод для определения стадии плоскоклеточного рака головы и шеи, который имеет высокую прогностическую ценность отрицательных результатов (>95 %). Отмечено, что стадирование с использованием ПЭТ-КТ после проведения других исследований у 14–31 % пациентов приводит к изменению тактики лечения [26]. Благодаря высокой прогностической ценности отри-

цательного результата ПЭТ-КТ может уберечь пациента от ненужных инвазивных диагностических процедур и шейной лимфодиссекции (около 75 % случаев) [13, 27], что непосредственно влияет на результат лечения и выживаемость, позволяя оценить риск повторного лечения (до 2 %).

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела представляет собой точный метод обнаружения 2-й первичной опухоли с высокой прогностической ценностью отрицательного результата (стремится к 100 %) и относительно низкой прогностической ценностью положительного результата (59 %), с учетом того, что воспаление или доброкачественные гиперпластические изменения в области головы и шеи, а также доброкачественные или склонные к малигнизации полипы кишечника могут обуславливать ложноположительные находки при ПЭТ [13, 22].

У пациентов со сходными клинико-патологическими процессами и идентичными схемами лечения может значительно различаться ответ на лечение и, соответственно, прогноз. Следовательно, обнаружение дополнительных прогностических факторов во время стадирования по системе TNM может помочь идентифицировать пациентов с высоким риском (у которых, вероятно, будет наблюдаться плохой ответ на стандартную терапию) и привести к смене схемы лечения.

Планирование лучевой терапии

Для точности оконтуривания объема облучаемой опухоли, предполагаемой области распространения и органов, подверженных риску облучения, используются молекулярные изображения, способствующие оптимизации плана лечения благодаря их высокой чувствительности и более контрастному разрешению по сравнению с анатомическими модальностями [28]. ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ играет решающую роль в планировании лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи: помогает определить, рационально оконтурить объем облучаемой мишени и критических органов, выбрать оптимальный план облучения (рис. 3). Использование ПЭТ-КТ позволяет модулировать дозу облучения, что обуславливает изменение объема облучения в 50 % случаев: у 33 % пациентов – его уменьшение, у 17 % – увеличение [29]. Уменьшение объема облучения, в свою очередь, снижает вероятность ранних и поздних лучевых осложнений, а увеличение – повышает вероятность полноценного облучения всего объема опухоли и снижает риск местного рецидива.

Необходимо учитывать, что ^{18}F -ФДГ не накапливается в зоне некроза опухоли, в связи с чем возрастает значение рентгеноконтрастных препаратов для планирования радиотерапии. В ряде случаев возможно выявление радиорезистентной области в пределах опухоли с помощью молекулярных изображений (визуализация очагов ткани, испытывающей гипоксию,

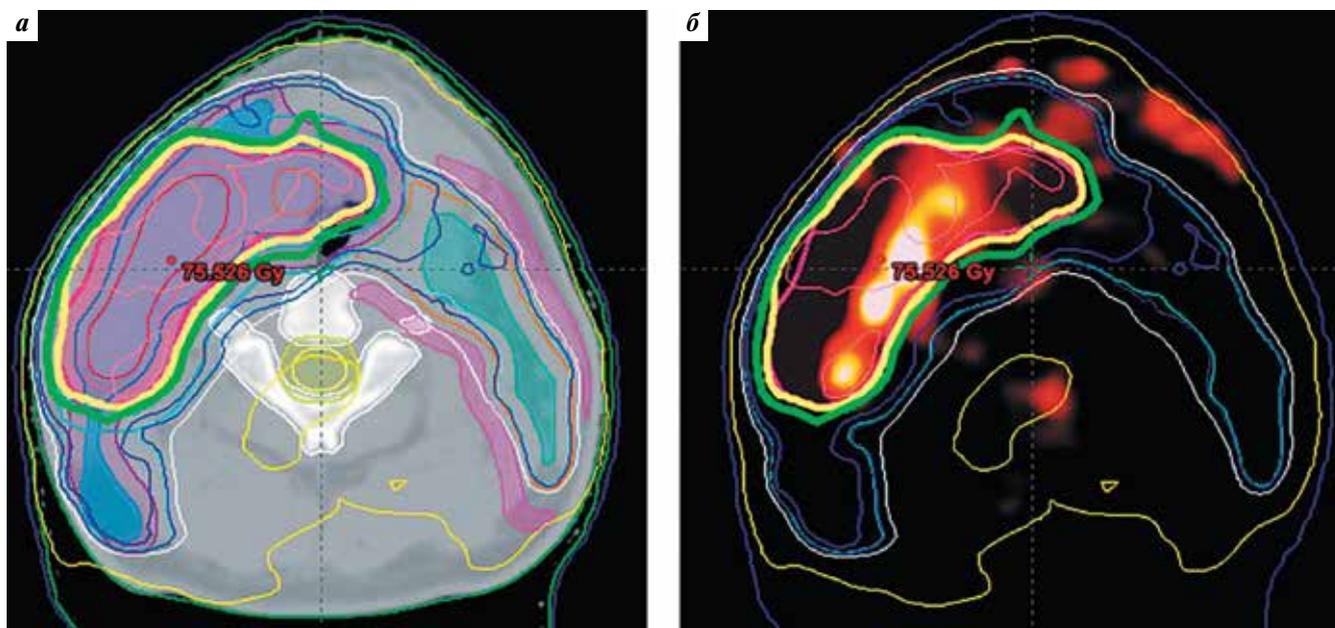


Рис. 3. Аксиальный срез в области средней трети шеи при компьютерной томографии (а) и позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (б), у больного раком ротоглотки T2N2M0. Лучевая терапия проводилась с одновременным интегрированным бустом на метаболически активные объемы (зона, околнуренная красным) до суммарной очаговой дозы 66 Гр; зоны низкого риска (околнуренные голубым) получили 56 Гр

Fig. 3. Computed tomography, axial scan (a) and positron emission tomography combined with computed tomography, axial scan (b), at the level of middle third of the neck. Oropharynx squamous cell carcinoma T2N2M0. Radiation therapy was performed with simultaneous integrated boost for metabolic tumor volume (red contoured area) to total lesion dose 66 Gy; low risk area (outlined in blue) received 56 Gy

в пределах опухоли) с использованием индикаторов гипоксии, например ^{18}F -фтормизонидазола (^{18}F -FMISO) (рис. 4), для последующего облучения зон гипоксии в повышенной дозе [30, 31].

Оценка ответа на лечение

ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет определить наличие опухолевой активности в остаточной ткани при сомнительных результатах УЗИ, КТ, МРТ, в связи с чем данный метод используется для оценки ответа на лечение. Так, у пациентов с полным метаболическим ответом шейная лимфодиссекция может не проводиться, даже если при традиционных исследованиях выявлены признаки поражения увеличенных оставшихся лимфатических узлов. Ценность отрицательного результата ПЭТ-КТ в данном случае не менее 95 % [32, 33]. Часто при гистологическом исследовании материала шейной лимфодиссекции, выполненной после облучения области регионарных лимфатических узлов, метастатическое поражение не обнаруживается, поэтому применение ПЭТ-КТ для оценки ответа на лечение следует рассматривать как важное достижение в онкологии головы и шеи. К сожалению, прогностическая ценность положительного результата ПЭТ-КТ при оценке ответа на лечение низка вследствие большого количества ложноположительных результатов, связанных с постлучевыми изменениями [34]. Для уменьшения числа ложноположительных результатов большое значение име-

ет тщательный отбор пациентов с высоким риском, знание объема облучения и соблюдение сроков проведения посттерапевтической ПЭТ-КТ. По общему мнению, оптимальный срок проведения ПЭТ-КТ — через 8–12 нед после окончания радиотерапии. Доказано, что диагностическая точность исследования существенно не различается при его проведении через 8 и 12 нед [35]. Таким образом, сокращается число как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, хотя последние чаще обусловлены наличием микроскопической остаточной опухолевой ткани.

Может применяться ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ и при оценке ответа на индукционное органосохраняющее лечение рака гортани и гортаноглотки, так как позволяет определить эффективность терапии и уровень связанных с ней рисков [36]. Корреляция посттерапевтического метаболического ответа с клиническими результатами свидетельствует о том, что ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, проводимая после окончания химиолучевой терапии, предоставляет прогностическую информацию, которая строго коррелирует с результатами контрольных исследований и выживаемостью.

Следует отметить и ряд противоречивых сведений о роли ПЭТ-КТ при оценке эффекта терапии на ранних сроках [37, 38]. Так, в исследовании P. Castaldi и соавт. с участием 26 пациентов, подвергнутых химиолучевой терапии по поводу плоскоклеточного рака головы и шеи, не было обнаружено значимой корреляции между

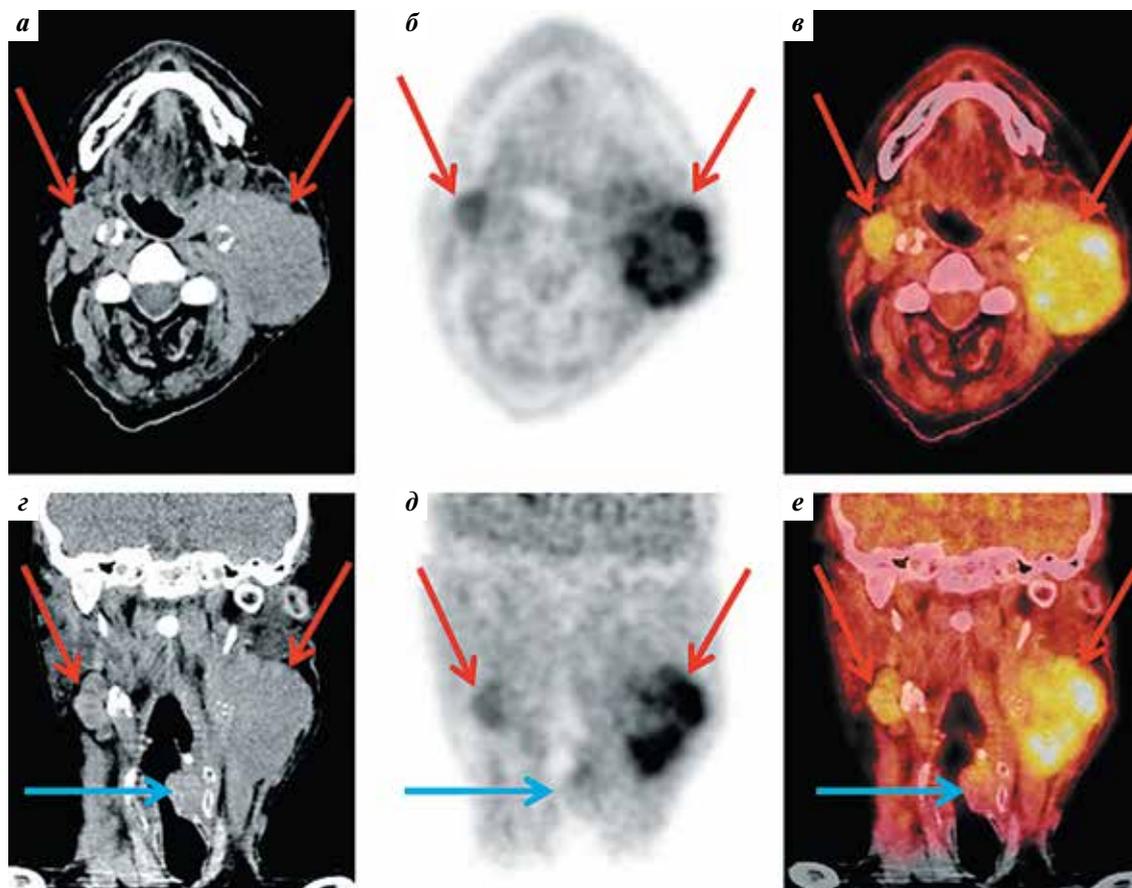


Рис. 4. Плоскоклеточный рак гортаноглотки. Исследование в аксиальной (а–в) и фронтальной (г–е) проекциях: а, г – компьютерная томография; б, д – позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтормизонидазолом (^{18}F -FMISO); в, е – позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -FMISO, совмещенная с компьютерной томографией. Конгломераты лимфатических узлов шеи (красные стрелки) с повышенным накоплением ^{18}F -FMISO, свидетельствующим о гипоксии опухолевой ткани. Образование гортаноглотки слева с низким уровнем накопления ^{18}F -FMISO (синие стрелки) с деформацией просвета

Fig. 4. Hypopharynx squamous cell carcinoma. Axial (a–в) and frontal (г–е) scans: а, г – computed tomography; б, д – positron emission tomography with ^{18}F -fluoromisonidazole (^{18}F -FMISO); в, е – positron emission tomography with ^{18}F -FMISO combined with computed tomography. Cervical lymph node conglomerates (red arrows) with increase uptake of ^{18}F -FMISO, which demonstrated the tumor hypoxia. Hypopharynx tumor on the left with low accumulation of ^{18}F -FMISO (blue arrows) and with the deformation of the lumen

«ранним» (через 2 нед после окончания терапии) изменением уровня накопления ^{18}F -ФДГ в первичной опухоли и пораженных лимфатических узлах и клиническими результатами лечения, в то время как «поздний» метаболический ответ строго коррелировал с безрецидивной и общей выживаемостью [37]. Полученные результаты противоречат выводам M. Hentschel и соавт., которые продемонстрировали, что уменьшение максимального SUV (SUV_{max}) на 50 % и более (на 10 или 20 Гр) в течение временного интервала от начала лучевой терапии до 1–2-й недели лечения можно использовать как критерий раннего прогнозирования исхода у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. В исследовании M. Hentschel и соавт. с участием 37 пациентов через 2 года после окончания лечения общая выживаемость составила 51 %, а безрецидивная – 55 %. Причем 2-летняя общая выживаемость (88 %) и 2-летняя безрецидивная выживаемость (88 %) были выше

у пациентов со снижением SUV_{max} в первичной опухоли на 50 % и более, чем у пациентов со снижением SUV_{max} менее чем на 50 % (общая выживаемость – 38 %; $p = 0,02$; безрецидивная – 40 %; $p = 0,06$). Отмечается значение гликолитически активного объема опухоли – у пациентов с объемом опухоли <10,2 мл общая 2-летняя выживаемость значительно лучше (83 %), чем у пациентов с более крупными образованиями (34 %) [39].

В последние годы были разработаны критерии количественной оценки ответа на лечение при опухолях головы и шеи – критерии Хопкинса [40]. Данная шкала аналогична критериям Девиля, используемым для оценки эффекта терапии при лимфомах [41]. Это также 5-балльная визуальная оценочная шкала отношения уровня накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли к уровню накопления в кровотоке по крупным сосудам и в печени. Оценивают первичную опухоль, правые и левые отделы шеи и выносят общее заключение. Для ранжирования

и анализа используют SUV_{max} , а за референсные значения принимают уровни накопления во внутренней яремной вене и печени. Если очаговое накопление РФП меньше, чем во внутренней яремной вене, его оценивают в 1 балл, что означает полный метаболический ответ. Если очаговое накопление РФП больше, чем во внутренней яремной вене, но меньше, чем в печени, его оценивают в 2 балла, что означает вероятный полный метаболический ответ. Диффузный захват ^{18}F -ФДГ, превышающий накопление во внутренней яремной вене или печени, оценивают в 3 балла и квалифицируют как воспалительные изменения. Очаговое накопление ^{18}F -ФДГ выше, чем в печени, — 4 балла — вероятно, остаточная опухолевая ткань. Интенсивное очаговое накопление, существенно превышающее таковое в печени, — 5 баллов — остаточная опухоль. Прогностическая ценность положительного результата в соответствии с критериями Хопкинса — 71,1 %, прогностическая ценность отрицательного результата — 91,1 % [40].

С.А. Krabbe и соавт. с применением 5-уровневой шкалы продемонстрировали прогностическую ценность положительного результата не более 51 %, отрицательного результата — до 100 %. Другие исследователи для оценки ответа на лечение использовали SUV_{max} , критерии Девилль или их сочетание, при этом прогностическая ценность положительного результата составила 68,7 %, отрицательного результата — 86,4 % [42]. Некоторые ученые проводили количественную оценку посттерапевтических изменений шеи путем сравнения очагового накопления ФДГ в лимфатических узлах с накоплением РФП в прилежащих тканях или печени; прогностическая ценность отрицательного результата превысила 97,1 % [33]. Такие методики, как визуальный контроль, измерение SUV_{max} и оценка с использованием шкалы Ликерта (общий термин для обозначения балльной оценочной шкалы), выявляют наличие или отсутствие ответа на лечение и позволяют прогнозировать регионарный контроль. Шкала Ликерта с различными референсными значениями — это перспективный инструмент для сведения к минимуму числа находок ПЭТ, оцениваемых как сомнительные. Согласованное использование стандартизированных методик и количественной оценки может упростить интерпретацию заключений ПЭТ-КТ врачом-клиницистом и ведение отчетности. В последнее время в визуальную диагностику области головы и шеи была введена система интерпретации и протоколирования, основанная на КТ с контрастным усилением, совмещенной с ПЭТ-КТ, известная как шкала NI-RADS (Neck Imaging Reporting and Data System, система описания и обработки данных исследования области шеи). NI-RADS объединяет результаты ПЭТ-КТ и КТ с контрастным усилением и определяет накопление РФП как низкое/среднее или интенсивное. В соответствии с критериями NI-RADS выделяют 4 категории в зависимости от степени уверен-

ности: категория 1 — признаки рецидива отсутствуют; категория 2 — низкая вероятность рецидива: патологический участок с невысоким уровнем накопления контрастного препарата и/или невысокой интенсивностью захвата РФП, рекомендуется осмотр слизистых оболочек и контрольное исследование в короткие сроки (КТ с контрастным усилением или ПЭТ); категория 3 — высокая вероятность рецидива: отчетливый новый или увеличивающийся очаг поражения с накоплением контрастного препарата и/или очаговым захватом РФП, рекомендуется проведение биопсии; категория 4 — рецидив, прогрессирование, определенное по радиологическим или клиническим признакам. В сравнении с NI-RADS критерии Хопкинса — более подробная шкала Ликерта для ПЭТ-КТ [43].

Контроль после лечения

Несмотря на агрессивную терапию, риск локорегионарных и отдаленных рецидивов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи особенно высок в первые 2 года [44, 45]. При получении морфологических изображений (КТ и МРТ) и клиническом обследовании выявление местного рецидива или остаточной ткани может стать трудной задачей по причине наличия посттерапевтических изменений, которые неотличимы от остаточной ткани или рецидива заболевания, даже при использовании внутривенного контрастирования. Несколько исследований, включавших как пациентов с подозрением на рецидив, так и пациентов без клинических симптомов, продемонстрировали, что ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ превосходит физикальное обследование и традиционные томографические методы в точности выявления локорегионарного рецидива, так же как и отдаленного поражения и метастатических первичных опухолей [46–49]. Пациенты с отрицательными результатами ПЭТ после лечения и с отсутствием некротически измененных лимфатических узлов могут оставаться под наблюдением специалиста без выполнения морфологической верификации остаточной метаболически неактивной опухолевой ткани. Пациентам с положительными результатами ПЭТ рекомендуется проведение биопсии по причине сравнительно большой частоты ложноположительных результатов, обусловленных посттерапевтическими изменениями [13]. Систематический анализ и метаанализ исследований по оценке превосходства ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ-КТ над другими диагностическими методами в оценке ответа и мониторинге состояния пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи продемонстрировали высокую прогностическую ценность отрицательного результата (>94 %) и субоптимальную прогностическую ценность положительного результата (<60 %) как при исследовании области первичной опухоли, так и при исследовании зон регионарного метастазирования [50].

Выбор радиофармацевтического препарата

Как уже было отмечено, ^{18}F -ФДГ — неспецифичный опухолевый маркер, и накопление данного РФП может наблюдаться также в нормальной ткани (это физиологическое, или функциональное накопление) и в области местного воспаления, часто встречающегося в области головы и шеи, особенно после лучевой или химиолучевой терапии. В связи с этим возникает необходимость разработки других РФП для определения наличия опухолевой ткани при ПЭТ; например, с этой целью применяют меченные радиоактивными изотопами аминокислоты. Их отличительная особенность — значительно меньший уровень накопления в очагах воспаления. Данные препараты напрямую или косвенно отображают скорость синтеза белков или обмена аминокислот в клетке и, соответственно, являются более специфичными маркерами жизнеспособных опухолевых клеток: ^{18}F -фтортимидин используется для оценки интенсивности синтеза ДНК (отражает интенсивность пролиферации опухолевых клеток), ^{18}F -фторэтилтирозин (^{18}F -FET) и ^{11}C -метионин (^{11}C -MET) — для оценки интенсивности транспорта и накопления аминокислот и синтеза белков [44].

Тирозин, радиоактивным аналогом которого является ^{18}F -FET, в организме синтезируется из незаменимой аминокислоты фенилаланина. Транспортировка ^{18}F -FET в организме осуществляется посредством белков-переносчиков LAT2 (наиболее интенсивно экспрессируются в клетках опухоли, в том числе плоскоклеточной карциномы области головы и шеи) и не осуществляется белками LAT1 (представлены в воспаленных неопухолевых тканях). ^{18}F -FET (в отличие от ^{11}C -MET, ^{18}F -FLT, ^{18}F -ФДГ) слабо накапливается в макрофагах и гранулоцитах и благодаря этому обладает более высокой специфичностью. ^{18}F -FET можно успешно применять при подозрении на интракраниальное распространение опухоли с учетом того, что нормальное накопление данного РФП в неизменном головном мозге значительно ниже, чем накопление ^{18}F -ФДГ. Кроме того, растет интерес к трейсерам, которые обеспечивают *in vivo* выявление и количественную оценку участков гипоксии в опухоли. Это ^{18}F -фторазомидин-арабинофторанозид (^{18}F -fluoroazomycin arabinofluranoside), ^{18}F -3-[F]-фторо-2-(4-((2-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пропан-1-ол (^{18}F -3-fluoro-2-(4-((2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propan-1-ol, или ^{18}F -HX4) и ^{18}F -FMISO.

Наиболее изученный и распространенный РФП для обнаружения очагов гипоксии в опухоли — ^{18}F -FMISO. Путем пассивной диффузии ^{18}F -FMISO проникает в клетки благодаря его липофильности, затем происходит его восстановление нитроредуктазой до свободных радикалов [51]. В присутствии кислорода этот процесс обратим и позволяет ^{18}F -FMISO диффундировать обратно в экстрацеллюлярное пространство. Напротив,

в условиях гипоксии ^{18}F -FMISO постепенно попадает в клетки. ^{18}F -FMISO медленно накапливается в клетках, испытывающих гипоксию, поэтому отношение уровня накопления в опухоли к уровню накопления в неизменных тканях является низким. Пациенты, у которых опухоли головы и шеи находятся в состоянии гипоксии, имеют более высокий риск местных рецидивов и отдаленных метастазов. Кроме того, опухолевая ткань, испытывающая гипоксию, более устойчива к воздействию радиации и химиотерапии. Следовательно, визуализация очагов гипоксии внутри опухоли позволит изменить дозу облучения этих зон, что увеличит вероятность успешного результата. Наряду с этим ПЭТ-КТ с ^{18}F -FMISO имеет потенциал как метод планирования лучевой терапии и прогнозирования ее результатов.

При назначении таргетной терапии лечащий врач не всегда может спрогнозировать ее эффект у конкретного пациента. В таких случаях можно использовать РФП на основе моноклональных антител. Моноклональные антитела специфичны в отношении ключевых молекулярных мишеней, таких как рецептор эпидермального фактора роста, гиперэкспрессия которых происходит на поверхности опухолевых клеток (в 90 % случаев плоскоклеточного рака головы и шеи). Клиническая ценность моноклональных антител основана на их участии в механизме, который запускает блокирование пролиферации клеток. Одним из таких препаратов является цетуксимаб — моноклональное антитело к рецепторам эпидермального фактора роста и рецепторам тирозинкиназы, играющим важную роль в клеточной пролиферации, репарации ДНК и регуляции ответа на гипоксию. Для ПЭТ используют конъюгат цетуксимаба с p-DFO-Bz-NCS, меченный ^{89}Zr , — ^{89}Zr -DFO-цетуксимаб. Отсутствие накопления данного препарата в опухоли, возможно, позволит выявить резистентные к таргетной терапии опухоли головы и шеи [52, 53].

Заключение

Таким образом, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи обладает более высокой точностью при определении стадии и оценке ответа на лечение в сравнении с клиническим обследованием и традиционными анатомическими изображениями. Сегодня наиболее широкое применение метод получил при планировании лучевой терапии, поскольку он обеспечивает возможность уменьшения объема облучения тканей (клинического объема мишени). Использование ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, особенно после проведения лучевой терапии, ограничено в связи с возможностью получения ложноположительных результатов вследствие постлучевого воспаления тканей. Наряду с ^{18}F -ФДГ возможно применение других РФП, более специфичных для опухолевых клеток, с целью более точного определения истинного объема опухоли на фоне сопутствующих ятрогенных изменений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. 250 с. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertzena, 2018. 250 p. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf. (In Russ.).]
2. PET/CT in head and neck cancer. Ed. by Wai Lup Wong. Springer International Publishing, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-61440-3.
3. MR imaging of the body. Ed. by E.J. Rummeny, P. Reimer, W. Heindel. Stuttgart; New York: Thieme, 2009. 1856 p.
4. Wong W.L., Sonoda L.I., Gharpurhy A. et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of occult primary head and neck cancers – an audit and review of published studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(3):190–5. DOI: 10.1016/j.clon.2011.11.001.
5. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению плоскоклеточного рака головы и шеи. М., 2014. Доступно по: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/36.pdf>. [Alieva S.B., Alymov Yu.V., Kropotov M.A. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Moscow, 2014. Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/36.pdf>. (In Russ.).]
6. Болотина Л.В., Владимировна Л.Ю., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. Злокачественные опухоли 2018; 8(3, прил.):71–82. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-05.pdf>. [Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the head and neck. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2018; 8(3 Suppl):71–82. Available at: <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-05.pdf>. (In Russ.).] DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-71-82.
7. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Version 2.2019 for Head and Neck Cancers. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf.
8. Zhu L., Wang N. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2013;22(3):190–4. DOI: 10.1016/j.suronc.2013.06.002.
9. Schwarz E., Hürlimann S., Soyka J.D. et al. FDG-positive Warthin's tumors in cervical lymph nodes mimicking metastases in tongue cancer staging with PET/CT. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(1):134–5. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.09.019.
10. Noij D.P., Pouwels P.J.W., Ljumanovic R. et al. Predictive value of diffusion-weighted imaging without and with including contrast-enhanced magnetic resonance imaging in image analysis of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Radiol* 2015;84(1):108–16. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.10.015.
11. Kyzas P.A., Evangelou E., Denaxa-Kyza D., Ioannidis J.P. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(10):712–20. DOI: 10.1093/jnci/djn125.
12. Sun R., Tang X., Yang Y., Zhang C. (18)FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;51(4):314–20. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.004.
13. Mak D., Corry J., Lau E. et al. Role of FDG-PET/CT in staging and follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55(5):487–99.
14. Schöder H., Carlson D.L., Kraus D.H. et al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med* 2006;47(5):755–62.
15. Rodrigo J.P., Grilli G., Shah J.P. et al. Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(4):395–403. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.01.003.
16. Haerle S.K., Strobel K., Ahmad N. et al. Contrast-enhanced ¹⁸F-FDG-PET/CT for the assessment of necrotic lymph node metastases. *Head Neck* 2011;33(3):324–9. DOI: 10.1002/hed.21447.
17. Saindane A.M. Pitfalls in the staging of cervical lymph node metastasis. *Neuroimaging Clin N Am* 2013;23(1):147–66. DOI: 10.1016/j.nic.2012.08.011.
18. Xu G.Z., Zhu X.D., Li M.Y. Accuracy of whole-body PET and PET-CT in initial M staging of head and neck cancer: a meta-analysis. *Head Neck* 2011;33(1):87–94. DOI: 10.1002/hed.21400.
19. Griffioen G.H., Louie A.V., de Bree R. et al. Second primary lung cancers following a diagnosis of primary head and neck cancer. *Lung Cancer* 2015;88(1):94–9. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.011.
20. Jain K.S., Sikora A.G., Baxi S.S., Morris L.G. Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer* 2013;119(10):1832–7. DOI: 10.1002/cncr.27988.
21. Rose B.S., Jeong J.H., Nath S.K. et al. Population-based study of competing mortality in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3503–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.7301.
22. Strobel K., Haerle S.K., Stoeckli S.J. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) – detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(6):919–27. DOI: 10.1007/s00259-009-1064-6.
23. Higgins K.A., Hoang J.K., Roach M.C. Analysis of pretreatment FDG-PET SUV parameters in head-and-neck cancer: tumor SUVmean has superior prognostic value. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):548–53. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.050.
24. Xie P., Li M., Zhao H. 18F-FDG PET or PET-CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(7):1085–93. DOI: 10.1007/s00432-010-0972.
25. Schinagel D.A., Span P.N., Oyen W.J., Kaanders J.H. Can FDG PET predict radiation treatment outcome in head and neck cancer? Results of a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(8):1449–58. DOI: 10.1007/s00259-011-1789.
26. Rohde M., Nielsen A.L., Johansen J. Up-front PET/CT changes treatment intent in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(4):613–21. DOI: 10.1007/s00259-017-3873-3.
27. Weber W.A. Assessing tumor response to therapy. *J Nucl Med* 2009;50 Suppl 1:1S–10S. DOI: 10.2967/jnumed.108.057174.
28. Arens A.I., Troost E.G., Schinagel D. et al. FDG-PET/CT in radiation treatment planning of head and neck squamous cell carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55(5):521–8.
29. Wong K.W., Kwong D.L.W., Khong P.L. et al. Delineation of biological tumor volume from positron emission tomography images in nasopharyngeal

- carcinoma. *J Biomed Sci Engineering* 2014;07(11):857–65.
DOI: 10.4236/jbise.2014.711085.
30. Henriques de Figueiredo B.H., Zacharatou C., Galland-Girodet S. et al. Hypoxia imaging with [18F]-FMISO-PET for guided dose escalation with intensity-modulated radiotherapy in head-and-neck cancers. *Strahlentherapie Onkol* 2015;191(3):217–24.
DOI: 10.1007/s00066-014-0752-8.
31. Okamoto S., Shiga T., Yasuda K. et al. High reproducibility of tumor hypoxia evaluated by 18F-fluoromisonidazole PET for head and neck cancer. *J Nucl Med* 2013;54(2):201–7.
DOI: 10.2967/jnumed.112.109330.
32. Ware R.E., Matthews J.P., Hicks R.J. et al. Usefulness of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with a residual structural abnormality after definitive treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004;26(12):1008–17.
DOI: 10.1002/hed.20097.
33. Porceddu S.V., Pryor D.I., Burmeister E. et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck* 2011;33(12):1675–82.
DOI: 10.1002/hed.21655.
34. Yao M., Smith R.B., Hoffman H.T. et al. Clinical significance of postradiotherapy [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in management of head-and-neck cancer – a long-term outcome report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):9–14.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.07.019.
35. Leung A.S., Rath T.J., Hughes M.A. et al. Optimal timing of first posttreatment FDG PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1: E853–8. DOI: 10.1002/hed.24112.
36. Lefebvre J.L., Ang K.K. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations – a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1293–303.
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.047.
37. Castaldi P., Rufini V., Bussu F. et al. Can “early” and “late” 18F-FDG PET-CT be used as prognostic factors for the clinical outcome of patients with locally advanced head and neck cancer treated with radio-chemotherapy? *Radiother Oncol* 2012;103(1):63–8.
DOI: 10.1016/j.radonc.2012.03.001.
38. Farrag A., Ceulemans G., Voordeckers M. et al. Can 18F-FDG-PET response during radiotherapy be used as a predictive factor for the outcome of head and neck cancer patients? *Nucl Med Commun* 2010;31(6):495–501.
DOI: 10.1097/MNM.0b013e3283334e2b.
39. Hentschel M., Appold S., Schreiber A. et al. Early FDG PET at 10 or 20 Gy under chemoradiotherapy is prognostic for locoregional control and overall survival in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(7):1203–11.
DOI: 10.1007/s00259-011-1759-3.
40. Marcus C., Ciarallo A., Tahari A.K. et al. Head and neck PET/CT: therapy response interpretation criteria (Hopkins criteria) – interreader reliability, accuracy, and survival outcomes. *J Nucl Med* 2014;55(9):1411–6.
DOI: 10.2967/jnumed.113.136796.
41. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68.
DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
42. Sjövall J., Bitzén U., Kjellén E. et al. Qualitative interpretation of PET scans using a Likert scale to assess neck node response to radiotherapy in head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(4):609–16.
DOI: 10.1007/s00259-015-3194-3.
43. Aiken A.H., Farley A., Bagnon K.L. et al. Implementation of a novel surveillance template for head and neck cancer: Neck Imaging Reporting and Data System (NI-RADS). *J Am Coll Radiol* 2016;13(6):743–6.
DOI: 10.1016/j.jacr.2015.09.032.
44. Castaldi P., Leccisotti L., Bussu F. et al. Role of (18)F-FDG PET-CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013;33(1):1–8.
45. Mirabile A., Miceli R., Calderone R.G. et al. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2019;41(6):1895–902.
DOI: 10.1002/hed.25636.
46. Isles M.G., McConkey C., Mehanna H.M. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008;33(3):210–22.
DOI: 10.1111/j.1749-4486.2008.01688.
47. Abgral R., Querellou S., Potard G. et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 2009;50(1):24–9.
DOI: 10.2967/jnumed.108.055806.
48. Liu T., Xu W., Yan W.L. et al. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. *Radiother Oncol* 2007;85(3):327–35.
DOI: 10.1016/j.radonc.2007.11.002.
49. Krabbe C.A., Pruijm J., Dijkstra P.U. et al. 18F-FDG PET as a routine posttreatment surveillance tool in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *J Nucl Med* 2009;50(12):1940–7.
DOI: 10.2967/jnumed.109.065300.
50. Gupta T., Master Z., Kannan S. et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(11):2083–95.
DOI: 10.1007/s00259-011-1893.
51. Chen Y.J., Rath T., Mohan S. PET-computed tomography in head and neck cancer: current evidence and future directions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018;26(1):37–49.
DOI: 10.1016/j.mric.2017.08.003.
52. Benedetto R., Massicano A.V.F., Crenshaw B.K. et al. ⁸⁹Zr-DFO-cetuximab as a molecular imaging agent to identify cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2019;34(5):288–96.
DOI: 10.1089/cbr.2018.2616.
53. Even A.J., Hamming-Vrieze O., van Elmpt W. et al. Quantitative assessment of Zirconium-89 labeled cetuximab using PET/CT imaging in patients with advanced head and neck cancer: a therapeutic approach. *Oncotarget* 2017;8(3):3870–80.
DOI: 10.18632/oncotarget.13910.

Вклад авторов

О.Д. Рыжова, А.И. Михайлов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.Б. Долгушин: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи;
Е.Л. Дронова, Д.И. Невзоров: обзор публикаций по теме статьи;
А.М. Мудунов, С.Б. Алиева: научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

O.D. Ryzhova, A.I. Mikhaylov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
M.B. Dolgushin: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article;
E.L. Dronova, D.I. Nevzorov: reviewing of publications of the article's theme;
A.M. Mudunov, S.B. Alieva: scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.Д. Рыжова/O.D. Ryzhova: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0081>
М.Б. Долгушин/M.B. Dolgushin: <https://orcid.org/0000-0003-3930-5998>
А.И. Михайлов/A.I. Mikhaylov: <https://orcid.org/0000-0001-7460-3267>
Е.Л. Дронова/E.L. Dronova: <https://orcid.org/0000-0002-8404-0311>
Д.И. Невзоров/D.I. Nevzorov: <https://orcid.org/0000-0003-2969-0191>
А.М. Мудунов/A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0003-1255-5700>
С.Б. Алиева/S.B. Alieva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 27.08.2019. **Принята к публикации:** 16.09.2019.

Article submitted: 27.08.2019. **Accepted for publication:** 16.09.2019.